



HAL
open science

Remédiation olfactive connectée : impact sur la cognition et le bien-être

Erwan Moussy

► **To cite this version:**

Erwan Moussy. Remédiation olfactive connectée : impact sur la cognition et le bien-être. Neurosciences. Université Claude Bernard - Lyon I, 2024. Français. NNT : 2024LYO10341 . tel-04959133

HAL Id: tel-04959133

<https://theses.hal.science/tel-04959133v1>

Submitted on 20 Feb 2025

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.

**THESE de DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

**Ecole Doctorale N° 476
Neurosciences et Cognition**

Discipline : Neurosciences

Soutenue publiquement le 09/12/2024, par :
Erwan Moussy

Entraînement olfactif connecté : impact sur le bien-être et la cognition

Devant le jury composé de :

Denis Pierron	Chargé de recherche	CNRS	Président, rapporteur
Hélène Amieva	Professeure des universités	Université de Bordeaux	Rapportrice
Catherine Dacremont	Professeure des universités	CSGA Dijon	Examinatrice
Corine Amat	Maitresse de conférences	Université Lyon 1	Examinatrice
Moustafa Bensafi	Directeur de recherche	CNRS	Co-directeur de thèse
Marion Richard	Maitresse de conférences	Université Lyon 1	Directrice de thèse
Camille Ferdenzi	Chargée de recherche	CNRS	Invitée, co-encadrante de thèse

Remerciements

Avant tout, j'aimerais remercier les membres du jury qui ont accepté d'évaluer mon travail de thèse. Merci au Dr Denis Pierron et Hélène Amieva de s'être rendus disponibles pour être rapporteurs de ma thèse. Merci également au Dr Catherine Dacremont et au Pr Corine Amat d'avoir consenti à être examinateurs de mon travail.

Je remercie nos collaborateurs cliniques (Dr Maxime Fieux, Dr Frédéric Faure, Dr Guillaume Buiret, Luna Denoix et Samar Idriss) pour tout leur travail sur l'entraînement olfactif chez les patients post-COVID-19 ainsi que leur adressage de patients. Merci notamment à Maxime Fieux pour son investissement dans le projet et sa contribution à la rédaction d'article.

Je remercie nos collaborateurs de l'Institut Lyfe (Agnès Giboreau, Jérémy Vieira et Estelle Petit) sans qui l'aspect alimentaire du projet n'aurait pas été envisageable. Merci à Agnès Giboreau pour son invitation à Altered Taste 2024. Merci à Jérémy Vieira pour avoir réagi efficacement à tous les soucis organisationnels qui ont été rencontrés.

Je remercie l'association anosmie.org pour avoir diffusé nos différentes annonces de recrutement. Par ailleurs, je leur témoigne toute mon admiration et mon soutien pour leur action, qui me rappelle l'importance d'un tel travail.

Je remercie l'intégralité de l'équipe NEUROPOP qui m'a accueillie durant plus de trois ans. Merci à Marc Thevenet pour son travail sur l'analyse physiologique. Merci à Arnaud Fournel pour tout son travail sur l'aspect technologique du projet et avec qui c'était toujours un plaisir de travailler malgré les contraintes temporelles. Merci à Christelle Daudé pour toute sa contribution aux diverses études, que ce soit dans le relais avec nos collaborateurs cliniques, le recrutement ou encore la fabrication des tests olfactifs.

J'aimerais finir par remercier les personnes qui m'ont encadré pour ce travail et qui m'ont donné l'opportunité de travailler sur un sujet aussi riche et stimulant. Merci à Camille Ferdenzi pour son soutien, sa disponibilité et plus globalement sa gentillesse. Merci à Moustafa Bensafi pour toute son expérience, ses conseils avisés et les différentes opportunités qu'il m'a proposées. Enfin, merci à Marion Richard pour cet encadrement tout au long de ces trois ans. Merci Marion pour tes qualités pédagogiques, ta patience et plus largement ta bienveillance qui m'ont permis de réaliser sereinement ce travail jusqu'à la fin. Merci aussi pour ton souci du détail et ta rigueur scientifique qui influenceront sans aucun doute ma manière de penser et d'aborder les problèmes dans le reste de ma carrière.

Ce travail a été soutenu par le CNRS, l'Inserm, l'Université Lyon 1, l'Université de Lyon (Pulsalys, Tech-4-inclusion ; projet LION) et la Région Auvergne-Rhône-Alpes (Pack Ambition Recherche 2021 (numéro de subvention 21 019027 01, projet ORION).

Table des matières

Remerciements	3
Résumé en français	9
Résumé en anglais	11
Abréviations	12
Préambule	13
Introduction	15
1. Les troubles de l'odorat : prévalence et conséquences	15
1.1. Définitions	15
1.2. Prévalence	15
1.3. Impacts sur la qualité de vie	16
1.3.1. Sécurité physique	16
1.3.2. Comportement alimentaire.....	17
1.3.3. Interactions sociales et activités professionnelles	19
1.3.4. Santé mentale	20
1.3.5. Cas particulier des sujets âgés.....	21
2. Les causes des troubles de l'odorat	23
2.1. Organisation anatomo-fonctionnelle du système olfactif	23
2.1.1. De l'odorant vers le récepteur	23
2.1.1.1. Les voies ortho & rétronasales	23
2.1.1.2. La cavité nasale	25
2.1.1.3. L'épithélium olfactif.....	25
2.1.2. Le bulbe olfactif.....	28
2.1.2.1. Organisation	28
2.1.2.2. Une structure plastique.....	29
2.1.3. Les structures olfactives centrales	30
2.2. Altérations anatomiques et fonctionnelles du système olfactif	31
2.2.1. Principales étiologies de la dysosmie de conduction	31
2.2.2. Environnement chimique et médicaments.....	31
2.2.3. Rhino-sinusites chroniques	33
2.2.4. Traumatismes crâniens et faciaux	33
2.2.5. Dysosmie congénitale	34
2.2.6. Dysosmies associées aux pathologies neurodégénératives	34
2.2.7. Infections dont l'infection virale responsable du COVID-19	35
2.2.7.1. Généralités sur les troubles olfactifs post-infectieux	35
2.2.7.2. Caractéristiques des troubles de l'odorat induits par l'infection au SARS-COV2	35
2.2.7.3. Mécanismes des troubles de l'odorat dans l'infection au SARS-COV2.....	36
2.2.8. Vieillesse sensorielle normale	39
2.2.8.1. Effets du vieillissement normal sur les performances olfactives	39
2.2.8.2. Mécanismes du déclin olfactif dans le vieillissement normal.....	41
2.2.9. Troubles olfactifs idiopathiques	43
3. Un besoin d'améliorer les outils diagnostiques et les stratégies de remédiation olfactive	44
3.1. Diagnostiquer les troubles olfactifs	44
3.1.1. Examen clinique.....	45
3.1.2. L'évaluation psychophysique par les tests "gold-standard" et leurs limites.....	45
3.2. Remédier aux troubles olfactifs	48
3.2.1. Traitements chirurgicaux et pharmacologiques	48
3.2.2. Approche rééducative par l'entraînement olfactif.....	50
3.2.2.1. Paradigme.....	50

3.2.2.2. Preuves d'efficacité	51
3.2.2.3. Mécanismes d'action supposés	52
3.2.3. L'entraînement olfactif, une stratégie qui reste à être optimiser	55
4. Explorer les bénéfices de l'entraînement olfactif hors de la sphère olfactive chez les sujets âgés	57
4.1. Le vieillissement cognitif normal.....	58
4.2. Le vieillissement et la réserve cognitive	59
4.2.1. Modèle de réserve cognitive	59
4.2.2. Stratégies de promotion du bien-vieillir	61
4.3. Théorie noradrénergique de la réserve cognitive	62
4.3.1. Le système noradrénergique et le <i>Locus Coeruleus</i>	62
4.3.1.1. Anatomie	62
4.3.1.2. Fonctions	63
4.3.1.2. La pupillométrie comme indice de l'activité du système noradrénergique	65
4.3.2 Construire et préserver la réserve cognitive par la stimulation du système noradrénergique.....	67
4.3.2.1. Vieillissement et intégrité du <i>Locus Coeruleus</i>	67
4.3.2.2. Utiliser les odeurs pour stimuler le <i>Locus Coeruleus</i> et la libération de noradrénaline afin de promouvoir le bien-vieillir	69
<i>Problématique, questions de recherche, objectifs et hypothèses de travail.....</i>	72
Question de recherche 1 : Comment améliorer la prise en charge des troubles olfactifs ?	72
Objectif 1 : Développer une nouvelle génération d'outils diagnostiques connectés.....	73
Objectif 2 : Optimiser les protocoles d'entraînement olfactif pour la remédiation des troubles olfactifs	73
Question de recherche 2 : La stimulation olfactive est-elle une stratégie efficace de promotion du bien-vieillir ?	74
Objectif 3 : Identifier et caractériser les possibles bénéfices hors de la sphère olfactive d'un entraînement olfactif basé sur le renouvellement des odeurs	74
Objectif 4 : Explorer les mécanismes sous-jacents aux bénéfices olfactifs et cognitifs de l'entraînement olfactif.....	74
<i>Résultats.....</i>	77
Article 1 - Résumé en français	77
Losing olfaction in COVID-19: Screening, training and effects on quality of life.....	79
Article 2 - Résumé en français	95
A quick and connected test to screen loss of smell.....	97
Article 3 - Résumé en français	113
Effect of olfactory training in aged individuals with and without loss of smell: from molecular mechanisms to effects on olfaction, cognition and well-being	115
<i>Discussion et perspectives</i>	173
1. Les caractéristiques d'un bon test de screening.....	173
1.1. Facilité d'accès, d'administration et d'utilisation.....	174
1.2. Fiabilité	175
1.3. Validité	176
1.4. Caractéristiques techniques du test et évolutions envisageables	177
1.4.1. Le nombre de cartes	177
1.4.2. Les mesures olfactives	177
1.4.3. L'évaluation des performances de classification.....	178
2. L'optimisation de l'entraînement olfactif.....	179
2.1. Les moyens d'améliorer la récupération olfactive.....	179
2.1.1. Le taux journalier d'exposition aux stimuli odorants	179
2.1.2. Le renouvellement des stimuli odorants	180

2.2. Évaluer les bénéfices olfactifs de l'entraînement olfactif.....	181
2.3. Bénéfices de la technologie connecté	182
2.4. Promouvoir l'accessibilité de l'entraînement olfactif.....	183
3. L'altération de la qualité de vie chez les dysosmiques et les bénéfices d'un entraînement olfactif	184
3.1. Le bien-être et la qualité de vie.....	184
3.2. Le comportement alimentaire	185
4. La stimulation olfactive afin de préserver la cognition chez le sujet âgé.....	187
5. L'implication du système noradrénergique dans les bénéfices de l'entraînement olfactif .	189
Conclusion	191
<i>Références</i>.....	<i>193</i>
<i>Annexe</i>	<i>219</i>

Résumé en français

L'odorat remplit des fonctions fondamentales dans le quotidien à travers son implication dans la détection de dangers, la prise alimentaire et les relations sociales. Par conséquent, la perte partielle (hyposmie) ou totale (anosmie) d'odorat a un impact significatif sur les conditions de vie, en affectant la santé physique et mentale des personnes touchées. Un nombre important de personnes sont concernées par les troubles de l'odorat, nombre qui est amené à croître dans le contexte post-crise sanitaire du COVID-19 et en raison du phénomène de vieillissement des populations. Malgré leurs importantes prévalences et conséquences, les troubles de l'odorat sont mal pris en charge à cause d'un double manque d'accès au diagnostic et de traitements efficaces. Parmi les stratégies de remédiation olfactive, l'entraînement olfactif a émergé comme une piste prometteuse mais il reste à être optimisé car son efficacité apparaît variable selon les études. L'entraînement olfactif pourrait également présenter des bénéfices plus larges sur le fonctionnement cérébral, qui sont actuellement peu explorés.

Ce travail de thèse propose de nouvelles stratégies de diagnostic et de remédiation innovantes pour améliorer la prise en charge des troubles de l'odorat. Il explore également l'intérêt de l'entraînement olfactif en tant que stratégie de promotion globale du bien-vieillir au niveau cérébral.

Nous avons développé une nouvelle génération de tests olfactifs connectés, permettant une évaluation rapide et facile des capacités olfactives, plus compatible avec une utilisation en routine clinique que les tests psychophysiques existants. Basé sur un score d'identification et d'évaluation de l'intensité de 8 odeurs, ce test permet de repérer les personnes souffrant d'anosmie de diverses origines.

Afin d'améliorer l'efficacité de l'entraînement olfactif, nous avons développé un protocole assisté par une plateforme numérique, permettant d'améliorer le suivi de l'entraînement et l'adhérence du patient. Nous avons également testé l'hypothèse que l'augmentation de la fréquence d'exposition aux odeurs ou le renouvellement des odeurs durant l'entraînement olfactif permet d'améliorer la récupération olfactive. Chez des patients post-COVID-19 présentant des déficits olfactifs persistants, un entraînement olfactif de 3 mois permet une amélioration de la perception olfactive ainsi que de la qualité de vie (notamment du plaisir alimentaire). Toutefois, l'augmentation du nombre d'odeurs senties quotidiennement ne semble pas améliorer l'efficacité de cet entraînement olfactif. Un entraînement basé sur l'utilisation de produits odorants du domicile se révèle également efficace mais nécessite une vigilance particulière vis à vis de l'adhérence du patient. Nous avons ensuite testé l'hypothèse d'un effet du renouvellement des odeurs durant l'entraînement olfactif, chez des participants âgés avec ou sans troubles de l'odorat. Les résultats suggèrent une meilleure récupération olfactive des participants dysosmiques ayant suivi cet entraînement pendant 4 mois, comparés à ceux ayant suivi à un entraînement avec une seule et même odeur.

Enfin, nous avons évalué les potentiels bénéfiques de l'entraînement olfactif avec renouvellement des odeurs sur la cognition des participants âgés, ainsi que sur le bien-être, la qualité de vie et l'appréciation alimentaire. Nos résultats ne montrent pas d'amélioration significative de la cognition, mais un bénéfice sur les symptômes dépressifs des participants âgés, avec ou sans troubles de l'odorat. En outre, nous avons testé l'hypothèse mécanistique de

l'implication du système noradrénergique au cours de l'entraînement olfactif, mais les résultats n'ont pas été concluants : l'activité pupillaire, sous contrôle autonome et - entre autres - noradrénergique, ne montre pas de modification suite à l'entraînement olfactif, suggérant que ce système ne contribue pas aux mécanismes sous-tendant les bénéfices de l'entraînement.

En résumé, l'ensemble de ces travaux apporte un éclairage nouveau sur la perte olfactive, son diagnostic et sa récupération, tant sur le plan méthodologique que scientifique. Il suggère également que l'utilisation des odeurs pour favoriser le vieillissement cérébral reste à approfondir.

Résumé en anglais

The sense of smell fulfills fundamental functions in everyday life, through its involvement in danger detection, food intake and social relations. Consequently, partial (hyposmia) or total (anosmia) loss of smell has a significant impact on living conditions, affecting the physical and mental health of those affected. A significant number of people are affected by smell disorders, a number that is set to grow in the post COVID-19 health crisis context and due to the phenomenon of ageing populations. Despite their significant prevalence and consequences, olfactory disorders are poorly managed, lacking access to diagnosis and effective treatment. Among olfactory remediation strategies, olfactory training has emerged as a promising approach but remains to be optimized as its efficacy appears to vary from study to study. Olfactory training could also have wider benefits on brain function, which are currently little explored.

This thesis proposes new and innovative diagnostic and remediation strategies to improve the management of olfactory disorders. It also explores the interest of olfactory training as a strategy to promote cerebral well-ageing.

We developed a new generation of connected olfactory tests, enabling rapid and easy assessment of olfactory capacities, more compatible with routine clinical use than existing psychophysical tests. Based on an identification and perceived intensity score of 8 odors, this test can reliably identify people suffering from anosmia of various origins.

In order to improve the effectiveness of olfactory training, we developed a protocol supported by a digital platform, enabling improved training follow-up and patient adherence. We also tested whether increasing the frequency of odor exposure or renewing odors during olfactory training would improve olfactory recovery. In post-COVID-19 patients with persistent olfactory deficits, 3 months of olfactory training led to an improvement in olfactory perception and quality of life (including food enjoyment). However, increasing the number of odors smelled daily does not seem to improve the effectiveness of olfactory training. A training based on the use of scented products from home also proved effective but required particular vigilance with regard to patient adherence. We then tested the interest of olfactory training with odor renewal, in elderly participants with or without olfactory disorders. The results suggest better olfactory recovery in dysosmic participants who underwent this training for 4 months, compared with those who underwent training with a single odor.

Finally, we assessed the potential benefits of olfactory training with odor renewal on the cognition of elderly participants, as well as on well-being, quality of life and food appreciation. Our results show no significant improvement in cognition, but a benefit on depressive symptoms in elderly participants, with or without smell disorders. Analysis of noradrenergic system activity showed no change following olfactory training, suggesting that it does not contribute to the mechanisms underlying the benefits of training.

Taken together, this work opens up new perspectives for the diagnosis and remediation of olfactory deficits. It also suggests that the use of odors to promote better brain aging remains to be further explored.

Abréviations

ACS : Amélioration Clinique Significative

COVID : COronaVirus Disease

EEG : ÉlectroEncéphaloGraphie

ETOC : European Test of Olfactory Capabilities

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

SARS-COV : Severe Acute Respiratory Syndrome COronaVirus

Préambule

L'odorat, à l'image des autres modalités sensorielles, nous permet de capter efficacement des informations de notre environnement, en l'occurrence, les molécules odorantes qui le composent. Mais à la question de quel sens préféreriez-vous perdre s'il fallait en perdre un, l'olfaction est bien plus souvent citée que les modalités visuelle et auditive (Herz and Bajec, 2022). Bien que cette étude ait été réalisée après la crise sanitaire liée au COVID-19, l'odorat est encore considéré par certains comme négligeable. Historiquement, l'olfaction chez l'humain a souvent été réduite à une fonction délaissée et résiduelle, comparée à celle d'autres mammifères bien plus performants. Pourtant, contrairement aux idées reçues, nous serions tout de même capables de détecter un très grand nombre de molécules odorantes, estimé à plusieurs milliards (Bushdid et al., 2014) et de discerner des odeurs à des concentrations très réduites (Cain et al., 2007; Sarrafchi et al., 2013).

Si l'odorat pâtit de la comparaison avec les autres modalités sensorielles, c'est en partie car les stimuli visuels et les sons sont majoritairement associés à une perception consciente du fait de leur dynamique de perception nette et immédiate, alors que les odeurs et leur perception sont plus diffuses. Cette caractéristique lui permet toutefois de remplir des fonctions autrement impossibles pour les autres modalités sensorielles. L'audition et la vision sont évanescentes par nature les rendant vulnérables à la temporalité. L'olfaction nous permet de percevoir l'odeur d'une source malgré la distance, les obstacles, et même sa présence. En ce sens, on peut dire que l'olfaction transcende l'espace et le temps. Ainsi, l'odorat possède des caractéristiques qui lui sont propres et est à considérer comme tel, c'est-à-dire un sens complémentaire aux autres modalités.

Cette capacité à capter des informations n'est toutefois utile que si ces dernières sont utilisées pour participer à un comportement bénéfique. Dans le cas de l'olfaction, on peut résumer sommairement ce comportement par des réponses d'attraction et d'évitement vis-à-vis de notre environnement. Afin de réaliser cette modulation de notre comportement, les odeurs ont la capacité de provoquer divers états affectifs (ex : attirance, plaisir, dégoût...) que l'on peut regrouper en deux grandes catégories intuitives : « J'aime », « Je n'aime pas ». Ces réponses émotionnelles plus ou moins prononcées représentent le moteur de notre comportement, nous permettant de nous orienter vers telle ou telle source en fonction de nos besoins et préférences. Parmi les nombreux domaines concernés, on peut citer le comportement alimentaire, dans lequel l'olfaction joue un rôle prépondérant nous permettant d'adapter nos choix mais aussi d'apprécier et de partager un repas avec nos pairs. Toutefois, l'olfaction y est également mésestimée puisque par abus de langage, nous avons tendance à attribuer l'appréciation alimentaire que l'on qualifie communément de « goût » à la gustation seulement et réduire la part de l'olfaction. Ainsi, même dans notre mode de vie moderne, les odeurs sont omniprésentes dans notre environnement, où elles constituent une source importante de plaisir et de lien social, contribuant à notre santé mentale et physique et plus largement à notre bien-être.

En raison de cette place de l'odorat dans l'inconscient collectif et malgré ses nombreuses fonctions, les conséquences de sa perte sont mésestimées, et cette perte est d'ailleurs bien plus commune que l'on pourrait le penser. Si la capacité à sentir est souvent considérée comme allant de soi, c'est malheureusement par son absence qu'émergent ses véritables fonctions. Au vu de

son rôle primordial dans nos conditions de vie, la perte de l'odorat soulève donc des enjeux cliniques et sociétaux auxquels il est nécessaire de répondre par une prise en charge adaptée des personnes concernées. Cette prise en charge passe par le dépistage des troubles olfactifs pour lequel l'utilisation d'outils adaptés est essentielle, mais aussi et surtout par la proposition de traitements afin d'aider les patients à récupérer leur sens de l'odorat et *in fine* d'améliorer leur qualité de vie. Parmi ces traitements, l'entraînement olfactif a émergé comme une stratégie prometteuse, mais les mécanismes sous-jacents à la récupération olfactive qu'il permet restent méconnus. La question des potentiels effets plus larges sur le fonctionnement cérébral de l'entraînement olfactif reste également ouverte.

Dans ce travail de thèse, les troubles de l'odorat occupent une place centrale. En introduction, nous nous pencherons d'abord sur leur prévalence dans la population et leurs conséquences dans la vie quotidienne avant de détailler les diverses origines de ces troubles. Grâce à la description du parcours de soins des troubles de l'odorat, nous verrons pourquoi il est actuellement nécessaire d'améliorer leur prise en charge en termes de diagnostic et de remédiation. Enfin, parmi les stratégies de remédiation, nous nous attarderons sur un paradigme en particulier, celui de l'entraînement olfactif dont nous explorerons les mécanismes moléculaires et perceptifs, et analyserons ses potentiels bénéfices hors de la sphère olfactive.

Ce travail s'inscrit dans un projet collaboratif ORION (Olfaction numérique : du diagnostic à la RemédiatION), financé par la région Auvergne Rhône-Alpes (AAP Pack Ambition Recherche 2021) et regroupant plusieurs acteurs :

- des **médecins ORLs** (Dr Maxime Fieux, Dr Frédéric Faure et Dr Guillaume Buirot) exerçant dans divers hôpitaux et ayant joué un rôle clé dans le recrutement de patients dysosmiques.
- une entreprise technologique : **EURACLI** (Phillipe Gagnaire et Franck Gaudin), apportant la technologie nécessaire à la fabrication de supports odorants spécifiques (cartes olfactives).
- un centre de recherche en sciences de l'alimentation : **Institut Lyfe** (Agnès Giboreau, Jérémy Vieira et Estelle Petit) dont la collaboration a permis la mise en place et la réalisation d'une évaluation du comportement alimentaire.
- l'équipe de recherche Neuropop au sein du **Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon** (Camille Ferdenzi, Moustafa Bensafi, Marion Richard, Christelle Daudé, Marc Thevenet et Erwan Moussy), où la partie théorique a été développée et au sein de laquelle la majeure partie des expérimentations a eu lieu.

Introduction

1. Les troubles de l'odorat : prévalence et conséquences

Les troubles de l'odorat concernent un nombre important et sous-estimé de personnes, pour lesquelles les conditions de vie sont altérées dans de nombreux domaines de la vie quotidienne.

1.1. Définitions

Les troubles de l'odorat, aussi appelés « dysosmie » (dérivé du grec ancien « dys- » qui signifie “mauvais”, “osme” qui signifie “odeur” et “-ie” pour pathologie) concernent toutes les modifications de la perception olfactive. Par opposition, la normosmie correspond à la perception olfactive non altérée. En reprenant la classification proposée par Hernandez et al., 2023, le spectre de la dysosmie est large mais peut être divisé en deux grandes catégories. On qualifie d'une part des atteintes quantitatives qui sont associées à une altération du niveau d'intensité perçue des odeurs. La perte de l'odorat quasi complète est appelée *anosmie*. On appelle *hyposmie* la perte partielle de l'odorat, cette dernière ayant différents niveaux d'altération allant de faible, modéré à fort. Ces niveaux de baisse de la détection olfactive sont à contraster avec l'*hyperosmie*, bien plus rare, qui correspond à une sensibilité accrue aux odeurs. D'autre part, on qualifie d'atteintes qualitatives tout changement de la qualité perçue des odeurs. Ces atteintes comprennent la *parosmie* (distorsion de la perception, ex : sentir une odeur d'égout à la place d'une odeur de café) et la *phantosmie* (perception en l'absence de stimulus olfactif, aussi appelée hallucination olfactive).

Les troubles de l'odorat sont donc associées à des atteintes variées du système olfactif, susceptibles de concerner de nombreuses personnes.

1.2. Prévalence

On estime la prévalence de la dysosmie quantitative à environ 17% en France (Manesse et al., 2021) et entre 15 et 20 % en Europe et aux États-Unis (Brämerson et al., 2004; Mullol et al., 2012). Cette prévalence déjà loin d'être négligeable est probablement sous-estimée puisqu'issue d'études réalisées avant la crise sanitaire du COVID-19. En effet, l'infection au SARS-COV2 s'est accompagnée de nombreux cas de dysosmie, dont un pourcentage élevé de dysosmies persistant au-delà de 6 mois (e.g. Parma et al., 2020). Utilisant des méthodes variées (dossiers médicaux, questionnaires...), une méta-analyse regroupant 3563 patients atteints du COVID-19 a permis d'estimer la prévalence des troubles de l'odorat auto-déclarés à environ 50% (Borsetto et al., 2020). Ces troubles auto-déclarés se sont révélés être un fort prédicteur de la maladie COVID-19 ouvrant la voie à des moyens de suivi de la pandémie en temps réel (Haehner et al., 2020; Iravani et al., 2020; Menni et al., 2020; Pierron et al., 2020). En automne 2021, l'apparition du nouveau variant préoccupant Omicron semble avoir occasionné une réduction de l'occurrence des troubles de l'odorat dont la prévalence auto-déclarée dans la

population européenne est alors estimée à 12% (von Bartheld and Wang, 2023). Toutefois la prévalence générale des troubles olfactifs suite à l'infection au SARS-COV2 reste estimée à 33% (Boscolo-Rizzo et al., 2022). Lorsque ces patients COVID-19 sont testés objectivement (c'est-à-dire avec des tests psychophysiques), la prévalence des troubles de l'odorat est encore plus élevée : une revue systématique et méta-analyse combinant 34 études pour un total de 19 746 patients, estime cette prévalence de à 77% quand l'odorat est évalué avec un test psychophysique, comparée à 45% pour la prévalence auto-déclarée (Hannum et al., 2020). Si la récupération spontanée sur environ 16 jours à 1 mois permet généralement de récupérer l'odorat selon l'auto-évaluation faite par les patients (Ferdenzi et al., 2021), cette récupération n'est pas toujours suffisante. Des revues systématiques et méta-analyses suggèrent que 24-30% des patients présentent toujours des troubles de l'odorat 6 mois après l'infection (Lechien et al., 2022; Hu et al., 2023). En 2024, le total cumulé d'infections au SARS-COV2 a atteint les 700 millions (WHO COVID-19, 2024), ce qui représente environ 175-200 millions de personnes potentiellement concernées par des troubles de l'odorat persistants au-delà de 6 mois. Ces données suggèrent également que la prévalence (15-20%) dans la population générale citée plus haut serait sous-évaluée et amenée à augmenter dans le contexte post-crise sanitaire.

Certaines populations comme les sujets âgés sont aussi plus particulièrement concernées par les troubles de l'odorat. En effet, la prévalence augmente jusqu'à 30% chez les plus de 60 ans et peut atteindre 60% chez les plus de 80 ans (Murphy et al., 2002; Doty and Kamath, 2014; Joussain et al., 2016; Manesse et al., 2021). Cette forte prévalence chez le sujet âgé devient d'autant plus préoccupante à la lumière du vieillissement global des populations. L'espérance de vie moyenne a considérablement augmenté au cours des dernières décennies (pour 46 ans en 1950, celle-ci est montée à 73 ans en 2023) et devrait continuer à progresser pour atteindre 77 ans en 2054. Selon les dernières estimations de l'OMS, la population de personnes âgées de 65 ans et plus, continuerait à augmenter et atteindrait 2,2 milliards en fin 2070, dépassant ainsi le nombre d'enfants de moins de 18 ans (United Nations, 2023). Par conséquent, la prévalence des troubles de l'odorat augmentera inévitablement avec le vieillissement des populations, nécessitant une prise en charge accrue.

Ainsi, un nombre important de personnes sont concernées par les troubles de l'odorat, nombre actuellement sous-estimé et amené à croître.

1.3. Impacts sur la qualité de vie

Les troubles de l'odorat ne sont pas sans conséquences sur la qualité de vie. Étant donné les rôles fondamentaux d'attraction et de répulsion exercés par les odeurs, la perte de l'odorat est associée à des impacts sur la vie quotidienne, tels que la sécurité physique, le comportement alimentaire et les interactions sociales, que nous allons explorer plus en détails. Une étude multicentrique regroupant 760 participants d'âge et d'étiologies variés, a ainsi montré que la qualité de vie (évaluée par un questionnaire olfaction-orienté) était négativement corrélée au degré des troubles olfactifs (Zou et al., 2021).

1.3.1. Sécurité physique

La perte de l'odorat nous prive de la capacité à percevoir une part essentielle des informations de notre environnement. Dans certaines situations, les odeurs sont porteuses de

signaux de menace et de danger, indispensables pour réagir efficacement à une situation. Par exemple, l'odeur de brûlé peut signaler un début d'incendie, tandis que l'odeur de gaz peut indiquer une fuite potentielle. Cette fonction préventive de l'odorat se retrouve également dans le domaine alimentaire, où les odeurs nous permettent d'éviter des aliments impropres à la consommation car périmés ou contaminés. Une étude menée auprès de patients dysosmiques dont les consultations s'étalent sur 15 ans au Japon et aux Etats-Unis montre que plus de la moitié de ceux déclarant avoir des troubles de l'odorat (345 personnes) rapportent des difficultés à détecter les fumées, les gaz et les aliments avariés (Miwa et al., 2001). Par ailleurs, l'incidence auto-déclarée d'événements domestiques dangereux est trois fois plus élevée chez les anosmiques par comparaison aux normosmiques. Environ 40% des anosmiques rapportent au moins une situation dangereuse associée à l'olfaction, contre moins de 20% pour les normosmiques. Cette relation selon le degré de déficit se retrouve également au sein des troubles de l'odorat, puisque l'incidence des événements dangereux augmente avec le degré d'hyposmie, jusqu'à deux fois plus élevée pour les hyposmies sévères (Pence et al., 2014). Une autre étude montre de manière similaire que 37% (sur 340) des patients dysosmiques d'âge et d'atteintes olfactives variés (légère hyposmie à anosmie), déclarent avoir été exposés à au moins un événement ou situation dangereux comparés à 19% (sur 105) pour les normosmiques (Santos et al., 2004). De la même manière, cette prévalence semble augmenter avec la sévérité de l'atteinte olfactive (hyposmie légère, 24,2% ; hyposmie modérée, 32,8% ; hyposmie sévère, 34,1%) (Santos et al., 2004). Certaines conséquences de ces troubles peuvent être atténuées par des mesures préventives, comme l'achat de détecteurs de fumées et de gaz souvent rapporté par les patients (Croy et al., 2014). Dans cette même idée, le soutien social, tel que le recours à l'odorat fonctionnel des proches (ex : laisser un proche goûter de la nourriture suspecte, laisser un proche s'occuper de la gazinière, etc...) semble être une stratégie commune puisque rapportée par environ 58-67% de patients (Blomqvist et al., 2004; Nordin et al., 2011).

Toutefois, les odeurs de notre environnement ne sont pas seulement impliquées dans des comportements d'alerte et d'évitement, mais aussi des comportements d'attraction, qui sont également altérés chez les patients dysosmiques.

1.3.2. Comportement alimentaire

Certaines odeurs de notre environnement sont porteuses d'importante valeur hédonique, c'est-à-dire la capacité à susciter la sensation et/ou la recherche de plaisir. Ceci est particulièrement vrai pour les odeurs alimentaires qui occupent une part conséquente du plaisir tiré de l'alimentation. Cette source de plaisir, qui se manifeste par une attraction comportementale, nous permet d'adapter nos choix en fonction de nos besoins physiologiques et de nos préférences. Ce comportement d'attraction dirigé par les odeurs est particulièrement mis en jeu dans la régulation de notre comportement alimentaire.

Des études par questionnaires réalisées chez des patients dysosmiques de profils variés, révèlent qu'environ 69% apprécient moins les aliments qu'avant l'apparition de leurs troubles olfactifs (Ferris et al., 1985; Keller and Malaspina, 2013). Aussi appelée anhédonie alimentaire, cette perte de plaisir journalière s'accompagne d'un désir réduit de se nourrir et se répercute également dans les activités culinaires : les patients exprimant une démotivation à cuisiner pour soi ou les autres (Miwa et al., 2001; Temmel et al., 2002).

L'anhédonie alimentaire n'a pas pour seule conséquence une diminution du bien-être puisqu'elle impacte également directement le comportement alimentaire. Des études épidémiologiques ont montré que le plaisir tiré de l'alimentation était lié à des choix alimentaires sains et à un bon statut nutritionnel (Bédard et al., 2020). Il est bien établi que les odeurs favorisent la prise alimentaire en stimulant de manière générale l'appétit (McCrickerd and Forde, 2016). Mais l'olfaction est aussi impliquée dans des mécanismes de régulation plus fins tels que l'appétit sensoriel spécifique, dans lequel l'exposition à l'odeur d'un aliment stimule l'appétit pour des aliments congruents à cette odeur (Ramaekers et al., 2014; Zoon et al., 2016). Cet appétit ciblé orienterait par la suite nos choix alimentaires. Des études ont aussi montré que l'exposition ambiante préalable à des odeurs favoriserait le choix d'aliments congruents à cette odeur lors d'une prise alimentaire sous forme de buffet (Gaillet-Torrent et al., 2014; Chambaron et al., 2015).

Les odeurs n'interviendraient pas seulement dans la phase anticipatoire, mais aussi au cours de la prise alimentaire elle-même. Qualifiée de satiété « olfaction-spécifique », l'exposition répétée à une même odeur lors de la prise alimentaire stimulerait la satiété favorisant ainsi l'arrêt de la prise alimentaire (Rolls and Rolls, 1997). Dans un contexte naturalistique de restaurant, des participants ont déclaré une appréciation réduite d'un dessert dans la condition où celui-ci avait un arôme identique à l'entrée (Fernandez et al., 2013). Cette modification de la valeur attractive des odeurs suggère que ces dernières sont chargées d'informations nutritionnelles qui seraient basées sur les associations passées entre l'odeur d'un aliment et les conséquences post-ingestives de cet aliment (Yeomans and Boakes, 2016; Yeomans et al., 2016). Ces mécanismes de régulation, fondés sur l'expérience alimentaire passée, nous permettent d'orienter nos choix en fonction de nos besoins physiologiques actuels (par exemple en limitant les excès aliment-spécifique, favorisant ainsi une alimentation variée). L'olfaction régule donc notre comportement alimentaire en modulant notre appétit/satiété et nos préférences.

Par conséquent, les patients dysosmiques sont une population exposée au déséquilibre entre apports et besoins de l'organisme, aussi qualifié de « risque nutritionnel ». Si un nombre important de patients déclarent une baisse d'appétit ainsi qu'un plaisir alimentaire diminué (Ferris et al., 1985; Temmel et al., 2002; Nordin et al., 2011; Keller and Malaspina, 2013), les conséquences sur le statut nutritionnel sont incertaines (Aschenbrenner et al., 2008; Merkonidis et al., 2015). Certains profils de patients dysosmiques ont tendance à augmenter les quantités ingérées afin de récupérer un niveau de stimulation sensorielle jugé suffisant. Alors que d'autres, en raison de la frustration liée au manque d'intérêt des aliments, peuvent adopter un comportement « d'abandon », réduisant leur prise alimentaire (Lee et al., 2015). Dans les deux cas, la surconsommation comme la sous-consommation alimentaire affectent directement le statut nutritionnel et la santé (Townsend et al., 2023). Ces différentes évolutions de prise alimentaire quantitative suggèrent qu'il existerait différentes manières de pallier la perte du plaisir alimentaire, qui pourraient être plus ou moins efficaces en fonction des profils de patients. Outre les changements de quantité ingérée, des modifications qualitatives de la prise alimentaire sont également souvent observées chez les patients dysosmiques. De manière générale, cela passe par un rehaussement de la flaveur de leurs aliments en utilisant par exemple un ajout de sel, de sucre et d'épices visant à enrichir l'expérience alimentaire (Aschenbrenner et al., 2008; Croy et al., 2014; Manesse et al., 2017, 2021). Ces modifications peuvent conduire

à un régime alimentaire déséquilibré et à terme à des problèmes nutritionnels (Croy et al., 2014). Comparés aux patients atteints de dysosmie acquise, les anosmiques congénitaux ne montrent pas de régime alimentaire altéré (Ferris et al., 1985; Croy et al., 2012), suggérant que ces stratégies sont adoptées en tant que mécanisme compensatoire pour retrouver une part de l'hédonicité qui a été perdue. En accord avec cette hypothèse, Ferris and Duffy, 1989, ont rapporté que 69% des patients dysosmiques utilisaient au moins une stratégie de compensation alimentaire, et ceux exprimant une diminution du plaisir alimentaire étaient plus susceptibles d'en utiliser. Parmi les nombreuses stratégies pour pallier la perte de plaisir alimentaire subséquente à la perte de l'odorat, les plus courantes reposent sur la compensation sensorielle en mettant l'accent sur les attributs non-olfactifs de l'aliment : la saveur (salé, sucré, acide, amère, umami), la température, la texture ou l'aspect visuel (Ferris and Duffy, 1989; Mattes et al., 1990; Croy et al., 2014; Henkin, 2014; Merkonidis et al., 2015; Manesse et al., 2017; Postma et al., 2020). D'autres stratégies visent à agir sur le cadre de la prise alimentaire en accentuant la composante sociale (ex : ne pas manger seul) (Ferris and Duffy, 1989; Croy et al., 2014). La diversité des stratégies rapportées et des conséquences sur les quantités ingérées (augmentation ou diminution) suggère que ces dernières soient dépendantes du profil du patient. L'efficacité des stratégies compensatoires semble dépendre de l'importance accordée aux caractéristiques des aliments et du repas. Par exemple, on peut supposer qu'un individu qualifié de « mangeur sain » aura moins tendance à pallier la perte olfactive par un ajout de sel ou de sucre, à l'inverse d'un « mangeur hédonique » pour lequel la composante hédonique prédominerait sur les potentielles conséquences sur la santé ou le poids (Hardcastle et al., 2015).

Les troubles de l'odorat altèrent donc le plaisir et le comportement alimentaires conduisant à de potentielles importantes répercussions sur la prise alimentaire et par conséquent la santé. Le comportement alimentaire apparaît comme un domaine qui synthétise assez bien les conséquences de la perte de l'odorat puisqu'il regroupe les domaines de la santé, du bien-être et des liens sociaux.

1.3.3. Interactions sociales et activités professionnelles

Les odeurs font partie intégrante de notre environnement social. Sources de lien et d'information, elles nous permettent d'adapter notre comportement vis à vis des autres. La perte de l'odorat impacte donc également largement nos relations sociales.

Le cadre social peut se décliner en 3 types d'interactions : familiales, amicales et romantiques. L'importance prépondérante de ces interactions dans la qualité de vie et le bien-être est bien connue. Leurs absences, mesurées indirectement par le degré de solitude, sont facteurs de risque en faveur d'une myriade d'atteintes physiques, psychiatriques et psychosociales (Cacioppo et al., 2015). La nature hautement sociale de l'humain n'est aujourd'hui plus à démontrer et l'olfaction a plus récemment émergé en tant que modulateur de ces interactions sociales (Loos et al., 2023).

Si l'odorat nous permet de percevoir les odeurs de notre environnement, cela concerne également celles de notre espace intra-personnel, à savoir nos odeurs corporelles et leurs combinaisons avec les produits cosmétiques. 94% des répondants (137 hommes et 260 femmes de 19-74 ans, issus de différents pays) d'un questionnaire en ligne reconnaissent sentir régulièrement leurs propres mains et aisselles (Perl et al., 2020). Ce comportement serait

également réalisé non consciemment grâce à un comportement plus toléré socialement, celui d'approcher ses mains à son visage, un comportement associé à l'acte de flairer ses mains et que nous réaliserions très fréquemment (environ 20 fois par heure) (Perl et al., 2020). Il est donc probable que nos odeurs corporelles soient chargées d'informations quant à notre état d'hygiène nous permettant de le réguler. Un défaut dans cette régulation peut entraîner une inquiétude vis-à-vis de sa propre odeur, que l'on retrouve fréquemment dans les plaintes des patients dysosmiques (Nordin et al., 2011; Croy et al., 2012). Cette source d'anxiété sociale bien réelle résulte d'une forte préoccupation de son odeur corporelle, elle-même issue d'une moralisation de la propreté dans la société occidentale (Soo and Stevenson, 2007).

Par extension, la perception interpersonnelle, autrement dit les odeurs corporelles d'autres individus est elle aussi impactée chez les patients dysosmiques. D'après une étude par questionnaire réalisée chez des étudiants normosmiques (94 femmes et 23 hommes), les participants sentiraient couramment leur partenaire et leurs proches dans le but de trouver du réconfort (Shoup et al., 2008). Les troubles de l'odorat impactent également le cadre romantique. Une étude allemande par questionnaire a montré que 29% des patients dysosmiques (52 femmes de 23-51 ans d'étiologies variées) déclarent une diminution du désir sexuel après l'apparition de leurs troubles olfactifs (Schäfer et al., 2019). Enfin, certains événements sociaux sont particulièrement impactés par la perte de l'odorat. Qu'il soit dans un contexte familial ou amical, le repas est un événement journalier hautement social qui repose sur le plaisir partagé des aliments. De fait, particulièrement touchés par l'anhédonie alimentaire (évoquée plus haut en 1.3.2), les patients dysosmiques déclarent éviter les repas dans un cadre social (Croy et al., 2012) et aller moins souvent au restaurant (Aschenbrenner et al., 2008). Pour toutes ces raisons, les patients dysosmiques sont amenés à limiter leurs interactions sociales, provoquant à terme de l'isolement. Lorsqu'interrogés grâce à un questionnaire en ligne, 47% des 725 sujets déclarant des troubles de l'odorat rapportent se sentir isolés (Keller and Malaspina, 2013).

En raison de l'impact large des troubles de l'odorat, l'activité professionnelle peut se retrouver également modifiée. D'après une étude par questionnaire, 60% des patients dysosmiques (105 patients d'étiologie infectieuse et idiopathique) ont eu besoin d'adapter leurs habitudes professionnelles à la suite de leur perte d'odorat (Haxel et al., 2012). Évidemment, certaines catégories professionnelles se retrouvent plus impactées que d'autres (Keller and Malaspina, 2013). C'est le cas des professions de restauration (ex : sommeliers, œnologues, cuisiniers...) ou de parfumerie pour lesquelles l'odorat est un outil de travail indispensable. La perception olfactive y est essentielle afin d'assurer le contrôle qualité des produits et de leur conception. La perte de l'odorat a donc des conséquences désastreuses pour l'exercice de ces professions et les personnes concernées n'ont probablement d'autres choix que l'arrêt de leur profession. L'union des œnologues de France demande notamment la reconnaissance des troubles de l'odorat en tant que handicap professionnel (Maillard and Fages, 2022).

1.3.4. Santé mentale

Par ses impacts sur la sécurité physique, le comportement alimentaire, et les relations sociales, la perte de l'odorat compromet la qualité de vie et la santé mentale des personnes concernées. 35% des patients dysosmiques rapportent un faible bien-être psychologique,

comparé à 22% dans la population générale (Eurofound, 2017; Mai et al., 2022). La perte d'odorat est une importante source d'anxiété dans la vie quotidienne (ex : préoccupation de l'hygiène, signaux de danger ignorés...), dont 45% des patients déclarent souffrir (Philpott and Boak, 2014). Cette même source d'anxiété s'illustre par une vulnérabilité rapportée par les patients dysosmiques (Croy et al., 2014). C'est environ ¼ des patients qui déclarent moins profiter de la vie qu'avant leurs troubles olfactifs pour lesquels des sentiments de détresse sont parfois exprimés (Miwa et al., 2001).

Cette situation est associée à une prévalence importante de symptômes dépressifs, au moins légers, chez les patients anosmiques, estimée à environ 1/3 (Deems et al., 1991; Tennen et al., 1991; Temmel et al., 2002; Smeets et al., 2009; Croy et al., 2012; Jung et al., 2014; Jiramongkolchai et al., 2021), comparée à 7% dans la population générale des États-Unis (NIMH, 2015). Lorsque l'ensemble des dysosmies quantitatives sont prises en compte, les symptômes dépressifs s'aggravent avec la sévérité des atteintes olfactives (Kohli et al., 2016).

1.3.5. Cas particulier des sujets âgés

Toutes les populations ne sont pas touchées de la même manière par les troubles de l'odorat. Nous avons vu que les sujets âgés étaient particulièrement concernés du fait de la prévalence particulièrement importante (30% des plus de 60 ans sont concernés). Or, pour cette population déjà fragilisée par le phénomène du vieillissement, l'impact des troubles olfactifs est d'autant plus important.

Pour les raisons que nous avons évoquées plus haut, la forte prévalence des troubles de l'odorat explique en partie les occurrences d'accidents domestiques dans cette population. La fréquence d'événements dangereux tels que des feux et gaz non détectés, d'accidents de cuisine (ex : laisser brûler des plats) s'est montrée positivement corrélée à la perte olfactive chez les sujets âgés d'au moins 65 ans (Santos et al., 2004).

La prise alimentaire est également particulièrement impactée chez cette population. Des sujets âgés (62-85 ans) ayant un odorat réduit ont montré une volonté plus forte d'essayer des produits ayant une odeur déplaisante (accompagnés de sauce algue-crevette et sauce parmesan), comparés à des jeunes adultes normosmiques (18-25 ans) (Pelchat, 2000). En ayant moins tendance à rejeter les aliments à odeur désagréable, les sujets âgés présenteraient un risque accru d'ingestion d'aliments toxiques. Au-delà de ce facteur de risque, les changements d'appétit sont fréquents chez les sujets âgés (Bergua et al., 2023). Étant donné le rôle important de l'olfaction dans l'appréciation des aliments, sa perte explique aussi probablement pourquoi les sujets âgés (61-86 ans) rapportent une intensité de flaveur réduite des aliments comparés à des sujets jeunes (Kremer et al., 2007), et pourquoi les sujets âgés (67-86 ans) s'orienteraient préférentiellement vers des aliments enrichis en flaveur (Schiffman and Warwick, 1993; de Graaf et al., 1996). Toutefois, indépendamment de cette réduction d'intensité, il a été montré que la valeur hédonique positive des odeurs était elle-même altérée chez les sujets âgés (59±3 ans) (Joussain et al., 2014). Les sujets âgés sont donc concernés par une baisse quantitative mais aussi qualitative de l'expérience alimentaire en raison d'une appréciation hédonique réduite. La balance nutritionnelle s'en retrouve déséquilibrée (Murphy, 2008), impliquant à long terme des déficits nutritionnels en partie responsable de la fréquente anorexie liée au vieillissement (Brownie, 2006).

Nous venons de voir que les troubles de l'odorat favorisaient l'isolement social, dont souffre justement une part importante des sujets âgés. Chez des sujets âgés indépendants d'au moins 60 ans, la prévalence d'isolement social (déterminé par la fréquence, nombre et proximité des contacts) est estimée entre 11 et 34% (Lubben et al., 2006; Kobayashi et al., 2009; Moreno-Tamayo et al., 2020). Les troubles de l'odorat ont été associés à la solitude chez le sujet âgé : une étude rétrospective sur 1018 volontaires (80±7 ans) a montré que les performances d'identification olfactive étaient négativement associées au sentiment de solitude (Sivam et al., 2016). Les mécanismes de compensation que nous avons déjà évoqués (en particulier l'aide par un proche) permettent de limiter l'impact des troubles de l'odorat sur les conditions de vie. Toutefois, cette compensation n'est pas toujours mise en place chez le sujet âgé. L'aide sociale ou encore la compensation par les pairs n'est pas toujours possible dans un contexte d'isolement social. Or, ces liens sociaux (indexés par la taille du réseau social) se sont montrés impliqués dans la relation entre les troubles de l'odorat et la mortalité chez des sujets âgés (58-85 ans) (Leschak and Eisenberger, 2018).

Les troubles de l'odorat sont également positivement corrélés à la fragilité chez les sujets âgés (68-78 ans) (Van Regemorter et al., 2022). L'état de fragilité physique et mentale alourdit de manière générale les conséquences des troubles de l'odorat. De fait, ces troubles se sont révélés être un prédicteur de la mortalité particulièrement efficace. Chez des sujets âgés, les anosmiques ont montré plus de trois fois plus de risque de mortalité, comparés aux normosmiques, devant même les accidents vasculaires cérébraux et l'insuffisance cardiaque en tant que facteur de risque (Pinto et al., 2014). D'après ces modèles, les sujets anosmiques présenteraient un risque trois fois plus élevé de mortalité sur cinq ans, comparés aux normosmiques (Pinto et al., 2014).

Bien que particulièrement atteinte, il est difficile d'intervenir chez cette population puisque les sujets âgés eux-mêmes n'ont pas toujours connaissance de leurs troubles. Environ 74-77% des sujets âgés de 56 à 88 ans avec des troubles de l'odorat diagnostiqués déclarent avoir un sens de l'odorat normal (Nordin et al., 1995; Adams et al., 2017). Cette non conscience de ce déficit sensoriel a sans doute pour origine la dynamique lente et progressive d'apparition des troubles de l'odorat au cours du vieillissement (Doty and Kamath, 2014; Fitzek et al., 2022).

Il est important de préciser que le phénomène du vieillissement est un phénomène global qui s'exprime par un déclin de nombreuses fonctions, dont la perception sensorielle et la cognition (que nous détaillerons en sections 2.2.8 et 4.1 respectivement). Les troubles de l'odorat n'expliquent donc que partiellement les observations citées plus haut et peuvent être interprétés à la fois en tant qu'indice général et en tant que facteur aggravant du vieillissement.

<p>En conclusion, les troubles de l'odorat altèrent de manière générale la qualité de vie, la santé mentale et physique. Afin de proposer une prise en charge adaptée aux nombreuses personnes concernées, il est nécessaire de comprendre les étiologies associées.</p>
--

2. Les causes des troubles de l'odorat

Avant d'aborder les causes expliquant la perte de l'odorat, une description anatomo-fonctionnelle du système olfactif s'impose, car elle nous permettra d'en décrire et de comprendre les différentes altérations possibles.

2.1. Organisation anatomo-fonctionnelle du système olfactif

L'olfaction est un des sens chimiques de la sphère ORL nous permettant d'analyser la composition chimique de notre environnement. Cet environnement chimique peut se comparer à un bouquet complexe composé d'une multitude de molécules dont seule une partie est détectable par le système olfactif. Un café expresso est par exemple composé de plus de 1000 molécules volatiles, mais seulement 20-30 composés seraient impliqués dans sa perception aromatique (Angeloni et al., 2021). Les processus olfactifs, comme dans les autres systèmes sensoriels, se caractérisent par une cascade d'événements qui part d'un stimulus présent dans l'environnement pour aboutir à sa perception. Le stimulus correspond ici à une molécule odorante volatile aussi appelé « odorant » et sa perception est communément appelée « odeur ». Afin de réaliser cette interprétation de l'environnement, le système olfactif se compose de structures nerveuses périphériques et centrales permettant d'acheminer et de traiter l'information.

2.1.1. De l'odorant vers le récepteur

2.1.1.1. Les voies ortho & rétronasales

Afin de rendre possible le traitement des odorants de notre environnement, la première contrainte est d'acheminer ces derniers aux premières structures impliquées dans la réception du signal. À cette fin, deux voies d'accès distinctes sont possibles.

La première, appelée voie orthonasale est la voie typiquement utilisée lorsque l'on hume notre environnement à l'aide d'une inspiration nasale passive ou active par les narines, aussi appelée « sniffing » (ou flairage). Afin d'assurer ce mécanisme d'aspiration des odorants, l'olfaction fonctionne de pair avec le système respiratoire qui assure la circulation de l'air dans la cavité nasale.

La seconde voie, appelée voie rétronasale, est typiquement impliquée durant la prise alimentaire. Lors de la mastication des aliments, ces derniers libèrent les molécules chimiques, dont des odorants détectables par le système olfactif. De la même manière, le passage d'une boisson dans la cavité buccale peut diffuser des odorants dans son sillage. Ces odorants rejoignent alors les cavités nasales via l'arrière du palais. Là encore, la respiration joue un rôle essentiel puisque c'est le flux d'air ascendant lors de l'expiration qui assure la remontée des odorants dans les cavités nasales. Cette seconde voie est responsable de la confusion très commune entre le goût et la flaveur (**cf encadré**).

Encadré. Les sens chimiques non-olfactifs et la flaveur

L'expérience alimentaire résulte d'une intégration multi-sensorielle complexe issue de l'interaction de trois sens chimiques différents, mais particulièrement proches. Cette perception globale est composée de son odeur grâce à la voie rétronasale, des saveurs de l'aliment (gustation) et des perceptions trigéminales. C'est pourquoi la plupart des plaintes de troubles du « goût », correspondent dans la majorité des cas à une perte de l'olfaction rétronasale, provoquant une flaveur altérée (Rozin, 1982).

Le système gustatif. Le sens chimique de la gustation intervient spécifiquement lors de la prise alimentaire ; il agit donc de pair avec l'olfaction rétronasale et nous fournit des informations supplémentaires sur les aliments. Les aliments une fois ingérés puis mastiqués, libèrent les composés chimiques dont ils sont constitués. Ces composés diffusent ensuite dans la bouche à l'aide de la salive et des mouvements linguaux. Ils vont ensuite pouvoir interagir avec les récepteurs portés par les cellules sensorielles gustatives. Celles-ci sont localisées dans des structures épithéliales spécialisées appelées les bourgeons du goût, eux-mêmes distribués en majorité sur les papilles gustatives. Seulement une partie des composés et molécules issus des aliments vont pouvoir interagir avec les récepteurs gustatifs et induire une perception. Le système gustatif est responsable de la perception des saveurs : salé, sucré, amer, acide et l'umami (une saveur peu connue dans la culture occidentale qui correspond au goût du glutamate). Grâce à ces informations, la gustation complète la perception de flaveur (Konstantinidis, 2009; Gutierrez and Simon, 2021).

Le système trigéminale. Ce troisième sens chimique est bien moins documenté que l'olfaction ou la gustation. Le système trigéminale, tire son nom du nerf trijumeau qui le compose. Aux terminaisons nerveuses de chaque branche du nerf trigéminale (**Figure 1**) sont présents des récepteurs nociceptifs assurant le traitement de stimuli évoquant des perceptions de chaud, froid, piquant ou encore d'irritation (ex : sensation de fraîcheur de la menthe, de chaleur du piment...). Des récepteurs mécano-sensibles sont également présents et assurent une certaine sensibilité de la cavité nasale aux stimuli mécaniques, permettant notamment d'avoir un feed-back perceptif résultant du passage du flux d'air lors de la respiration. Ce système joue un rôle dans les mécanismes de protection de l'organisme vis à vis des aliments et des substances nocives de l'air ambiant. Il permet d'induire diverses réponses physiologiques (ex : salivation, transpiration, sécrétion lacrymales, transpiration...) déclenchées par des stimuli spécifiques (ex : ingestion de capsaïcines). Cependant, il joue aussi un rôle moins connu mais fondamental dans la perception de la flaveur des aliments. Lors de la mastication des aliments, les récepteurs mécano-sensibles y sont responsable de la perception de la texture et les récepteurs nociceptifs de la perception de la chaleur et de l'âcreté (Hummel and Frasnelli, 2019).

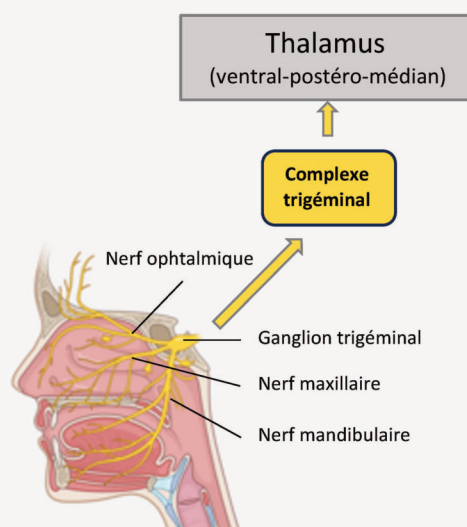


Figure 1. Organisation schématique du système trigéminale.

Le nerf trigéminale comprend des racines sensorielles et motrices, dont les corps cellulaires sont situés dans le ganglion trigéminale. Il se divise en trois branches principales : le nerf ophtalmique, maxillaire et mandibulaire innervant respectivement les orbites, la cavité nasale et la cavité buccale. Les informations nociceptives et mécaniques réceptionnées aux terminaisons des branches sont ensuite transmises au complexe trigéminale (dont les corps cellulaires sont situés dans le pont et la médulla) puis au thalamus. *Created with BioRender.com et adapté de (Purves et al., 2018).*

2.1.1.2. La cavité nasale

Que ce soit par la voie ortho ou rétronasale, les odorants vont pouvoir circuler dans les cavités nasales, véhiculés par le flux d'air. La cavité nasale est divisée en deux par le septum vertical, et dans chacune de ces cavités se trouvent trois structures osseuses, étroites et recourbées appelées cornets ou encore conques nasales d'après leurs formes. Les cornets remplissent surtout un rôle respiratoire en humidifiant et en réchauffant l'air inspiré permettant ainsi une bonne respiration. Ils assurent également un schéma de circulation de l'air efficace dans la cavité nasale, favorisant le cheminement des odorants (Smith and Bhatnagar, 2019) (**Figure 2**). La cavité nasale est tapissée de deux muqueuses différentes : l'une respiratoire et l'autre olfactive. La muqueuse respiratoire est composée de cellules ciliées et de cellules à mucus (aussi appelées cellules en gobelet en raison de leur forme). Les dernières sécrètent un mucus en continu (Smith and Bhatnagar, 2019) dont les cellules ciliées permettent l'évacuation. Ce flux continu de mucus assure un lavage efficace de la muqueuse et l'évacuation régulière des odorants, ce qui constitue une étape critique dans la récupération de la sensibilité après une exposition à un odorant (Pelosi, 1996).

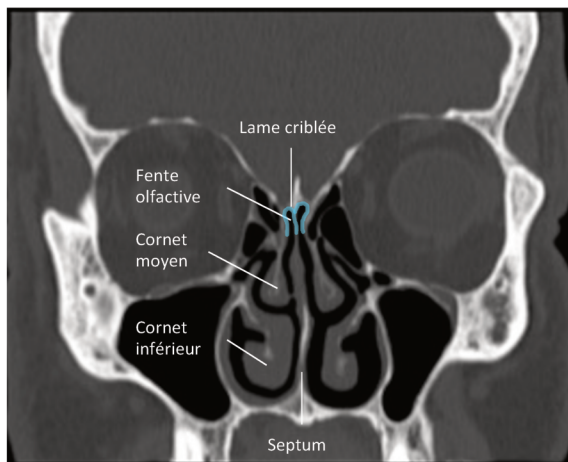


Figure 2. CT-scan (computed tomography) sino-nasal en coupe coronale d'un individu sain. La zone tapissée par l'épithélium olfactif est représentée en bleu. L'épithélium respiratoire tapisse quant à lui la majorité de la cavité nasale. Image issue de l'atlas de University of Washington Department of Radiology, Seattle, Washington. Sung E. LoGerfo, M.D. Michael L. Richardson, M.D. Robert W. Dalley, M.D. Yoshimi Anzai, M.D. disponible au lien suivant <http://uwmsk.org/sinusanatomy2/coronal/coronal.html>

2.1.1.3. L'épithélium olfactif

Les tous premiers acteurs qui vont réceptionner, transduire puis transmettre le signal olfactif sont les neurones sensoriels olfactifs, hébergés dans une région spécialisée de la cavité nasale. Appelée muqueuse olfactive, celle-ci est située dans les fentes olfactives au niveau des régions supérieures et postérieures de la cavité nasale (**Figure 3**). Elle tapisse une mineure partie de la cavité nasale (200-1000 mm², pour 3-5% de la cavité nasale) en comparaison de la muqueuse respiratoire (Salazar et al., 2019). Ainsi, seule une région très restreinte de la muqueuse nasale est responsable de la perception olfactive. Les neurones sensoriels olfactifs sont localisés dans la couche superficielle de la muqueuse olfactive. Cette couche que l'on appelle l'épithélium olfactif possède une structure pseudo-stratifiée d'environ 60-80 µm d'épaisseur hébergeant environ 12 millions de neurones sensoriels olfactifs (Moran et al., 1982; Morrison and Costanzo, 1992) (**Figure 3B**). Les neurones sensoriels olfactifs sont des neurones bipolaires : leur dendrite unique porte des cils qui émergent dans la lumière de la cavité nasale et baignent ainsi dans le mucus. À la membrane des cils sont présents les récepteurs moléculaires olfactifs. Chaque neurone exprime un unique type de récepteur parmi une vaste

famille multigénique d'environ 900 gènes dont 300 seraient fonctionnels chez l'humain (Glusman et al., 2001; Olender et al., 2008). Si chaque neurone sensoriel olfactif n'exprime qu'un seul type de récepteur, ce dernier peut se lier à plusieurs molécules odorantes. De leur côté, chaque molécule odorante peut se lier à plusieurs types de récepteurs. Ainsi, chaque molécule odorante a la capacité d'activer un sous-ensemble distinct de récepteurs. Ce codage combinatoire mis en évidence par Buck and Axel, 1991 explique notre capacité à détecter et à discriminer un grand nombre de molécules odorantes (Bushdid et al., 2014) (voir Kurian et al., 2021 pour revue).

Avant que les odorants puissent interagir avec les récepteurs, ceux-ci doivent traverser la couche de mucus. Ce sont des protéines spécifiques baignant dans le mucus, appelées *odorant-binding protein* qui vont les réceptionner puis les accompagner jusqu'aux récepteurs olfactifs (Heydel et al., 2013). Des enzymes métaboliques également présentes dans le mucus, vont permettre la transformation des odorants en composés non-toxiques et/ou de meilleur affinité avec les récepteurs olfactifs (Pelosi, 1996; Heydel et al., 2013). Seuls les odorants liposolubles dont le poids moléculaire est compris entre 26 et 300 Da (avec quelques exceptions, ex : androsténone), vont pouvoir traverser la couche de mucus (Mori and Yoshihara, 1995). Les *odorant-binding protein* seraient également impliquées l'élimination des odorants afin de stopper le signal olfactif et permettre son renouvellement (Heydel et al., 2013).

À l'autre extrémité des neurones sensoriels olfactifs, leur axone non myélinisé projette au travers de la lamina propria avant de se regrouper en faisceaux constituant le nerf olfactif. Ces faisceaux sont recouverts des prolongements des cellules gliales engainantes et vont traverser la boîte crânienne via la lame criblée de l'éthmoïde pour rejoindre le bulbe olfactif, le premier relais cérébral du traitement de l'information olfactive (Smith and Bhatnagar, 2019).

En raison de son contact avec l'air inspiré, l'épithélium olfactif est une structure directement exposée au milieu extérieur et est particulièrement vulnérable à une large gamme de particules et substances nocives (ex : polluants, corps physiques étrangers...), de pathogènes (virus, bactéries) et de cytokines inflammatoires. Toutefois, différents systèmes assurent la défense et la préservation de l'épithélium olfactif. Tout comme l'épithélium respiratoire, l'épithélium olfactif est recouvert d'un mucus. Cette couche de mucus offre une protection mécanique aux neurones sensoriels olfactifs et permet de piéger/neutraliser puis de métaboliser les xénobiotiques grâce à une composition riche en enzymes et éléments inorganiques (ex : Mg, Fe, Zn, Cu...) (Shirai et al., 2023). Il existe d'autres types cellulaires constituant l'épithélium olfactif permettant d'assurer son bon fonctionnement. Étroitement liées aux neurones sensoriels olfactifs, les cellules de soutien telles que les cellules sustentaculaires remplissent une fonction de support physique assurant la cohésion de la structure. Cette population jouerait également un rôle protecteur grâce à des capacités de phagocytose de composés étrangers (Dennis et al., 2015).

Malgré ces mécanismes de protection, les atteintes de l'épithélium sont inévitables, menant à la dégénérescence et à la perte des neurones sensoriels olfactifs. Des études de marquage à la BrdU (marquage des cellules en division) chez l'animal ont montré que la durée de vie moyenne des neurones sensoriels olfactifs n'excédait pas 3 mois (Graziadei et al., 1978; Mackay-Sim and Kittel, 1991; Carr and Farbman, 1993). Afin de pallier cette perte neuronale, l'épithélium olfactif possède une propriété neurogénique peu commune dans le système nerveux adulte (Durante et al., 2020). Une population de cellules appelées cellules basales en

raison de leur localisation dans la zone basale de l'épithélium olfactif, assure un renouvellement constant des neurones sensoriels olfactifs (Choi and Goldstein, 2018). Les dégâts de l'épithélium olfactif provoquent la prolifération et la différenciation des cellules basales afin de maintenir l'homéostasie de la structure. Il existe deux sous-types de cellules progénitrices. Les cellules horizontales, qui seraient activées lorsque les cellules de soutien seraient atteintes, représentent une réserve en cas de dégâts importants de l'épithélium olfactif. Les cellules basales globulaires situées au-dessus des cellules horizontales sont mitotiquement plus actives et n'interviendraient pas seulement en cas de dégât de l'épithélium, mais répondraient aussi au turn-over régulier des neurones sensoriels olfactifs que l'on estime de 2-4 mois chez l'humain (Choi and Goldstein, 2018).

Une fois différenciés en neurones immatures, ces derniers ont besoin de s'intégrer au réseau en établissant des contacts synaptiques appropriés. Grâce à leur association étroite avec les faisceaux d'axones, les cellules engainantes ont été proposées en tant que promoteur et guide de la pousse axonale (Kligman and Marshak, 1985). Dans un modèle de lésion neuronale chez la souris néonatale, il a été montré que les cellules engainantes se propageaient juste en amont et un peu plus largement que la repousse axonale, de manière à ce que les axones soient toujours dans l'environnement proche des cellules engainantes. En retardant la repousse axonale grâce à une injection de méthimazole, les cellules engainantes avaient davantage de temps afin d'envahir plus largement la cavité en amont de la repousse axonale, favorisant par la suite cette repousse axonale comparée à une lésion seule (Chehrehasa et al., 2010). Les cellules engainantes participeraient donc à la formation d'un micro-environnement favorable à la repousse axonale (ex : modulation de l'inflammation) (Chuah et al., 2011) par la sécrétion de facteurs trophiques (Lipson et al., 2003; Chung et al., 2004) et la sécrétion de matrice extracellulaire (Marçal et al., 2008).

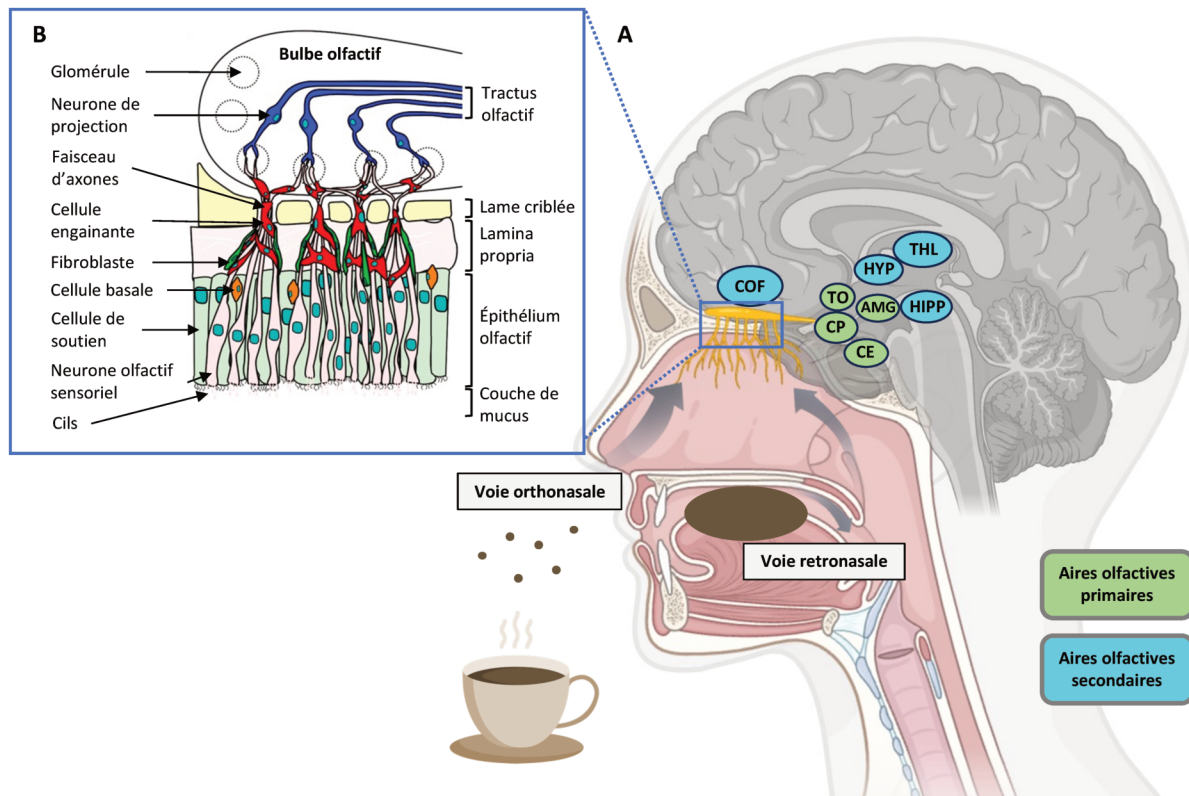


Figure 3. Organisation anato-fonctionnelle du système olfactif. A) Schéma en coupe sagittale de la tête humaine, représentant la cavité nasale, les deux voies d'accès (orthonasale et rétronasale) à la muqueuse olfactive et le cerveau, avec les projections centrales du bulbe olfactif vers les différentes structures du cortex olfactif primaire, projetant à leur tour vers les aires olfactives secondaires. *Created with BioRender.com.* B) Agrandissement de la zone encadrée en A). Représentation schématique de l'épithélium olfactif et de sa relation avec le bulbe olfactif, adaptée de Wright et al., 2018. AMG : amygdale, CE : cortex entorhinal, COF : cortex orbitofrontal, CP : cortex piriforme, HIPP : hippocampe, HYP : hypothalamus, THL : thalamus, TO : tubercule olfactif.

2.1.2. Le bulbe olfactif

2.1.2.1. Organisation

Après le passage de la lame criblée de l'éthmoïde, les faisceaux d'axones olfactifs rejoignent directement le bulbe olfactif, qui constitue le 1^{er} relais cortical de traitement de l'information olfactive (**Figure 3B**). Contrairement à d'autres systèmes sensoriels, les projections efférentes des neurones sensoriels olfactifs ont la particularité de ne pas avoir de relais thalamique (Smith and Bhatnagar, 2019). Le bulbe olfactif est une structure aplatie et longitudinale d'environ 11 mm chez l'humain, placée directement sur la lame criblée de l'éthmoïde, en position ventrale sous l'encéphale. Se déclinant en six couches, il regroupe diverses populations de neurones interagissant en réseau afin de réaliser un pré-traitement de l'information olfactive. On peut résumer ces populations par deux rôles distincts : la transmission de l'information et sa modulation.

Les faisceaux d'axones olfactifs contactent le bulbe olfactif via la couche glomérulaire, qui tient son nom des glomérules la constituant. Les glomérules de forme sphérique sont constitués de nombreuses interactions synaptiques, dont le contact entre les afférences

sensorielles en provenance des neurones sensoriels olfactifs avec les neurones de projection du bulbe olfactif (cellules à panache et cellules mitrales) qui prennent ainsi le relais de la transmission du signal olfactif. Au niveau du glomérule, une première étape de traitement a lieu. Les neurones sensoriels contactent un nombre limité de glomérules et les glomérules reçoivent de très nombreuses afférences sensorielles, mais toujours pour un même type de récepteur. Cette organisation permet de concentrer le signal issu d'un même type de récepteur vers un glomérule spécifique. Ce phénomène de convergence est à la base de la représentation chimiotopique des odeurs dans le bulbe olfactif et permettrait un premier raffinement du signal en augmentant le ratio signal/bruit (Cleland and Linster, 2005).

Plusieurs acteurs au sein du bulbe olfactif vont moduler la transmission du signal olfactif par les neurones de projection, plaçant ainsi le bulbe olfactif en tant que 1^{re} structure cérébrale impliquée dans le traitement de l'information olfactive. Cette modulation a lieu dès le glomérule. Des cellules périglomérulaires entourent le glomérule et exercent une activité inhibitrice sur ce dernier (Ennis et al., 2001). Cette inhibition en réponse à l'activation du glomérule permet d'attribuer une courte fenêtre temporelle au signal et d'assurer son renouvellement. Certaines de ces cellules périglomérulaires modulent également des glomérules voisins grâce à des projections latérales, exerçant ainsi une inhibition latérale entre les glomérules (Nagayama et al., 2014) et contribuant à affiner la précision de la carte chimiotopique. De manière similaire, une population d'interneurones, appelés cellules granulaires, exerce une activité inhibitrice sur les cellules mitrales en réponse à leur activation (Nagayama et al., 2014). Chez le modèle murin, ces mécanismes inhibiteurs ont montré une importance fondamentale pour augmenter le contraste d'activation du réseau et ainsi faire ressortir une carte d'activation temporelle et spatiale spécifique de chaque stimulus olfactif (carte chimiotopique) (Aungst et al., 2003; Cleland and Linster, 2005; Abraham et al., 2010).

Les axones des neurones de projection se regroupent en faisceau pour constituer le tractus olfactif latéral, avant de se projeter vers les régions olfactives supérieures impliquées dans le traitement du signal olfactif.

2.1.2.2. Une structure plastique

Chez l'humain, de nombreuses études montrent une variation du volume du bulbe olfactif en fonction du statut olfactif. Les patients dysosmiques (post-traumatiques et post-infectieux) ont un volume réduit du bulbe olfactif comparé aux normosmiques (e.g. Mueller et al., 2005). Cette baisse de volume est également plus prononcée chez les anosmiques que chez les hyposmiques (Rombaux et al., 2006). Cette diminution de volume chez les dysosmiques semble réversible, puisqu'au cours de la récupération spontanée ou du suivi d'un traitement, le retour des fonctions olfactives s'accompagne d'une augmentation du volume bulbaire (Gudziol et al., 2009). Aussi observée chez les normosmiques (Buschhüter et al., 2008; Hummel et al., 2011), cette relation suggère que le bulbe olfactif répond efficacement aux stimulations olfactives par une modification structurelle. En plus des inputs ascendants (*bottom-up*), le volume bulbaire serait également dépendant de processus descendants (*top-down*). En effet, une exposition répétée d'odeur latéralisée (administrée à une seule narine) a eu pour conséquence une augmentation du volume bulbaire dans les deux hémisphères (Negoias et al., 2017). Chez l'animal, ces mécanismes *top-down* seraient notamment impliqués dans l'apprentissage olfactif associatif (McGann, 2015).

Parmi ces mécanismes *top-down*, le bulbe olfactif serait la cible de plusieurs systèmes neuromodulateurs centrifuges. Parmi eux, le système noradrénergique (que nous détaillerons en section 4.3.1) innerve densément le bulbe olfactif de ses projections. Celles-ci contactent préférentiellement les cellules granulaires et les cellules mitrales, permettant la modulation directe de l'activité des cellules mitrales et indirecte par le biais des cellules granulaires (Hayar et al., 2001; Zimnik et al., 2013). Cette modulation directe sur les cellules mitrales permettrait entre autres de diminuer leur activité tonique, augmentant ainsi leur réponse induite par une stimulation olfactive (Manella et al., 2017). Là encore, ces mécanismes modulateurs affinent la réponse du circuit en augmentant le ratio signal/bruit. L'activité du bulbe olfactif est également modulée par deux autres systèmes : le système cholinergique et le système sérotoninergique (pour une description voir D'Souza and Vijayaraghavan, 2014 et Brill et al., 2016 respectivement).

Chez l'animal, une niche neurogénique adulte en faveur de la plasticité du bulbe olfactif a été identifiée (Ming and Song, 2011). Situées dans la zone sous-ventriculaire, des cellules souches neurales fournissent un apport constant de cellules granulaires et périglomérulaires au bulbe olfactif. Suite à leur différenciation en neuroblastes, ces derniers migrent le long du flux rostral migratoire vers le bulbe olfactif, où ils s'intègrent au réseau en tant que cellules granulaires pour la grande majorité (Ming and Song, 2011). Le rôle de la neurogenèse adulte chez l'animal a été démontré dans les processus d'apprentissage et de mémoire olfactifs. Par exemple, le blocage de la neurogenèse par un inhibiteur mitotique injecté dans la zone sous-ventriculaire ou l'inhibition par optogénétique des neurones néoformés nuisent tous deux à l'apprentissage olfactif perceptif (Moreno et al., 2009; Forest et al., 2019) et associatif (Sultan et al., 2011) (voir Lledo and Valley, 2016 pour revue). Toutefois, la manifestation significative de ce phénomène chez l'humain reste sujet à débat (Curtis et al., 2011; Bergmann et al., 2012, 2015). Ces précautions prises, la neurogenèse adulte a le potentiel de rendre compte d'une partie de la plasticité du bulbe olfactif observée chez l'humain.

2.1.3. Les structures olfactives centrales

Le tractus olfactif latéral projette directement vers différentes régions du cerveau dont l'ensemble est appelé cortex olfactif primaire. Ces régions comprennent le cortex piriforme, le cortex entorhinal, l'amygdale, le tubercule olfactif, le noyau olfactif antérieur et la tenia tecta (voir Lane et al., 2020 pour revue) (**Figure 3A**). Par la suite, ces différentes régions vont contacter des régions qualifiées d'aires olfactives secondaires comme le cortex orbitofrontal, l'insula, le striatum, l'hippocampe et le thalamus, qui vont pouvoir associer la stimulation olfactive avec les fonctions exécutives (ex : flexibilité cognitive, attention...) la réponse émotionnelle, la mémoire et l'apprentissage (voir Lundström et al., 2010 pour revue). Contrairement aux autres modalités sensorielles, le système olfactif a la particularité de ne pas avoir de relais thalamique. Les informations olfactives ont donc un accès privilégié aux zones corticales et limbiques du cerveau ce qui peut rendre compte de la relation étroite entre émotion et olfaction.

La perception olfactive repose donc sur un système hiérarchisé, impliquant diverses structures. Par conséquent, ses atteintes peuvent survenir à de nombreux niveaux.

2.2. Altérations anatomiques et fonctionnelles du système olfactif

Dans ce travail de thèse, nous nous intéresserons particulièrement à deux étiologies des troubles olfactifs de prévalence prédominante et qui sont amenées à croître au vu du phénomène de vieillissement des populations et du contexte post crise sanitaire.

Les troubles de l'odorat sont issus d'altérations anatomiques et fonctionnelles du système olfactif. On peut classer ces atteintes en fonction de leur localisation anatomique : les dysosmies de conduction qui consistent en un blocage/restriction de l'accès à l'épithélium olfactif par les odorants ; les dysosmies neuro-sensorielles qui consistent en des altérations de l'épithélium olfactif ou du nerf olfactif ; et les dysosmies centrales consistant en des atteintes des voies de traitement olfactif du système nerveux central. On peut également classer les atteintes olfactives suivant leurs conséquences fonctionnelles : atteinte quantitative, qualitative et les sous-catégories associées. Les classifications anatomique et fonctionnelle sont toutefois rapidement limitées à cause de la variété d'atteintes que peut causer une seule et même étiologie. Pour cette raison, nous décrirons les causes des troubles de l'odorat en fonction de l'étiologie supposée.

2.2.1. Principales étiologies de la dysosmie de conduction

Nous avons vu que le flux d'air dans la cavité nasale était de grande importance pour acheminer les odorants vers la muqueuse olfactive. De fait, toute condition amenant à empêcher cette circulation, impacte directement la perception olfactive en limitant l'accès des molécules volatiles odorantes à l'épithélium olfactif. Les conséquences de cette obstruction mécanique des voies nasales, consistent en des atteintes quantitatives pouvant aller jusqu'à l'anosmie. Les dysosmies de conduction regroupent les œdèmes, tumeurs, et de manière plus fréquente les polypes nasaux. Les polypes consistent en des gonflements bénins de la muqueuse nasale et concernent 1 à 4% de la population française (Klossek et al., 2005). Même si la cause reste incertaine, leur présence est très souvent associée à des processus inflammatoires (Bateman et al., 2003). On les retrouve fréquemment chez les patients atteints de rhino-sinusite chronique et d'allergies (Newton and Ah-See, 2008). Si l'application de corticostéroïdes peut être efficace lorsque ces derniers sont d'origine inflammatoire, les polypes ont tendance à récidiver (Newton and Ah-See, 2008). Certaines atteintes structurelles de la cavité nasale peuvent également être impliquées dans les dysosmies de conduction. Les traumatismes faciaux peuvent endommager les structures osseuses et cartilagineuses (septum, cornets...) et des œdèmes et hématomes de la muqueuse peuvent se former, bloquant l'accès à la fente olfactive (Howell et al., 2018).

Outre les dysosmies issues du blocage mécanique de l'accès à la fente olfactive, la majorité des dysosmies sont d'origine neuro-sensorielle.

2.2.2. Environnement chimique et médicaments

L'épithélium olfactif étant directement exposé au milieu extérieur, il est particulièrement sensible aux éléments nocifs présents dans l'air. De nombreux éléments environnementaux sont ainsi à l'origine de troubles de l'odorat.

Le premier exemple est celui de l'impact négatif du tabagisme sur la perception olfactive. Comparés aux personnes n'ayant jamais fumé, les fumeurs actuels présentent un risque accru de développer des troubles de l'odorat (Ajmani et al., 2017). L'exposition répétée à la fumée de tabac s'est montrée associée à des changements structuraux de l'épithélium olfactif. Chez le modèle murin, les individus ayant été exposés à la fumée de tabac présentaient un taux d'apoptose des neurones sensoriels olfactifs plus élevé que des contrôles non exposés, ainsi que la présence de processus inflammatoires (Vent et al., 2004; Sahin et al., 2018). Également mis en lien avec la pratique du tabagisme (Shargorodsky et al., 2015; Çengel Kurnaz et al., 2021), les processus inflammatoires (que nous détaillerons dans la section suivante) sont connus pour altérer la perception olfactive chez l'humain. Des biopsies nasales ont montré chez des patients atteints d'inflammations chroniques, que comparés aux non-fumeurs, les fumeurs présentaient une prédominance de métaplasie squameuse, c'est-à-dire le remplacement de l'épithélium olfactif par des cellules squameuses (Yee et al., 2010).

À plus large échelle et de manière plus inquiétante, des études épidémiologiques ont aussi montré que la pollution atmosphérique était liée à une prévalence plus élevée de troubles de l'odorat (Ajmani et al., 2016a), ce qui a été confirmé par une revue récente (Oleszkiewicz et al., 2023). Plus spécifiquement, des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que l'exposition aux particules ultrafines ou encore l'ozone émis par la circulation, avaient des conséquences délétères sur le fonctionnement de l'épithélium olfactif (voir Singh S et al., 2023 pour revue). D'après une étude sur des biopsies de muqueuse olfactive humaine *in vitro*, l'exposition à ces substances est associée à des altérations de la réponse inflammatoire, du métabolisme des xénobiotiques, à la dérégulation de gènes impliqués dans la signalisation olfactive et à l'intégrité de la muqueuse olfactive (Mussalo et al., 2023). Parmi ces substances, le taux d'exposition aux particules fines s'est montré positivement corrélé aux troubles de l'odorat chez le sujet âgé (57–85 ans) (Ajmani et al., 2016b).

Certaines activités professionnelles ou même de loisirs (ex : peinture) peuvent nous amener à être exposé à des produits pouvant dégrader le système olfactif. Selon des études de cas, l'exposition à des solvants organiques ou à des composés volatiles organiques, semble liée à la présence d'anosmie (Park et al., 2018). Une autre étude a mis en évidence que des ouvriers (industrie automobile, imprimerie, cordonnerie et métallurgie) exposés à des substances nocives comme des solvants, avaient une prévalence des troubles de l'odorat bien plus élevée, comparés à des employés de bureau non exposés (jusqu'à un facteur 4 pour certaines activités) (Lee et al., 2018).

La médication chimique peut également être à l'origine de troubles de l'odorat. Certains traitements anti-hypertenseur et anti-cholestérolémie, très répandus chez les personnes âgées, ont pour effet secondaire des modifications sensorielles dont des troubles de l'odorat (Doty et al., 2003). Par exemple des traitements à base d'enzyme de conversion de l'angiotensine contiennent des bloqueurs des canaux calciques pouvant altérer la signalisation calcique nécessaire à la transduction du signal olfactif (Restrepo et al., 1990). D'autres médicaments, cette fois-ci de routine, ont été mis en lien avec des troubles de l'odorat. C'est par exemple le cas du Zicam, un spray nasal contre le rhume dont l'usage était initialement déconseillé par la FDA aux USA (Food and Drug Administration) (FDA, 2009), puis retiré de la vente en 2009 (Forbes, 2009) après que son utilisation ait été mise en lien avec l'apparition d'anosmie permanente à cause d'effets cytotoxiques sur l'épithélium olfactif (Lim et al., 2009). D'autres traitements

chimiques plus lourds comme la chimiothérapie, ont des conséquences importantes sur la perception olfactive. Bien que très variable en fonction du type de cancer et donc du traitement, la prévalence des troubles de l'odorat et du goût est estimée à 20-86% chez ces patients (voir Buttiron Webber et al., 2023 pour revue).

2.2.3. Rhino-sinusites chroniques

Les causes les plus courantes des troubles de l'odorat sont issues de processus inflammatoires (environ 60%) (Harris et al., 2006). Parmi elles, les rhino-sinusites chroniques sont les plus communes, une inflammation persistante des sinus dont la prévalence est estimée à plus de 10% en Europe et aux Etats-Unis (Bachert et al., 2020). L'inflammation est un mécanisme de défense vital en réponse à une atteinte des tissus, qui vise à éliminer les substances nocives et à initier la guérison. Ce processus de nature transitoire, peut parfois persister et occasionner des dommages à long terme (Chen et al., 2017). On qualifie généralement la rhino-sinusite de chronique lorsque la durée de l'inflammation dépasse 12 semaines (Orlandi et al., 2021). D'origine multifactorielle (ex : infection, allergies) (Rombaux et al., 2016), les rhino-sinusites chroniques se caractérisent par un dérèglement de la réponse immunitaire (Chen et al., 2019). Les troubles de l'odorat apparaissent progressivement et concernent 70% des patients atteints de rhino-sinusite chronique et s'étendent jusqu'à 95% chez ceux qui présentent des polypes associés (Whitcroft and Hummel, 2019). Dans ce deuxième cas, il est probable qu'une combinaison de dysosmies neuro-sensorielle et de conduction ait lieu. Dans le premier cas (en absence de polypes associés), l'inflammation elle-même suffirait à expliquer les troubles de l'odorat. Le niveau d'inflammation indexé par le taux d'éosinophiles a été positivement corrélé avec la sévérité des troubles olfactifs évalués par un test d'identification olfactif (Brief Smell Identification Test, comprenant 12 odeurs (El Rassi et al., 2016)) et des mesures endoscopique et CT-scan (Lund and Mackay, 1993; Lund and Kennedy, 1997; Soler et al., 2009). Chez le modèle murin, cette relation s'explique par l'impact des signaux de l'inflammation sur la déplétion sélective des neurones sensoriels olfactifs, mais aussi du dysfonctionnement de leur renouvellement (Lane et al., 2010). En réponse à l'inflammation, les cellules basales adopteraient un phénotype protectif et amplifieraient le signal inflammatoire. Ainsi mobilisées dans la réponse immunitaire, les cellules basales mettraient en *stand-by* leur rôle régénératif et la persistance de signaux inflammatoires maintiendrait les cellules basales dans ce phénotype (Chen et al., 2019). Chez l'animal, ce phénotype des cellules basales s'est montré réversible avec l'arrêt de l'inflammation (Chen et al., 2019). Ceci peut expliquer pourquoi l'arrêt de l'inflammation grâce à un traitement de corticostéroïdes permet de récupérer la perception olfactive dans la plupart des cas (Fokkens et al., 2020). Toutefois, il n'est pas encore clairement identifié pourquoi certains patients développent une inflammation persistante.

2.2.4. Traumatismes crâniens et faciaux

Les traumatismes crâniens et faciaux peuvent également être à l'origine d'une dysosmie neurosensorielle en endommageant directement les nerfs olfactifs. Même en l'absence de fracture du crâne, des mouvements brusques de décélération (ex : arrêt brutal, collision de

véhicules...) peuvent occasionner un « contre-coup » ou un effet de rebond du cerveau entraînant un cisaillement/étirement des nerfs olfactifs traversant la lame criblée de l'éthmoïde jusqu'à leur rupture (Zusho, 1982; Reiter et al., 2004). Les conséquences sur la perception olfactive apparaissent soudainement et sont d'ordre varié, qualitatif et quantitatif allant de l'hyposmie à l'anosmie.

Les dysosmies post-traumatiques peuvent aussi provenir d'atteintes de régions plus centrales. Comme la majorité des structures cérébrales, celles impliquées dans la perception olfactive (cortex piriforme, orbitofrontal...) sont vulnérables aux chocs et aux hémorragies qui s'ensuivent (Zasler et al., 2023). Ces atteintes ont rarement pour conséquence l'anosmie, mais affectent les capacités olfactives d'ordre cognitif telles que l'identification (Zasler et al., 2023) et la discrimination des odeurs (Yee and Costanzo, 1998).

Il est estimé qu'environ 5% des personnes ayant subi un traumatisme crânial et/ou facial sont touchés par des troubles de l'odorat (Howell et al., 2018). La plupart des troubles olfactifs résultant de traumatismes sont déclarés ou remarqués tardivement. Effectivement, en fonction de la sévérité du traumatisme, la priorité est aux fonctions physiologiques et neurologiques vitales. L'intégrité du système olfactif, bien que vulnérable à ces traumatismes, est de fait, souvent peu vérifiée. Parmi 81 patients post-traumatiques, 6% seulement, déclaraient des troubles de l'odorat, alors que la prévalence diagnostiquée s'élevait à 28% (Gudziol et al., 2014).

2.2.5. Dysosmie congénitale

Chez certaines personnes, l'odorat est absent dès la naissance, on parle alors de dysosmie congénitale. Cette absence peut être directement liée à des pathologies. Qualifié d'anosmie syndromique, le syndrome de Kallman en est un exemple des plus connus (Vowles et al., 1997). Ce syndrome relativement rare et d'origine génétique, affecte un homme sur 8000 et une femme sur 40000. Il a pour symptômes principaux un hypogonadisme ainsi qu'une perte d'odorat pouvant aller jusqu'à une anosmie complète et dont l'origine supposée est un défaut de développement du bulbe olfactif (Bianco and Kaiser, 2009). D'autres syndromes comme ceux de Bardet-Biedl et de l'amaurose congénitale de Leber sont caractérisés par une ciliopathie qui affecte les cils des neurones sensoriels olfactifs, induisant une anosmie quasi-complète (Kulaga et al., 2004; McEwen et al., 2007).

Toutefois et de manière encore plus rare, l'absence congénitale d'odorat peut concerner des personnes autrement en bonne santé. Ce phénomène nommé « anosmie congénitale isolée » en raison du manque d'association avec une quelconque mutation génétique, concerne seulement 1% des anosmiques (Karstensen and Tommerup, 2012), pour une prévalence générale estimée entre 1/5000 et 1/10000 (Croy et al., 2012).

2.2.6. Dysosmies associées aux pathologies neurodégénératives

Les troubles de l'odorat sont très souvent associés à des pathologies cérébrales. On leur trouve une forte incidence dans les pathologies neurodégénératives liées au vieillissement (Marin et al., 2018). Les troubles de l'odorat concernent 60 à 90% des patients Parkinsoniens (Korten and Meulstee, 1980; Boesveldt et al., 2008; Bohnen et al., 2008) et 85 à 90 % des

patients Alzheimer (Doty, 2003). Dans ces deux pathologies, les troubles olfactifs apparaissent à un stade précoce de la maladie (Demarquay et al., 2007). Du fait de cette caractéristique, les troubles de l'odorat sont d'un intérêt majeur dans le défi du diagnostic précoce de ces maladies. En effet, les symptômes plus classiques (ex : déclin cognitif, tremblement...) sont généralement visibles à un stade avancé, après que le processus neurodégénératif ait occasionné des dégâts étendus. L'identification de biomarqueurs précoces permettrait d'apporter des informations de diagnostic et de pronostic nécessaires pour initier une prise en charge adaptée. Les troubles de l'odorat ont donc été proposés en tant que prédicteurs d'une évolution pathologique dans les maladies d'Alzheimer et de Parkinson (Albers et al., 2006). Avant de pouvoir identifier les troubles de l'odorat en tant que biomarqueur, il est toutefois essentiel que ces derniers puissent faire la distinction entre le phénomène de vieillissement normal (que l'on détaillera dans la section 2.2.8) et une évolution pathologique. En effet, la dynamique d'installation de ces maladies est progressive et insidieuse avec des temps de latence d'apparition des symptômes allant jusqu'à 10 ans ou plus (Villemagne et al., 2013).

2.2.7. Infections dont l'infection virale responsable du COVID-19

2.2.7.1. Généralités sur les troubles olfactifs post-infectieux

Si la voie orthonasale est particulièrement efficace pour acheminer les odorants, elle représente aussi une voie d'entrée privilégiée pour les différents pathogènes volatiles. De nombreux agents pathogènes peuvent altérer la perception olfactive suite à une infection des voies respiratoires (ex : fongiques, bactéries, virus...) mais les plus courants restent les rhinovirus (responsables du rhume ou du symptôme pseudo-grippal) (Doty, 2015). Après les rhinosinusites chroniques, les infections des voies respiratoires sont une cause très commune des troubles de l'odorat (36% des cas hors covid) (Temmel et al., 2002). La présence de parosmie est particulièrement fréquente dans les dysosmies post-infectieuses, puisqu'elle concerne 41% des patients (pour 26% dans les cas post-traumatiques) d'après une étude rétrospective sur 153 patients (Liu et al., 2021). Au cours d'un traitement basé sur la rééducation olfactive (que nous détaillerons en section 3.2.2), les patients atteints de parosmie ont montré plus de trois fois plus de chance de récupérer leur odorat (Liu et al., 2021). La parosmie a donc été proposée en tant que prédicteur de la récupération olfactive dans l'étiologie post-infectieuse (Hummel and Lötsch, 2010; Menzel et al., 2023). Il est supposé que ce phénomène périphérique résulte de la régénération non-homogène de l'épithélium olfactif, induisant une perception altérée (Leopold, 2002).

Malgré sa prévalence importante, la physiopathologie des troubles olfactifs post-infectieux reste mal définie. Même s'il est communément admis qu'une infection peut endommager le système olfactif dans ses structures périphériques (Baker and Beth Genter, 2003), seuls les mécanismes de l'étiologie virale dans la maladie du COVID-19 ont vraiment été étudiés en raison de l'importance de la récente crise sanitaire.

2.2.7.2. Caractéristiques des troubles de l'odorat induits par l'infection au SARS-COV2

Dès le début de l'épidémie de SARS-COV2, des études de cas ont rapporté des pertes olfactives consécutives à l'infection par ce virus et ce même en l'absence d'autres symptômes (Eliezer et al., 2020; Gane et al., 2020; Pissurno et al., 2020; Vargas-Gandica et al., 2020). Très

vite, les troubles de l'odorat se sont imposés en tant que symptôme principal de la maladie, consistant généralement en une anosmie ou hyposmie soudaine (Moein et al., 2020; Pierron et al., 2020). Comme toute étiologie infectieuse et virale, cette perte de l'odorat est souvent accompagnée de parosmie. Quinze mois après l'infection, environ 65% des travailleurs de la santé déclarent avoir eu des épisodes de parosmie (Frasnelli et al., 2024). Toutefois, comparée à d'autres pathogènes infectieux, l'infection au COVID-19 entraîne des troubles plus importants. Parmi 164 patients souffrant d'infection respiratoire associée à des troubles de l'odorat diagnostiqués, ceux positifs au COVID-19 présentaient des déficits olfactifs plus sévères que les autres cas d'infections (rhinovirus et autres) (Haehner et al., 2022b). Des phénomènes de phantosmie sont également fréquemment rapportés par les patients (prévalence estimée à 37%), pour lesquels l'expérience décrite est souvent négative (Bousquet et al., 2023).

Nous avons vu précédemment que ces troubles de l'odorat concernaient près de la moitié des patients (Borsetto et al., 2020), dont 24-30% risquent de développer des troubles de l'odorat au-delà de 6 mois (Lechien et al., 2022; Hu et al., 2023). La récupération spontanée auto-déclarée des troubles de l'odorat associés est cependant très variable (49-79%) et semble s'opérer sur une dizaine de jours (Chiesa-Estomba et al., 2020; Hopkins et al., 2020; Ferdenzi et al., 2021). Un travail plus récent de revue systématique et méta-analyse combinant 18 études pour 3699 patients (troubles auto-déclarés et objectifs) a proposé une courbe de récupération moyenne (Tan et al., 2022). D'après celle-ci, 30 jours de récupération spontanée permettraient de récupérer la perception olfactive chez 64-84% des patients.

2.2.7.3. Mécanismes des troubles de l'odorat dans l'infection au SARS-COV2

Si les mécanismes sous-jacents à ces troubles sont encore mal compris, les nombreux travaux en réponse à la pandémie ont permis d'identifier quelques pistes d'action. SARS-COV2 est un coronavirus à ARN utilisant un pic (protéine S) pour se lier à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) des cellules humaines (Najafloo et al., 2021). L'ACE2 est exprimée dans plusieurs tissus comme les poumons, le cœur, les reins, la vessie (Harmer et al., 2002; Hamming et al., 2004), dont l'épithélium olfactif (Bilinska et al., 2020; Sungnak et al., 2020). Au sein de l'épithélium olfactif, plusieurs types cellulaires expriment l'ACE2, notamment les cellules sustentaculaires de soutien qui ont rapidement été proposées comme voie d'entrée et dont l'infection aurait des répercussions sur la perception olfactive (Bilinska et al., 2020). Le hamster syrien doré représente un modèle pertinent de l'infection au SARS-COV2 puisqu'il exprime de manière endogène la protéine ACE2 dans l'épithélium olfactif et l'inoculation du virus provoque une maladie légère à sévère avec des symptômes mesurables (Rosenke et al., 2020). Utilisant ce modèle, il a été montré que l'infection au SARS-COV2 avait principalement lieu dans les cellules de soutien (Bryche et al., 2020; de Melo et al., 2021). Une étude de biopsies post-mortem sur 85 patients a par la suite confirmé cette hypothèse, puisque les cellules de soutien ont été identifiées comme la cible principale de l'infection (Khan et al., 2021). Ces résultats suggèrent que SARS-COV2 n'est pas un virus avec une action directe sur les neurones sensoriels olfactifs, mais que les déficits olfactifs résulteraient de dégâts collatéraux à l'infection des cellules de soutien. Deux hypothèses principales non-exclusives semblent émerger de la littérature pour expliquer la perte de la fonction neurale de l'épithélium olfactif : la perte des cellules sustentaculaires et/ou les processus inflammatoires associés à l'infection.

Si le rôle des cellules de soutien était jusque-là peu documenté, la crise sanitaire du COVID-19 a révélé leur caractère indispensable.

Chez le modèle du hamster, l'infection au SARS-COV2 des cellules de soutien provoque des dégâts importants de l'épithélium olfactif dont sa déciliation (Bryche et al., 2020; de Melo et al., 2021). Or, nous avons vu que les cils des neurones olfactifs sensoriels étaient essentiels pour réceptionner et transduire le signal olfactif (McClintock et al., 2020). Chez le modèle murin, l'atteinte spécifique des cellules sustentaculaires par toxine (methimazole et esters dibasiques) mène rapidement à la déciliation des neurones sensoriels olfactifs adjacents, suggérant l'existence d'un signal local de maintenance (Lee et al., 1992; Bergström et al., 2003). Cette communication intercellulaire entre neurones sensoriels olfactifs et cellules sustentaculaires grâce à des jonctions serrées serait impliquée dans la régulation de la perception olfactive et la cohérence de la structure (Morrison and Costanzo, 1992; Hegg et al., 2009; Dooley et al., 2011). Par conséquent, la perte des cellules sustentaculaires altérerait la réponse olfactive ainsi que l'intégrité de la structure de l'épithélium olfactif. Les cellules sustentaculaires seraient également impliquées dans l'apport trophique de l'épithélium olfactif en transportant du glucose des vaisseaux sanguins jusqu'au mucus olfactif (Acevedo et al., 2019). Or, la présence de glucose dans le mucus est nécessaire à la transduction du signal olfactif au niveau des cils (Villar et al., 2021), suggérant que ces derniers deviennent non-fonctionnels lorsque l'apport en glucose est perturbé suite à la perte des cellules sustentaculaires. Il est donc probable que l'atteinte des cellules sustentaculaires affecte les neurones olfactifs sensoriels de manière structurelle et fonctionnelle provoquant une déciliation de l'épithélium olfactif.

Comme dans de nombreux cas d'infections et d'atteintes des tissus, des processus inflammatoires ont lieu au niveau de l'épithélium olfactif en réponse à l'infection au SARS-COV2 afin d'amorcer des mécanismes protecteurs visant à éliminer la présence du pathogène et les débris cellulaires, et amorcer la réparation des tissus (Medzhitov, 2008). Des études de cas de biopsies ont montré que des patients COVID-19 présentaient des signes d'inflammation au niveau de l'épithélium olfactif (Kirschenbaum et al., 2020; Vaira et al., 2020). Chez le modèle du hamster, l'infection s'accompagne d'une inflammation de l'épithélium olfactif reflétée par une augmentation de la libération de cytokines et chémokines et du nombre de cellules immunitaires (Bryche et al., 2020; de Melo et al., 2021; Reyna et al., 2022). Le fonctionnement des neurones olfactifs sensoriels pourrait être impacté de manière indirecte par l'infiltration des cellules immunitaires et l'augmentation du niveau de cytokines, induisant à terme les dégâts observés dans les biopsies humaines et dans le modèle du rongeur. Une autre hypothèse plus radicale propose que l'inflammation déclencherait un processus d'apoptose qui bloquerait l'accès potentiel du pathogène aux régions centrales du cerveau en supprimant les projections axonales de certains neurones au bulbe olfactif (Le Bon and Horoi, 2020). Cette dernière hypothèse rendrait compte de la dynamique de perte olfactive particulièrement brutale et soudaine.

Si ces deux phénomènes sont probablement tous les deux impliqués dans les troubles de l'odorat issus du COVID-19, le développement de troubles à long terme serait dû à une persistance des processus inflammatoires dans l'épithélium olfactif. De manière similaire aux neurones sensoriels olfactifs, mais avec toutefois une dynamique plus rapide, les cellules de soutien ont la capacité de se régénérer en 4-8 jours post-lésion chez le modèle murin (Schwab

et al., 1995; Schwob, 2002). Hormis le cas où l'atteinte de la structure serait d'une importance telle que le pool de cellules basales ne soit plus fonctionnel, il existe probablement un phénomène empêchant ou retardant la régénération de l'épithélium olfactif après infection au SARS-COV2. En effet, les études de biopsie chez l'humain atteint de troubles de l'odorat persistants post-COVID-19 (14 jours à 4 mois), ont montré la présence durable d'inflammation dans l'épithélium olfactif, associée à une diminution du nombre de neurones sensoriels olfactifs (de Melo et al., 2021; Finlay et al., 2022). Dans leur étude, Finlay et al., 2022 ont montré par analyse transcriptomique que les cellules sustentaculaires présentaient un phénotype de réponse immunitaire avec une signature de réponse à l'interféron (interprétée comme un marqueur de réponse immunitaire). De plus, nous avons vu dans l'étiologie de la rhino-sinusite chronique que la présence de signaux inflammatoires plaçait les cellules basales dans un phénotype protecteur les empêchant de participer à la régénération de l'épithélium olfactif (Chen et al., 2019). Il est donc probable que l'inflammation persistante maintienne l'épithélium olfactif dans un phénotype protecteur mettant en *stand-by* sa régénération. Toutefois, les mécanismes derrière le développement de la persistance de processus inflammatoires chez certains patients et pas d'autres restent encore incompris.

Les altérations du système olfactif induites par l'infection au SARS-COV2 concerneraient donc des atteintes majoritairement périphériques résultant en la perte de fonction des neurones sensoriels olfactifs (**Figure 4**). Néanmoins, ces atteintes périphériques provoquent également la réduction du volume bulbaire, probablement liée à la réduction d'inputs sensoriels (Gore, 2022; Capelli et al., 2023; Parlak et al., 2024).

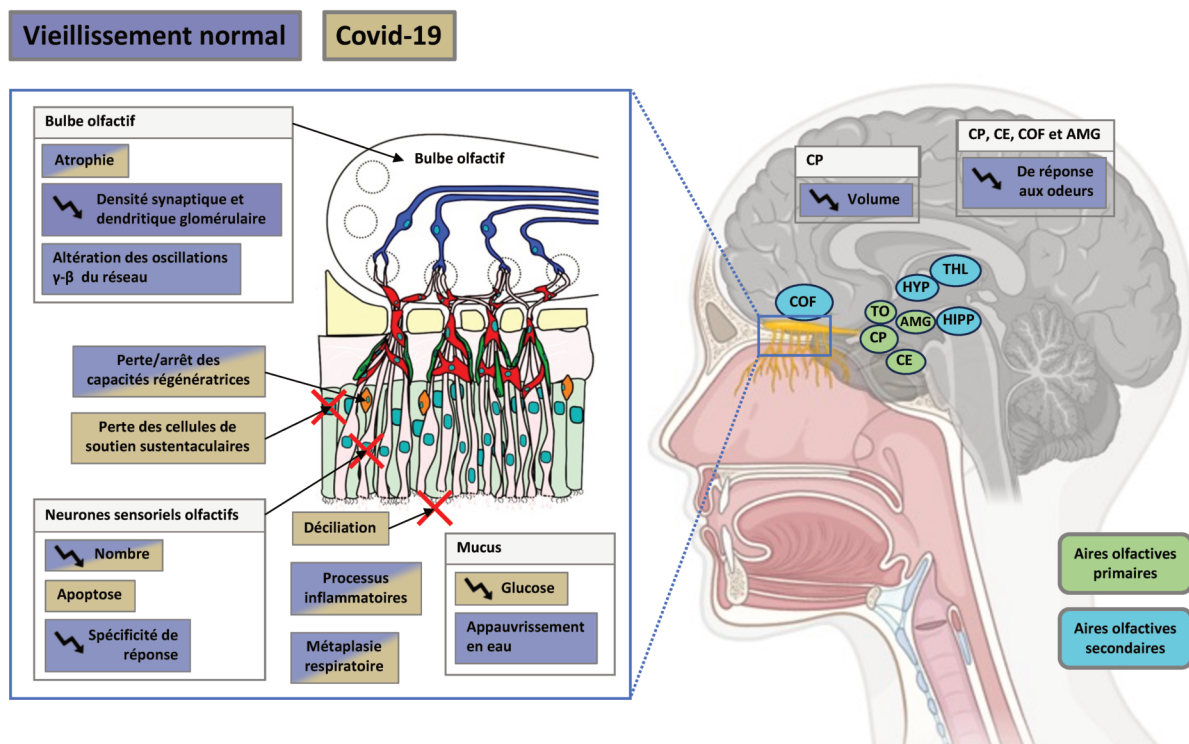


Figure 4. Altérations potentielles du système olfactif impliquées dans les étiologies du COVID-19 et du vieillissement normal. Données issues d'études sur modèle animal et humain. *Created with BioRender.com.* Illustration adaptée de Wright et al., 2018. AMG : amygdale, CE : cortex entorhinal, COF : cortex orbitofrontal, CP : cortex piriforme, HIPP : hippocampe, HYP : hypothalamus, THL : thalamus, TO : tubercule olfactif.

2.2.8. Vieillesse sensorielle normale

Nous avons vu que la prévalence des troubles de l'odorat était particulièrement élevée chez les sujets âgés. Ceci est dû au fait que même en l'absence de pathologies, le vieillissement que l'on qualifiera ici de « normal » ou « physiologique » est associé à un déclin progressif des perceptions sensorielles (le système vestibulaire (Konrad et al., 1999), le système visuel (Andersen, 2012), ...). Ce phénomène est bien connu pour la perception auditive sous le nom de « presbycusis » (Jennings and Jones, 2001), mais s'applique également au sens de l'odorat avec le terme de « presbyosmie » par analogie (Krmptić-Nemanić, 1969). La presbyosmie s'exprime chez le sujet âgé par un déclin de toutes les performances olfactives que l'on définit généralement grâce à trois mesures : la détection, la discrimination et l'identification des odeurs. Ces différentes mesures sont toutefois affectées de manière hétérogène par le vieillissement.

2.2.8.1. Effets du vieillissement normal sur les performances olfactives

Les seuils de détection correspondent à la quantité minimale d'odorant qu'un individu est capable de détecter. Les sujets âgés (>55 ans) présentent des seuils de détection plus élevés (e.g. baisse de sensibilité) d'environ 20%, comparés à des sujets jeunes adultes (16-35 ans) (Hummel et al., 2007). Après 60 ans, les seuils de détection augmentent encore. Chez plus de deux mille sujets âgés (62-90 ans), les seuils de détection se sont montrés plus élevés chez les sujets les plus âgés (80-90 vs 62-69 ans) (Kern et al., 2014). D'après une étude prospective regroupant 176 sujets d'âges variés (20-93 ans), les seuils de détection semblent relativement constants jusqu'à l'âge de 50 ans, représentant le point d'inflexion du déclin des performances de détection (Schlosser et al., 2020).

Les performances de discrimination consistent en la capacité à différencier les odeurs les unes des autres. Comparés aux sujets jeunes adultes (16-35 ans), les sujets âgés d'au moins 55 ans présentent des performances de discrimination diminuées d'environ 17% (Hummel et al., 2007). Avec l'âge, les performances de discrimination diminueraient légèrement dès 20 ans puis plus sévèrement après 55 ans (Hummel et al., 2007; Schlosser et al., 2020).

La diminution des performances olfactives concerne également des mesures plus cognitives, telles que la capacité à identifier des odeurs, qui a souvent été rapportée comme déclinante chez les sujets âgés (Doty et al., 1984b; Ship et al., 1996; Murphy et al., 2002; Larsson et al., 2004; Boesveldt et al., 2011; Schubert et al., 2012; Liu et al., 2016). Comparés à des sujets jeunes adultes (16-35 ans), les sujets âgés (>55 ans) présentent des performances d'identification diminuées de 12% (Hummel et al., 2007). Une revue et méta-analyse combinant 13 études suggère que les performances d'identification diminuent significativement à partir de 50 ans (Zhang and Wang, 2017). Les performances d'identification reposent sur plusieurs facteurs : la capacité à détecter l'odeur (sensibilité et seuil de détection) et les capacités cognitives comme la mémoire sémantique afin de retrouver l'identité de l'odeur et la verbaliser. Les déficits cognitifs liés à l'âge (que nous détaillerons en section 4.1) contribuent donc également à la dégradation des performances d'identification des odeurs (Larsson et al., 2004). Soutenant cette hypothèse, les performances de fonctions exécutives et de mémoire sémantique se sont montrées positivement corrélées aux performances d'identification olfactive chez des sujets d'âges variés (30-87 ans) (Hedner et al., 2010). Si l'âge altère l'olfaction dans sa

globalité, les performances d'identification sont donc particulièrement touchées (Hummel et al., 2007). D'autres mesures de la mémoire olfactive se montrent altérées avec le vieillissement normal. Parmi elles la mémoire épisodique olfactive (c'est-à-dire associée à un contexte) olfactive se mesure communément grâce à des tâches de reconnaissance. Dans cette tâche, on expose un sujet à une odeur, puis passé un délai, le sujet doit reconnaître l'odeur à laquelle il a été préalablement exposé parmi d'autres odeurs dites « distractrices ». Avec l'âge, le nombre d'odeurs reconnues baisse et celui des fausses alertes (c'est-à-dire reconnaître un distracteur) augmente (Glanzer and Adams, 1985; Snodgrass and Corwin, 1988; Choudhury et al., 2003; Gilbert et al., 2006; Larsson et al., 2016).

Bien que celui-ci puisse varier en fonction de la population étudiée, l'âge de 60 ans est souvent défini comme âge seuil puisqu'il représente le point d'inflexion ou de chute des performances olfactives (Murphy et al., 2002; Doty and Kamath, 2014; Schlosser et al., 2020), à partir duquel le risque de développer des troubles de l'odorat augmente d'un peu moins de deux fois plus tous les 5 ans (Schubert et al., 2011).

Avec l'âge, le phénomène d'adaptation olfactive semble également s'accroître. Ce phénomène implique que l'exposition répétée aux odorants diminue les performances à court terme sans pour autant impliquer de fatigue sensorielle ou de fatigue motrice (voir Pellegrino et al., 2017 pour revue). De fait, l'exposition à un odorant bien au-dessus du seuil de détection diminue les performances subséquentes de discrimination d'odeurs présentées au niveau du seuil de détection. Au cours du temps, si ces performances de discrimination retournent à leur niveau initial, il a été montré que cette récupération était bien plus rapide chez de jeunes adultes (19-21 ans) que chez des sujets plus âgés (72-80 ans) (Stevens et al., 1989). Hulshoff Pol et al., 2000 ont également montré que plus la durée d'une tâche de discrimination olfactive augmentait, plus les performances des sujets âgés (45-65 ans) diminuaient alors qu'elles restaient inchangées chez des sujets plus jeunes (18-30 ans).

Il existe toutefois une forte variabilité inter-individuelle (Wysocki and Gilbert, 1989) et inter-odeurs chez les sujets âgés, avec un effet de l'âge qui diffère en fonction des odeurs et de leur valeur hédonique (Konstantinidis et al., 2006; Jousain et al., 2013; Lindroos et al., 2022; Sabiniewicz et al., 2023). Ces observations soulignent que l'effet de l'âge sur les performances olfactives est un phénomène à multiples facettes qui peut être interprété comme un indice global du vieillissement. Afin de dissocier l'âge chronologique du phénomène de vieillissement, le concept de fragilité a été proposé afin de rendre compte du degré général de vulnérabilité (à un stress homéostatique) des sujets âgés, représentant ainsi une mesure des conséquences du vieillissement (Gordon and Hubbard, 2022). Le degré de fragilité de sujets âgés s'est montré positivement associé aux troubles de l'odorat, et les patients anosmiques présentent jusqu'à six fois plus de risque de fragilité comparés aux normosmiques (Clegg et al., 2013; Van Regemorter et al., 2022). Cette relation se retrouve également en amont des conséquences évidentes du vieillissement puisque les performances olfactives notamment celles à composantes cognitives (ex : identification) se sont montrées être prédictives du déclin cognitif (voir Windon et al., 2020 pour revue). Une cohorte de sujets âgés sains (environ 78 ans) suivis sur 15 ans a montré que l'hyposmie et l'anosmie, diagnostiquées par un test d'identification, étaient associées à un déclin cognitif accéléré (performances visuo-spatiales, mémoires épisodique, sémantique et de travail) (Dintica et al., 2019). Par ailleurs, les sujets ayant des troubles de l'odorat présentaient des volumes réduits de structures impliquées dans les performances mnésiques telles que

l'hippocampe, le gyrus fusiforme, le cortex entorhinal et temporal moyen (Dintica et al., 2019). Cette relation entre olfaction et cognition concerne aussi, mais dans une moindre mesure, d'autres performances olfactives comme les seuils de détection (Xu et al., 2020). Ces résultats suggèrent que les performances olfactives reflètent l'intégrité du cerveau vieillissant et seraient potentiellement atteintes précocement par le phénomène du vieillissement.

En outre, il est intéressant de noter que les deux autres sens chimiques de la sphère ORL sont également impactés par le vieillissement. Avec l'âge, les performances gustatives générales (i.e. seuil de détection et perception des saveurs) sont altérées (voir Methven et al., 2012 pour revue). De manière similaire, la sensibilité trigéminal diminue avec l'âge : comparés à des sujets jeunes adultes (18-25 ans), des sujets âgés (65-83 ans) ont jugé comme environ deux fois moins intense l'exposition à un irritant (CO₂) (Stevens et al., 1982). Cette baisse de sensibilité serait en partie due à une atteinte périphérique du système trigéminal avec une augmentation des seuils de détection du CO₂, s'accompagnant d'une diminution de l'amplitude de réponse du potentiel de la muqueuse nasale, supposée refléter l'activation du système trigéminal (Frasnelli and Hummel, 2003).

2.2.8.2. Mécanismes du déclin olfactif dans le vieillissement normal

Le vieillissement normal étant un phénomène global, les mécanismes du déclin olfactif progressif peuvent impliquer l'ensemble des voies olfactives et notamment les étages périphériques et centraux (voir Doty and Kamath, 2014 pour revue).

Au cours du vieillissement, se produisent plusieurs changements physiologiques dans la cavité nasale qui peuvent affecter l'olfaction. Des sujets âgés (60 ans) ont montré une quantité de mucus produite au niveau de la fente olfactive diminuée d'environ 60% comparés à des sujets plus jeunes (20 ans) (Shirai et al., 2023). Cette réduction de la quantité de mucus serait due à une composition appauvrie en eau. Or, la déplétion de la production de mucus de la muqueuse olfactive chez un modèle de souris déficient en un récepteur impliqué dans la sécrétion de mucus, induit une détérioration de la sensibilité olfactive (Fukuda et al., 2008). Étant donné le rôle primordial du mucus olfactif dans la conversion enzymatique des odorants et le renouvellement du signal olfactif grâce au lavage de la muqueuse olfactive, sa réduction de production peut expliquer en partie les seuils de détection augmentés et le phénomène d'adaptation olfactive plus prononcée chez les sujets âgés.

Au niveau de l'épithélium olfactif, des modifications structurelles et fonctionnelles ont lieu au cours du vieillissement (**Figure 4**). Chez le modèle murin comme chez l'humain, l'épithélium olfactif s'amincit et le taux de neurones sensoriels olfactifs diminue avec l'âge (Naessen, 1971; Paik et al., 1992; Rosli et al., 1999; Ueha et al., 2018; Fitzek et al., 2022). Cette diminution des neurones sensoriels olfactifs matures serait la conséquence d'un épuisement neurogène des cellules basales globulaires (Ueha et al., 2018), et donc d'un amoindrissement global de la capacité régénérative de l'épithélium olfactif. La structure perd donc sa capacité à réagir aux atteintes environnementales. Chez le modèle murin, la déplétion des neurones sensoriels olfactifs par injection de méthimazole provoque une baisse des performances olfactives. Si les performances reviennent grâce au processus de neurogenèse, la prolifération des cellules basales et donc leur capacité à produire de nouveaux neurones sensoriels diminuent avec l'âge des souris (Suzukawa et al., 2011). Utilisant un modèle de vieillissement accéléré

chez des souris jeunes, causant un turn-over plus fréquent des neurones sensoriels olfactifs, Child et al., 2018 ont montré que ces souris présentaient un phénotype âgé avec une réduction du taux de neurones sensoriels olfactifs et de cellules basales globuleuses. Toutefois, les conséquences fonctionnelles sur les performances olfactives n'ont pas été évaluées dans ce modèle. Ces résultats suggèrent qu'un individu disposerait d'un capital régénératif qui s'épuiserait inévitablement avec l'âge. De plus, ce capital pourrait être précocement déplété en raison d'expositions répétées à des facteurs externes au cours de la vie, tels que les inflammations (ex : sinusites chroniques), les substances nocives (ex : pollutions, tabagisme), les infections, etc.... En accord avec cette idée, une corrélation négative entre l'âge de patients dysosmiques post-infectieux et le taux de récupération de leur odorat a été montrée (Reden et al., 2006; Cavazzana et al., 2018). Sur environ 14 mois, 47% des patients de moins de 40 ans ont montré une récupération de leur odorat, comparés à seulement 7% chez les plus de 69 ans (Reden et al., 2006). Une étude transcriptomique suggère que cette diminution de capacité neurogénique des cellules basales pourrait être due à des processus inflammatoires au cours du vieillissement (Oliva et al., 2022). Les cellules basales horizontales de patients presbyosmiques (≥ 65 ans) présenteraient un phénotype de type inflammatoire suggérant que les dégâts au cours du vieillissement empêcheraient les cellules basales horizontales d'assurer leur rôle neurogénique, de manière similaire au phénomène impliqué dans la rhino-sinusite chronique (Oliva et al., 2022). À terme, la perte des capacités neurogéniques de l'épithélium olfactif peut mener à un phénomène de métaplasie respiratoire. Chez des souris âgées, le nombre de cellules basales horizontales est également diminué. En réponse des modifications métaboliques de la niche neurogénique dû à son épuisement, les cellules basales horizontales tendent à s'engager vers un phénotype de cellules respiratoire visant à maintenir la fonction épithéliale (Håglin et al., 2020). Chez l'humain âgé comme chez le modèle animal, la métaplasie respiratoire est fréquente et semble concerner des régions atteintes de déplétion neurogénique (Paik et al., 1992; Holbrook et al., 2005; Xie et al., 2013; Child et al., 2018; Fitzek et al., 2022). Ce phénomène de métaplasie associé à la diminution du nombre de neurones sensoriels olfactifs peut expliquer l'amincissement de l'épithélium olfactif observé avec l'âge.

Outre leur quantité, l'activité des neurones sensoriels olfactifs est aussi impactée par le vieillissement. Lorsque l'on évalue la réponse des neurones olfactifs sensoriels par imagerie calcique, ceux issus de biopsies de sujets jeunes adultes (31 ± 16 ans) répondaient préférentiellement à l'une ou l'autre des deux odeurs utilisées, alors que ceux issus de sujets âgés (70 ± 13 ans) répondaient fréquemment aux deux stimulations, suggérant que les neurones sensoriels olfactifs de sujets âgés montrent une spécificité de réponse aux odorants réduite (Rawson et al., 2012).

La diminution du nombre de neurones sensoriels olfactifs de l'épithélium diminue les inputs sensoriels sur le bulbe olfactif (Fitzek et al., 2022), ce qui pourrait expliquer pourquoi le volume du bulbe olfactif humain diminue avec l'âge (Bhatnagar et al., 1987). Bien que la neurogenèse adulte chez l'humain soit encore débattue (Curtis et al., 2011; Bergmann et al., 2012, 2015), les modèles murins ont montré une diminution de la neurogenèse bulbaire avec l'âge (Enwere et al., 2004; Maslov et al., 2004; Rey et al., 2012; Moreno et al., 2014), qui pourrait aussi rendre compte de l'atrophie bulbaire chez les sujets âgés.

Des études chez le modèle murin suggèrent d'autres modifications au niveau du bulbe olfactif avec l'âge. Si son volume semble plutôt stable contrairement à l'humain (Richard et al.,

2010; Rey et al., 2012), la densité synaptique observée dans la couche glomérulaire diminue avec l'âge de l'animal (Richard et al., 2010). De manière similaire, il a été rapporté une arborisation dendritique réduite des interneurons péri-glomérulaires chez les souris âgées (Livneh and Mizrahi, 2011). Ces modifications synaptiques et dendritiques peuvent en partie expliquer les altérations fonctionnelles que présente le réseau bulbaire âgé. Des mesures *in vivo* de potentiel de champs locaux et EEG (électro-encéphalogramme) ont montré une diminution de l'amplitude et de la synchronicité des oscillations dans la gamme de fréquence gamma-beta dans le réseau bulbaire des souris âgées (Ahnaou et al., 2020). Cette activité neurale rythmique, interprétée comme l'interaction entre les neurones inhibiteurs locaux (cellules péri-glomérulaires et granulaires) et les cellules mitrales, jouerait un rôle prépondérant dans le traitement cognitif des odeurs, ayant ainsi le potentiel de contribuer au déclin des performances d'identification, de discrimination et de reconnaissance olfactives (Ahnaou et al., 2020).

Enfin, des changements structurels et fonctionnels dans les régions centrales impliquées dans le traitement olfactif peuvent survenir au cours du vieillissement. Parmi celles-ci, une réduction du volume du cortex piriforme a été rapportée chez les humains âgés (51-77 ans) et corrélée à de plus faibles performances d'identification olfactive (Segura et al., 2013). En réponse à l'exposition à des odorants et comparés à des sujets jeunes adultes (20-30 ans), les sujets âgés (60-83 ans) présentent une diminution d'activité dans les cortex piriforme, entorhinal, orbitofrontal et l'amygdale (Cerf-Ducastel and Murphy, 2003; Wang et al., 2005). Chez un groupe de sujets d'âges variés (22-64 ans), l'âge ne s'est toutefois pas montré corrélé à la réponse des aires olfactives primaires contrairement aux aires olfactives secondaires, suggérant que ces dernières soient plus concernées par le phénomène du vieillissement (Wang et al., 2017). De manière cohérente, le potentiel de réponse évoquée par une odeur, évalué en EEG, présente une amplitude plus faible et des temps de latence plus longs en fonction de l'âge pour les composantes P2 et P3 (pics d'activité observés respectivement à 200 et 300 ms post-stimulation). Ces composantes sont respectivement interprétées comme un indice d'intégration sensorielle et cognitive, eux-mêmes associés à l'activité des aires olfactives primaires et secondaires (Murphy et al., 2000).

Tous ces phénomènes, qu'ils soient périphériques ou centraux, agissent probablement de concert pour expliquer la perte olfactive chez le sujet âgé (**Figure 4**). Toutefois, la presbyosmie n'est pas une fatalité puisqu'il existe une grande hétérogénéité dans les performances olfactives des sujets âgés (Doty et al., 1984a; Wysocki and Gilbert, 1989). Cela suggère qu'il existerait des paramètres régis par le mode de vie et les prédispositions physiologiques qui tendraient à favoriser un bon maintien du sens de l'odorat avec l'âge. Par exemple, si l'on définit le vieillissement comme une accumulation de dégâts menant à terme au déclin d'une fonction, alors un mode de vie non exposé aux différents facteurs de risques cités plus haut pourrait contribuer à expliquer les hétérogénéités observées.

2.2.9. Troubles olfactifs idiopathiques

Il est parfois difficile de définir l'origine de la perte olfactive, en particulier lorsque celle-ci apparaît de manière progressive et ne semble pas associée à un quelconque événement. Si aucune étiologie n'est identifiée en tant qu'origine des troubles, ces troubles sont qualifiés d'idiopathiques. On estime qu'environ 16% des patients dysosmiques sont classés dans cette

catégorie (Fonteyn et al., 2014). Par conséquent, aucun traitement d'efficacité certaine ne peut être envisagé. Cette qualification repose sur l'exclusion des autres étiologies et ne devrait être utilisée qu'en dernier recours, car les troubles peuvent être issus d'étiologies autrement asymptomatiques (ex : post-infection, maladie neurodégénérative précoce...).

Quelle que soit leur étiologie, des altérations anatomiques ou fonctionnelles du système olfactif, persistantes et/ou non traitées peuvent avoir des conséquences à long terme qui impacteront le pronostic. Une dégradation de longue durée de l'épithélium olfactif et/ou son absence de régénération peut donner lieu au phénomène de métaplasie respiratoire (Doty and Mishra, 2001) et ainsi engendrer une dysosmie persistante.

Ainsi, il existe de nombreuses façons de perdre l'odorat, pour lesquelles les mécanismes d'altérations sont encore souvent mal compris. En conséquence, les pistes de traitement sont difficiles à identifier. Cette difficulté associée à la mésestimation des troubles de l'odorat fait de ces derniers l'objet d'une prise en charge médicale encore insuffisante qui s'illustre par un parcours de soins défailant que nous allons maintenant aborder.

3. Un besoin d'améliorer les outils diagnostiques et les stratégies de remédiation olfactive

La 1^{re} étape dans le parcours de soin est la prise de conscience ou tout du moins la suspicion d'un trouble de la part de la personne elle-même. Cette prise de conscience n'est pas toujours évidente selon l'étiologie : les troubles de l'odorat peuvent apparaître de manière progressive (ex : presbyosmie, exposition répétée à des substances nocives) ce qui rend leur détection difficile avant l'atteinte d'un point critique. Ils peuvent également apparaître avec d'autres symptômes plus graves comme dans le cas d'une chute ou d'une pathologie neurodégénérative, ce qui vient dédramatiser la perte olfactive, qui n'est alors parfois détectée bien plus tard. Toutefois la raison prépondérante à la non-détection des troubles olfactifs reste la non-fiabilité de l'auto-évaluation olfactive. Lorsque l'on demande à des personnes d'auto-évaluer leur odorat, la réponse est souvent éloignée des performances mesurées objectivement, puisque ces valeurs ne montrent aucune corrélation entre elles (Landis et al., 2003). Parmi les personnes auto-déclarant des troubles olfactifs, deux tiers avaient en fait un odorat normal lorsque mesuré par des tests psychophysiques (Manesse et al., 2021). Cette discordance ne s'améliore pas avec l'âge puisque si la prévalence des troubles diagnostiqués augmente, la prévalence des troubles auto-déclarés reste constante (Shu et al., 2009), indiquant une sous-estimation des troubles.

3.1. Diagnostiquer les troubles olfactifs

Une fois le trouble olfactif suspecté, la seconde étape consiste à amorcer une démarche de première consultation médicale, qui aura pour but d'identifier l'origine du trouble et de proposer une solution adaptée. La plupart des patients consultent leur médecin généraliste

(34%) ou un médecin ORL (20%) (Naimi et al., 2023). La consultation débute généralement par une discussion visant à faire un premier bilan du patient. Cet entretien vise, entre autres, à déterminer le type de trouble olfactif (quantitatif, qualitatif...), sa dynamique d'apparition (brutale ou progressive), sa durée, les autres symptômes potentiels, qui sont tout autant de paramètres pouvant guider le diagnostic. Par exemple, si les troubles post-infectieux et traumatiques ont tendance à apparaître brutalement, l'étiologie post-infectieuse est souvent accompagnée de parosmie et d'autres symptômes caractéristiques d'une infection des voies respiratoires. Si l'étiologie n'est pas évidente (absence de relation directe avec un événement, ex : infection au SARS-COV2, chute...), on s'intéressera à d'autres facteurs tels que le statut allergique, la médication, les maladies familiales, les habitudes de loisirs et professionnelles. Suite à ce premier bilan, un examen clinique est réalisé pour caractériser anatomiquement et fonctionnellement les troubles olfactifs.

3.1.1. Examen clinique

Plusieurs examens peuvent être réalisés. Un examen fibroscopique de routine consiste à explorer la cavité nasale à l'aide d'une sonde, ce qui permet d'identifier facilement certaines étiologies de conduction comme une déviation nasale, la présence de polypes ou de tumeurs ou encore l'adhésion des fentes olfactives. D'autres symptômes issus d'étiologies infectieuses comme une inflammation, des lésions, des croûtes et des cicatrices peuvent également être identifiés (Coffinet et al., 2004).

Une autre technique, la tomodensitométrie (aussi appelée CT-scan), permet d'observer la cavité nasale par rayons X. Cette méthode est particulièrement utilisée pour délimiter la zone inflammée dans les cas de rhino-sinusites chroniques (voir Fokkens et al., 2020). Le CT-scan permet également d'isoler des étiologies de conduction, mais la possibilité de modéliser la cavité nasale en 3D la rend particulièrement intéressante pour observer des dégâts post-opératoires ou traumatiques (Bremke et al., 2009). Lorsque l'exploration de la cavité nasale ne permet pas de conclure quant à l'origine des troubles, des examens complémentaires issus d'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent être proposés afin d'observer les structures olfactives centrales et leurs potentielles altérations. La volumétrie du bulbe olfactif permet de renseigner sur sa potentielle atrophie. Or, nous avons vu que le bulbe olfactif répondait à l'absence de stimuli olfactifs par une diminution de volume (section 2.1.2.1). Par conséquent, son atrophie peut être impliquée dans de nombreuses étiologies et possède relativement peu de valeur diagnostique pour l'origine des troubles olfactifs (Abolmaali et al., 2002; Rombaux et al., 2009).

3.1.2. L'évaluation psychophysique par les tests "gold-standard" et leurs limites

Si les examens cités plus haut renseignent sur les potentielles altérations anatomiques, l'exploration fonctionnelle de la perception olfactive est nécessaire à la mesure de ces troubles. Cependant, le diagnostic fonctionnel ne peut être dressé que par des tests psychophysiques, qui sont d'autant plus nécessaires étant donné la non-fiabilité de l'auto-évaluation des troubles olfactifs que nous avons évoquée plus haut.

Ces tests psychophysiques quantifient les performances olfactives au travers de différentes mesures : des tâches de détection et de localisation d'odorants permettant de définir des capacités de détection, et des tâches de discrimination et d'identification évaluant des capacités plus perceptives et cognitives. Les mesures de seuils de détection ont pour but d'identifier la concentration minimale d'odorant nécessaire pour induire sa perception. En pratique, on expose le patient à des odorants de concentrations croissantes et celui-ci indique s'il perçoit ou non une odeur. Le score de seuil de détection est défini à partir de la concentration à laquelle 50 % des odeurs sont détectées et 50% ne le sont pas (Ehrenstein and Ehrenstein, 1999). La discrimination est généralement basée sur un choix forcé entre trois odeurs, dont deux sont identiques. Il est demandé au patient de déterminer quelle odeur est différente. Pour les mesures d'identification, la majorité des tests reposent sur des questions à choix forcé. Une odeur à concentration supraliminaires est présentée et il est demandé au patient de choisir parmi plusieurs propositions celle qui correspond le mieux à sa perception. L'intérêt de cette mesure réside dans sa simplicité, que ce soit en termes de mise en place ou de compréhension pour l'administré et l'administrant. Toutefois, cette mesure est loin d'être parfaite. Elle dépend fortement des affinités de chacun vis-à-vis des odeurs proposées : un patient n'ayant jamais été exposé au clou de girofle (tout du moins de manière consciente) ne risque pas de trouver la bonne réponse. Même si le patient peut raisonner par élimination, cela nécessite de connaître les autres propositions. Pour cette même raison, cette mesure est sujette à des biais culturels et nécessite d'être adaptée en fonction de la population-cible (Ribeiro et al., 2016; Balungwe et al., 2020; Sai-Guan et al., 2020; Kamrava et al., 2021). L'identification dépend également des capacités de verbalisation et est de fait peu adaptée aux populations trop jeunes, trop âgées ou dans les pathologies à symptômes cognitifs (Cavazzana et al., 2017; Carneiro et al., 2024). Les performances d'identification étant relativement variables selon les odeurs (Cameron and Møller, 2016), l'utilisation d'un nombre suffisant d'odeurs différentes est nécessaire (généralement compris entre 10-16). Ces différentes mesures, même si elles représentent le gold-standard de l'évaluation des performances olfactives sont relativement chronophages (40 min pour l'évaluation des scores de seuil, discrimination et identification d'après la batterie complète du test Sniffin' Sticks que nous allons détailler (Hummel et al., 1997; MediSense, 2024)). Il est communément admis que les performances d'identification et de discrimination sont issues de processus centraux de l'olfaction, là où les performances de détection seraient issues de processus périphériques. Les patterns de ces sous-scores ont donc été proposés comme porteurs d'informations diagnostiques, avec des scores de seuils de détection renseignant sur de potentielles atteintes périphériques là où les scores de discrimination et d'identification renseigneraient sur des potentielles atteintes centrales du système olfactif (Whitcroft et al., 2017). Par exemple, chez des patients épileptiques ayant subi une excision cérébrale localisée, les scores d'identification et de discrimination étaient altérés comparés à des participants contrôles, alors que les scores de seuils de détection olfactifs étaient préservés (Jones-Gotman and Zatorre, 1988).

Il existe actuellement plusieurs tests psychophysiques disponibles et reconnus dans la communauté scientifique (Eibenstein et al., 2005; Hummel and Podlesek, 2021). Parmi cette grande variété, trois tests ressortent en tant que gold-standard. Actuellement, le test des Sniffin' Sticks est le plus communément utilisé (Hummel et al., 2007). Ce test utilise comme support des stylos dont l'extrémité est odorisée et sa version complète consiste en l'évaluation des trois

types de performances olfactives que nous venons d'évoquer (seuil, discrimination et identification). La somme des résultats de ces trois tâches (0-16 pour chaque tâche) forme un score composite appelé « score TDI » (0-48), pour « Treshold », « Discrimination » et « Identification ». Le test UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) évalue uniquement les performances d'identification en utilisant un support papier dans lequel des odorants sont microencapsulés et libérés par grattage (concept « scratch and sniff ») (Doty et al., 1984b). L'ETOC-16 (European Test of Olfactory Capability) utilise un support de flacons odorisés et évalue des scores de localisation/détection et d'identification (Thomas-Danguin et al., 2003). Ces trois tests sont les outils de diagnostic fonctionnels les plus courants (Vandersteen et al., 2023). Ils peuvent se décliner sous différentes formes en fonction de l'objectif : screening/dépistage ou exploration détaillée des performances olfactives. Ils proposent donc des versions réduites comme le screening test Sniffin' Sticks 12 et le Brief Smell Identification Test (Mueller and Renner, 2006) pour le Sniffin' Sticks, le Q-SIT (Jackman and Doty, 2005) pour l'UPSIT et l'ETOC-6 (Joussain et al., 2016) pour l'ETOC-16.

Malgré ces différentes propositions, leur utilisation est loin d'être pleinement mise en œuvre dans les consultations médicales. Selon une enquête réalisée en France, seuls 56 % des spécialistes ORL ayant répondu ont utilisé des tests psychophysiques olfactifs chez des patients atteints de COVID-19 (Vandersteen et al., 2023). Ce pourcentage est probablement plus faible dans les consultations générales, en particulier avant la pandémie. À la question de savoir pourquoi, environ 20% trouvent que ces tests sont difficiles à mettre en place dans la pratique quotidienne à cause de leur longue durée de passation et des problèmes de stockage. De plus, ces tests psychophysiques ne sont pas pris en charge par la sécurité sociale, car l'acte médical d'évaluation olfactive n'est pas reconnu par la CPAM. En outre, ces tests ne sont pas adaptés à un usage unique, une caractéristique d'importance dans le contexte de la crise sanitaire du COVID-19. Ces tests ne sont pas non plus adaptés à une utilisation en autonomie. Or, la possibilité d'auto-évaluer l'odorat de manière fiable, permettrait de poursuivre une démarche de soins uniquement dans un cas avéré de troubles de l'odorat et ainsi de faciliter la prise en charge et de réduire le taux de faux positifs en consultation médicale. Absentes en France, il existe quelques cliniques du goût et de l'odorat dispersées dans le monde (Royaume-Uni : The Smell and Taste Clinic at James Paget Hospital, The Smell and Taste Clinic at Birmingham Queen Elizabeth Hospital ; États-Unis: The UF Health Smell Disorders Program ; Allemagne: Smell and Taste Clinic at the University of Dresden Medical School ; Grèce : Smell and Taste Clinic At the Aristotle University ; Mexique : Smell and Taste Clinic at the Hospital ABC Campus Santa Fe), qui proposent habituellement des tests psychophysiques, mais les consultations restent peu accessibles, car non prises en charge financièrement (Naimi et al., 2023). En conséquence du manque d'utilisation de ces outils psychophysiques, 60% des patients se déclaraient mal informés sur leur diagnostic (Landis et al., 2009).

Ce constat soulève le besoin d'un outil diagnostique qui soit d'une part adapté à une utilisation en autonomie et d'autre part à une utilisation clinique de routine, afin d'améliorer le dépistage et le diagnostic et donc ensuite la prise en charge des troubles de l'odorat.

3.2. Remédier aux troubles olfactifs

Dans un parcours de soins idéal, à l'issue de la caractérisation des troubles, la voie de traitement la plus adaptée est proposée. Si les approches classiques de traitement ont montré une efficacité et une fiabilité encore insuffisante, de nouvelles approches de remédiation olfactive sont prometteuses. Afin de quantifier les améliorations de la perception olfactive, de nombreuses études se basent sur un seuil minimum d'amélioration clinique. Ce seuil a été défini comme étant le nombre minimum de points de score TDI (5,5 points) pour qu'environ 60% des patients dysosmiques remarquent une amélioration de leur odorat (Gudziol et al., 2006). Si ce seuil est atteint, on peut qualifier les bénéfices olfactifs comme étant une amélioration clinique significative (ACS). Dans la suite de cette introduction, ce terme sera régulièrement utilisé afin de comparer l'efficacité de certains traitements.

3.2.1. Traitements chirurgicaux et pharmacologiques

L'approche chirurgicale peut être envisagée dans des cas de dysosmies de conduction. Certains types de polypes se traitent relativement bien par polypectomie. Toutefois, l'approche reste limitée, puisqu'elle n'est envisageable que dans certains cas où la position des polypes permet leur ablation. De plus, les bénéfices olfactifs post-opératoires restent très variables selon les études, les améliorations (déclarées et testées) allant de 25% à 75% (Bunzen et al., 2006; Bhandarkar et al., 2011; Farag et al., 2013; DeConde et al., 2015). En plus de la caractéristique invasive évidente de l'approche chirurgicale, celle-ci risque d'entraîner une potentielle dégradation de la fonction olfactive post-opératoire (Pade and Hummel, 2008). L'épithélium olfactif peut être déchiré ou abrasé par les instruments chirurgicaux. Le nerf olfactif peut être soumis à des pressions par mouvement de la lame criblée. Les agents préopératoires comme les anesthésiants locaux peuvent altérer les membranes cellulaires et le flux de mucus impactant la fonction olfactive (Kimmelman, 1994).

Les approches pharmacologiques sont souvent utilisées afin de réduire l'inflammation de l'épithélium olfactif. C'est notamment le cas de nombreuses sinusites chroniques ou de polypes pour lesquels des corticostéroïdes sont prescrits. Toutefois, même si le traitement par corticostéroïdes permet de pallier les symptômes inflammatoires parfois responsables des troubles olfactifs, il ne permet pas de remédier à leur origine. De fait, les effets bénéfiques prennent généralement fin dans un délai de 3 mois après l'arrêt du traitement (Chong et al., 2016). De plus, l'utilisation de corticostéroïdes à long terme est déconseillée à cause des effets secondaires impliquant une potentielle suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, de l'ostéoporose et de l'hyperglycémie (Scott, 1989). Ce traitement est donc à recommander à court terme. Cependant, il peut permettre de confirmer l'origine inflammatoire des troubles de l'odorat.

De nombreuses autres pistes ont été explorées avec souvent peu de succès. La théophylline est un inhibiteur à la phosphodiesterase supposé empêcher la dégradation de l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique) intracellulaire. L'AMPc étant un second messenger impliqué dans la transduction du signal olfactif par les neurones sensoriels olfactifs, il a été théorisé que la théophylline permettrait de promouvoir le signal olfactif en favorisant la préservation de l'AMPc intra-cellulaire. Si des premiers essais sur des étiologies variées ont montré une augmentation subjective de la perception olfactive durant des traitements oraux à

la théophylline, le manque de condition contrôle suggère l'implication de récupération spontanée (Henkin et al., 2009, 2012, 2017). Un essai en double aveugle randomisé a montré que l'administration intra-nasale de théophylline pendant six semaines chez des patients post-infectieux n'induisait pas de bénéfices olfactifs (testés avec l' UPSIT), comparée à un groupe placebo (Lee et al., 2022).

Le Calcium est un autre acteur intervenant en tant que second messager lors de la transduction du signal olfactif puisque'une augmentation de calcium intra-cellulaire participe à la dépolarisation des neurones sensoriels olfactifs. Cette augmentation de calcium intra-cellulaire déclenche par la suite des mécanismes d'inhibition et de terminaison du signal. L'application intranasale de citrate de sodium agissant en tant que séquestrateur du calcium, a été proposée afin de réduire cette boucle d'inhibition et ainsi amplifier le signal transduit (Kurahashi and Shibuya, 1990). Depuis, cette approche a montré des résultats plutôt positifs. L'application ponctuelle de citrate de sodium a mené à l'amélioration des performances d'identification (évaluées par Sniffin' Sticks) chez des patients hyposmiques comparés à un groupe placebo (Whitcroft et al., 2016). Toutefois, ces bénéfices concernaient uniquement les performances d'identification et les patients d'étiologies post-virales (sept patients post-viraux sur un total de 57) (Whitcroft et al., 2016). Avec une méthodologie similaire, une autre étude a montré cette fois-ci une amélioration des seuils de détection chez des patients d'étiologies neuro-sensorielles variées comparés aux contrôles (Philpott et al., 2017). Les bénéfices semblent toutefois transitoires et atteindre un pic 30-60 min après l'administration (Philpott et al., 2017). Une étude plus récente a testé l'intérêt d'une administration de sodium citrate dans une même narine deux fois par jour pendant deux semaines chez des patients post-infectieux. Si les scores TDI monorhinaux ont significativement augmenté après les deux semaines, ils n'ont toutefois pas atteint le seuil d'ACS et n'étaient pas plus élevés pour la narine ayant reçu le traitement comparée à la narine contrôle (Whitcroft et al., 2021).

La vitamine A est une molécule appartenant à la famille des rétinoïdes qui sont impliqués dans la neurogenèse adulte des neurones sensoriels (voir Rawson and LaMantia, 2007 pour revue). La vitamine A a donc été proposée afin de stimuler la régénération de l'épithélium olfactif dans les cas de dysosmies avec des résultats variés. Un essai en double aveugle randomisé et contrôlé sur l'administration orale de vitamine A (une fois par jour sur trois mois) chez 52 patients post-infectieux et traumatiques a montré que 29% présentaient une ACS, cette amélioration était toutefois similaire à celle du groupe contrôle placebo (Reden et al., 2012). Plus récemment, une autre étude chez 170 patients d'étiologies similaires a montré que l'application intranasale de vitamine A en combinaison d'une approche de traitement rééducative (que nous aborderons dans la section suivante) menait à 37% d'ACS, comparée à 23% dans le groupe ayant suivi la rééducation seule (Hummel et al., 2017). D'autres études en double-aveugle, randomisées et contrôlées telles que proposées par (Kumaresan et al., 2023) restent toutefois nécessaires afin de confirmer l'intérêt de ce traitement.

Plus récemment, une toute nouvelle piste de traitement consiste en des injections de plasma enrichi en plaquettes directement sur l'épithélium olfactif (voir AlRajhi et al., 2023 pour revue). Cette approche a pour but d'apporter à l'épithélium endommagé, les facteurs de croissance et de régénération nécessaires afin de stimuler les capacités régénératrices de l'épithélium olfactif et d'en restaurer la fonction. L'injection de plasma enrichi en plaquettes s'est montrée relativement efficace pour des cas de dysosmie post-COVID-19 avec une

augmentation de score moyen TDI de 6,5 points (143 participants) (Steffens et al., 2022; Lechien et al., 2024). De manière plus prometteuse, un effet dose a été mis en évidence chez des patients anosmiques résilients aux traitements classiques (Shawky and Hadeya, 2023). Cette approche reste toutefois en phase précoce d'évaluation et nécessite plus d'investigations avant de conclure sur son efficacité.

Il existe donc actuellement un manque global de traitement efficace des troubles de l'odorat. Ceci explique pourquoi des études par entretien ont montré que les options thérapeutiques étaient rarement évoquées par les praticiens consultés en France, dont la réponse la plus fréquente était d'attendre une guérison spontanée (Ferdenzi et al., 2022). Même si la récupération spontanée de l'odorat concerne environ 46% des patients dysosmiques post-infectieux et 11% pour l'étiologie traumatique sur deux ans (Gudziol et al., 2014; Cavazzana et al., 2018), la durée de la perte olfactive est négativement corrélée avec les chances de récupération soulignant le besoin d'une prise en charge rapide. À défaut de proposer un traitement, les patients sont laissés en désarroi clinique. En effet en 2009, 25% des patients atteints de troubles de l'odorat s'estimaient insatisfaits de la prise en charge de leurs troubles olfactifs par le personnel médical (Landis et al., 2009). Selon un sondage plus récent en France, ce constat est d'autant plus alarmant, puisque la quasi-totalité (94%) des patients en sont insatisfaits (Tholin et al., 2024). Cette forte évolution semble représenter une certaine prise de conscience des troubles olfactifs et de leurs conséquences suite à la crise sanitaire du COVID-19 (Walker et al., 2020; Jun et al., 2021).

3.2.2. Approche rééducative par l'entraînement olfactif

Dans ce contexte de manque de traitement, une stratégie de remédiation basée sur un entraînement olfactif a émergé comme une stratégie prometteuse.

3.2.2.1. Paradigme

L'anosmie spécifique à l'androsténone (un stéroïde présent dans certaines sécrétions humaines) concerne environ 30% des personnes, présentant par ailleurs une perception olfactive normale (Bremner et al., 2003). Chez ces personnes, il est possible d'augmenter leur sensibilité à l'androsténone jusqu'à sa perception grâce à une exposition répétée à ce même odorant (trois fois par jour sur plusieurs semaines), suggérant pour la première fois qu'il est possible de détecter une odeur après un apprentissage (Wysocki et al., 1989; Wang et al., 2004). Ce principe a ensuite été généralisé afin de proposer un nouveau paradigme de remédiation olfactive. En 2009, une étude pionnière du Pr Hummel a présenté l'entraînement olfactif qui consiste en des expositions répétées à quatre odeurs (rose, citron, eucalyptus et clou de girofle) deux fois par jour pendant trois mois (Hummel et al., 2009). Les patients étaient tenus de sentir des flacons odorisés au moins 10 s et de tenir un journal sur l'auto-évaluation de leur perception olfactive. Ce paradigme possède des avantages certains puisqu'il est non invasif, sans effets secondaires et facile à implémenter grâce à son coût abordable.

3.2.2.2. Preuves d'efficacité

L'entraînement olfactif a montré une récupération olfactive plus importante par rapport à une condition contrôle sans intervention (Hummel et al., 2009). À l'issue de cet entraînement, 30% des patients ont montré une ACS de leurs performances olfactives, comparés à 6% chez des patients n'ayant pas suivi d'entraînement. Il est important de noter que dans l'étude originale, les patients présentaient des étiologies diverses (post-infectieuses et post-traumatiques) y compris idiopathiques, pour laquelle aucun traitement d'efficacité certaine n'est connu, soulignant l'intérêt de cette approche quelle que soit l'étiologie du patient. Ces résultats ont permis à l'entraînement olfactif d'émerger comme une option thérapeutique prometteuse. Depuis, cette procédure a été largement utilisée pour des patients souffrant de pertes olfactives d'étiologies diverses, avec des résultats plutôt positifs (voir Pieniak et al., 2022 pour revue récente). Plusieurs méta-analyses combinant des étiologies de troubles de l'odorat variées concluent que les bénéfices de l'entraînement olfactif concernent toutes les capacités olfactives, avec des effets importants pour l'identification (taille d'effet, Hedge's g : 0.92-1.49) et la discrimination (Hedge's g : 0.88-1.09), un effet faible voire non-significatif dans le cas des seuils de détection (Hedge's g = 0.01-0,36), pour une taille d'effet importante sur le score composite TDI (Hedge's g = 1.10-2.12) (Pekala et al., 2016; Sorokowska et al., 2017; Kattar et al., 2021; Delgado-Lima et al., 2024). Les bénéfices de l'entraînement olfactif semblent donc majoritairement concerner les mesures olfactives à composantes cognitives comme l'identification et la discrimination.

Lorsque l'on prend en compte uniquement les études ayant suivi le protocole initial du Pr. Hummel, que l'on qualifiera d'entraînement olfactif classique, l'ACS concerne 21 à 56% des patients (Hummel et al., 2009; Altundag et al., 2015; Gellrich et al., 2018; Jiramongkolchai et al., 2021). D'après une revue systématique et méta-analyse combinant quatre études, les patients post-infectieux (hors COVID-19) ayant suivi l'entraînement avaient environ trois fois plus de chance d'atteindre le seuil d'ACS que les participants contrôles sans entraînement (Kattar et al., 2021). Toutefois, l'efficacité de l'entraînement olfactif s'est montrée variable lorsque les étiologies de la dysosmie étaient étudiées indépendamment. En effet, l'atteinte du seuil d'ACS a concerné 40% de 57 patients post-infectieux versus 6% de 51 patients idiopathiques de durée de troubles et de scores olfactifs initiaux similaires (Oleszkiewicz et al., 2018). La dysosmie post-COVID-19 étant une sous-catégorie spécifique de dysosmie post-infectieuse, on peut supposer que l'entraînement olfactif soit efficace dans la dysosmie post-COVID-19. C'est ce que conclut une revue systématique et méta-analyse récente combinant 9 études pour 823 patients (Hwang et al., 2023).

Toutefois, dans la méta-analyse de Hwang et al., 2023, si tous les patients présentaient des troubles de l'odorat depuis au moins deux semaines, les effets bénéfiques de l'entraînement olfactif étaient plus prononcés dans les cas d'infection récente (durée inférieure à 30 jours) que dans les dysosmies persistantes (durée supérieure à 30 jours). Cette relation inverse entre la durée des troubles et la récupération des performances olfactives après l'entraînement avait déjà été mise en évidence dans l'étiologie post-infectieuse et semble liée au phénomène de récupération spontanée (Konstantinidis et al., 2013; Damm et al., 2014; Altundag et al., 2015). Dans l'étiologie post-infectieuse en général, le taux de récupération spontanée des performances olfactives est de 6% sur 12 semaines et croît de 32 à 35% sur un an (Hendriks, 1988; Reden et al., 2006, 2012; Hummel et al., 2009). D'après le travail de modélisation de Tan

et al., 2022, 30 jours post-infection au SARS-COV2, suffisent pour que 64% à 81% des patients récupèrent spontanément leur odorat. Si la relation entre durée des troubles et récupération après entraînement olfactif n'est pas observée dans les cas de dysosmies post-traumatiques (Konstantinidis et al., 2013), c'est probablement parce que cette étiologie est moins concernée par la récupération spontanée (32% de 262 patients post-infectieux vs 10% de 99 patients post-traumatique sur 14 mois (Reden et al., 2006)). On peut supposer que les étiologies traumatiques soient plus résilientes à la récupération au vu des atteintes (ex : cisaillement des nerfs olfactifs, atteintes centrales du réseau olfactif...), comparées aux troubles post-infectieux qui portent généralement atteinte à l'épithélium olfactif et qui s'accompagnent de processus inflammatoires puis régénératifs. En effet, comme nous l'avons vu plus haut, le système olfactif a la capacité de régénérer son épithélium olfactif lorsque celui-ci est atteint. Ce constat met en lumière l'effet potentiellement confondant de la récupération spontanée qu'il est important de prendre en compte dans l'évaluation des bénéfices olfactifs de l'entraînement olfactif.

Chez les sujets âgés dysosmiques d'étiologies variées, l'entraînement olfactif s'est montré relativement efficace (voir Loughnane et al., 2024 pour revue), même si l'âge diminue les chances de récupération au cours d'un entraînement olfactif (Liu et al., 2020), probablement à cause des capacités régénérative altérées du système olfactif chez cette population (cf section 2.2.8.2). L'intérêt de l'entraînement olfactif dans le cas spécifique de la presbyosmie a été quant à lui beaucoup moins exploré, probablement à cause de la difficulté à distinguer la perte olfactive liée à l'âge des autres étiologies. Certaines études ont également testé les bénéfices olfactifs chez le sujet âgé sain. Un entraînement olfactif classique chez 43 sujets de 50-96 ans sans déficits olfactifs et sans troubles cognitifs n'a pas montré de différence significative en termes de performances olfactives (Sniffin' Sticks) avant/après l'entraînement (Schriever et al., 2014). Néanmoins, ces sujets avaient des performances olfactives significativement plus élevées après l'entraînement que le groupe contrôle sans intervention, suggérant que l'entraînement olfactif pourrait limiter le phénomène de presbyosmie (Schriever et al., 2014). Une étude similaire chez 121 sujets normosmiques de 50-84 ans a montré une amélioration significative des seuils de détection et des performances de discrimination après un entraînement olfactif (Wegener et al., 2018). 20% des sujets avaient une ACS de leur olfaction, comparés à 10% dans un groupe contrôle ayant suivi un entraînement cognitif (sudoku). Une troisième étude chez 68 sujets âgés de 62.8 ± 8.9 ans et ayant utilisé un pool d'odeurs élargi à neuf dans un protocole d'entraînement olfactif autrement classique, a observé une amélioration des performances de détection (Oleszkiewicz et al., 2021). Ces résultats suggèrent que l'entraînement olfactif peut être bénéfique aux seuils de détection et aux performances de discrimination chez les sujets âgés, même sans troubles olfactifs initiaux. Contrairement aux patients dysosmiques de profils et d'étiologies variées, l'effet de l'entraînement serait en revanche moindre sur les performances d'identification chez les sujets âgés. Il existe toutefois un réel manque de caractérisation des bénéfices de l'entraînement olfactif dans le cas spécifique de la presbyosmie.

3.2.2.3. Mécanismes d'action supposés

Le principe de l'entraînement olfactif est de stimuler de manière large et répétée le système olfactif pour améliorer son fonctionnement. C'est pourquoi les odeurs étaient choisies afin de couvrir au maximum l'espace perceptif, initialement résumé par six catégories : fruité,

fleuri, aromatique, résineux brûlé et nauséabond d'après la théorie d'Henning en 1919 (Hans Henning, 1916). Dans son protocole initial, le choix du Pr Hummel s'est porté sur les quatre premières catégories probablement pour éviter les odeurs désagréables. Les mécanismes d'action sous-jacents à l'entraînement olfactif sont encore méconnus, mais l'idée générale est qu'il tire profit de la particularité plastique du système olfactif. Ainsi, il existe différentes hypothèses associées aux différents niveaux du système olfactif pour expliquer les mécanismes sous-jacents aux bénéfices de l'entraînement olfactif.

L'entraînement olfactif améliorerait la détection des odorants au niveau périphérique. Chez l'animal, bien qu'il n'y ait pas d'équivalent direct du paradigme d'entraînement olfactif, le concept d'exposition répétée aux odeurs est retrouvé dans le paradigme d'enrichissement olfactif (exposition passive aux odeurs dans le milieu de l'animal) ou encore dans les apprentissages associatifs olfactifs (association d'une odeur à un stimulus grâce à un apprentissage récompensé). Dans ce second cas, un entraînement à une tâche d'identification chez le rat consistant en l'association progressive de bras d'un labyrinthe à un odorant a mené à l'augmentation de l'activité électrophysiologique au niveau de l'épithélium olfactif (Youngentob and Kent, 1995). De manière similaire chez l'humain, la réponse électrophysiologique de l'épithélium olfactif mesurée par électroolfactogramme en réponse à la présentation d'alcool phényl éthylique (odeur de rose) et à l'hydrogène sulfuré (odeur d'œuf pourri), a été enregistrée plus fréquemment chez des patients (post-infectieux et idiopathiques) après un entraînement olfactif (taux de réponse aux odorants : avant entraînement, 53% des expositions ; après entraînement, 92% des expositions) (Hummel et al., 2018). Cette même plasticité périphérique avait été mise en évidence dans le phénomène de détection par exposition répétée de l'androsténone (Wang et al., 2004). Ces résultats sont en faveur de l'existence de modifications fonctionnelles au niveau de l'épithélium olfactif, qui pourraient être la conséquence d'une augmentation de l'expression de récepteurs olfactifs et/ou du nombre de neurones sensoriels olfactifs fonctionnels. En effet, des études chez l'animal suggèrent que l'expression des récepteurs moléculaires est régulée par l'environnement. L'occlusion unilatérale de la narine est connue pour modifier la présence d'un ensemble de sous-types de neurones sensoriels olfactifs (défini par leur récepteur olfactif) (Zhao et al., 2013). Parmi cet ensemble, (Hossain et al., 2024) ont montré que l'exposition spécifique à une odeur de souris mâle (muscone) chez des souris femelles menait à une augmentation de la population de neurones sensoriels olfactifs exprimant les récepteurs à cette odeur, comparée à des souris non-exposées.

Nous avons vu que le bulbe olfactif était une structure particulièrement plastique dont le volume semblait corrélé au taux de stimulations olfactives qu'il recevait (voir section 2.1.2.1). Des patients atteints de troubles de l'odorat à cause d'une interruption du flux d'air suite à une laryngectomie, montrent une augmentation importante du volume du bulbe olfactif (environ 13 mm³) suite à une exposition orthonasale d'odorants couplée à un flux d'air 30 min par jour durant six mois (Gürbüz et al., 2021). Chez ces mêmes patients, cette modification structurelle du bulbe olfactif s'accompagne d'une augmentation des performances olfactives (Gürbüz et al., 2021). Dans une moindre mesure, après un entraînement olfactif classique, des participants normosmiques ont également montré une augmentation du volume du bulbe olfactif d'environ 5 mm³ (Negoias et al., 2017). Cet effet pourrait être médié par le processus de neurogenèse adulte au niveau du bulbe olfactif, un phénomène toutefois encore débattu chez

l'humain (Huart et al., 2019). Cependant, chez la souris, l'exposition répétée aux odeurs, aussi appelée enrichissement olfactif, augmente le taux de formation et la survie des interneurons (cellules granulaires et peri-glomérulaires) nés à l'âge adulte (e.g. Bovetti et al., 2009; Moreno et al., 2009; Rey et al., 2012; Kamimura et al., 2022). L'enrichissement olfactif favoriserait également l'intégration de ces néoneurons contribuant à l'amélioration des performances de discrimination olfactive acquise (Forest et al., 2019).

Au niveau plus central du système olfactif, l'entraînement olfactif aurait aussi des répercussions structurelles et fonctionnelles. Trente-six participants normosmiques ont suivi un entraînement olfactif de six semaines comprenant des tâches de classification d'intensité, de qualité et de détection d'odorants (Al Aïn et al., 2019). Après l'entraînement, ces participants ont présenté une augmentation de l'épaisseur corticale dans le gyrus frontal inférieur droit et dans le cortex occipital gauche (mesurée par IRM), comparés à des participants ayant suivi un entraînement visuel (Al Aïn et al., 2019). Chez des patients hyposmiques, le volume de matière grise dans le système limbique et le thalamus, initialement réduit comparés à des contrôles normosmiques, augmente suite à un entraînement olfactif (Gellrich et al., 2018). Dans une étude similaire, des patients âgés (44-79 ans) d'étiologie idiopathique ont montré une augmentation du volume de matière grise dans le cervelet, le thalamus, le gyrus précentral et rectus et le cortex orbitofrontal après un entraînement olfactif (Han et al., 2021). Si les patients ont montré une augmentation des performances d'identification après entraînement, ces dernières n'étaient toutefois pas corrélées avec les changements cérébraux, suggérant l'implication d'autres régions olfactives supérieures dans les bénéfices chez cette population âgée idiopathique (Han et al., 2021). Après un entraînement olfactif classique (Hummel et al., 2009), des patients anosmiques ont montré une modification de la connectivité fonctionnelle (mesurée par IRMf) lors de l'exposition à des odeurs (Kollndorfer et al., 2014). Cette réorganisation consistant en une augmentation du nombre de connexions fonctionnelles a été observée dans trois réseaux distincts responsables du traitement de l'information olfactive : le réseau intégratif (cortex orbitofrontal, insula, lobule pariétal inférieur, gyrus temporaux moyen et supérieur), le réseau olfactif et le réseau somato-sensoriel (cortex somatosensoriel primaire et secondaire, insula) (Kollndorfer et al., 2015). La connectivité fonctionnelle au repos serait également modifiée par l'entraînement olfactif. Des patients dysosmiques post-traumatiques ayant progressé en termes de discrimination olfactive ont montré une augmentation de la connectivité auto-inhibitrice du cortex orbitofrontal et une diminution de sa connectivité au cortex cingulaire, comparés aux contrôles non-entraînés (Hosseini et al., 2020). Or le cortex cingulaire serait particulièrement impliqué dans les performances de discrimination olfactive (Bsteh et al., 2020), suggérant que l'amélioration de la discrimination olfactive peut être liée à une réduction de l'influence excitatrice du cortex orbitofrontal sur le cortex cingulaire (Hosseini et al., 2020). Plus récemment, une analyse de connectivité fonctionnelle sur le cerveau entier montre que des patients dysosmiques post-infectieux présentent une connectivité accrue dans les régions visuelles, comparés aux contrôles normosmiques, potentiellement en raison d'une compensation du déficit olfactif par la modalité visuelle (Jiramongkolchai et al., 2021). Cet effet semble réversible, car l'amélioration des performances olfactives de ces patients après l'entraînement était positivement associée à la diminution de cette connectivité dans les régions visuelles (Jiramongkolchai et al., 2021). Ces modifications centrales peuvent expliquer

pourquoi les bénéfices de l'entraînement olfactif semblent concerner plus particulièrement les performances olfactives à composantes cognitives comme l'identification.

De l'autre côté du spectre des performances olfactives, le cas des experts est également en faveur d'une réorganisation cérébrale structurelle induite par l'entraînement. Des experts parfumeurs ont montré un volume de matière grise dans le gyrus rectus/gyrus orbital médian (une sous-région du cortex orbitofrontal) plus important, comparés à des sujets non-experts (Delon-Martin et al., 2013). De plus, ce volume ainsi que celui du cortex piriforme sont positivement corrélés au niveau d'expertise, alors que chez des sujets non-experts, ce volume est négativement corrélé à l'âge (Delon-Martin et al., 2013). Ces résultats chez les experts fournissent des pistes de mécanismes expliquant les bénéfices de l'entraînement chez les normosmiques tels que cités plus haut.

3.2.3. L'entraînement olfactif, une stratégie qui reste à être optimiser

Malgré des premiers résultats prometteurs, les protocoles d'entraînement olfactif présentent des défauts auxquels il convient de remédier afin d'en améliorer l'efficacité. Si l'engagement du patient dans sa prise en charge (que l'on qualifiera d'adhérence au protocole) semble être un facteur critique dans la récupération, l'entraînement olfactif, comme toute intervention au long terme, fait face à des problèmes d'adhérence au traitement (voir Pieniak et al., 2022 pour revue). La principale raison de l'abandon semble être le décalage entre les résultats attendus et les résultats observés sur la perception olfactive (Fornazieri et al., 2020). En effet, les améliorations sont généralement lentes et pas toujours perceptibles sans test psychophysique, ce qui conduit *in fine* à une perte de motivation du patient. Toutes les études, de par leur design, n'ont pas la possibilité de rapporter le taux d'adhérence. Certaines mettent en place un suivi consistant en des appels téléphoniques réguliers tout au long de l'entraînement olfactif (Hummel et al., 2009). Il est également souvent demandé aux patients de tenir un journal (Pabel et al., 2020; Choi et al., 2021). Cependant, les appels téléphoniques sont généralement très espacés dans le temps et les journaux ne sont récupérés par l'expérimentateur qu'à la fin de l'étude, ce qui rend difficiles le suivi et la prévention de l'abandon en temps réel. Certains protocoles alternatifs ou adaptés ont été proposés afin de pallier ces limites. Parmi eux, on peut citer un entraînement consistant en des sessions immersives sur deux semaines seulement afin de limiter la fatigue vis-à-vis du protocole, ou encore l'utilisation d'un support de boules olfactives léger et simple d'utilisation (Mahmut et al., 2020; Saatci et al., 2020). Dans certaines populations telles que celle des sujets âgés atteints de démence, une étude a répondu à l'utilisation complexe du support des flacons par une exposition nocturne passive aux odeurs (Woo et al., 2023). Dans le meilleur des cas, lorsqu'une baisse de motivation n'entraîne pas l'abandon de l'étude, elle est à l'origine de plusieurs sessions manquées qui peuvent avoir un impact sur l'efficacité de l'entraînement olfactif. Le suivi semble donc essentiel dans l'adhérence de l'entraînement olfactif, mais il n'est que rarement proposé par manque de temps et de moyens humains. Certaines professions paramédicales émergent pour la prise en charge de ces protocoles et permettraient d'améliorer l'adhérence au protocole d'entraînement olfactif (Ferdenzi et al., 2022). Ce suivi est étroitement lié aux capacités de monitoring de l'entraînement. Dans ce domaine, l'utilisation d'outils connectés serait particulièrement pertinente afin d'assurer un monitoring efficace offrant la possibilité de proposer un suivi

personnalisé, mais aussi d'en soulager la prise en charge du côté des expérimentateurs (Denis et al., 2021). Les protocoles d'entraînement olfactif sont généralement réalisés en dehors des laboratoires et hôpitaux en autonomie par le participant et présentent de fait des soucis de standardisation. Là encore, l'implémentation d'outils connectés permettrait d'assurer une certaine standardisation d'administration de l'entraînement.

En plus de ces obstacles au bon déroulement de l'entraînement, nous avons vu que même en utilisant le protocole initial d'Hummel, les bénéfices olfactifs étaient très variables au sein d'une même étiologie (section 3.2.2.2). Si cette variabilité s'explique en partie par une variété de caractéristiques des patients qu'il est nécessaire de contrôler (performances olfactives initiales, durée des troubles, âge), elle souligne également le besoin d'optimisation de ce paradigme en termes d'adhérence, de monitoring et ultimement d'efficacité.

Afin d'améliorer les protocoles d'entraînement olfactif, de nombreuses études ont tenté d'identifier les facteurs prépondérants influençant son efficacité. La durée de l'entraînement olfactif classique est de quatre mois (Hummel et al., 2009). Depuis, il a été démontré que plus l'entraînement dure longtemps, plus la récupération est importante. Si une durée d'un mois semble être insuffisante pour observer une différence significative (2% d'ACS) (Qiao et al., 2019), la récupération semble concerner un nombre plus important de patients (11 à 68%) en augmentant cette durée (12-16 semaines) (Fleiner et al., 2012; Konstantinidis et al., 2013). Un entraînement olfactif classique d'une durée prolongée jusqu'à 56 semaines a permis à 76% des patients post-infectieux (sur 111 patients) d'atteindre le seuil d'ACS, comparés à 58% pour un entraînement plus court de 16 semaines (Konstantinidis et al., 2016). Cette dernière étude a d'ailleurs mis en évidence que le groupe ayant réalisé 16 semaines d'entraînement conservait ses performances olfactives jusqu'à la 56^e semaine, suggérant que les bénéfices de l'entraînement olfactif persistent avec l'arrêt du traitement (Konstantinidis et al., 2016). La relation positive entre durée et efficacité de l'entraînement a ensuite été confirmée par une méta-analyse plus récente (Sorokowska et al., 2017). Si l'exposition répétée aux odeurs est censée stimuler le système olfactif, on peut se demander si l'intensité de la stimulation ne serait pas un autre moyen simple d'améliorer l'efficacité de l'entraînement olfactif. En ce sens, un pourcentage plus élevé de patients post-infectieux ayant pris part à un entraînement utilisant des concentrations plus élevées a atteint le seuil d'ACS, comparé à un entraînement utilisant des concentrations plus faibles (28% vs 15%) (Damm et al., 2014).

Ainsi, plus la charge de l'entraînement olfactif (durée, intensité...) augmente, plus la récupération semble importante. Toutefois, parmi les options d'optimisation, on ne sait toujours pas si l'augmentation de la fréquence d'exposition peut être bénéfique. Oleszkiewicz et al., 2022 ont rapporté une plus grande efficacité pour un entraînement peu intensif avec deux odeurs par jour par rapport à quatre odeurs par jour, mais ce résultat inattendu pourrait s'expliquer par des groupes déséquilibrés en ce qui concerne les performances olfactives initiales. En effet, il a été montré que plus les scores olfactifs initiaux étaient bas, plus la récupération au cours de l'entraînement était importante (Hummel and Lötsch, 2010; Liu et al., 2020, 2021). D'autre part, Pires et al., 2022 n'ont pas montré de différences entre deux protocoles différant par le nombre d'odeurs quotidiennes (quatre odeurs ou huit odeurs, une session par jour). Enfin, le renouvellement des odeurs de l'entraînement pourrait en améliorer l'efficacité. Comparé au protocole initial, deux études rapportent un plus haut taux de récupération lorsque les odeurs

étaient changées tous les deux mois au cours d'un entraînement de 4-9 mois (Altundag et al., 2015; Oleszkiewicz et al., 2018).

La prise en charge des troubles de l'odorat est actuellement insuffisante. Pour le diagnostic, il manque un outil d'évaluation olfactive adapté à une fonction de dépistage/screening. Concernant la remédiation, l'entraînement olfactif a émergé d'un contexte de manque de traitement comme une stratégie prometteuse, mais reste toutefois à être optimisé aussi bien sur la forme que sur le fond.

4. Explorer les bénéfices de l'entraînement olfactif hors de la sphère olfactive chez les sujets âgés

Par le biais des effets bénéfiques sur l'olfaction, l'entraînement olfactif améliore la qualité de vie. Cette dernière, évaluée de manière subjective par un questionnaire olfaction-orienté (ex : Questionnaire of Olfactory Disorders - Negative Statements, Sino-Nasal Outcome Tests) augmente après un entraînement chez des patients dysosmiques post-viraux (Jiramongkolchai et al., 2021) et des patients d'étiologies multiples (Manesse et al., 2019). Toutefois, au-delà de ces bénéfices liés à la récupération olfactive, des bénéfices plus larges au-delà de la sphère olfactive sont envisagés.

Chargée d'histoire, l'aromathérapie est utilisée depuis très longtemps en tant que thérapie douce pour le corps et l'esprit (Gnatta et al., 2016; Lindquist et al., 2023). Si les bénéfices qu'on lui prête sont très larges et pas toujours démontrés, l'utilisation d'huiles essentielles a révélé des effets anxiolytiques et d'amélioration du bien-être (Cooke and Ernst, 2000). Cet effet ne se limite pas aux composés complexes que représentent les huiles essentielles, puisqu'il serait porté par l'exposition aux odorants de manière plus générale (voir Ballanger et al., 2019 pour revue). L'exposition aux odeurs est donc communément utilisée pour traiter les troubles anxieux, mais aussi la dépression (Agatonovic-Kustrin et al., 2020). De manière générale, l'exposition aux odeurs en tant que traitement ou complément de traitement est envisagée chez des populations où il y a de la place pour de potentiels bénéfices en termes de bien-être et de cognition.

Tout comme la qualité de vie, le bien-être est qualifié d'« umbrella concept », c'est-à-dire une idée polyvalente qui englobe plusieurs sous-concepts dans un domaine spécifique. Le bien-être peut se définir comme un processus cognitif de contentement, de satisfaction ou de bonheur découlant d'un fonctionnement optimal (Lindert et al., 2015). Ce bien-être, généralement évalué de manière subjective par le sujet, dépend de nombreux facteurs impliquant autant de manières de le mesurer. De fait, il existe une échelle de mesure pour chaque sous-concept (ex : satisfaction de la vie, acceptation de soi, relations positives, autonomie, maîtrise de l'environnement, but de la vie, croissance personnelle...) (voir Lindert et al., 2015 pour revue). Le bien-être participe au maintien de la santé au long de la vie et son atteinte peut contribuer au développement de maladies. Par exemple, le suivi sur 5 ans d'une

cohorte de 7942 sujets âgés de 39 à 63 ans a montré que le bien-être psychologique était associé à un risque réduit de maladie coronarienne (Boehm et al., 2011).

4.1. Le vieillissement cognitif normal

Le vieillissement peut se définir comme une accumulation d'altérations amenant progressivement au déclin de nombreuses fonctions (Keshavarz et al., 2023). Nous avons déjà abordé les conséquences sensorielles du vieillissement, mais cela concerne aussi les fonctions cognitives, telles que l'attention, la mémoire, le langage, les capacités visuo-spatiales et les fonctions exécutives (Harada et al., 2013).

Parmi ces fonctions, la mémoire est particulièrement impactée puisqu'elle diminuerait dès l'âge de 20 ans (Hultsch et al., 1992; Park et al., 2002; Ziaei et al., 2017; D'Antuono et al., 2022) et son altération deviendrait particulièrement visible à partir de 60-70 ans (Fandakova et al., 2014; D'Antuono et al., 2022). La mémoire de travail est une fonction fondamentale que l'on peut définir comme un espace où nous conservons et manipulons les pensées afin de s'organiser pour réaliser un comportement orienté vers un objectif (Miller et al., 2018). Que ce soit en termes de vitesse de réaction ou de nombre d'erreurs, de nombreuses études ont mis en évidence des différences entre sujets jeunes et sujets âgés en termes de performances de mémoire de travail verbale (évaluée par une tâche n-back) (Reuter-Lorenz et al., 2000; Nagel et al., 2011; Nissim et al., 2017). D'autres sous-catégories mnésiques comme la mémoire visuo-spatiale sont également impactées par le vieillissement (Park et al., 2002). La mémoire visuo-spatiale serait plus sensible au vieillissement que la mémoire verbale puisque l'écart de performances entre sujets jeunes adultes (18-24 ans) et âgés (62-77 ans) est plus important comparée à la mémoire verbale (Jenkins et al., 2000). Que ce soit en milieu clinique ou expérimental, la mémoire visuo-spatiale est classiquement mesurée à l'aide du Corsi block task, une tâche qui consiste à répéter dans le bon ordre (ou l'ordre inverse : backward Corsi) une séquence présentée (Corsi, 1973; Monaco et al., 2013; Piccardi et al., 2019). L'âge impacte négativement les performances de mémoire visuo-spatiale et les sujets âgés présentent plus de difficultés à rappeler les séquences présentées que les sujets plus jeunes (D'Antuono et al., 2022).

Parmi les fonctions exécutives, la flexibilité cognitive représente la capacité à adapter son comportement en fonction de modifications de l'environnement (voir Uddin, 2021 pour revue). Basé sur ce principe, la tâche de Wisconsin *Card Sorting* consiste à classer une carte en fonction d'une règle inconnue qu'il convient d'identifier en se basant sur le feedback (correct ou incorrect) des classifications. Cette tâche évalue la capacité du sujet à s'adapter lors du changement de la règle de classification (Heaton et al., 1993). Comparés aux sujets jeunes, les sujets âgés (61-84 ans) présentent un nombre plus élevé de réponses persévératives (c'est-à-dire qu'ils continuent à répondre en fonction d'une règle de classification obsolète) indiquant une difficulté à s'adapter aux changements de règles et des temps de réponse plus importants (Ridderinkhof et al., 2002; Head et al., 2009; Burzynska et al., 2011; Dias et al., 2015; Caso and Cooper, 2022).

Ce déclin général des fonctions cognitives au cours du vieillissement s'accompagne de nombreuses modifications structurelles, neurochimiques et fonctionnelles du cerveau âgé (voir Dickstein et al., 2007 pour revue). Le volume de matière grise commence à diminuer dès l'âge

de 20 ans avec une atteinte plus prononcée dans le cortex préfrontal (Terry and Katzman, 2001), ce qui pourrait expliquer le déclin précoce des performances de mémoire de travail. D'après des études d'imagerie lors de tâches de mémoire de travail (visuelle et verbale), la différence de performances entre sujets jeunes et âgés (60-75 ans) serait issue de modifications d'activité de régions du cortex préfrontal (Reuter-Lorenz et al., 2000; Nagel et al., 2011; Ziaei et al., 2017). Une étude d'IRM structurelle à haute résolution a montré chez des sujets âgés de 60-71 ans que ceux ayant des bonnes performances au test de Wisconsin présentaient une épaisseur corticale plus importante dans les régions typiquement impliquées dans la flexibilité cognitive, à savoir les cortex frontal moyen et inférieur bilatéral, pariétal inférieur bilatéral et le gyrus frontal médian droit (Buchsbaum et al., 2005; Burzynska et al., 2011). Le sujet âgé est donc concerné par des modifications cérébrales globales, dont des régions du cortex frontal en partie impliquées dans le déclin de mémoire visuo-spatiale et de flexibilité cognitive.

En conséquence, environ 25-50% des personnes âgées se plaignent de problèmes de mémoire au quotidien (Jonker et al., 2000; Corner and Bond, 2004). Le déclin cognitif est donc une source de grande inquiétude dans la population âgée (Jonker et al., 2000), reflété par une forte prévalence des troubles anxieux (1.2-15%) (Andreescu and Lee, 2020). Cette anxiété légitime représente dans une certaine mesure l'appréhension de la perte d'autonomie à un âge avancé. Toutefois, même si les atteintes cérébrales semblent inévitables au cours du vieillissement, cela ne semble pas être le cas des conséquences sur la cognition puisqu'il existe une grande hétérogénéité en termes de statut cognitif chez les sujets âgés (Wisdom et al., 2012). Même si le facteur génétique explique probablement une partie de l'hétérogénéité (McClearn et al., 1997), il a été montré que de vrais jumeaux ayant une éducation et des occupations différentes montraient des risques de déclin cognitif différents (Andel et al., 2005; Gatz et al., 2007). Ce constat laisse supposer que le vieillissement n'est pas une fatalité et que des mécanismes sous influence environnementale permettraient le maintien du bon fonctionnement cognitif du cerveau âgé.

4.2. Le vieillissement et la réserve cognitive

Afin d'expliquer cette hétérogénéité au sein du vieillissement normal, le modèle de réserve cognitive permettrait de préserver l'intégrité cognitive des sujets à un âge avancé. Cette réserve se construirait tout au long de la vie et sa préservation et sa stimulation sont au cœur de nombreuses stratégies de promotion du bien-vieillir.

4.2.1. Modèle de réserve cognitive

La réserve cognitive fait partie d'un concept plus large de « résilience » vis-à-vis des atteintes cérébrales au cours de la vie. Cette résilience englobe différents sous-concepts comme la réserve cérébrale, la maintenance cérébrale, la compensation et la réserve cognitive. Leur relation et contribution au phénomène de résilience sont sujets à débat en raison de leur relation étroite et chevauchement partiel (Stern et al., 2019).

Ici, nous définirons la réserve cognitive comme l'ensemble des ressources et moyens à disposition permettant de maintenir le bon fonctionnement cognitif. Cette réserve cognitive se construirait tout au long de la vie et représenterait l'une des premières ressources à disposition pour pallier les atteintes cérébrales inévitables à un âge avancé promouvant ainsi une forme de

bien-vieillir et proposant une explication concernant les hétérogénéités en termes de performances cognitives chez le sujet âgé (Stern, 2002).

Ce modèle a pour origine des observations discordantes entre signes histologiques pathologiques et phénotype cognitif (Tomlinson et al., 1968). Ce constat a motivé par la suite l'identification de facteurs épidémiologiques à l'origine de cette contradiction. Parmi eux, le niveau d'éducation et d'occupation s'est montré associé à un phénotype protecteur vis-à-vis des symptômes cliniques dans la maladie d'Alzheimer (Stern et al., 1992, 1994; Scarmeas et al., 2001; Wilson, 2009). Ces observations suggèrent que certains patients compensent et/ou mitigent les atteintes cognitives de la maladie grâce à l'utilisation de ressources préexistantes ou de mécanismes de compensation (Stern, 2012). Ce modèle prédit qu'en raison des différences individuelles de niveau de réserve cognitive, la quantité d'altérations cérébrales nécessaire pour l'expression des symptômes et donc du diagnostic clinique variera d'une personne à l'autre. Élargie par la suite à d'autres pathologies (ex : maladie de Parkinson, Alzheimer, traumatismes, sclérose) (Sumowski et al., 2009; Fay et al., 2010; Poletti et al., 2011; Lee et al., 2019), cette réserve représenterait un indice de résilience vis-à-vis des pathologies. Assez logiquement, le modèle de réserve cognitive a également été étendu au phénomène de vieillissement normal, où de manière similaire, celle-ci atténuerait l'impact des changements cérébraux liés à l'âge sur les fonctions cognitives (Le Carret et al., 2003; Richards and Sacker, 2003; Proust-Lima et al., 2008). De ces diverses études épidémiologiques en faveur du modèle ont émergé des indices de mesure de la réserve cognitive. Celle-ci se mesure communément grâce à trois facteurs (non-exhaustifs) : le niveau d'éducation, l'activité professionnelle et les activités de loisirs tout au long de la vie (Nucci et al., 2012).

Initialement, la réserve se divisait en deux modèles distincts : la réserve cérébrale reposant sur des mesures purement quantitatives (ex : taille du cerveau, nombre de neurones et de synapses ou encore l'arborisation dendritique et la densité synaptique...) et la réserve cognitive reposant sur des mécanismes actifs pour pallier les atteintes (Stern, 2002). En fin de compte, cette distinction peut être résumée à deux formes de la réserve: anatomique et fonctionnelle, représentées par la réserve cérébrale et cognitive respectivement (Barulli and Stern, 2013; Cabeza et al., 2018; Stern et al., 2019). Une étude combinant TEP et IRMf chez des sujets jeunes adultes (20-35 ans) et âgés (64-78 ans) réalisant des tâches exécutives a montré que les sujets âgés peu performants recrutaient un réseau cérébral similaire à celui des jeunes adultes, alors que les sujets âgés performants auraient mobilisé un réseau alternatif (Cabeza et al., 2002). De manière similaire, il a été montré que durant une tâche de mémoire, des sujets âgés (70 ans en moyenne) présentaient une connectivité fonctionnelle modifiée comparés à des sujets jeunes (22 ans en moyenne). Les sujets âgés mobilisaient plus le cortex entorhinal au sein du réseau, à défaut de l'hippocampe particulièrement affecté par le vieillissement (Raz et al., 2005; Daselaar et al., 2006). Ces résultats laissent penser que chez certains sujets âgés, un remaniement de la connectivité fonctionnelle permettrait de pallier le déclin cognitif. Dans certains cas, ce remaniement passerait aussi par une mobilisation plus grande des ressources neurales par rapport aux sujets jeunes (Reuter-Lorenz and Cappell, 2008). Ainsi, les sujets âgés peuvent s'adapter avec une certaine souplesse à des exigences accrues en activant des régions similaires à celles des jeunes adultes, des régions alternatives, ou les deux.

4.2.2. Stratégies de promotion du bien-vieillir

La définition du bien-vieillir est multiple et cela implique autant de manières de le mesurer (Estebansari et al., 2020). L'un des premiers modèles du bien-vieillir de Rowe et Kahn se propose de le quantifier sur la base du nombre de handicaps et de maladies ainsi que le maintien des activités et des fonctions physiques et cognitives à un âge avancé (Rowe and Kahn, 1987). Depuis, de nombreux facteurs supplémentaires ont été proposés notamment des facteurs psychosociaux (ex : satisfaction vis-à-vis de sa vie passée et présente (Williams et al., 2008)). Nous avons vu que la prévention du déclin cognitif est nécessaire pour le maintien de l'autonomie et de la qualité de vie des sujets âgés dans le cadre du vieillissement normal. Or, le maintien ou la préservation des fonctions cognitives peuvent être associés à deux objectifs principaux : 1) prévenir les altérations de l'organisation anatomo-fonctionnelle cérébrale, en limitant les atteintes cérébrales (ex : accident cardio-vasculaire) grâce à un comportement protecteur (réduction de consommation d'alcool, gestion du stress, etc...) et 2) renforcer la réserve cognitive. Dans la suite de cette introduction, nous nous intéresserons spécifiquement au maintien des fonctions cognitives par le renforcement de la réserve cognitive. Nous avons vu que la réserve cognitive se construisait tout au long de la vie au travers de l'éducation et l'occupation professionnelle et de loisirs. Toutefois, même à un âge avancé, il semble possible d'agir sur cette réserve. En effet, des activités promotrices du bien-vieillir ont été identifiées grâce à des études épidémiologiques et interventionnelles chez le sujet âgé sain (voir Krivanek et al., 2021 pour revue). Parmi elles, des méta-analyses concluent que la pratique d'activité physique est associée à un risque réduit de déficits cognitifs, de démence et de développement de la maladie d'Alzheimer (Hamer and Chida, 2009; Sofi et al., 2011; Blondell et al., 2014). Bien qu'il n'existe pas de directives particulières, les recommandations reposent sur des programmes indépendants d'exercices aérobiques (ex : marche, vélo, natation...), de résistance musculaire, de coordination et/ou de leur combinaison (Hötting and Röder, 2013). De la même manière, l'engagement social est un facteur prépondérant dans le maintien du fonctionnement cérébral chez le sujet âgé (Kelly et al., 2017). Des études épidémiologiques montrent qu'un faible niveau d'activité sociale et un réseau social restreint à un âge moyen et avancé sont associés à un risque accru de déclin cognitif et de démence (Wang et al., 2002; Crooks et al., 2008; Kuiper et al., 2015; Evans et al., 2019). Il est toutefois probable que les sujets âgés souffrant d'atteintes cognitives soient plus à même de souffrir d'isolement, remettant en cause l'intérêt de l'engagement social en tant que stratégie de promotion du bien-vieillir dans cette relation. Dans l'une des études interventionnelles randomisées, 149 sujets âgés d'au moins 60 ans ont pris part à un programme dans des écoles primaires qui consistait à aider les élèves sur le plan scolaire et social durant six mois (Carlson et al., 2008). À l'issue du programme, les sujets ont montré une amélioration des performances cognitives en termes de fonctions exécutives et de mémoire visuo-spatiale comparés à des contrôles sans programme. De plus, ces bénéfices cognitifs étaient négativement corrélés aux performances initiales (Carlson et al., 2008). Une étude très similaire réalisant ce programme sur deux ans, associé à des mesures IRM, a montré que la participation au programme augmente le volume cortical et hippocampal, alors que les sujets contrôles présentaient un déclin de volume typiquement observé avec le vieillissement dans ces régions (Barnes et al., 2009; Jiang et al., 2014), suggérant que l'engagement dans l'activité sociale limite les effets du vieillissement sur le cerveau âgé

(Carlson et al., 2015). Enfin, les activités cognitives chez le sujet âgé se sont montrées efficaces pour la promotion de la cognition (Chiu et al., 2017). Dans l'étude interventionnelle à large échelle ACTIVE, une cohorte de 2802 sujets âgés (65-94 ans) a été assignée à un type d'entraînement de mémoire épisodique verbale (rappel de liste), de raisonnement (résolution de problèmes) ou de vitesse de traitement visuel (recherche et identification visuelles avec distracteurs) sur 10 sessions d'un peu plus d'une heure (Ball et al., 2002). Comparés aux contrôles sans intervention, chacun des types d'entraînement a induit une amélioration dans les performances cognitives associées ainsi que dans des tâches de résolution de problèmes du quotidien (ex : étiquettes de médicaments, tableaux, formulaires) visant à évaluer la capacité des sujets à répondre à des tâches cognitivement exigeantes de la vie quotidienne et donc le transfert des bénéfices cognitifs dans la vie quotidienne. Si les bénéfices de performances cognitives associées aux tâches étaient préservés au-delà de deux ans, ce n'était pas le cas pour la résolution de problème quotidien (Ball et al., 2002). Pour les entraînements de raisonnement et de traitement visuel, ces bénéfices se retrouvent jusqu'à 10 ans post-intervention puisque les sujets ont montré un déclin cognitif réduit, comparés aux contrôles sans intervention (Rebok et al., 2014). Il est important de préciser que si les études montrent une amélioration des performances à la tâche d'entraînement et à d'autres tâches mesurant la même fonction cognitive (transfert proche), c'est souvent moins le cas pour des domaines cognitifs éloignés (transfert éloigné) ou la généralisation à la vie quotidienne (voir Sala et al., 2019 pour revue). Toutes ces activités que l'on retrouve parmi les recommandations de l'OMS, participent à limiter le déclin cognitif et à en réduire le risque de déficits à un âge avancé (World Health Organization, 2019). Des interventions combinant ces dernières ont également été explorées afin d'en améliorer l'effet sur la cognition (Anderson-Hanley et al., 2018).

Ainsi, ces stratégies actuelles de promotion du bien-vieillir s'accordent sur la pratique d'activités régulières et stimulantes, qui permettraient la construction et/ou le maintien de la réserve cognitive. Malgré ce consensus, les stratégies recommandées restent vagues en raison de la méconnaissance des mécanismes sous-jacents à la réserve cognitive. À la question de comment agir efficacement sur cette réserve, s'ajoute donc la question de son substrat.

4.3. Théorie noradrénergique de la réserve cognitive

Initialement énoncée par Robertson en 2013, la théorie noradrénergique de la réserve cognitive propose le système noradrénergique en tant que substrat pertinent de la réserve cognitive (Robertson, 2013). Nous détaillerons les éléments anatomo-fonctionnels en faveur de cette hypothèse et proposerons une nouvelle stratégie de promotion du bien-vieillir basée sur l'exposition olfactive pour solliciter le système noradrénergique.

4.3.1. Le système noradrénergique et le *Locus Coeruleus*

4.3.1.1. Anatomie

La noradrénaline est un neurotransmetteur vastement libéré dans le cerveau (**Figure 5A**). Elle est produite majoritairement par des neurones du *Locus Coeruleus*, (signifiant « tâche bleue » en raison de sa couleur bleutée dans les tissus sans coloration), un noyau du tronc cérébral d'environ 12-17 mm de long et 2,5 mm d'épaisseur pour 2 mm de hauteur chez

l'humain (Fernandes et al., 2012). Malgré sa taille réduite, il représente la principale source de noradrénaline dans le cerveau. Le *Locus Coeruleus* est constitué d'environ 20000 à 50000 neurones (Mouton et al., 1994; Sharma et al., 2010), une population hétérogène qui regroupe des morphologies, des caractéristiques neurochimiques et des voies de projections différentes et diffuses (Robertson et al., 2013; Plummer et al., 2017; Chandler et al., 2019) permettant une innervation dense du cortex (Schwarz et al., 2015). Les neurones noradrénergiques du *Locus Coeruleus* reçoivent des afférences issues de nombreuses structures cérébrales (Schwarz et al., 2015).

4.3.1.2. Fonctions

En raison de son schéma de projection étendu, les stratégies interventionnelles sur le *Locus Coeruleus* induisent potentiellement de larges conséquences comportementales, rendant complexe l'exploration de ses fonctions. Historiquement, le système noradrénergique a surtout été mis en évidence dans la régulation des états d'éveil et d'excitation (Berridge and Waterhouse, 2003; Hayat et al., 2020). On lui attribue maintenant des rôles de régulation cognitive plus fins dans l'attention, la flexibilité cognitive et la mémoire de travail (Aston-Jones and Cohen, 2005; Sara, 2009; Sara and Bouret, 2012; Poe et al., 2020). Par exemple, les projections noradrénergiques vers des sous-régions du cortex préfrontal sont impliquées dans les fonctions exécutives et la flexibilité cognitive (Chandler et al., 2013) et réguleraient les changements de stratégie comportementale chez le modèle murin (Cope et al., 2019). Chez le modèle murin, l'altération de cette innervation noradrénergique dans le cortex pré-frontal induite par une déplétion spécifique des neurones du *Locus Coeruleus*, altère en réponse la mémoire de travail (Gargano et al., 2023). Le système noradrénergique agit également sur le traitement sensoriel en modulant les perceptions olfactives, visuelles, auditives et tactiles (Escanilla et al., 2010; Martins and Froemke, 2015; Linster and Escanilla, 2019; Ghosh and Maunsell, 2024; Rodenkirch and Wang, 2024). Au vu du large éventail de fonctions régulées par le système noradrénergique, ce dernier est ainsi qualifié de système neuromodulateur (Totah et al., 2019). Son action sur ces différentes fonctions et régions passerait par des mécanismes de plasticité. Une hypothèse propose que l'action potentialisatrice et dépotentialisatrice de la noradrénaline sur les circuits serait médiée par une amplification du signal glutamatergique (hypothèse GANE) (Mather et al., 2016). Selon cette hypothèse, les circuits neuronaux seraient en compétition vis-à-vis des ressources (métaboliques et moléculaires) permettant la plasticité synaptique. Les concentrations locales de noradrénaline permettraient de favoriser les circuits pertinents sur la base d'un modèle « winner takes all », défavorisant par extension les circuits non-pertinents. Ces interactions compétitives sous-tendraient l'effet double de la noradrénaline (potentialisation/dépotentialisation) en réponse à l'activation du *Locus Coeruleus* lors de stimulations saillantes. En plus de ce rôle neuromodulateur, la noradrénaline remplirait des fonctions neuroprotectrices en réduisant le stress oxydatif et en modulant les processus inflammatoires (Troade et al., 2001; Feinstein et al., 2002).

Les neurones du *Locus Coeruleus* fonctionnent selon deux modes distincts : un mode tonique qui consiste en une activité de base continue de 1-6 pics d'activité par seconde ; et un mode phasique correspondant à des salves d'activité (<300 ms) à plus haute fréquence (10-15 pics/s) (Vazey et al., 2018) (**Figure 5B**). Le *Locus Coeruleus* alterne entre ces différents modes d'activité afin d'assurer ses différents rôles cités plus haut comme la régulation de l'état d'éveil

et du traitement sensoriel (Berridge and Waterhouse, 2003). L'activité phasique est observée à la suite d'une stimulation sensorielle saillante. Chez le modèle murin et le primate non-humain, une stimulation somato-sensorielle ou auditive saillante s'accompagne d'une réponse phasique rapide du *Locus Coeruleus* (délai de 20-60 ms) (Foote et al., 1980; Aston-Jones et al., 1994). Dans une étude récente d'IRMf menée chez l'humain, le *Locus Coeruleus* a montré une activité plus importante en réponse à des stimulations saillantes (visage triste ou souriant) dans une tâche d'apprentissage par renforcement inversé (Ludwig et al., 2024).

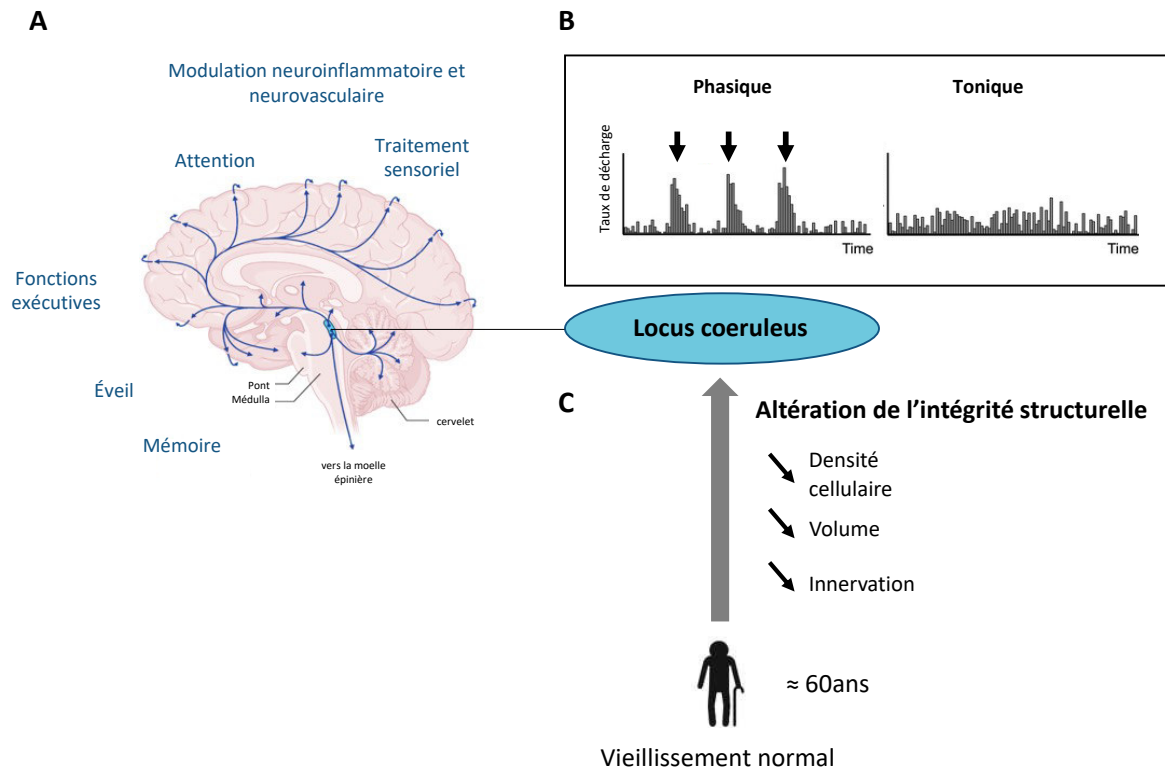


Figure 5. Schéma de l'anatomie fonctionnelle du système noradrénergique et de ses altérations avec l'âge. A) Anatomie fonctionnelle du *Locus Coeruleus*. Illustration issue de Murala and Bollu, 2022. B) Les différents types d'activité électrique du *Locus Coeruleus* (activité phasique et activité tonique). C) Les altérations structurelles du *Locus Coeruleus* au cours du vieillissement normal.

La théorie des gains adaptatifs a été proposée afin d'expliquer le rôle neuromodulateur large du système noradrénergique en tirant parti de ces deux modes d'activité (Aston-Jones and Cohen, 2005). Des stimuli saillants ou pertinents envers une tâche déclencheraient l'activité phasique du *Locus Coeruleus* puis la libération subséquente de noradrénaline dans le cortex améliorerait le traitement du stimulus en augmentant sélectivement le gain neuronal dans les régions pertinentes pour la tâche (Aston-Jones and Cohen, 2005). Ce modèle suggère que l'activité tonique du *Locus Coeruleus* est associée aux performances en suivant une courbe en U inversée. Un niveau d'activité insuffisant représenterait un état inattentif et peu alerte alors qu'un niveau trop élevé traduirait un état distrait. De fait, un niveau optimal d'activité tonique et donc d'« arousal » (*éveil*) correspondrait à un plateau des performances. En accord avec cette hypothèse, une dose optimale d'atomoxétine (un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline) permet d'améliorer les performances lors d'une tâche de mémoire de travail chez le primate non-humain (Gamo et al., 2010). Une autre hypothèse non-exclusive vis-à-vis de la première,

appelée « Network reset theory » propose que la noradrénaline facilite la réorganisation des circuits neuronaux de manière dynamique et ciblée, ce qui permettrait d'adapter le comportement en fonction des modifications rapides de l'environnement (Bouret and Sara, 2005).

4.3.1.2. La pupillométrie comme indice de l'activité du système noradrénergique

Du fait de sa petite taille, de son faible signal en résonnance magnétique et de sa position profonde dans le tronc cérébral le rendant sensible aux artéfacts liés aux vaisseaux sanguins, la mesure anatomique et fonctionnelle du *Locus Coeruleus* avec les techniques classiques d'IRM est difficile (Ye et al., 2021). Le développement de techniques considérées comme sensibles à la neuromélanine a permis une grande avancée quant à l'imagerie du *Locus Coeruleus* (Sasaki et al., 2006; Keren et al., 2015). Cette méthode a été largement utilisée afin d'explorer l'intégrité du *Locus Coeruleus* en lien avec le vieillissement normal et les pathologies (Chen et al., 2014; Clewett et al., 2016; Dahl et al., 2019; Liu et al., 2019). La neuromélanine est un pigment fortement présent dans certains neurones du *Locus Coeruleus* et permet d'obtenir un contraste efficace de cette structure (Ye et al., 2021). Toutefois, ce pigment n'est pas présent de manière uniforme tout au long de la vie, puisqu'il s'accumule dans les neurones jusqu'à un certain âge (Zecca et al., 2004). Si cette accumulation est en accord avec les performances cognitives à un âge avancé (que nous détaillerons dans la section suivante), les mécanismes sous-jacents à cette accumulation et la potentielle variabilité entre individus sont encore incertains (voir Riley et al., 2023 pour revue), questionnant la fiabilité de cet index pour évaluer l'intégrité du *Locus Coeruleus*.

Les potentiels évoqués en EEG correspondent à une activité électrique moyennée en réponse à la présentation répétée d'un événement spécifique. La composante P300 de cette réponse évoquée consiste en un pic d'amplitude à environ 300 ms. Les origines neurales exactes et la signification neuropsychologique de la P300 sont peu connues et cette réponse résulte probablement de l'activation de diverses structures (Soltani and Knight, 2000) parmi lesquelles le *Locus Coeruleus* contribuerait par le biais d'une libération de noradrénaline. Chez le modèle murin, l'activation phasique par optogénétique du *Locus Coeruleus* provoque une réponse P300 similaire à celle observée chez l'humain (Vazey et al., 2018). Par conséquent, la composante P300 de la réponse évoquée est souvent utilisée comme indice de l'activité phasique du système noradrénergique chez l'humain et le primate non-humain (Pineda et al., 1989; Swick et al., 1994; Chang et al., 2024, voir Nieuwenhuis et al., 2005 pour revue). Toutefois, en utilisant une technique de stimulation du nerf vague censée augmenter la libération de noradrénaline, seulement deux études sur quatre ont montré une plus forte amplitude de la P300 comparée à une stimulation contrôle (Fischer et al., 2018; Rufener et al., 2018; Lewine et al., 2019; Warren et al., 2019), suggérant que ce biomarqueur de l'activité noradrénergique n'est pas fiable dans toute les conditions.

Afin de pallier ce manque d'outils d'évaluation du système noradrénergique, une nouvelle méthode de mesure a été développée. Il a été montré que sous certaines conditions lumineuses, une administration orale de clonidine (agoniste des adrénorécepteurs) menait à la constriction du diamètre pupillaire alors que l'administration de yohimbine (antagoniste des adrénorécepteurs) provoquait une dilatation pupillaire (Phillips et al., 2000). En activant les adrénorécepteurs, la clonidine activerait un rétrocontrôle négatif inhibant le système

sympathique et inversement pour la yohimbine. Ces premiers résultats ont suggéré qu'en perturbant le système noradrénergique, il était possible d'agir sur le diamètre pupillaire. Dans le but d'étayer la théorie des gains adaptatifs, une étude a utilisé la composante P300 d'un potentiel évoqué en tant qu'index d'activité du système noradrénergique et l'a comparée à la réponse pupillaire (Murphy et al., 2011). Afin d'évoquer cette réponse P300, les participants ont pris part à une tâche de type *odd-ball* auditive, qui consiste à exposer le participant à une série de sons standards et de sons cibles plus rares, auxquels le participant doit répondre. Le paradigme d'*odd-ball* auditif est connu pour évoquer la composante P300 en EEG, une réponse BOLD (blood-oxygen-level-dependent) du *Locus Coeruleus* en IRMf et induire une réponse phasique de la pupille supposée refléter l'activité phasique du *Locus Coeruleus* (Gilzenrat et al., 2010; Krebs et al., 2018). Conformément à la théorie des gains adaptatifs, le diamètre pupillaire moyen sur une seconde avant le son cible partageait une relation en courbe en U inversée avec les temps de réaction et l'amplitude du signal P300. Les temps de réaction bas interprétés comme un taux d'engagement élevé dans la tâche et l'amplitude du signal P300 correspondaient à des niveaux intermédiaires de diamètre pupillaire pré-stimulation, censés représenter une activité tonique du *Locus Coeruleus* optimale. Par la suite, une étude en IRMf utilisant l'imagerie sensible à la neuromélanine a mis en évidence la covariance du signal BOLD du *Locus Coeruleus* et du diamètre de la pupille lors de cette même tâche d'*odd-ball* auditive (Murphy et al., 2014). C'est toutefois une étude plus récente chez le primate non-humain qui a confirmé la relation étroite entre l'activité du système noradrénergique et le réflexe pupillaire (Joshi et al., 2016). Dans cette étude chez cinq primates non-humains, l'activité du *Locus Coeruleus* a été enregistrée grâce à des électrodes intra-cérébrales en parallèle du diamètre pupillaire lors d'une tâche de fixation simple. De manière similaire à l'*odd-ball*, un son était émis dans 25% des essais représentant ainsi une stimulation saillante. Durant la fixation, les variations spontanées du diamètre pupillaire se sont montrées positivement corrélées à l'activité du *Locus Coeruleus* (une forte constriction pupillaire correspondait à un taux d'activité bas, une forte dilatation à un taux d'activité élevé). En réduisant l'échelle de temps d'analyse, les pics d'activité du *Locus Coeruleus* étaient précédés (environ 300 ms de délai) d'une brève dilatation pupillaire puis d'une rapide constriction. Cette étroite relation était préservée lors du pic d'activité du *Locus Coeruleus* induit par la stimulation auditive. Enfin, une micro-stimulation électrique du *Locus Coeruleus* provoquait une dilatation pupillaire phasique en environ une seconde. Ces résultats ont ouvert l'accès à des technologies non-invasives permettant des mesures indirectes de l'activité du système noradrénergique (Voir Joshi and Gold, 2020 pour revue).

La variation du diamètre de la pupille repose sur deux voies interconnectées : la voie de constriction parasympathique et la voie de dilatation sympathique. La voie sympathique issue du ganglion cervical supérieur agit sur l'activation du muscle dilatateur menant à la dilatation de la pupille. La voie parasympathique quant à elle, active le noyau d'Edinger–Westphal menant à la contraction de la pupille. Le *Locus Coeruleus* peut agir de différentes manières sur ces voies (**Figure 6**).

Ainsi, le suivi du diamètre pupillaire et de sa dilatation en réponse à certains stimuli saillants ou lors de certaines tâches cognitives (ex. *odd-ball* auditif Murphy et al., 2011, 2014) par des mesures de pupillométrie, permettrait d'évaluer l'activité du système noradrénergique. Dans ce contexte, la réponse phasique de la pupille informerait sur l'activité phasique du *Locus*

Coeruleus et le diamètre de la pupille avant la stimulation informerait sur l'activité tonique du système. De fait, dans certaines conditions, la dilatation pupillaire en réponse à une stimulation peut être interprétée comme une libération de noradrénaline résultant de l'activation du système noradrénergique.

Toutefois, comme toute mesure indirecte, la variation du diamètre pupillaire est influencée par de nombreux systèmes autres que noradrénergique, impliquant un certain nombre de facteurs confondants qu'il est nécessaire de contrôler. La pupille est avant tout un mécanisme de protection de la rétine et le diamètre pupillaire est de fait fortement dépendant de la luminosité grâce à un mécanisme appelé le réflexe pupillaire lumineux (voir Kardon, 1995 pour revue). Le diamètre est également influencé par les niveaux d'alerte et de fatigue, d'attention, de mémoire de travail et de processus cognitif (Kahneman and Beatty, 1966; Morad et al., 2000; Granholm and Steinhauer, 2004; Nassar et al., 2012).

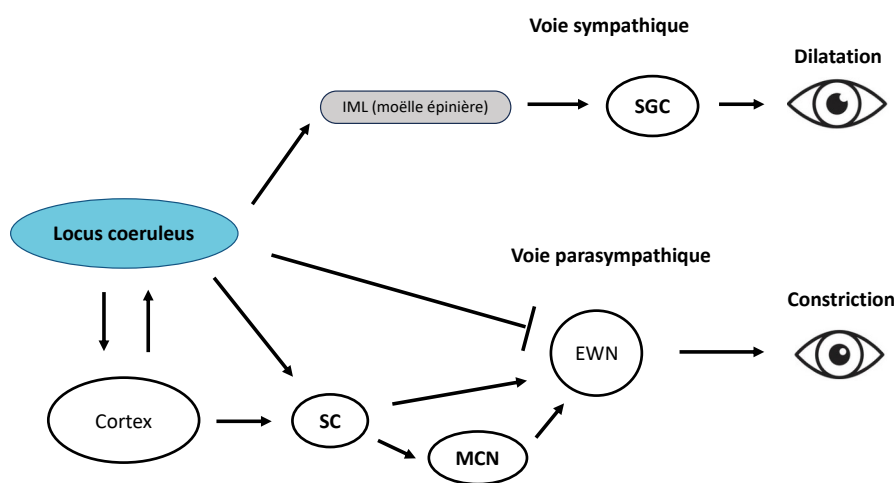


Figure 6. Schéma de l'implication du *Locus Coeruleus* dans la régulation du diamètre pupillaire. L'activation du *Locus Coeruleus* permet de renforcer l'activité sympathique par excitation de la colonne cellulaire intermédiaire de la moëlle épinière, ce qui entraîne une activation du muscle dilatateur et donc une dilatation de la pupille. L'activation du *Locus Coeruleus* permet aussi de réduire l'activité parasympathique en agissant sur le noyau d'Edinger-Westphal grâce à des projections indirectes par le biais du cortex, du colliculus supérieur et du noyau cunéiforme mésencéphalique, mais aussi avec une projection directe qui provoquerait son inhibition. L'inhibition du noyau d'Edinger-Westphal réduit son activité excitatrice sur le muscle constricteur de la pupille favorisant sa dilatation (Joshi et al., 2016; Viglione et al., 2023). EWN : noyau d'Edinger-Westphal, IML : colonne cellulaire intermédiaire de la moëlle épinière, MCN : noyau cunéiforme mésencéphalique, SC : colliculus supérieur, SCG : ganglion cervical supérieur.

4.3.2 Construire et préserver la réserve cognitive par la stimulation du système noradrénergique

4.3.2.1. Vieillesse et intégrité du Locus Coeruleus

Plusieurs arguments désignent le système noradrénergique comme un candidat pertinent du substrat de la réserve cognitive. Des études post-mortem ont initialement conclu que le *Locus Coeruleus* serait particulièrement sensible au vieillissement normal puisque son volume et sa densité cellulaire diminueraient avec l'âge (Vijayashankar and Brody, 1979; Lohr and Jeste, 1988; Chan-Palay and Asan, 1989) (**Figure 5C**). Grâce à des études d'imagerie anatomique,

l'intégrité du *Locus Coeruleus* s'est montrée positivement associée aux performances cognitives, indices de mesure de la réserve cognitive, et négativement associée au vieillissement à partir d'un âge avancé (Clewett et al., 2016; Dahl et al., 2019; Plini et al., 2021; Turner et al., 2024; Shibata et al., 2006). Par exemple, une étude longitudinale d'imagerie chez l'humain âgé (63-84 ans) a récemment montré que l'intégrité du *Locus Coeruleus* était positivement corrélée aux performances mnésiques (Dahl et al., 2023). De plus, les changements d'intégrité du *Locus Coeruleus* sur deux ans suffisaient à prédire les performances, soulignant son importance dans la trajectoire du déclin cognitif. La relation linéaire entre âge et intégrité du *Locus Coeruleus* n'a toutefois été retrouvée qu'à un âge avancé, une étude rapporte même une augmentation de l'intégrité jusqu'à un certain âge (Betts et al., 2017). Il semblerait que l'évolution d'intégrité du *Locus Coeruleus* suive plutôt une courbe quadratique au cours de l'âge avec un pic vers 60 ans (Liu et al., 2019). Ce schéma d'évolution est probablement dû à la technique d'imagerie sensible à la neuromélanine que nous avons évoquée précédemment. Chez l'humain, la neuromélanine s'accumulerait dans le *Locus Coeruleus* jusqu'à un certain âge puis diminuerait vers 60 ans (Zecca et al., 2004). L'évolution positive d'intégrité serait due à l'accumulation de neuromélanine, puis aux alentours de 60 ans, la diminution de neuromélanine est interprétée comme une perte des neurones pigmentés du *Locus Coeruleus*. L'altération de l'intégrité du *Locus Coeruleus* au cours du vieillissement concernerait également l'étendue de son innervation efférente. Une étude de tractographie en IRM a montré que, comparés à des sujets jeunes (21±2 ans), les sujets âgés (73±7 ans) présentaient un amincissement axonal du tractus tegmental central, une voie d'innervation thalamique dans laquelle les projections noradrénergiques se regroupent avant de se ramifier dans le thalamus (Langley et al., 2022). Par ailleurs, cet amincissement était négativement corrélé avec les performances mnésiques des sujets âgés (Langley et al., 2022) (**Figure 5C**). Chez le modèle animal, la quantification de l'innervation noradrénergique corticale par marquage immunohistochimique de la dopamine beta-hydroxylase (enzyme de biosynthèse de la noradrénaline) et du transporteur de la noradrénaline ne semble pas indiquer d'effet significatif de l'âge (Matsunaga et al., 2006; Allard et al., 2011). Toutefois, en utilisant une méthode électrophysiologique de mesure de latences antidromiques reposant sur l'excitabilité des neurones, deux études ont quantifié une baisse de l'innervation noradrénergique dans le cortex frontal et l'hippocampe (Ishida et al., 2000, 2001). Cette innervation diminuée s'accompagnait d'une augmentation du bourgeonnement axonal dans les terminaisons des fibres, qui peut expliquer pourquoi la quantification immunohistochimique de l'innervation ne semble pas diminuer à un âge avancé (Ishida et al., 2001). Ce mécanisme, interprété comme une réponse compensatoire à la perte des projections noradrénergiques avec l'âge, suggère que les neurones du *Locus Coeruleus* conservent une certaine plasticité afin de maintenir un niveau adapté de noradrénaline dans les structures cible, en réponse aux altérations liées au vieillissement.

En résumé, ce cadre théorique de la réserve cognitive propose que l'intégrité du *Locus Coeruleus* reflète un tonus noradrénergique plus important et qu'à l'inverse, une intégrité compromise est associée à un niveau d'activité noradrénergique plus bas, qui compromettrait la cognition chez le sujet âgé. Le *Locus Coeruleus* est donc une structure vulnérable qu'il convient de préserver afin de maintenir les capacités cognitives à un âge avancé. Dans le cerveau, la stimulation répétée d'une structure permet d'en limiter la perte neuronale et synaptique (McKinnon et al., 2018; Raguž et al., 2021). Or, la noradrénaline a la caractéristique

d'être libérée en réponse à un stimulus saillant ou nouveau (Berridge and Waterhouse, 2003; Sara and Bouret, 2012; Krebs et al., 2018; Vazey et al., 2018), soulignant la pertinence d'activités variées et stimulantes afin d'agir sur le système noradrénergique et ainsi sur la réserve cognitive. Cette stimulation régulière du système noradrénergique permettrait à terme de favoriser les nombreuses fonctions cognitives qu'il régule.

4.3.2.2. Utiliser les odeurs pour stimuler le Locus Coeruleus et la libération de noradrénaline afin de promouvoir le bien-vieillir

La stimulation du système noradrénergique est une stratégie pertinente pour agir sur la réserve cognitive permettant ainsi une forme de bien-vieillir. Parmi toutes les stimulations possibles pour mobiliser le système noradrénergique, les odeurs semblent constituer une voie d'accès simple et efficace.

Chez le modèle murin, il est aisé d'enrichir le milieu en modifiant les conditions d'hébergement de l'animal (ex : ajout d'objets dans la cage). Conformément aux caractéristiques de libération de la noradrénaline en réponse à la saillance et à la nouveauté des stimulations, les animaux dont le milieu a été enrichi ont montré une libération plus importante de noradrénaline dans l'hippocampe, le cortex, le cervelet et le pont du tronc cérébral, comparés à des contrôles non enrichis (Naka et al., 2002; Galani et al., 2007; Brenes et al., 2009). Parmi ces paradigmes d'enrichissement, l'enrichissement olfactif consiste à stimuler l'animal en plaçant une ou plusieurs odeurs dans son environnement. Cette stratégie d'enrichissement basée sur une seule modalité sensorielle provoque de manière similaire une libération de noradrénaline dans le bulbe olfactif des souris jeunes adultes, et ce uniquement pour les souris dont les odeurs étaient changées chaque jour (Veyrac et al., 2009). Afin d'explorer l'intérêt de l'exposition olfactive en tant que stratégie interventionnelle pour la promotion du bien-vieillir, notre équipe a précédemment réalisé un enrichissement olfactif au long cours chez l'animal (Terrier et al., 2024). Des souris jeunes adultes et d'âge moyen ont suivi un enrichissement olfactif d'une heure par jour, 10 jours par mois sur 18 mois. Afin d'assurer le renouvellement de la stimulation, l'odeur (parmi un pool de 10) était différente chaque jour. Tout au long de cet enrichissement (Terrier et al., 2024), les performances olfactives et cognitives ont été évaluées grâce à : une tâche de discrimination olfactive basée sur le principe de cross-habituation (Cleland et al., 2002); une tâche de flexibilité cognitive dans laquelle l'animal doit associer une odeur à une récompense parmi deux odeurs présentées et s'adapter par la suite à une inversion entre odeur récompensée et odeur non récompensée (Izquierdo et al., 2017); une tâche de mémoire visuo-spatiale reposant sur la tendance spontanée des rongeurs à explorer un objet qu'ils reconnaissent et qui a été déplacé (Object Location Task) (Denninger et al., 2018). De manière similaire à la souris jeune (Veyrac et al., 2009; Rey et al., 2012), l'enrichissement olfactif tout au long de la vie de l'animal s'est montré bénéfique pour les performances de discrimination olfactive des souris âgées. Cet enrichissement a également montré des bénéfices supplémentaires, en termes de capacités cognitives, notamment pour la mémoire spatiale et la flexibilité cognitive (Terrier et al., 2024). Les souris exposées à cet enrichissement débutant à un âge moyen étaient également concernées par ces bénéfices, suggérant un intérêt en tant que stratégie interventionnelle à un âge même avancé.

À l'image du modèle animal, les personnes âgées représentent une population pertinente pour explorer les bénéfices de l'entraînement olfactif puisqu'ils sont concernés à la fois par le

déclin olfactif, cognitif ainsi que plus largement le bien-être et la qualité de vie. Plusieurs études suggèrent que l'entraînement olfactif classique induit des effets bénéfiques sur la cognition et le bien-être chez le sujet âgé (voir Loughnane et al., 2024 pour revue). Dans leur étude Wegener et al., 2018, ont montré des améliorations des performances de fluence verbale et de mémoire à court terme ainsi qu'une réduction des symptômes dépressifs évalués par le questionnaire BDI (Beck Depression Inventory), là où Oleszkiewicz et al., 2021, ont montré une amélioration globale des fonctions cognitives évaluées par le questionnaire MoCA (Montreal Cognitive Assessment). En utilisant des huiles essentielles dans un entraînement autrement classique à base de diffuseurs automatiques, des sujets âgés normosmiques et dysosmiques de 58 ± 11 ans ont également montré une amélioration des performances de fluence verbale (Oleszkiewicz et al., 2022). Chez des sujets âgés atteints de troubles cognitifs légers, l'entraînement olfactif classique semble avoir des effets bénéfiques similaires aux sujets âgés sains en termes de performances de mémoire de travail et de cognition globale (évaluée par le MMSE) (Chen et al., 2022; Haehner et al., 2022a). Enfin, chez des sujets âgés atteints de démence, un entraînement olfactif intense sur 15 jours avec un large pool d'odeurs (40) a mené à l'amélioration des performances de fluence verbale et de mémoire de travail (Cha et al., 2022). Les fonctions cognitives particulièrement affectées par le vieillissement comme la fluence verbale et la mémoire de travail et à court terme (Murman, 2015), seraient donc plus à même de bénéficier de l'entraînement olfactif grâce à une marge d'amélioration potentielle. Même si les mécanismes sous-jacents sont encore mal compris, l'exposition aux odeurs chez le sujet âgé représente une stratégie interventionnelle d'intérêt pour améliorer la cognition et le bien-être.

Dans l'étude de Terrier et al., 2024 chez la souris âgée, les bénéfices cognitifs se sont montrés associés à des modifications structurelles du système noradrénergique : une augmentation de la densité d'innervation dans le bulbe olfactif et la région CA1 de l'hippocampe a été observée chez le groupe enrichi. Cette augmentation, qui suggère une libération augmentée de noradrénaline, est positivement corrélée aux performances comportementales sous-tendues par ces régions, les performances olfactives et cognitives respectivement. De plus, chez la souris jeune adulte, lorsque l'action de la noradrénaline est bloquée par un antagoniste des récepteurs noradrénergiques, les bénéfices olfactifs de l'enrichissement sont bloqués (Veyrac et al., 2009). Le lien entre les modifications structurelles de l'innervation noradrénergique et les bénéfices comportementaux, serait médié par un remodelage du réseau cérébral en faveur d'une organisation plus spécialisée du réseau olfactif. Dans la tâche de discrimination olfactive, la contribution relative des connexions au sein du système olfactif par rapport à l'ensemble du réseau s'est montrée augmentée en faveur d'une organisation dite « petit monde » (Terrier et al., 2024). Ce type d'organisation regroupe un nombre réduit d'acteurs étroitement liés entre eux traduisant un réseau spécialisé qui assure un transfert de l'information efficace. Ce paradigme d'enrichissement olfactif chez l'animal étant ce qui se rapproche le plus de l'entraînement olfactif, cette réorganisation fonctionnelle du réseau rappelle celle rapportée chez l'humain suite à un entraînement olfactif (Kollndorfer et al., 2015). Dans la tâche de mémoire visuo-spatiale, les animaux enrichis ont montré un réseau global plus dense (nombre de connexions plus important), ainsi qu'un réseau élargi à d'autres régions cérébrales connues pour être également impliquées dans la mémoire spatiale comme le cortex entorhinal et la région dorsale du CA1 de l'hippocampe. Ce recrutement de régions

additionnelles peut se rapprocher des mécanismes de compensation fonctionnelle observés chez l'humain (Daselaar et al., 2006; Reuter-Lorenz and Cappell, 2008).

Chez l'animal, il est donc possible de préserver le bon fonctionnement cognitif du cerveau âgé grâce à une stimulation répétée et au long cours du système noradrénergique par une exposition répétée aux odeurs. En plus d'être en accord avec les stratégies actuelles du bien-vieillir chez l'humain, ces résultats chez l'animal soutiennent la théorie noradrénergique de la réserve cognitive et suggèrent que de tels bénéfices sur la cognition pourraient être envisageables chez l'humain âgé.

L'entraînement olfactif, au cours duquel il est facile d'agir sur la saillance et la nouveauté des odeurs, représenterait donc une stratégie de promotion du bien-vieillir simple reposant sur une seule modalité sensorielle. Toutefois, on ne connaît pas suffisamment l'étendue des bénéfices cognitifs d'un tel entraînement olfactif chez les sujets humains âgés, ni l'implication du système noradrénergique dans ces bénéfices. La **Figure 7** propose un récapitulatif théorique de la stratégie de promotion du bien-vieillir par l'entraînement olfactif, via son action sur le système noradrénergique.

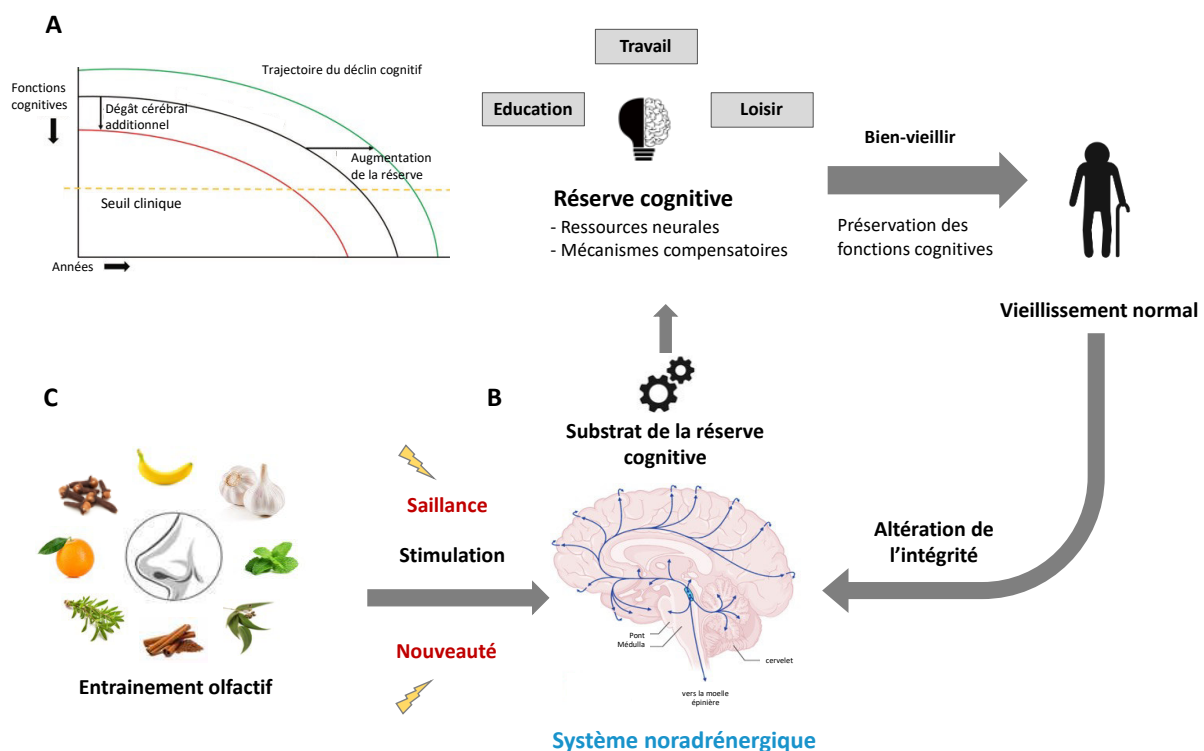


Figure 7. Schéma théorique de l'implication du système noradrénergique dans la stratégie de promotion du bien-vieillir par l'entraînement olfactif. A) Modèle de réserve cognitive et son implication dans le vieillissement normal. Image modifiée à partir de Krivanek et al., 2021. **B)** La théorie noradrénergique de la réserve cognitive. Image issue de (Murala and Bollu, 2022). **C)** L'entraînement olfactif avec renouvellement des odorants en tant que paradigme de stimulation du système noradrénergique.

Problématique, questions de recherche, objectifs et hypothèses de travail

La littérature évoquée dans cette introduction soulève trois problèmes :

1/ Le diagnostic des troubles de l'odorat est encore trop peu accessible. Il manque un outil d'évaluation olfactive suffisamment simple et pratique afin qu'il puisse être utilisable par le grand public en autonomie, et ainsi remplir un rôle de « screening », c'est-à-dire de dépistage rapide et grossier. Cet outil de screening permettrait de ne pas enclencher davantage de démarches dans le cas où la personne serait normosmique confirmée ou d'inviter à poursuivre la démarche de soins s'il y a suspicion de troubles avérés, et ultimement de réduire les taux de faux positifs et de vrais négatifs lors des consultations médicales. En somme, il est nécessaire de développer une nouvelle génération de tests, utilisable en routine et permettant d'être plus efficaces que l'auto-déclaration et plus rapides que les tests psychophysiques gold-standard.

2/ Si l'entraînement olfactif a émergé comme une stratégie prometteuse dans un contexte de manque de traitement des troubles de l'odorat, il n'en reste pas moins une stratégie qu'il est nécessaire d'optimiser. Cette optimisation concerne d'une part sa forme afin d'améliorer l'adhérence du patient au traitement et le suivi des protocoles d'entraînement ; et d'autre part son fond afin d'en améliorer l'efficacité sur la récupération olfactive. Enfin, il existe un manque de caractérisation des bénéfices de l'entraînement olfactif dans l'étiologie spécifique du vieillissement normal.

3/ Au vu du parallèle avec le paradigme d'enrichissement olfactif et de son implication dans la réserve cognitive par le biais de la stimulation du système noradrénergique, il émerge la question suivante : l'entraînement olfactif peut-il être utilisé afin d'agir sur le cerveau âgé en modulant plus largement le fonctionnement cérébral et améliorer ainsi des fonctions hors de la sphère olfactive telles que la cognition ? Un tel bénéfice permettrait *in fine* d'améliorer la qualité de vie des sujets âgés et de proposer une nouvelle stratégie de promotion du bien-vieillir.

Afin d'apporter des éléments de réponses à ces problèmes, ce travail de thèse s'est posé deux questions de recherche comprenant chacune deux objectifs. La **figure 8** résume ces questions, les objectifs, les études correspondantes et les articles associés, présentés dans le manuscrit de thèse.

Question de recherche 1 : Comment améliorer la prise en charge des troubles olfactifs ?

Afin d'améliorer la prise en charge des troubles olfactifs, ce travail de thèse s'inscrit dans la promotion d'outils diagnostiques et de stratégies de remédiation en proposant une technologie innovante, utilisable à la fois pour le diagnostic et la remédiation des troubles olfactifs.

Objectif 1 : Développer une nouvelle génération d'outils diagnostiques connectés

Hypothèse 1 : *Un nouvel outil de screening permet de prédire le statut olfactif de sujets dysosmiques et normosmiques.*

Pour pallier le manque d'outil diagnostique rapide et efficace, nous avons développé et testé un nouvel outil de dépistage (screening) adapté à une utilisation clinique et à l'auto-administration. Ce test, consistant en des cartes à gratter odorisées (« scratch & sniff ») a été développé en 2 versions successives et testé dans 2 études différentes (**Étude 1 - article 1 Moussy et al 2024, Clinical Nutrition Open Science ; étude 2 - article 2 Moussy et al. En préparation**). Ce support, avec sa facilité d'utilisation, de stockage et de conservation a été choisi pour convenir à une utilisation clinique. Dans l'**Étude 1**, nous avons testé une forme réduite de cet outil dans le cadre d'une visite en service ORL pour des patients dysosmiques post-COVID-19. Puis, dans l'**Étude 2**, une version plus avancée de cet outil a été testée chez des patients d'étiologies diverses. Cette seconde version, plus aboutie, comporte une technologie connectée permettant de répondre aux objectifs d'auto-administration et de passation simplifiée du test. Dans les deux études, les performances diagnostiques du nouveau test (capacité à prédire le statut olfactif de personnes dysosmiques et normosmiques) ont été évaluées par rapport à celles de tests psychophysiques plus classiques ETOC-16 et Sniffin' Sticks.

Objectif 2 : Optimiser les protocoles d'entraînement olfactif pour la remédiation des troubles olfactifs

Hypothèse 2 : *Augmenter la fréquence d'exposition aux odeurs durant l'entraînement olfactif a un effet positif sur la récupération olfactive.*

Afin d'optimiser les protocoles d'entraînement olfactif aussi bien sur le fond (design et stimulations) que sur la forme (support), nous avons tout d'abord testé trois régimes d'entraînement olfactif chez des patients post-COVID-19 (**Étude 1 – article 1 Moussy et al 2024, Clinical Nutrition Open Science**). Deux régimes basés sur des kits fournis par le laboratoire nous ont permis de tester si un plus grand nombre d'odeurs senties quotidiennement améliorerait l'efficacité de l'entraînement. Un troisième protocole d'entraînement basé sur des produits ménagers, conçu pour améliorer l'accessibilité des patients au traitement, a également été testé. Afin de standardiser l'auto-administration, d'améliorer l'adhésion globale au traitement et de contrôler l'assiduité des patients, les séances quotidiennes d'entraînement ont été réalisées sur une plateforme web dédiée. Afin d'évaluer l'efficacité de ces régimes d'entraînement, les bénéfices sur la perception olfactive et la qualité de vie, notamment le comportement alimentaire, ont été étudiés.

Hypothèse 3 : *Le renouvellement des odeurs durant l'entraînement olfactif a un effet positif sur la récupération olfactive.*

Toujours pour améliorer les protocoles d'entraînement olfactif, nous avons testé si le renouvellement des odeurs au cours de l'entraînement pourrait avoir un effet bénéfique sur la

récupération olfactive chez des sujets âgés dysosmiques, en le comparant à un entraînement basé sur une seule et même odeur (*Étude 3- article 3, Moussy et al, en préparation*) .

Question de recherche 2 : La stimulation olfactive est-elle une stratégie efficace de promotion du bien-vieillir ?

Afin de développer de nouvelles stratégies de promotion du bien vieillir, ce travail de thèse a exploré plus largement les bénéfices de l'entraînement olfactif chez les sujets âgés normosmiques et dysosmiques.

Objectif 3 : Identifier et caractériser les possibles bénéfices hors de la sphère olfactive d'un entraînement olfactif basé sur le renouvellement des odeurs

Hypothèse 4 : L'entraînement olfactif améliore la qualité de vie, la cognition et le comportement alimentaire, ces effets étant accentués pour un entraînement avec renouvellement des odeurs comparé à un entraînement sans renouvellement.

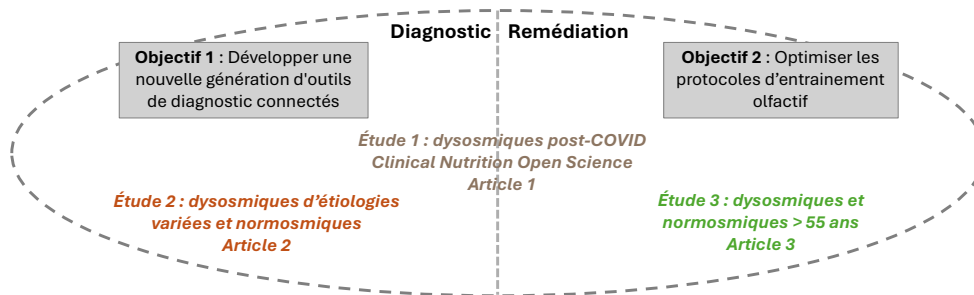
Nous avons évalué si un entraînement olfactif basé sur le renouvellement des odeurs pouvait avoir de larges bénéfices sur le fonctionnement cérébral chez les sujets âgés dysosmiques et normosmiques : notamment sur la cognition, en évaluant la mémoire visuo-spatiale et la flexibilité cognitive, mais aussi sur la qualité de vie, en mettant l'emphase sur le comportement alimentaire, un domaine largement affecté par les troubles olfactifs. Cet entraînement avec renouvellement a été comparé à un entraînement contrôle consistant en la présentation répétée d'une seule et même odeur (*Étude 3 -article 3*).

Objectif 4 : Explorer les mécanismes sous-jacents aux bénéfices olfactifs et cognitifs de l'entraînement olfactif

Hypothèse 5 : Les bénéfices olfactifs et cognitifs de l'entraînement olfactif avec renouvellement des odorants impliquent le système noradrénergique

Pour tester l'implication du système noradrénergique dans les bénéfices de l'entraînement olfactif avec renouvellement des odorants, nous avons évalué son activité par le biais d'une mesure indirecte de pupillométrie, en comparant ce protocole à un entraînement basé sur la présentation répétée d'une seule et même odeur. L'augmentation du diamètre de la pupille au repos et lors de réponse évoquée par une tâche serait interprétée comme une augmentation de l'activité tonique et phasique du système noradrénergique. (*Étude 3 -article 3*).

Question de recherche 1 : Comment améliorer la prise en charge des troubles de l'odorat ?



Question de recherche 2 : Quels sont les bénéfices de l'entraînement olfactif au-delà de la sphère olfactive chez l'Humain ?

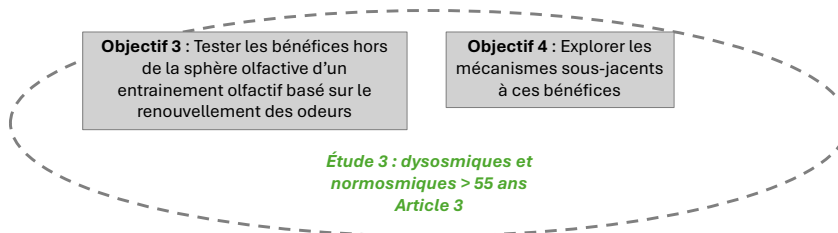


Figure 8. Représentation schématique des deux questions de recherche de la thèse, comprenant leurs objectifs et les études et articles associés.

NB : Un 4^e article (Ferdenzi et al., 2021), dont je suis co-auteur, porte sur la caractérisation de la récupération des troubles olfactifs post-COVID-19 et les conséquences d'un dysosmie persistante sur la qualité de vie. Cet article est inclus en annexe, car il représente une petite partie de mon travail de Master 2 et non de thèse.

Résultats

Article 1 - Résumé en français

Malgré la forte prévalence des troubles de l'odorat et leurs conséquences délétères sur la santé et la qualité de vie, ces derniers sont encore mal pris en charge. Faute de disponibilité d'outils d'évaluation olfactive adaptés à une fonction de screening rapide, l'accès au diagnostic est complexe pour les patients. Quant à la remédiation, même si l'entraînement olfactif a émergé en tant que stratégie prometteuse, il reste à être optimisé car son efficacité apparaît variable selon les études et des problèmes d'adhérence des patients au traitement et de suivi de leur entraînement demeurent. À la lumière de cette situation, l'objectif de cette étude était d'améliorer la prise en charge des troubles de l'odorat en termes de diagnostic et de remédiation.

En termes de diagnostic, nous avons développé et testé chez des patients dysosmiques post-COVID-19, un nouvel outil d'évaluation basé sur 5 cartes olfactives à gratter. Ce test a été conçu pour être plus adapté à l'utilisation clinique et à l'auto-administration que les tests olfactifs extensifs classiques tels que le Sniffin' Sticks ou l'ETOC-16. En utilisant une approche de classification, ce nouveau test a montré une précision de 73% pour distinguer la dysosmie, et s'élevant à 91% pour le cas plus prononcé de l'anosmie. Ce nouveau test permet donc un premier screening relativement grossier mais efficace d'objectivation des déficits olfactifs.

En termes de remédiation, nous avons comparé l'efficacité de différents protocoles d'entraînement olfactif chez des patients post-COVID-19 souffrant de troubles olfactifs persistants (plus de 2 mois). Les deux premiers protocoles étaient basés sur des kits olfactifs fournis par le laboratoire et différaient en termes de nombre d'odeurs senties chaque jour (1 vs 3), nous permettant de tester la pertinence de ce paramètre dans l'optimisation de l'entraînement olfactif. Pour améliorer l'accessibilité de l'entraînement olfactif (ce qui était crucial au moment où l'étude a été menée, c'est-à-dire pendant la crise sanitaire, lorsque la demande de soins était élevée), nous avons essayé une forme d'entraînement olfactif avec des contraintes matérielles réduites, en demandant aux patients d'utiliser des produits présents chez eux plutôt qu'un kit d'odeurs fourni par le praticien. En outre, afin de prévenir la perte de motivation et d'améliorer l'adhésion globale au traitement, nous avons proposé un suivi fréquent à l'aide de graphiques de progression générés par une plateforme web sur laquelle les patients effectuaient leurs séances quotidiennes d'entraînement pendant 12 semaines. Cette plateforme s'est également avérée utile pour standardiser l'auto-administration de l'entraînement olfactif et pour contrôler l'assiduité des patients. 69% des patients ont ainsi complété le protocole d'entraînement et 77% d'entre eux ont effectué plus de la moitié des sessions d'entraînement, pour un taux de complétion de 53%. Les bénéfices de ces protocoles ont été évalués en termes de perception olfactive et de qualité de vie. Les résultats ont montré que les performances olfactives s'amélioraient quel que soit le protocole d'entraînement. Au total, 59% des patients ont présenté une amélioration clinique significative de leur odorat, amélioration positivement corrélée à l'assiduité au cours de l'entraînement. Le protocole utilisant les odeurs domestiques a toutefois montré une assiduité plus faible, suggérant que des stratégies additionnelles soient nécessaires pour en améliorer l'adhérence. Enfin, les patients dysosmiques ont montré une qualité de vie altérée qui récupère partiellement suite à l'entraînement olfactif, notamment en termes de plaisir alimentaire.

Cette étude a donc permis de proposer un nouvel outil de screening pour les troubles de l'odorat et des éléments d'optimisation des protocoles d'entraînement olfactif ainsi que de mieux caractériser les bénéfices de l'entraînement olfactif sur la qualité de vie des patients dysosmiques post-COVID-19.



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Clinical Nutrition Open Science

journal homepage:

www.clinicalnutritionopenscience.com



Original Article

Losing olfaction in COVID-19: Screening, training and effects on quality of life

E. Moussy^a, A. Fournel^{a,b}, D. Bellil^c, C. Daudé^a, J.L. Degraix^d, L. Denoix^{e,f},
F. Faure^{d,g}, M. Fieux^{e,f}, S. Idriss^d, M. Richard^{a,1}, M. Bensafi^{a,*,1},
C. Ferdenzi^{a,**,1}

^a Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, INSERM, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon CRNL U1028 UMR5292, NEUROPOP, F-69500, Bron, France

^b Laboratoire d'Étude des Mécanismes Cognitifs (EA3082), Université Lyon 2, 69676 Bron, France

^c Hôpital Nord-Ouest, Service d'ORL, 69400 Villefranche-sur-Saône, France

^d Hospices Civils de Lyon, Hôpital Édouard-Herriot, Service d'audiologie et d'explorations otoneurologiques, 69003 Lyon, France

^e Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon Sud, Service d'ORL, d'otoneurochirurgie et de chirurgie cervico-faciale, Pierre Bénite cedex F-69310, France

^f Université de Lyon, Université Lyon 1, F-69003, Lyon, France

^g Infirmerie protestante de Lyon, service de chirurgie ORL cervico-faciale, 69300 Caluire et Cuire, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 December 2023

Accepted 13 May 2024

Available online 23 May 2024

Keywords:

Screening

Smell deficits

COVID-19

Training

Quality of life

Eating

SUMMARY

Background & aims: Olfactory disorders impact mental health, with adverse effects on quality of life, particularly in the area of eating. Despite their high prevalence in the population, olfactory disorders are poorly managed, with patients still lacking easy access to rapid diagnosis and treatment. In this context, the present study offers a new screening tool and compares the efficiency of different olfactory training protocols.

Methods: A screening test was set up and different olfactory training paradigms were compared for their effect on the recovery of the sense of smell on the one hand, and quality of life on the other. The study population was composed of post-COVID-19 dysosmic patients (with a loss of more than 6 weeks). Three training protocols were used, differing in terms of number of odors and in format (either lab-supplied odorant kits, or the use of odorants found at home). All three protocols were implemented over a 12-week period.

* Corresponding author.

** Corresponding author.

E-mail addresses: moustafa.bensafi@cnrs.fr (M. Bensafi), camille.ferdenzi@cnrs.fr (C. Ferdenzi).

¹ co-last authors and equal contribution.

Results: The screening test distinguished dysosmics from normosmics with an accuracy of 73%. During training, 69% of patients completed the evaluation protocol and 77% of them performed more than half of the training sessions, resulting in a 53% completion rate. Olfactory performances improved significantly after training, irrespective of the training paradigm and 59% of patients displayed a clinically significant improvement of their sense of smell. These improvements were positively associated with assiduity along training. Finally, olfactory disorders negatively affected quality of life. After olfactory training, this overall negative impact on quality of life was reduced, especially with regard to the pleasure of eating.

Conclusion: This study introduces a new screening tool for olfactory deficits. It also provides important insights into the optimization of olfactory training protocols and their effects on quality of life, and on eating behavior in particular.

© 2024 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Smells fulfill important signaling and hedonistic functions in daily life. Therefore, olfactory loss significantly impacts physical and mental health, through increased domestic accidents [1], social and sexual insecurity [2] and significant changes in eating habits [3]. As food odors play a predominant role in the tasting experience [4], some coping mechanisms (e.g. increased use of salt or sugar) used to enhance flavor and regain pleasure might become ingrained, leading to nutritional problems [5]. This overall impact on life quality is reflected in the high prevalence of depressive symptoms in patients with olfactory disorders (i.e. dysosmic patients) [5].

Olfactory disorders affect 15–20% of the population in Europe and the USA [6–9] and range from quantitative deficits (hyposmia, anosmia) to qualitative modifications (parosmia, phantosmia) [10]. Viral infection is one of the most predominant etiologies [11,12], as with SARS-COV2 responsible for COVID-19, whose first variants induced olfactory disorders in more than half of the infected patients [13,14]. Of these, nearly 25–30% developed persistent olfactory deficits (i.e. lasting longer than 6 months), indicating that spontaneous recovery is not systematic [15,16].

Despite their high prevalence, olfactory disorders are insufficiently managed, in terms of diagnosis, prognosis and therapy. For **diagnosis**, olfactory self-assessment is unreliable [7,17] and psychophysical diagnostic tools are too rarely implemented in daily clinical care [18], due to practical issues. Furthermore, these tests are barely usable as **screening** tools in a health crisis context since they are not designed for single use or self-administration. **Olfactory training** is a promising therapeutic option [19,20], because trained patients have higher olfactory recovery compared to controls [20,21], but this intervention is infrequently available in routine care. Moreover, its efficacy remains highly variable [22], highlighting the need to consider variables, such as age, baseline olfactory performances, deficit duration or etiology. While some parameters of training protocols have been studied (duration, intensity, odor renewal etc.) [21,23–26], the variability of the results also reveals the necessity to improve treatment adherence and monitoring.

The global aim of this study was to optimize the management of olfactory disorders by improving screening of olfactory deficits and remediation strategies based on olfactory training. In **Study 1**, we developed and tested a new scratch-and-sniff screening tool suitable for clinical use and self-administration. In **Study 2**, we tested three olfactory training regimens. Two regimens based on laboratory-provided kits allowed us to test whether a higher number of odors smelled daily would enhance training efficacy. A third training protocol based on household products, designed to improve patients' accessibility, was also tested. To standardize self-administration, boost overall

treatment adherence and monitor patients' assiduity, the daily training sessions were performed on a dedicated web platform. Benefits on olfactory perception and quality of life (especially eating) were investigated.

Material and method

Ethics statement

Informed written consent was obtained from all participants. This study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki on Biomedical Studies involving human subjects. The study design and participants' consent were approved by the Sud-Méditerranée III ethical review board.

Participants

Participants were recruited for two studies in parallel: **Study 1**, consisting of a single evaluation visit in which a screening test was administered, and **Study 2** which consisted of 3 evaluation visits along an olfactory training at home. The single visit of study 1 was included in one of the three visits of study 2.

A total of 102 patients were recruited from spring 2020 to summer 2022 in 4 different hospitals (Hôpital Nord-Ouest, Hôpital Édouard-Herriot, Infirmerie protestante de Lyon, Centre Hospitalier Lyon Sud). Patients were adults previously diagnosed with COVID-19 and suffering from persistent olfactory disorders for more than 6 weeks (screened using the ETOC-16 test [27]). Among all patients, 3 were found to be normosmic and 3 had an incomplete initial olfactory test, leaving a total of 96 patients included in data analysis. Patients had no neurological or psychiatric history, no pre-existing olfactory disorders at the time of COVID-19 infection and no conduction-dysosmia based on nasofibrosopic examination.

All 96 patients took part in Study 2 (Table 1). For Study 1, data was missing for 11 patients, leading us to include 85 patients (out of 96); an additional 23 control participants were recruited as normosmics. Olfactory status (see section 2.3.1) of Study 1 participants, that we took into account to place them in the normosmic control or dysosmic group, was the one recorded at the time of the visit (that is, first visit of Study 2 most of the time, and third visit of Study 2 for some patients). As it turned out that some participants did actually not belong to their a priori group (4 patients and 2 controls), overall Study 1 was conducted on 83 dysosmic participants (81 post-COVID-19 patients and 2 dysosmics of unknown etiologies) and 25 normosmic participants (21 recruited as such and 4 normosmics post-training) (Table 1).

Table 1
Characteristics of the included participants for each study

	Study 1		Study 2
	Controls	Dysosmics	Dysosmic patients
N	25	83	96
Age	37.4 ± 13	38.8 ± 13.6	39.4 ± 13.5
Smoker	1	9	12
Ratio ♂/♀	0.14	0.41	0.3
ETOC score (%)	90.6 ± 5.6	54.7 ± 18.8	51.4 ± 18.9
Hyposmic		63	72
Anosmic		20	24
Disorder duration (day)		185 ± 107	183.2 ± 102
^a Parosmia		44	55
^a Phantosmia		36	38
^a Permanent olfactory disorder		71	84
^a Stuffy nose		12	13
^a Taste disorder		60	75
^a Trigeminal disorder		13	16

^a self-declared.

Study 1: screening

Evaluation of the olfactory performances

At first, participants were evaluated using the ETOC-16 test which consists of 16 rows of 4 vials, all filled with odorless mineral oil as a solvent. In each row, only one vial contained an odorant diluted in the solvent. Odorants were different between the rows (total of 16 odorants). Patients had to smell the 4 vials of one row successively. To assess olfactory detection/localization performances, participants had to localize the odorized vial within each row. A localization score (range 0–16) was calculated by summing the properly localized odors. Then, to assess identification performances, patients had to sniff again the vial they selected and identify the perceived odor by choosing between 4 proposed items. An identification score (range 0–16) was calculated by summing the properly identified odors. Using normative data from a previous study [27], both localization and identification scores were used to classify patients into two distinct groups: normosmic or dysosmic (hyposmic and anosmic).

Then, participants were evaluated using the screening test which consists of 5 foldable and numbered cards based on the “scratch and sniff” concept [7]. Microcapsule-based ink was printed on cards. The first card was the control blank with no odor. Odorants (quality, CID or Compound ID number, concentration in ink in % v/v) used on the 4 odorized cards were: trans-anethol (anis, 637563, 22.5%), L-carvone (mint, 439570, 22.5%), iso-amyl acetate (banana, 31276, 5.6%) and alpha-pinene (pine, 6654, 22.5%). To release the odorant, participants had to scratch the colored circle using a wooden stick. Then, they had to bring the colored circle of the card close to the nose in order to sniff the odor. Participants had to rate the perceived intensity (very low; low; medium; strong; very strong) for each card. Then, they had to identify the odor among four proposed items (blank card: apricot, caramel, butter, bread; anis card: anis, cinnamon, fish, tea; mint card: nut, olive, onion, mint; banana card: almond, lemon, carrot, banana; pine card: tar, pine, orange, cucumber).

Data analysis

All statistics were performed using R software [28]. Data normality and homoscedasticity were assessed by Shapiro-Wilk and Bartlett tests. Alpha value was set to 0.05 for all statistical tests.

To examine whether the scale of perceived intensity in the scratch and sniff test was used differently by normosmics and dysosmics, we compared the perceived intensity rating (very low=1; low=2; medium=3; strong=4; very strong=5) of each card between normosmics and dysosmics. As normality condition was not met, Wilcoxon tests with Bonferroni correction were used.

To analyze the scratch and sniff screening test performances, a perceived intensity score was computed from the mean response scale and an identification score was set as the number of correct identification responses for the 4 scented cards. Note that only the 4 odorant cards were used for this scoring. To test if the screening test's scores could distinguish between olfactory statuses (normosmic, dysosmic) defined by the ETOC-16 score, a Wilcoxon test was performed to test the effect of olfactory status on the 2 scores of the screening test (perceived intensity and identification).

Last, to test if the identification and intensity scores of the screening test could accurately predict olfactory status (dysosmic or normosmic), a classification model was built using the package ‘Caret’ [29]. A leave one out cross-validation method was run on a linear discriminant model. As olfactory statuses were represented in an unbalanced way in our population (77% dysosmics vs 23% normosmics), a down sampling method was used to reduce the number of dysosmics from the data used to train the model. The same analysis was then run on anosmics and normosmics to evaluate the performance of the test for olfactory loss screening. In this case, no resampling method was used as olfactory statuses were already balanced (56% anosmics vs 44% normosmics).

Study 2: training

Training regimens

Patients were pseudo-randomly assigned to 3 different olfactory training regimens: LabKit-1, LabKit-3 or HomeKit. All olfactory training regimens lasted 12 weeks and were done at home in autonomy.

LabKit-1 and LabKit-3 differed in the number of odorants smelled daily (1 vs 3 odorants per day). The order of presentation of odorants was pseudorandomized to maximize the time between each exposure to the same odorant. Patients were given an olfactory training kit which consisted of a case containing 7 triplets of vials for a total of 21 vials. They were also given an individual access code to a web platform guiding the daily training session. Patients were instructed to perform the training session each day at the same hour and preferentially away from mealtime. During each session, patients had to log into the web platform (LimeSurvey) and smell a triplet of vials: one contained one of the 7 odorants, the 2 others contained only the solvent (odorless mineral oil). Patients had to choose which vial contained the odorant (localization task) and to rate the perceived intensity of the odor of the selected vial (intensity rating task). For LabKit-3, these steps were repeated for each of the 3 different triplets. These daily tasks allowed a goal-oriented exposition, favoring the patient's engagement in their training.

For HomeKit, patients were not given any training kit but had to choose 5 odorous household products they had at home. Training on the platform was similar to LabKit-1 and LabKit-3, except those patients could not perform a localization task and thus only rated the intensity of the 5 selected odorous household products. This form of training with reduced material constraints was designed to improve accessibility of olfactory training (which was crucial at the time the study was conducted, i.e. during the sanitary crisis when the demand for care was high).

For all training regimens, to prevent loss of motivation and boost overall treatment adherence, we set up a frequent follow-up using progression graphs generated by the web platform on which patients performed their daily training sessions. This web platform was also useful to both standardize self-administration of olfactory training and to monitor patients' assiduity. A bi-monthly meeting by phone call was also organized between patients and clinical teams to favor treatment adherence. Instructions were adjusted if needed and patients had the possibility to visualize their progression on graphs based on their daily detection and intensity rating tasks.

Odorants

In LabKit-1 and LabKit-3, seven odorants were used, as detailed in Table 2. These odorants were selected to cover as much as possible the olfactory perceptual space and included the 4 odorants used in the initial training protocol proposed by Hummel [20]. For HomeKit, patients had to choose 5 odorous household products they had at home (e.g. jam, coffee, toothpaste ...) following guidelines of the instruction sheet provided. In particular, odorous household products had to be varied, well distinct, stable in time and intense (see Annex 1).

Assessment of olfactory performances along training

Alongside olfactory training, patients had 3 visits with the ENT practitioners: initial (inclusion) visit, at 6 weeks (mid-term) and at 12 weeks (end of olfactory training). During these visits, chemosensory impairments were subjectively assessed with a questionnaire and psychophysically with the standardized ETOC-16 test [30] (see description above in section 2.3.2). The overall score to the ETOC-16 test was the percentage of correct localization/detection and identification. To allow comparison with studies that used the Sniffin'Sticks, the minimum score improvement considered as clinically relevant was set at 12%, corresponding to 5.5/48 Threshold-Discrimination-Identification points improvement in the Sniffin'Sticks test. This threshold was defined as the minimal score increase corresponding to a significant improvement from the majority of patients' point of view [31].

Table 2

List of odorants used in LabKit-1 and LabKit-3

Molecule	LabKit-1 & LabKit-3						
	2-phenyl ethanol	Cineol	Citronellal	Eugenol	cis-3hexenol	Terpinene-4-ol	d-limonene
Quality	rose	eucalyptus	lemongrass	cloves	grass	damp	citrus
CID number	6054	2758	7794	3314	5281167	11230	440917
Category	flowery	resinous	fruity	aromatic	herbaceous	foul	fruity
Concentration in % v/v	8	16	1	8	1	5	4

Assessment of quality of life before and after training

To evaluate the benefits of the different training regimens on living conditions, quality of life was assessed before (initial visit) and after olfactory training (12 weeks) using a quality of life olfaction-related questionnaire, as previously described [32]. As “quality of life” is an umbrella concept with many aspects [33], we aimed to evaluate living conditions in domains where olfaction plays a predominant role, especially in health, emotional and social well-being [5]. For that purpose, we used a quality of life-olfaction related questionnaire aiming to cover predominant roles of olfaction in these areas: hedonic pleasure (“Do you enjoy eating?”, “Do you enjoy smelling flowers?”), food behavior (“Do you add salt to your meal?”, “Do you add sugar to your meal?”, “Do you add condiments (spices, hot peppers) to your meals?”, “Do you add condiments (mayonnaise, oil) to your meals?”), interpersonal relationship (“Do you prefer to eat alone?”, “Do you seek out the scent of your relatives?”), hygiene (“Do you seek to control your own body odor”, “Do you wear perfume?”, “Do you take showers?”) and danger detection (“Do you let meals burn?”, “Do you let clothes burn?”, “Do you have domestic accidents?”, “Do you perceive gas and smoke”, “Do you eat spoiled food?”). The response scale was adapted to the brutal onset of olfactory disorders in the COVID-19 etiology as follows: “more than before”; “less than before”; “as usual”.

Data analysis

All statistics were performed using R software [28]. Data normality and homoscedasticity were assessed by Shapiro-Wilk and Bartlett tests. Alpha value was set to 0.05 for all statistical tests. Compliance with olfactory training was defined as the % of patients who made it to the last visit and assiduity as the number of training sessions completed (out of 84 possible sessions). The 3 olfactory training regimens (LabKit-1, LabKit-3, HomeKit) were compared in terms of patient's characteristics and scores. For age, disorder duration, ETOC-16 score and assiduity among groups, a one-way ANOVA was used when the normality condition was respected, otherwise a Kruskal test was performed. A Fisher test was used to compare proportions of initial olfactory statuses (hyposmic and anosmic) and genders (male and female) among groups.

The response scale of the quality-of-life questionnaire was converted to a numeric one: “more than before”, “less than before”, “as usual” were respectively set as 1, -1 and 0. An impact score of olfactory disorders on quality of life was computed by summing all responses that were different from 0 (“as usual”). To test the progression of olfactory performances and quality of life with time as well as the effect of olfactory training regimen, a linear model was built with repeated measures for time (before, mid-term and after training). Training assiduity was set as cofactor. As age and disorder duration are known to influence olfactory training efficiency [23,24], they were also set as cofactors. The model was thus: *dependent variable* ~ *time* * *olfactory training regimen* + *age* + *disorder duration* + *assiduity* + (1 | *patient*). A variance analysis (ANOVA) was then run on the model to test the effect of time and olfactory training regimen on the following dependent variables: ETOC-16 score and impact score of olfactory disorders on quality of life. As data normality was not met for the ETOC-16 score, it was scaled for this analysis. To correlate progression of olfactory performances with patient's characteristics, progression in ETOC-16 score was defined as the difference in ETOC-16 score in % between before and after training. After each ANOVA and Kruskal test, post-hoc tests were performed using Student t-tests or Wilcoxon tests in the event of non-normality. Post hoc tests were corrected using Bonferroni correction.

Results

Study 1: screening

When looking at perceived intensity ratings of the screening test, dysosmics and normosmics (classified as such according to their ETOC-16 score) significantly differed for each of the 4 odors (Anis card: $W=475, P<0.001$; Mint card: $W=548, P<0.05$; Banana card: $W=585, P=0.02$; Pine card, $W=605, P<0.05$), but not for the blank ($W=972, P=0.27$) (Figure 1A). Thus, the differences in intensity indeed

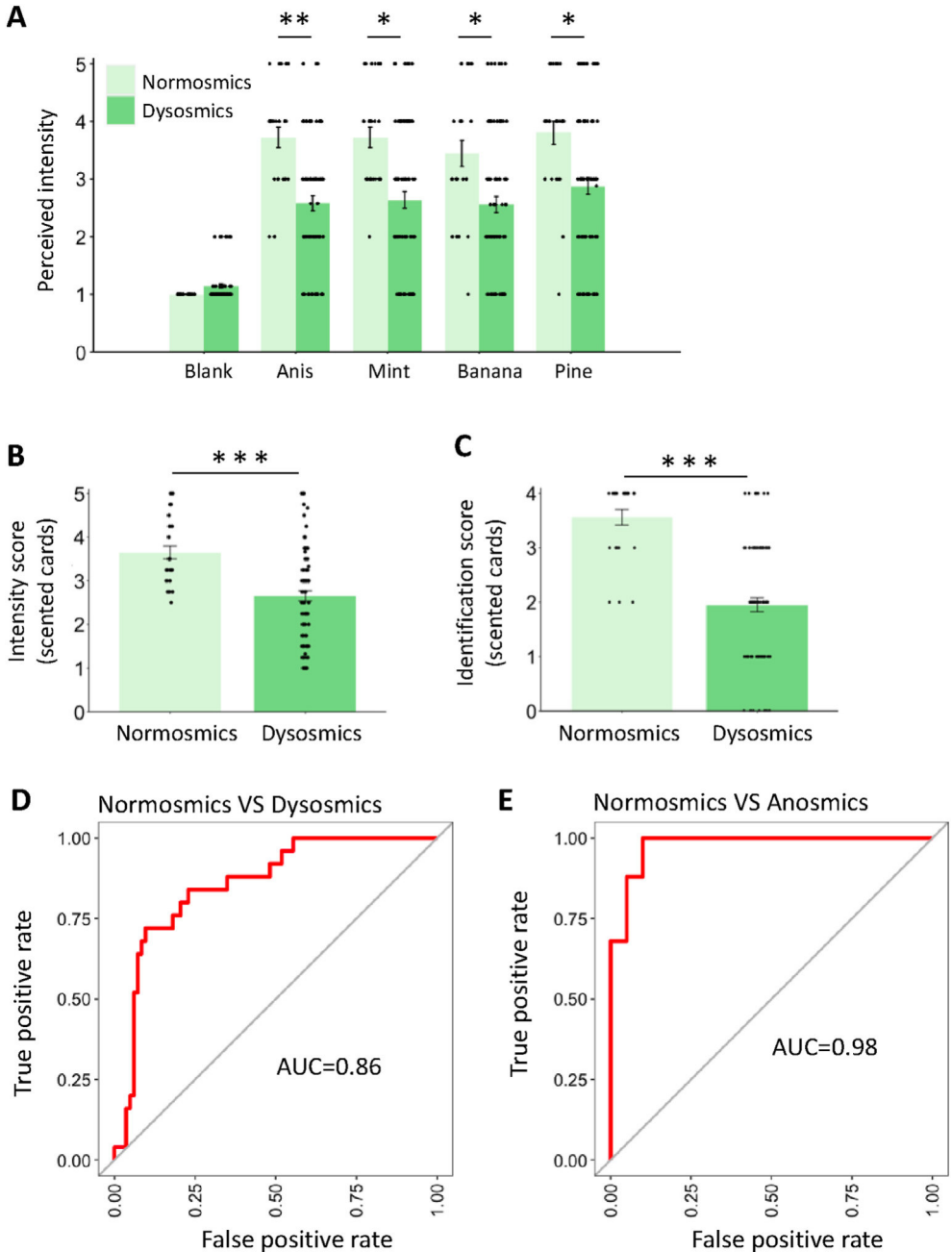


Figure 1. Prediction of the olfactory status by the olfactory screening test.

A) Perceived intensity ratings among the 5 cards of the screening test for both normosmics and dysosmics determined by the ETOC-16 score (Wilcoxon test with Bonferroni correction). B) Mean perceived intensity scores of the 4 scented cards of the screening test for both normosmics and dysosmics (Wilcoxon test). C) Mean identification scores of the 4 scented cards of the screening test for both normosmics and dysosmics (Wilcoxon test). Data are expressed as mean±SEM. Dots represent individual patients and participants. Normosmics: n=25, Dysosmics: n=83. * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$, *** $P < 0.0001$. D) Mean ROC curve of the 108 acquired models representing the true positive rate (sensitivity) for the false positive rate (specificity) with normosmics vs dysosmics. E) Mean ROC curve of the 108 acquired models representing the true positive rate (sensitivity) for the false positive rate (specificity) with normosmics vs anosmics.

Table 3
Confusion matrix of the model predicting normosmics vs dysosmics

		ETOC-16 classification	
		Normosmics	Dysosmics
Model prediction	Normosmics	21	25
	Dysosmics	4	58

reflect differences in perceived intensity rather than in the use of the measurement scale by the two groups. Odor intensity ratings can therefore be considered as a reliable variable.

When considering the mean scores over the 4 scented cards, dysosmics rated intensity lower than normosmics (dysosmics: 2.7 ± 1.1 , normosmics: 3.7 ± 0.8 , Wilcoxon test $W=1579$, $P < 0.0001$) (Figure 1B). In the same way, dysosmics had lower identification scores than normosmics (dysosmics: 2 ± 1.2 , normosmics: 3.6 ± 0.7 , Wilcoxon test $W=1801.5$, $P < 0.0001$) (Figure 1C).

In addition, the 4-card screening test mean intensity score was positively correlated with the ETOC-16 localization score ($r=0.51$, Spearman, $P < 0.0001$) (Supp. Figure 1A). The screening test and the ETOC-16 identification scores were also positively correlated ($r=0.72$, Spearman, $P < 0.0001$) (Supp. Figure 1B).

To test whether the perceived intensity and identification scores of the screening test could predict the olfactory status of participants (**normosmic or dysosmic**), a leave-one-out cross validation was run using a random forest training model. Area Under the Curve of the mean Receiver Operating Characteristic (ROC) curve was 0.86 (Figure 1D). Misclassification was due to 25 dysosmics (out of 83) classified as normosmics (false negative) and 4 normosmics (out of 25) classified as dysosmics (false positive) (Table 3), for a total correct classification rate of 86%, a sensitivity of 70% and a specificity of 84%. Probability of displaying dysosmia according to score combinations of the screening test are shown in Supp. Figure 2, along with the detailed probabilities (Supp. Table 1). To go further, we also tested if scores of the screening test could predict whether participants were **normosmic or anosmic** using the same method. Area Under the Curve of the mean Receiver Operating Characteristic (ROC) curve was 0.98 (Figure 1E). Misclassification was due to 1 anosmic (out of 20) classified as normosmic (false negative) and 3 normosmics (out of 25) classified as anosmics (false positive) (Table 4), for a total correct classification rate of 91%, a sensitivity of 95% and a specificity of 88%. Therefore, the screening test seems to be able to distinguish dysosmics from normosmics and to accurately predict olfactory status in 73% of cases (79/108), up to 91% (41/45) when predicting for anosmics vs normosmics only.

Study 2: training

Compliance and assiduity in olfactory training

The training experiment started with a cohort of 96 patients, among which 30 patients did not make it to the last evaluation visit (after training), leading to a mean percentage of compliance of 69%. This compliance was not significantly different among olfactory training regimens (67% in LabKit-1, 78% in LabKit-3 and 58% in HomeKit; $X^2_{(2)} = 0.58$, $P=0.75$).

These 30 patients were then discarded from the analysis and assiduity (i.e. the number of training sessions that were performed out of 84 scheduled) was measured for the 66 remaining participants who completed the three evaluation visits (before, mid-term and after training). Assiduity significantly differed according to olfactory training regimen (Kruskal test, $H_{(2)}=6.78$, $P=0.03$). Compared to LabKit-3, HomeKit assiduity was significantly lower (post-hoc Wilcoxon test with Bonferroni correction, LabKit-1 vs LabKit-3: $W=265$, $P=0.91$; LabKit-1 vs HomeKit: $W=222$, $P=0.24$; LabKit-3 vs HomeKit:

Table 4
Confusion matrix of the model predicting normosmics vs anosmics

		ETOC-16 classification	
		Normosmics	Dysosmics
Model prediction	Normosmics	22	1
	Dysosmics	3	19

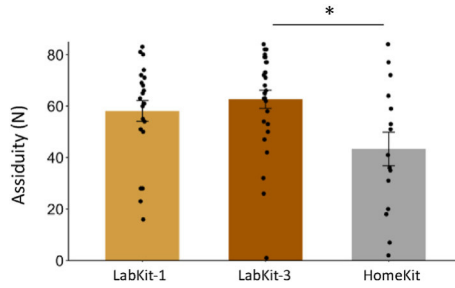


Figure 2. Patients in the HomeKit training protocol displayed lower assiduity.

Assiduity in number of sessions performed (out of 84) for LabKit-1, LabKit-3 and HomeKit training protocols (before the assiduity filter). Data are expressed as mean±SEM. Dots represent individual participants. n=22 for LabKit-1, n=29 for LabKit-3 and n=15 for HomeKit. Kruskal test followed by post-hoc Wilcoxon test with Bonferroni correction * $P < 0.05$.

$W = 319, P = 0.04$) (Figure 2). When looking in more detail, 15 patients (4 of LabKit-1, 3 of LabKit-3 and 8 of HomeKit) completed less than half of the training sessions and were thus excluded from further analysis, leading to a total of 51 patients.

Efficacy of the different olfactory training regimens on olfactory perception

On the 51 patients selected as explained above, we compared the efficacy of the three olfactory training regimens. We first analyzed several characteristics of the patients within the groups (Table 5). Age did not differ significantly between groups (One way ANOVA, $F_{(2,48)} = 2.48, P = 0.09$), nor did the gender distribution (Gender: Fisher test, $P = 0.29$), the disorder duration (Kruskal test, $H_{(2)} = 0.21, P = 0.9$), the initial ETOC-16 score (Kruskal test, $H_{(2)} = 2.98, P = 0.23$) or the initial olfactory status proportions (Fisher test, $P = 0.21$). Assiduity was also similar between the groups (One way ANOVA, $F_{(2,48)} = 0.18, P = 0.84$).

To test the efficacy of the different olfactory training regimens, we examined the evolution of olfactory performances during olfactory training. We observed a significant effect of time on the ETOC-16 score (ANOVA, $F_{(2,77)} = 13, P < 0.0001$), indicating that ETOC-16 score improved during training, but no effect of olfactory training regimen ($F_{(2,77)} = 1, P = 0.37$) and no significant time-by-olfactory training regimen interaction ($F_{(4,77)} = 0.5, P = 0.74$) (Figure 3A). Overall, the ETOC-16 score increased during training regardless of olfactory training regimen. None of the cofactors appeared significant (age: $F_{(1,77)} = 0.38, P = 0.54$; disorder duration: $F_{(1,77)} = 1.29, P = 0.26$; assiduity: $F_{(1,77)} = 0.003, P = 0.96$). Among the 51 patients, 30 displayed a clinically significant improvement (i.e. > 12% increase in ETOC-16 score), reaching an average recovery rate of 59%. 17 did not progress significantly (progression between 0 and 12%) and 4 saw their score worsened (progression < 0). Those with negative progression were significantly older than those with clinically significant progression (One way ANOVA, $F_{(2,48)} = 3.88, P = 0.03$; negative progression: 58 ± 12 years; no progression: 41 ± 12 years; positive progression: 39 ± 13 years) according to post-hoc t-test with Bonferroni correction (negative vs positive progression:

Table 5
Patients' characteristics and scores for each training regimen

	LabKit1	LabKit3	HomeKit	
N	18	26	7	
Age	36.06 ± 13.61	44.42 ± 12.84	44 ± 8.74	$P = 0.09$
Women	14	18	7	$P = 0.29$
Men	4	8	0	
Hyposmic	14	20	3	$P = 0.21$
Anosmic	4	6	4	
Disorder duration (day)	200.5 ± 135.51	164.37 ± 83.13	149 ± 80.56	$P = 0.9$
ETOC score (%)	57.81 ± 16.2	52.52 ± 21.2	41.07 ± 20.84	$P = 0.23$
Assiduity (Nb of training sessions)	65.78 ± 9.97	67.62 ± 11.60	65.71 ± 12.43	$P = 0.84$

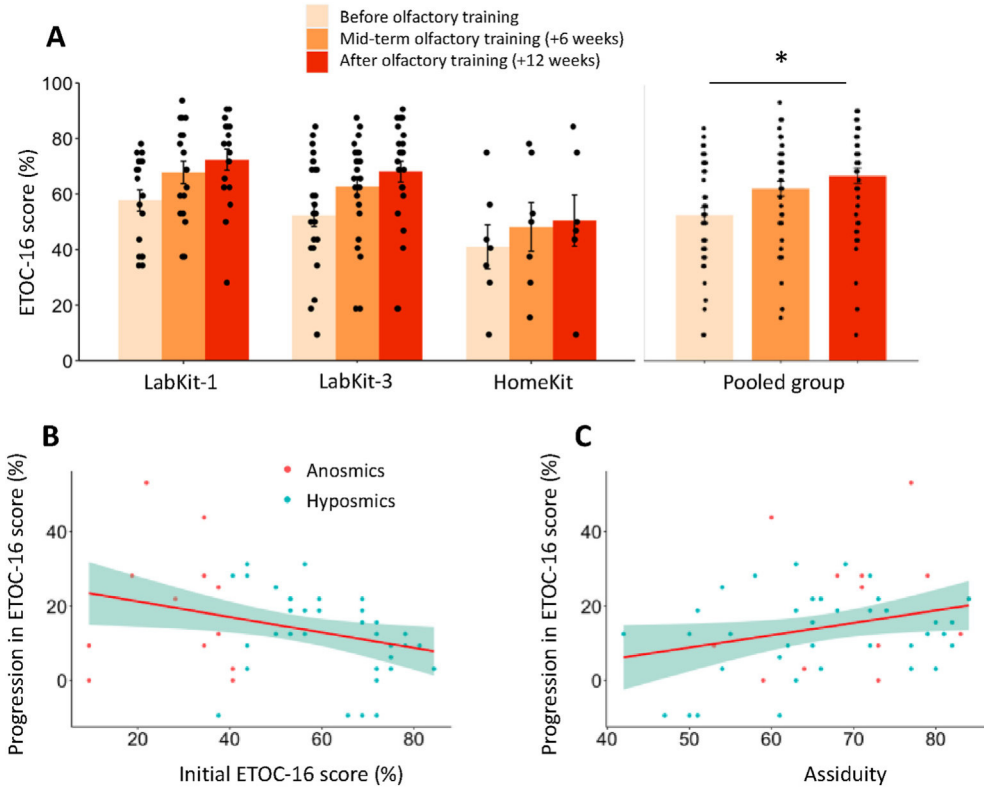


Figure 3. Improvement of ETOC-16 score along training is independent of training regimen.
 A) ETOC-16 score in percentage before, at mid-term (6 weeks) and at the end of olfactory training (12 weeks) for LabKit-1, LabKit-3 and HomeKit olfactory training protocols and pooled group. ANOVA followed by post-hoc Wilcoxon test with Bonferroni correction, * $P < 0.05$. Data are expressed as mean \pm SEM. Dots represent individual participants. $n = 18$ for LabKit-1, $n = 26$ for LabKit-3, $n = 7$ for home-Kit, $n = 51$ for pooled group. B) Negative correlation between the progression in ETOC-16 score in % and the initial ETOC-16 score in % ($r = -0.34$, Spearman). C) Positive correlation between the progression in ETOC-16 score in % and the assiduity ($r_{(49)} = 0.28$, Pearson). A linear smooth line is represented in red. Points represent individuals, anosmics in red and hyposmics in blue, $n = 51$.

$T = -2.84$, $P = 0.02$; negative vs neutral progression: $T = -2.52$, $P = 0.06$; positive vs neutral progression: $T = 0.45$, $P = 1$). However, the progression of ETOC-16 score was not significantly correlated with age ($r_{(49)} = -0.23$, Pearson, $P = 0.11$). Disorder duration was not correlated with progression either ($r = -0.18$, Spearman, $P = 0.26$). Interestingly, progression in ETOC-16 score was negatively correlated with the initial ETOC-16 score ($r = -0.34$, Spearman, $P = 0.02$) (Figure 3B) and positively correlated with assiduity ($r_{(49)} = 0.28$, Pearson, $P = 0.04$) (Figure 3C). In conclusion, olfactory training with the two LabKits and the HomeKit improved the ETOC-16 score of post-COVID19-patients and was more efficient in patients with low initial ETOC-16 score and in patients displaying higher assiduity toward training.

Efficacy of the different olfactory training regimens on quality of life

When questioned before starting olfactory training, post-COVID-19 patients responded significantly differently from “as usual” for the items “eating pleasure” (Wilcoxon test with Bonferroni correction, $V = 18.5$, $P < 0.0001$), “pleasure in flower” ($V = 78$, $P < 0.0001$), “let food burn” ($V = 464$, $P < 0.0001$), “perceive smoke and gas” ($V = 36$, $P < 0.0001$), “seek to control own body odor” ($V = 336$, $P < 0.001$), “add salt to food” ($V = 311$, $P < 0.001$) and “add spices to food” ($V = 230$, $P < 0.05$) of the questionnaire (Figure 4A). After olfactory training, only the “eating pleasure” item was found to be significantly

improved compared with before training (Wilcoxon test with Bonferroni correction, $V=6.5$, $P=0.048$) (Figure 4A).

We also examined the evolution of the overall quality of life along training and observed a significant effect of time on the impact score of olfactory disorders on reported quality of life ($F_{(1,4)}=4.54$, $P=0.04$) but no effect of olfactory training regimen ($F_{(2,4)}=0.23$, $P=0.8$) and no time-by-olfactory training regimen interaction ($F_{(2,4)}=1.36$, $P=0.27$). None of the cofactors were significant (age: $F_{(1,4)}=0.5$, $P=0.48$; disorder duration: $F_{(1,4)}=0.002$, $P=0.97$; assiduity: $F_{(1,4)}=0.43$, $P=0.52$) (Figure 4B). Thus, olfactory disorders negatively impact the quality of life of post-COVID-19 patients suffering from persistent olfactory disorders, in predominant areas of olfaction. After olfactory training, this overall negative impact on the quality of life is reduced, especially in terms of eating pleasure.

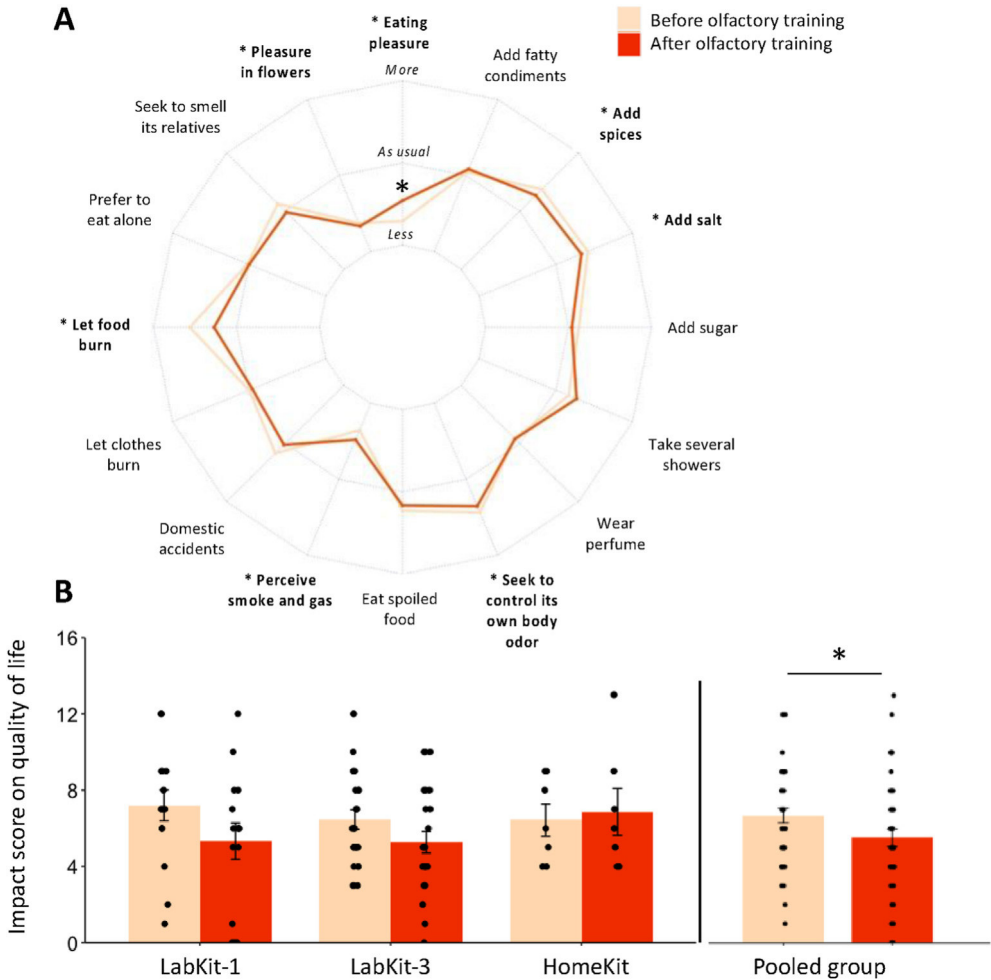


Figure 4. The impact of olfactory disorder on quality of life is reduced by olfactory training.

A) Radar chart of mean response for each item of the olfaction-related quality of life questionnaire before and after olfactory training (12 weeks). For each item, the mean response is represented on the following scale: “more” (outer periphery of the circle), “as usual” (intermediate zone), “less” (inner periphery of the circle). The items in bold are the ones that were significantly different from “as usual” before olfactory training (Wilcoxon test with Bonferroni correction). After olfactory training, only eating pleasure was significantly different from before training (Wilcoxon test with Bonferroni correction). B) Impact score of olfactory disorders on quality of life before and after olfactory training for LabKit-1, LabKit-3 and HomeKit olfactory training protocols and pooled group. Data are expressed as mean±SEM. Dots represent individual participants. ANOVA followed by post-hoc t-test with Bonferroni correction. * $P<0.05$. $n=18$ for LabKit-1, $n=26$ for LabKit-3, $n=7$ for home-Kit, $n=51$ for pooled group.

Discussion

The main aim of this study was to improve the management of olfactory disorders. To this end, we set up a screening test, and compared the performance of 3 training protocols in post-COVID-19 patients suffering from persistent smell deficits. The screening tool was designed for both clinical and self-administration use, and training regimens included solutions to overcome the problems of adherence, standardization and monitoring of olfactory training. In addition, in response to poor accessibility during the sanitary crisis, we explored the interest of olfactory training based on home-products. Lastly, we evaluated the benefits of these olfactory training regimens on quality of life.

For **olfactory screening**, quick tests were proposed such as a reduced version of the Sniffin' Sticks identification test [34], the Q-sit [35] or the Scentinel test [36]. In our study, we developed a test based on the scratch and sniff card principle [7] that enabled to distinguish olfactory statuses and its scores were positively correlated to the ETOC-16 scores. The predictive model built had a moderate sensitivity of 70% and may improve with a higher number of odors (4 scented cards here). On the other hand, the specificity of 84% was not of high concern as this tool is not designed to distinguish hyposmia from anosmia, but rather to identify patients with potential olfactory loss in a quick and dirty manner before sending them for a more complete diagnostic. In addition, this tool performed well in discriminating anosmics from normosmics suggesting that most of the prediction errors arise from participants with borderline performance (weak dysosmia). Moreover, using an odorless blank card, we showed that the perceived intensity rating, is not subject to different use from the response scale between dysosmics and normosmics. Therefore, despite being subjective, perceived intensity rating seems a reliable measure, implying a potential omission of a blank stimulation in future tests. It is important to keep in mind that sample sizes were small and that the cross-validation approach, despite making full use of the data, does not test the model on an independent group of participants. Therefore, this tool remains to be tested in larger and independent samples. Overall, the screening test is a quick (about 5min to complete), easy to use (scratch and sniff), with a one-time use support and long-term conservation, making it suitable for clinical and perhaps self-administered practice.

Regarding olfactory training, **maintaining treatment** adherence posed a challenge [37]. In the best-case scenario, when a drop in motivation does not lead to leaving the study, it causes several missed training sessions. 69% of patients performed all three visits (73% without the HomeKit group), close to a previous study (64%) with patients of several etiologies [32]. This slightly higher compliance might be explained by the use of feedback during training, but overall remains unsatisfactory. Indeed, most studies set up a follow-up consisting of regular phone calls [20] or asking patients to keep a diary [38,39] to record their assiduity during training. Among other studies, compliance (corresponding to compliance plus assiduity as defined here) ranged from 55% to 88% [37,40,41] and the use of an olfactory ball (63%) [42] or the follow up by a physiotherapist (88%) [43] were shown to improve compliance. The lower assiduity in HomeKit is probably due to the fact that giving a training kit to patients empower them toward the protocol and/or they feel better taken care of. These results suggest that the best way to maximize compliance might be to provide close support to patients, for which physiotherapists or speech therapists are good candidates.

Evolution of **olfactory performances** was followed in post-COVID-19 patients, along 3 different olfactory training protocols of 12 weeks duration. Patients displayed an overall improvement in olfactory performance irrespective of the protocol, suggesting that increasing daily odor exposition did not increase olfactory training efficacy. Similar results were reported for a shorter (4 weeks) and a longer (16 weeks) training duration [44,45]. Furthermore, our data showed that assiduity was associated with olfactory progression, suggesting that patients who experienced progression are more likely to follow the protocol, and/or that training quantity/regularity leads to better outcome, highlighting the relevance to find ways of maximizing assiduity. Interestingly, HomeKit allowed some patients to recover their olfaction (29%), even though this regimen remains highly variable due to patients' choices of scented products. We conclude that autonomous approaches to training with adapted instructions remain an option when it is not possible to supply a kit.

One of the limitations of our protocol is that we chose not to include a group of patients performing odorless training. Over and above the ethical reasons, we found it difficult to compare results from a group of patients who smell real odors with a group who smell nothing, at the risk of giving rise to a

feeling of non-improvement in the latter. In any case, in our study, 59% of patients (LabKit-1: 12/18, LabKit-3: 16/26, HomeKit: 2/7) displayed a clinically significant improvement in olfactory performances during training. In post-infectious olfactory disorders, spontaneous recovery is about 6% within 12 weeks [20] and increases to 32–35% of patients within one year [46,47]. For classical 12 weeks-long olfactory training intervention, recovery rate ranges between 21–56.3% [20,25,48,49]. When looking specifically at the post-COVID-19 etiology, spontaneous recovery is close to post-infectious olfactory disorders (6%) [50] and recovery following training ranges from 10.9–40% [50–52] (See [supplementary Figure 3](#)). Therefore, the recovery rate in this study is positioned at the upper range of training studies in both post-infections and post-COVID-19 olfactory disorders and appears higher than spontaneous recovery. We can thus reasonably conclude that LabKit and HomeKit training protocols improved olfaction. It is also important to note that our criteria for clinically significant improvement may not catch the same olfactory evolution as other studies, since the ETOC-16 diagnosis test contains a detection/localization task and no threshold/discrimination tasks, contrary to the Sniffin'Sticks.

Another result of interest was that initial olfactory performances were negatively correlated to progression, which is in accordance with retrospective studies highlighting that patients with low baseline olfactory function were more likely to display significant progression after training [53–55]. One explanation is that the sensitivity range of the ETOC-16 test is higher for low performances, and thus improvements are more likely to be detected when starting from low performances. One question that may be raised is how can we improve the training protocol? Since olfactory stimuli coupled to congruent visual labels enhanced olfactory training efficacy [32], multi-sensory integration may be implemented through web-based training to improve efficacy [56]. Odorant renewal during training is also a relevant optimization option [25]. Flavor-based training improved retro-nasal olfactory performances with a high compliance rate and thus could be considered as a complement to conventional training with potentially enhanced eating pleasure [57].

Finally, to examine whether olfactory improvements could enhance living conditions, we explored different **quality of life** domains. In line with previous studies [5], patients were initially affected in hedonic perception, danger signal detection, hygiene regulation and food habits. Independently from training regimens, impact on quality of life was reduced after training, as previously reported for dysosmic patients of various etiologies [32]. Regarding food habits, post-COVID-19 patients tend to use more salt and spices, similar to compensation mechanisms previously described in dysosmics [3,5]. Among all items, eating pleasure seems to be particularly improved by olfactory training, despite not returning to pre-infection level. This finding is consistent with the fact that smells are important for food enjoyment and food pleasantness important for well-being [5]. Here, nutritionists and dieticians could contribute to restoring eating pleasure in dysosmics by proposing a diet focusing on textures, visual and trigeminal sensations, etc. while also maintaining a balanced nutritional intake.

Conclusion

To improve management of olfactory disorders, we have developed a new olfactory test that has shown acceptable performance for rough screening purposes. We proposed different approaches to olfactory training on post-COVID-19 patients and found that the number of odors smelled daily did not seem to improve efficacy. The use of a web platform allowed us to monitor and standardize olfactory training administration, but compliance and assiduity remained relatively low; there is still an overall need for strategies to improve this in olfactory training paradigms. To promote access to care, training with home-products remains a feasible option but requires improvements in compliance. Finally, we found that these olfactory training protocols improved quality of life that was initially impaired by olfactory disorders, particularly in eating pleasure.

Statement of authorship

Study design and concept: Ferdenzi C. and Bensafi M. Screening and Training support development: Fournel A. and Bensafi M. Hospital/laboratory relay: Daude C, Ferdenzi C. Data collection: Bellil D, Degraix J, Faure F, Fioux M, Idriss S, Denoix L Data compilation: Moussy E, Daude C. Analysis and

interpretation of data: Moussy E, Ferdenzi C, Bensafi M, Richard M. Drafting of the article: Moussy E., Richard M, Bensafi M, Ferdenzi C. Final approval of the article: all authors.

Funding sources

This work was supported by the CNRS, Inserm, Lyon 1 University and the Région Auvergne Rhône Alpes - Pack Ambition Recherche 2021 (grant number 21 019027 01, ORION project).

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

We thank Dr Christophe Bousquet (postdoctoral researcher) and Morgane Joly (speech therapist) for their help in data compilation.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.nutos.2024.05.007>.

References

- [1] Pence TS, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. Risk factors for hazardous events in olfactory-impaired patients. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:951–5.
- [2] Croy I, Bojanowski V, Hummel T. Men without a sense of smell exhibit a strongly reduced number of sexual relationships, women exhibit reduced partnership security - a reanalysis of previously published data. *Biol Psychol* 2013;92:292–4.
- [3] Manesse C, Ferdenzi C, Sabri M, Bessy M, Rouby C, Faure F, et al. Dysosmia-associated changes in eating behavior. *Chemosens Percept* 2017;10:104–13.
- [4] Boesveldt S, de Graaf K. The Differential Role of Smell and Taste For Eating Behavior. *Perception* 2017;46:307–19.
- [5] Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life—an updated review. *Chem Senses* 2014;39:185–94.
- [6] Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the skövde population-based study. *The Laryngoscope* 2004;114:733–7.
- [7] Manesse C, Ferdenzi C, Mantel M, Sabri M, Bessy M, Fournel A, et al. The prevalence of olfactory deficits and their effects on eating behavior from childhood to old age: A large-scale study in the French population. *Food Qual Prefer* 2021;93:104273.
- [8] Mulloj J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Quintó L, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open* 2012;2:e001256.
- [9] Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002;288:2307–12.
- [10] Hummel T, Nordin S. Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Otolaryngol (Stockh.)* 2005;125:116–21.
- [11] Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:519–28.
- [12] Harris R, Davidson TM, Murphy C, Gilbert PE, Chen M. Clinical evaluation and symptoms of chemosensory impairment: one thousand consecutive cases from the Nasal Dysfunction Clinic in San Diego. *Am J Rhinol* 2006;20:101–8.
- [13] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siatì DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277:2251–61.
- [14] Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Hasell J, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World Data*; 2020.
- [15] Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Salzano G, et al. Smell and taste recovery in coronavirus disease 2019 patients: a 60-day objective and prospective study. *J Laryngol Otol* 2020;134:703–9.
- [16] Boscolo-Rizzo P, Guida F, Polesel J, Marcuzzo AV, Antonucci P, Capriotti V, et al. Self-reported smell and taste recovery in coronavirus disease 2019 patients: a one-year prospective study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2022;279:515–20.
- [17] Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses* 2003;28:691–4.
- [18] Vandersteen C, Dubrulle C, Manera V, Castillo L, Payne M, Gros A. Persistent post-COVID-19 dysosmia: Practices survey of members of the French National Union of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Specialists. CROSS analysis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2023;S1879–7296(23):52. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2023.04.002>. 2.
- [19] Doty RL. Treatments for smell and taste disorders: A critical review. *Handb Clin Neurol* 2019;164:455–79.

- [20] Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink K-B. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope* 2009;119:496–9.
- [21] Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology* 2017;55:17–26.
- [22] Pieniak M, Oleszkiewicz A, Avaro V, Calegari F, Hummel T. Olfactory training - Thirteen years of research reviewed. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;141:104853.
- [23] Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, et al. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *The Laryngoscope* 2014;124:826–31.
- [24] Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *The Laryngoscope* 2013;123:E85–90.
- [25] Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, Salihoglu M, Tekeli H, Saglam O, et al. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope* 2015;125:1763–6.
- [26] Oleszkiewicz A, Bottesi L, Pieniak M, Fujita S, Krasteva N, Nelles G, et al. Olfactory training with Aromastics: olfactory and cognitive effects. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2022;279:225–32.
- [27] Jousain P, Bessy M, Faure F, Bellil D, Landis BN, Hugentobler M, et al. Application of the European Test of Olfactory Capabilities in patients with olfactory impairment. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2016;273:381–90.
- [28] R: The R Project for Statistical Computing. <https://www.r-project.org/>.
- [29] Kuhn M. Building Predictive Models in R Using the caret Package. *J Stat Softw* 2008;28:1–26.
- [30] 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. *Rhinology* 2003;41:142–51.
- [31] Gudziol V, Lötsch J, Hähner A, Zahnert T, Hummel T. Clinical significance of results from olfactory testing. *The Laryngoscope* 2006;116:1858–63.
- [32] Manesse C, Bellil D, Ferdenzi C, Rouby C, Faure F, Bensafi M. A new training protocol to improve olfaction and quality of life in patients with dysosmia: a proof of concept study. In: *Actes de la 10ème Conférence Handicap*. Paris, France; 2018.
- [33] Felce D, Perry J. Quality of life: Its definition and measurement. *Res Dev Disabil* 1995;16:51–74.
- [34] Mueller C, Renner B. A new procedure for the short screening of olfactory function using five items from the 'Sniffin' Sticks' identification test kit. *Am J Rhinol* 2006;20:113–6.
- [35] Jackman AH, Doty RL. Utility of a three-item smell identification test in detecting olfactory dysfunction. *The Laryngoscope* 2005;115:2209–12.
- [36] Parma V, Hannum ME, O'Leary M, Pellegrino R, Rawson NE, Reed DR, et al. SCENTinel 1.0: development of a rapid test to screen for smell loss. *MedRxiv Prepr Serv Health Sci* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.12.10.20244301>. 2020.12.10.20244301.
- [37] Fornazieri MA, Garcia ECD, Lopes NMD, Miyazawa INI, Silva GDS, Monteiro RDS, et al. Adherence and Efficacy of Olfactory Training as a Treatment for Persistent Olfactory Loss. *Am J Rhinol Allergy* 2020;34:238–48.
- [38] Choi BY, Jeong H, Noh H, Park JY, Cho JH, Kim JK. Effects of Olfactory Training in Patients With Postinfectious Olfactory Dysfunction. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2021;14:88–92.
- [39] Pabel LD, Murr J, Weidner K, Hummel T, Croy I. Null Effect of Olfactory Training With Patients Suffering From Depressive Disorders—An Exploratory Randomized Controlled Clinical Trial. *Front Psychiatry* 2020;11.
- [40] Lamira JM, Soler ZM, Schlosser RJ. A Pilot Study of Olfactory Training in Older Hyposmic Adults. *Am J Rhinol Allergy* 2019;33:650–6.
- [41] Lechien JR, Vaira LA, Saussez S. Effectiveness of olfactory training in COVID-19 patients with olfactory dysfunction: a prospective study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2023;280:1255–63.
- [42] Saatci O, Altundag A, Duz OA, Hummel T. Olfactory training ball improves adherence and olfactory outcomes in post-infectious olfactory dysfunction. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2020;277:2125–32.
- [43] Ferdenzi C, Bellil D, Boudrahem S, Bousquet C, Daude C, Degraix J-L, et al. La rééducation olfactive : bénéfices d'une prise en soins pluri-professionnelle. *Presse Médicale Form* 2022;3:5–12.
- [44] Genetzaki S, Nikolaidis V, Markou K, Konstantinidis I. Olfactory training with four and eight odors: comparison with clinical testing and olfactory bulb volumetrics. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-08283-4>.
- [45] Pires Í de AT, Steffens ST, Mocelin AG, Shibukawa DE, Leahy L, Saito FL, et al. Intensive Olfactory Training in Post-COVID-19 Patients: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Am J Rhinol Allergy* 2022;36:780–7.
- [46] Hendriks AP. Olfactory dysfunction. *Rhinology* 1988;26:229–51.
- [47] Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, et al. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:265–9.
- [48] Gellrich J, Han P, Manesse C, Betz A, Junghanns A, Raue C, et al. Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training. *The Laryngoscope* 2018;128:1531–6.
- [49] Jiramongkolchai P, Jones MS, Peterson A, Lee JJ, Liebenorfer A, Klatt-Cromwell CN, et al. Association of Olfactory Training With Neural Connectivity in Adults With Postviral Olfactory Dysfunction. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;147:502–9.
- [50] Yaylacı A, Azak E, Önal A, Aktürk DR, Karadenizli A. Effects of classical olfactory training in patients with COVID-19-related persistent loss of smell. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2023;280:757–63.
- [51] Di Stadio A, D'Ascanio L, Vaira LA, Cantone E, De Luca P, Cingolani C, et al. Ultramicronized Palmitoylethanolamide and Luteolin Supplement Combined with Olfactory Training to Treat Post-COVID-19 Olfactory Impairment: A Multi-Center Double-Blinded Randomized Placebo- Controlled Clinical Trial. *Curr Neuropharmacol* 2022;20:2001–12.
- [52] Hernandez AK, Woosch D, Haehner A, Hummel T. Omega-3 supplementation in postviral olfactory dysfunction: a pilot study. *Rhinology* 2022;60:139–44.
- [53] Hummel T, Lötsch J. Prognostic factors of olfactory dysfunction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:347–51.
- [54] Whitcroft KL, Hummel T. Clinical Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;145:846–53.

- [55] Liu DT, Pellegrino R, Sabha M, Altundag A, Damm M, Poletti SC, et al. Factors associated with relevant olfactory recovery after olfactory training: a retrospective study including 601 participants. *Rhinology* 2020. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.262>.
- [56] Denis F, Septans A-L, Periers L, Maillard J-M, Legoff F, Gurden H, et al. Olfactory Training and Visual Stimulation Assisted by a Web Application for Patients With Persistent Olfactory Dysfunction After SARS-CoV-2 Infection: Observational Study. *J Med Internet Res* 2021;23:e29583.
- [57] Besser G, Oswald MM, Liu DT, Renner B, Mueller CA. Flavor education and training in olfactory dysfunction: a pilot study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2020;277:1987–94.

Article 2 - Résumé en français

Prêt pour soumission à la revue « Journal of neuroscience methods »

Malgré la forte prévalence des troubles de l'odorat dans la population, les outils disponibles pour les diagnostiquer sont encore relativement limités et peu utilisés en contexte clinique, réduisant les capacités d'identification puis de prise en charge des patients concernés. Les tests gold-standard existants sont encore trop peu implémentés en raison de leur durée et de leur mode de conservation, rendant difficile leur utilisation en routine. Un outil d'évaluation olfactive adapté à une utilisation polyvalente et rapide de dépistage permettrait l'évaluation olfactive psychophysique systématique dans le domaine clinique et neuroscientifique. Pour répondre à cette demande, nous avons mis au point un nouveau test connecté répondant à des objectifs de dépistage (auto-administration et facilité d'utilisation) et testé sa capacité à distinguer la dysosmie de la normosmie.

Ce nouveau test olfactif est une version améliorée d'un premier test publié (Moussy et al., 2024, Clinical Nutrition Open Science). Il consiste en 8 cartes olfactives à gratter, connectées via une puce RFID à une application accompagnant le participant grâce à des instructions et tutoriels vidéo. L'intérêt du système connecté est double : les cartes ne portent aucune information visible pour le patient et les données sont automatiquement gérées par l'application. Pour chacune des 8 odeurs, les participants doivent évaluer l'intensité perçue et identifier l'odeur parmi 4 propositions. Dans un premier temps, nous avons comparé les scores du test de dépistage avec ceux des tests de référence : l'ETOC-16 et l'identification Sniffin' Sticks dans un échantillon apparié de 25 participants normosmiques et 25 participants dysosmiques d'étiologies diverses. Nous avons ensuite utilisé une approche de validation croisée pour évaluer la performance du test de dépistage pour classer les participants en fonction de leur statut olfactif.

Comme attendu, les scores d'intensité perçue et d'identification du test de dépistage étaient significativement plus faibles dans le groupe des participants dysosmiques que chez les normosmiques. De plus, ces scores étaient positivement corrélés avec les scores équivalents de l'ETOC-16 et du Sniffin' Sticks. Le modèle de classification comparant les dysosmiques (anosmie et hyposmie) et les normosmiques a montré des résultats mitigés : 100% des normosmiques et 68% des dysosmiques étaient bien classés. Un second modèle comparant les dysosmiques aux anosmiques a révélé des taux de classification plus élevés, avec respectivement 100% et 96% des normosmiques et des anosmiques correctement classés. Le sous-score d'identification s'est montré prédominant dans les performances de classification, suggérant que la tâche d'identification seule pourrait être suffisante dans un contexte de diagnostic rapide, visant à identifier la présence d'anosmie sans caractérisation plus poussée des troubles.

Cette étude propose donc des recommandations pour l'utilisation d'un nouveau test de dépistage des déficits olfactifs et souligne les précautions à prendre dans l'interprétation des résultats. Alors que la fonction première de ce test connecté est l'évaluation clinique pour dépister une éventuelle perte olfactive, il pourrait également être utile plus largement pour des études neuroscientifiques et/ou psychologiques dans lesquelles une vérification préalable des capacités olfactives serait nécessaire.

A quick and connected test to screen loss of smell

Moussy E¹, Fournel A^{1,2}, Daudé C¹, Fieux M^{3,4}, Ferdenzi C¹,
Richard M^{1*\$}, Bensafi M^{1*\$}

¹ Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, INSERM, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon CRNL U1028 UMR5292, NEUROPOP, F-69500, Bron, France

² Laboratoire d'Étude des Mécanismes Cognitifs (EA3082), Université Lyon 2, 69676 Bron, France

³ Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon Sud, Service d'ORL, d'otoneurochirurgie et de chirurgie cervico-faciale, France, Pierre Bénite cedex F-69310

⁴ Université de Lyon, Université Lyon 1, F-69003, Lyon, France

*co-last authors and equal contribution

\$corresponding author: marion.richard@univ-lyon1.fr or moustafa.bensafi@cnrs.fr

Credit

Conceptualization: M. Bensafi, C. Ferdenzi, M. Richard ; Data curation : E. Moussy, C. Daudé ; Formal analysis : E. Moussy ; Funding acquisition: M. Bensafi, M. Richard ; Methodology: A. Fournel ; Ressources: M. Fieux ; Supervision: M. Bensafi, M. Richard ; Writing – original draft: E. Moussy, M. Bensafi, M. Richard; Writing – review and editing: all authors

Acknowledgments

This work was supported by CNRS, Inserm, Lyon 1 University, University of Lyon (Pulsalys, Tech-4-inclusion; LION project) and the Région Auvergne-Rhône-Alpes (Pack Ambition Recherche 2021 (grant number 21 019027 01, ORION project).

Abstract

Background. Despite their widespread prevalence and deleterious consequences, olfactory disorders, both clinically and in neuroscientific studies, remain little addressed due to the need for an early detection tool. To meet this demand, we developed a connected test for screening purposes and tested its ability to distinguish dysosmia from normosmia.

Methods. The screening test consisted of 8 olfactory cards linked to a software program that facilitated autonomous use. For each of the 8 odors, participants were asked to rate its perceived intensity and identify the olfactory stimulus. First, we compared the scores of the screening test with those of two reference tests, the ETOC-16 and the Sniffin' Sticks identification, in a matched sample of 25 normosmic and 25 dysosmic participants with various etiologies. We then used a cross-validation approach to evaluate the performance of the screening test in order to classify participants according to olfactory status.

Results. Perceived intensity and identification scores in the screening test were significantly lower in the dysosmic group and were positively correlated with their equivalent ETOC-16 and Sniffin' Sticks scores. The classification rate of the statistical model comparing dysosmics (anosmia and hyposmia) and normosmics was 100% for normosmics and 68% for dysosmics (32% of dysosmics were classified in the normosmic group). An additional model comparing normosmics and anosmics revealed better classification, with rates of respectively 100% and 96% of normosmics and anosmics correctly classified.

Conclusion. Taken as a whole, the present olfactory screening test is more efficient at detecting anosmia than dysosmia and will allow rough evaluation of olfactory deficits in a clinical context. Other applications might include quick evaluation of olfaction in neuroscientific and/or psychological studies

Keywords - Olfactory disorders, anosmia, smell, psychophysical test, screening.

Introduction

The sense of smell plays a predominant role in everyday life through attraction and avoidance behaviors, and losing it has prominent effects on living conditions (Croy et al., 2014). Olfactory disorders range from quantitative deficits including hyposmia (a reduced olfactory perception) and anosmia (a complete loss of olfaction) to qualitative modifications (parosmia and phantosmia) (Hummel & Nordin, 2005). Several etiologies and factors can account for olfactory disorders such as traumatic injuries, neurodegenerative diseases, aging and infections. The last one emerged as the most predominant one due to the occurrence of persistent olfactory losses following COVID-19 infection (Ferdenzi et al., 2021; Pierron et al., 2020; Stanley et al., 2024). However, even before the recent health crisis, the prevalence of olfactory disorders was not to be neglected since it reached around 15-20% in Europe and the USA (Brämerson et al., 2004; Manesse et al., 2021; Mullol et al., 2012; Murphy et al., 2002).

Despite their high prevalence in the population, olfactory disorders are poorly managed in terms of diagnosis. Ideally, anyone with suspected olfactory disorders may initiate medical consultation, that will infirm or confirm these suspicions and start appropriate care if needed. However, this process is not optimal. It has been shown that diagnostic based on self-assessment of one's own olfactory status is unreliable (Landis et al., 2003; Manesse et al., 2021), highlighting the necessity of psychophysical testing to avoid false positives and negatives. The most common tools available for psychophysical testing (Vandersteen et al., 2023) are currently the UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) (Doty et al., 1984), the Sniffin' Sticks (Hummel et al., 1997) and the ETOC-16 (European Test of Olfactory Capability) (Thomas-Danguin et al., 2003). However, their use is far from being fully implemented in daily routine care (Ferdenzi et al., 2022). Taste and smell clinics regularly use psychophysical tests but they are few and not easily accessible since they are not financially covered (Naimi et al., 2023). Patients usually consult their general practitioner and ENT specialist (Ear Nose and Throat). General practitioners rarely propose psychophysical testing but may orient patients towards more qualified medical professionals like ENT specialists. According to a French survey, only 56% of ENT specialists who responded, use psychophysical olfactory tests to screen post-COVID-19 patients (Vandersteen et al., 2023). This percentage is likely lower in general consultations, especially before the pandemic. When asked why, about 20% find these tests difficult to implement in everyday practice. These tests can be considered to have inconveniences such as storage, preservation and a test duration inadequate for clinical routine. Furthermore, these tests are not suitable for single use, which was an important feature in the context of the recent health crisis, nor for self-administration, preventing widespread use and thus large-scale screening. Note that this issue of the lack of screening of the sense of smell also applies to basic research, where a number of neuroscientific studies still rely on simple questionnaires to assess the olfactory function of volunteer participants.

In 2009, about 30% of Swiss and German patients reported being poorly informed about their prognosis, and 25 % were dissatisfied with the way their olfactory disorders were managed by medical staff (Landis et al., 2009). According to a more recent survey in France, this finding is even more alarming, since almost all patients (94%) are dissatisfied with the way their olfactory disorders are managed (Tholin et al., 2024). This worrying increase seems to reflect the discrepancy between increasing awareness of these disorders and their consequences following the Covid-19 health crisis and the poor response of the health practitioners.

The aim of the present study is to provide a piece of response to this insatiable demand for olfactory screening by proposing the development of a method for rapid assessment of the sense of smell on a psychophysical rather than self-reported basis. The test is based on scratch and sniff cards, which means it can be used once and opens the door to a large-scale use in the event of a new health crisis. In addition, each scratch and sniff test card carries an RFID chip, enabling the test to be connected to a

software, so that it can be administered by the practitioner or self-administered by the patient. The performances of the test are compared to those of standard tests (ETOC-16 and Sniffin' Sticks). This test is intended for screening rather than diagnosis, in the sense that it will provide a "quick and dirty" response to a request from patients and/or practitioners. It is a very first step in patient assessment. Finally, it should be noted that this test could be useful not only in a clinical context, but also in fundamental research, particularly in psychophysics and neuroscience, where participants' sense of smell is often assessed too summarily (i.e. via questionnaires).

Material and method

1. Ethics statement

Informed written consent was obtained from all participants. This study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki on Biomedical Studies involving human subjects. The study design and participant consent procedure were approved by the South-Est III ethic review board (2022) (RCB ID number: 2022-A01042-41).

2. Participants

A total of 50 adult participants (25 normosmics and 25 dysosmics, as classified by the ETOC-16 test (Thomas-Danguin et al., 2003)) were recruited from January 2024 to June 2024. Participants were recruited through different distribution channels (e.g. associations, open university, community center for social action, volunteers' database, hospitals, spontaneous contacts...). Dysosmic participants had a variety of etiologies (3 post-Covid-19, 3 post-traumatic, 3 chronic rhinosinusitis with or without polyposis, 1 polyposis with rhinosinusitis, 1 post-surgical tumoral intervention and 14 idiopathies probably including cases of age-related loss of smell, known as *presbyosmia*).

3. Screening session

During this session, the olfactory performances of the participants were evaluated using two standard psychophysiological tests (ETOC-16 and Sniffin' Sticks tests (Thomas-Danguin et al., 2003) (Hummel et al., 1997)) and the newly developed screening test.

First, to evaluate the olfactory status of participants (normosmic or dysosmic: anosmic or hyposmic), we used the ETOC-16 (Thomas-Danguin et al., 2003). The ETOC-16 consists of 16 rows of 4 vials, all filled with odorless mineral oil as a solvent. Each flask contained a synthetic absorbent (polypropylene) to optimize odor diffusion. In each row, only one vial contained an odorant, the others contained the solvent alone. Odorants were different between the rows (total of 16 odorants). Patients had to smell the 4 vials of one row successively and to perform two different tasks: odor detection/localization and odor identification. First, to assess olfactory detection/localization performances, participants had to localize the odorized vial within each row. A localization score (range 0-16) was calculated by the sum of properly localized odors. Second, to assess identification performances, patients had to sniff again the vial they selected and identify the odor perceived by choosing between 4 proposed items. An identification score (range 0-16) was thus calculated by the sum of properly identified odors, among the correctly localized odors (in order to limit identification by chance). Using normative data from a previous study (Joussain et al., 2016), both localization and identification ETOC scores were used to classify patients into two distinct groups: normosmics or dysosmics (including both hyposmic and anosmic participants). Second, after a 4-min break, participants were evaluated using the Sniffin' Sticks identification subtest (Hummel et al., 1997) consisting of 16 odorized pens for which the smell must be identified among 4 different proposed labels. Each pen was

placed by the experimenter for 2-3s at about 2cm of participant's nostrils. A delay of approximately 40s was respected between each pen to limit olfactory fatigue. A total identification score is calculated from the number of correctly identified odors (range 0-16).

Lastly, after another 4-min break, participants were invited to perform the screening test which consisted in 8 foldable and numbered cards based on the "scratch and sniff" concept (Manesse et al., 2021), using microcapsule-based ink printed on cards (300g/m², mat paper; 9cm x 5.8cm; the odorants were deposited on a yellow circular surface of 1.5cm in diameter in the middle of the card). The odorized cards were developed and selected on the basis of a series of technical tests carried out prior to the study. The initial set consisted of 22 cards selected on the basis of their compatibility with micro-encapsulation technology (which depends in particular on the solubility of the molecule or mixture used). Of these 22 cards, we selected those with a satisfactory perceived quality and intensity. This selection resulted in 13 cards: garlic, anise, banana, cinnamon, lemon, clove, eucalyptus, fuel, flower, mint, orange, pine, thyme. Some odorants were subsequently discarded because they were associated with specific anosmia/hyposmia (e.g. beta-ionone, flower odor, (Razafindrazaka et al., 2021)) and two other odors (lemon and anise) whose perceived intensity was not stable over time (less than 12 months stability) were removed from the set of odorized cards. Finally, two odors (pine and fuel) were eliminated in a final technical test because of their lower perceived intensity and unstable odor quality. The final set of odorized cards thus included 8 odors mainly from the food sphere (garlic, banana, cinnamon, clove, eucalyptus, mint, orange, thyme, see Table 1) whose intensity and perceived quality were stable over time (at least 12 months).

Each card of the test integrated an RFID (Radio Frequency IDentification) chip (adhesive NFC (Near Field Contact) tags; Circus NTAG210), enabling the card to be digitally recognized through NFC reading (ACR1255U-J1; Advanced Card Systems,) by a software installed on a digital tablet (Lenovo Tab M10 Plus). The screening test material including the odorized cards, the NFC reader and the digital tablet is depicted in **Figure 1**. At each step of the procedure, the software assisted in detail the volunteers, allowing them to perform the test in autonomy. In this study, an experimenter was always present to respond to questions if necessary. For each card, the video instructions displayed via the digital tablet included 8 steps. Participants were instructed to:

- 1) read general instructions via a welcome screen (**Figure 1C-1**),
- 2) switch ON the NFC reader (**Figure 1C-2**),
- 3) read the card via the Bluetooth NFC reader (**Figure 1C-3**),
- 4) unpack the card (**Figure 1C-4**),
- 5) scratch the yellow-colored circle of the card using a wooden stick, that was different for each card to avoid cross-contamination (**Figure 1C-5**),
- 6) sniff the card (**Figure 1C-6**),
- 7) rate the odor intensity of the card (very weak, weak, medium, strong or very strong) (**Figure 1C-7**), identify the odor among four proposed items (clove card: lavender, clove, chives, mushroom; orange card: pear, banana, orange, blackberry; thyme card: thyme, licorice, parsley, pepper; cinnamon card: cinnamon, hazelnut, butter, coffee; eucalyptus card: violet, strawberry, eucalyptus, tomato; banana card: almond, lemon, carrot, banana; garlic card: cabbage, garlic, leek, celery; mint card: nutmeg, olive, basil, mint). Participants were allowed to sniff the card as many times as they wanted before responding (**Figure 1C-8**).

The whole screening test took less than 10 min to be completed.

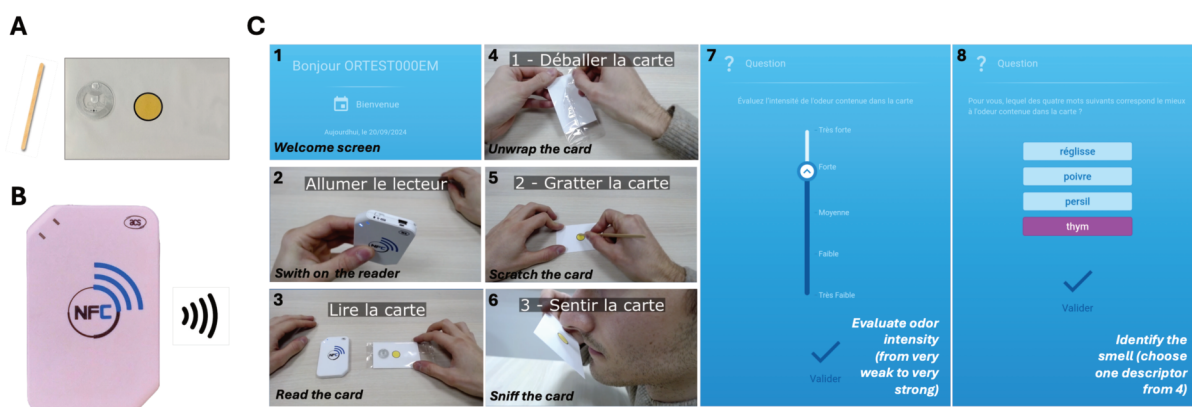


Figure 1. Illustration of the screening test material. A) A scented card with its wooden stick. **B)** The Bluetooth NFC reader. **C)** Screenshot of instructions given via the digital tablet.

	Simple compounds				Complex aromas			
Quality	Mint	Banana	Clove	Eucalyptus	Garlic	Cinnamon	Thyme	Orange
Composition (provider)	L-carvone (Sigma-Aldrich)	Isoamyl acetate (Sigma-Aldrich)	Eugenol (Sigma-Aldrich)	Cineol (Sigma-Aldrich)	Aroma (Euracli®)	Aroma (Euracli®)	Aroma (Euracli®)	Aroma (Euracli®)
ID (CID number or reference)	439570	31276	3314	2758	FE02314	FE07627	FE02202	FE05480
Mass concentration (%)	21.50	20.20	21.50	21.50	22	21.30	21.80	20.80

Table 1. List of odors used in the screening test, including their quality, compositions when available, provider, CID (Compound Identifier) and concentrations.

4. Data analysis

All statistics were performed using R software (R Core Team, 2023). Data normality and homoscedasticity were assessed by Shapiro-Wilk and Bartlett tests. Data are reported as mean±sem or median and first and third quartiles. Alpha value was set to 0.05 for all statistical tests. To analyze the scratch and sniff screening test performances and its ability to distinguish between olfactory statuses (normosmics and dysosmics) defined by the ETOC-16 score, four parameters were analyzed and compared between groups (using Chi-Squared tests and Wilcoxon tests, as normality condition was not met): 1) intensity ratings (very low=1; low=2; medium=3; strong=4; very strong=5) of each card, 2) the proportion of correct identification of each card (multiple comparisons *Bonferroni* corrected), 3) a perceived intensity score, computed by averaging intensity ratings of the 8 cards for each participant, 3) an identification score set as the number of correct identifications (among the 8 cards) for each participant.

To relate the scores from the screening test and standard olfactory tests (ETOC-16; Sniffin' Sticks), we performed correlation analyses between the perceived intensity score of the screening test and the localization score of the ETOC-16 on the one hand, and between the identification score of the screening test and that of both the ETOC-16 and the Sniffin' Sticks on the other hand (using Spearman tests, as normality was not met).

To evaluate the ability of the screening test to accurately discriminate between the olfactory status of the participants (as classified by the ETOC-16 score), we used 3 different linear models on which we performed a discrimination analysis using cross-validation with the package ‘Caret’ (Kuhn, 2008). The main first model aimed to evaluate whether both perceived intensity and identification scores of the screening test could accurately discriminate between *normosmics vs dysosmics*. A second model was run to test whether the identification score alone could be sufficient to discriminate between *normosmics vs dysosmics*. Last, a third model aimed to assess if the screening test could accurately discriminate extreme olfactory statuses (*normosmics vs anosmics*). For this model both perceived intensity and identification scores were used. As these groups were imbalanced (N=25 vs. 11, see Table 1), a down-sampling method was used, consisting in the removal of data in the majority group (normosmics) to match the size of the minority group (anosmics). For each of these models, classification performances were assessed using the Area Under the Curve (AUC) of the mean Receiver Operating Characteristic (ROC), the total correct classification rate, the sensitivity (rate of correctly classified dysosmics or anosmics) and the specificity (rate of correctly classified normosmics).

Results

1. Demographics and general olfactory performances

Firstly, we checked whether normosmics and dysosmics differed in age, sex distribution and olfactory performances (Table 2). Mean age between normosmics and dysosmics was similar (Wilcoxon test: $W = 354.50$, $p = 0.42$) and sex distribution was similar as well (Chi-Square Test: $\chi^2_{(1)}=0$, $p=1$). As expected, localization and identification scores of the ETOC-16 were significantly lower in dysosmics compared to normosmics (Wilcoxon test: localization score, $W=74.50$, $p<0.001$; identification score, $W=0$, $p<0.001$), as well as the identification score of the Sniffin’ Sticks (t test : $t_{(30)}=-5.10$, $p<0.001$).

	Normosmics	Dysosmics	Test	p
N	25	25		
Age (years)	60.7 ± 2.47	62.9 ± 2.39	Wilcoxon	0.42
Women (n)	16	17	Chi-Square	1
Men (n)	9	8		
ETOC localization score	15.7 ± 0.09	10.2 ± 1.01	Wilcoxon	<0.001***
ETOC identification score	13.5 ± 0.25	5.2 ± 0.77	Wilcoxon	<0.001***
Sniffin’ Sticks identification score	12.9 ± 0.30	8.4 ± 0.83	Student t-test	<0.001***
Hyposmics (n)		14		
Anosmics (n)		11		
Disorder duration (years)		7.1 ± 2.61		

Table 2. Characteristics of normosmics and dysosmics. Participants were classified based on their ETOC-16 scores. Data are represented as mean ± sem. n = sample size. *** $p<0.001$.

2. Screening test scores

The perceived intensity of the 8 cards individually differed significantly between normosmics and dysosmics for the banana, cinnamon, clove, eucalyptus and garlic cards (Wilcoxon test with Bonferroni correction: $W=145.50$, $p<0.01$; $W=166$, $p=0.045$; $W=118.50$, $p<0.001$; $W=153.50$, $p=0.01$; $W=148$, $p<0.01$, respectively). Only trends were observed for the mint, orange and thyme cards ($W=178.5$, $p=0.056$; $W=186.5$, $p=0.08$; $W=179$, $p=0.054$, respectively) (**Figure 2A**). On average, mean intensity score was lower for dysosmics than for normosmics (dysosmics: 2.30 ± 0.22 , normosmics: 3.38 ± 0.10 ; Wilcoxon test: $W = 500$, $p < 0.001$) (**Figure 2B**).

Regarding odor identification, proportion of correct classification differed between normosmics and dysosmics for the banana, cinnamon, clove, garlic, orange and thyme (Chi-Squared test with Bonferroni correction: $X^2_{(1)}=12.83$, $p<0.01$; $X^2_{(1)}=12.22$, $p<0.01$; $X^2_{(1)}=18.67$, $p<0.001$; $X^2_{(1)}=13.71$, $p<0.001$; $X^2_{(1)}=10.13$, $p=0.012$; $X^2_{(1)}=8.67$, $p=0.026$ respectively) but not for the eucalyptus and the mint ($X^2_{(1)}=4.88$, $p=0.22$; $X^2_{(1)}=7.29$, $p=0.055$ respectively) (**Figure 2C**). In the same way, mean identification score was significantly lower in dysosmics (dysosmics: 4.20 ± 0.53 , normosmics: 7.72 ± 0.09 ; $W = 554$, $p < 0.001$) (**Figure 2D**).

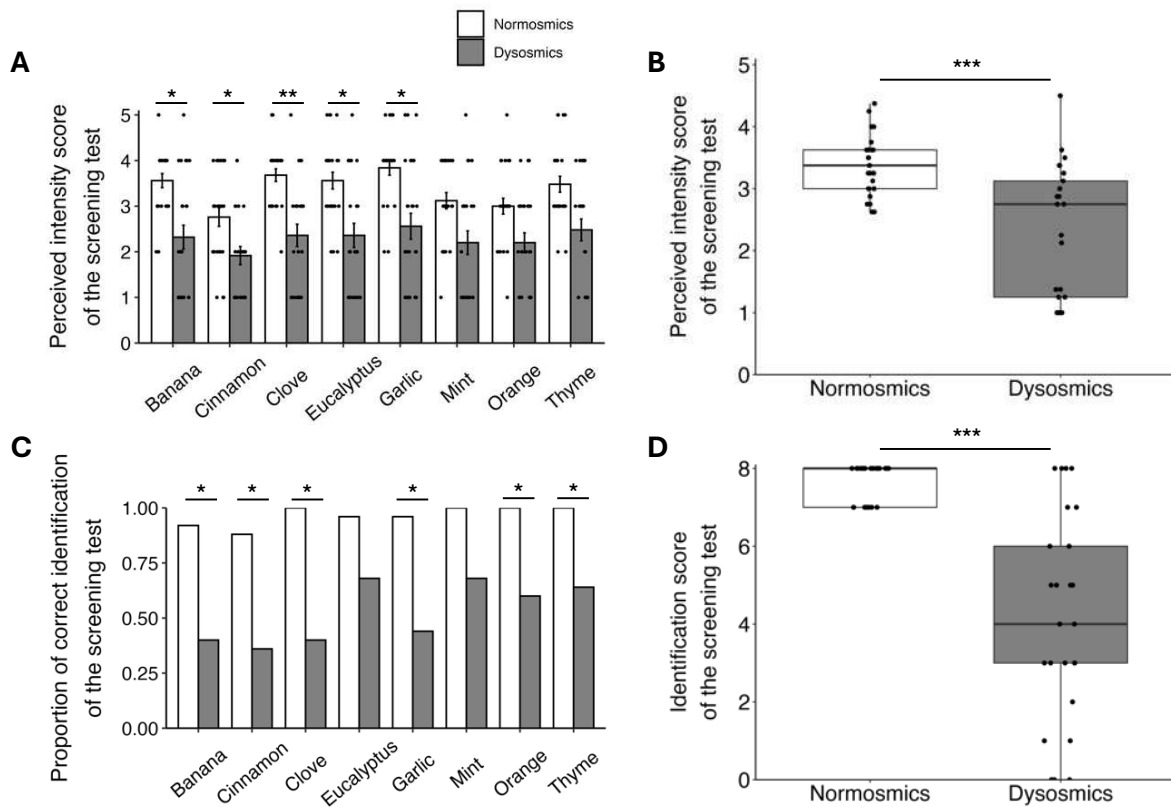


Figure 2. Olfactory performances with the screening test in normosmics and dysosmics. In all panels, the olfactory status was evaluated using the ETOC-16 scores. **A)** Perceived intensity score according to each card for both normosmics and dysosmics. Data are expressed as mean \pm sem. **B)** Mean perceived intensity scores of the screening test for both normosmics and dysosmics. **C)** Proportion of correct identification according to each card for both normosmics and dysosmics. **D)** Mean identification scores of the screening test for both normosmics and dysosmics. On the boxplot representation (B and D), the outer box range represents the first and third quartiles, the middle horizontal black line represents the median and dots represent individuals. Vertical lines join data points that are included between the first quartile – 1.5 IQR and third quartile + 1.5 IQR. Dots represent individuals. Normosmics: $n=25$, dysosmics: $n=25$. * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$.

3. Correlations between screening and standard olfactory tests

Correlation analyses showed that the perceived intensity score of the screening test was positively correlated with the localization score of the ETOC-16 test ($\rho=0.60$, Spearman test: $S=8434$, $p<0.0001$) (**Figure 3A**). For the identification score, a positive correlation between the screening test and the ETOC-16 was observed ($\rho=0.82$, Spearman test: $S=3673.7$, $p<0.0001$) (**Figure 3B**). In the same way, the identification score of the screening test was positively correlated to the Sniffin' Sticks identification score ($\rho=0.80$, Spearman test: $S=4129.10$, $p<0.001$) (**Figure 3C**).

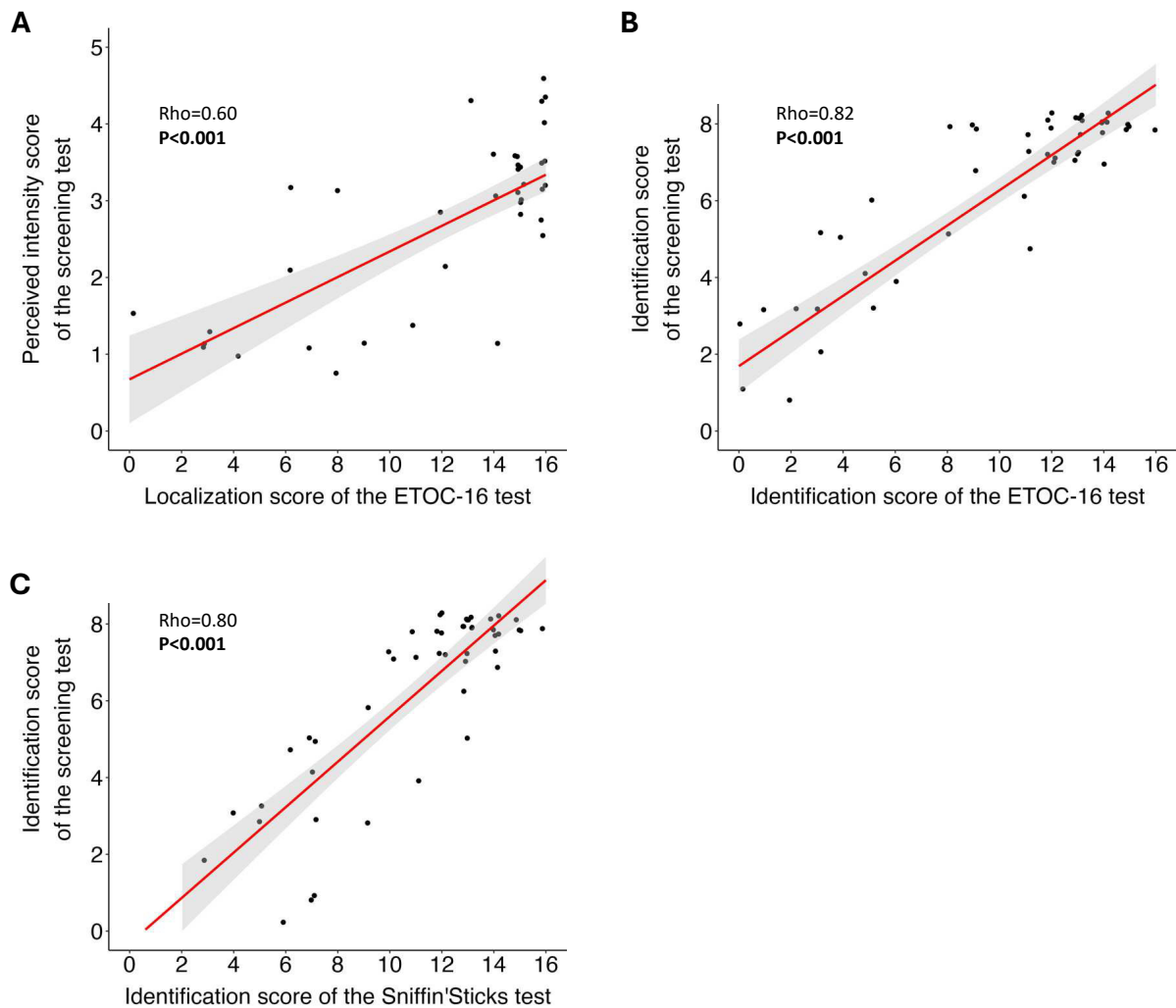


Figure 3. Correlations between results of the screening test and the ETOC-16 and Sniffin' Sticks tests. **A)** Positive correlation between the perceived intensity score of the screening test and the localization score of the ETOC-16 test ($\rho=0.60$, $p<0.001$, Spearman test). **B)** Positive correlation between the identification score of the screening test and the ETOC-16 test ($\rho=0.82$, $p<0.001$, Spearman test). **C)** Positive correlation between the identification score of the screening test and the Sniffin' Sticks identification test ($\rho=0.80$, $p<0.001$, Spearman test). A linear smooth line is represented in red. Points represent individuals.

4. Discrimination analysis

Normosmics vs. dysosmics. To test if the identification and intensity scores of the screening test could accurately discriminate normosmics and dysosmics, we ran a first linear discrimination model (with a leave one out cross-validation). AUC of the mean ROC was 0.82 (**Figure 4A**). Misclassifications were only false negatives due to 8 dysosmics classified as normosmics (**Table 3**), for a total correct

classification rate of 84%, a sensitivity of 68% and a specificity of 100%. Probabilities of being dysosmic according to scores combination are depicted in **Figure 4B**. The 8 misclassified dysosmics were all borderline hyposmics, who had higher perceived intensity score and identification score in the screening test compared to the correctly classified dysosmics (perceived intensity score, misclassified dysosmics: 3.36 ± 0.20 ; correctly classified dysosmics: 1.80 ± 0.21 , $W=11$, $p < 0.001$; identification score, misclassified dysosmics: 7.25 ± 0.31 ; correctly classified dysosmics: 2.77 ± 0.44 , $W=0$, $p < 0.001$) and were significantly older (misclassified dysosmics: 69.25 ± 1.60 years; correctly classified dysosmics: 59.94 ± 3.22 , $t_{(22)} = -2.59$, $p = 0.02$). Note that the model used primarily the *identification score* (linear discrimination coef.: -1.46) rather than the *intensity score* (linear discrimination coef.: 0.11) for discriminating groups.

Therefore, as this initial model did not use perceived intensity, we ran a second model using only the identification score to discriminate olfactory groups. Results were identical to the model that included both scores, with an AUC of the mean ROC equal to 0.82 and a total correct classification rate of 84% (sensitivity=68%, specificity=100%). Note that the 8 misclassified dysosmics were the same as in the initial model that included both scores. Probabilities of being normosmic or dysosmic according to the identification score alone are depicted in **Table 4**. Table 4 shows that participants with a score of 6 or more on the identification test will be classified as normosmics, and those with a lower score as dysosmics. This cut-off value (6 out of 8) is equivalent to that of the standard test Sniffin' Sticks, which is 12 identified smells (out of 16), i.e., below 12 the participant has an olfactory disorder.

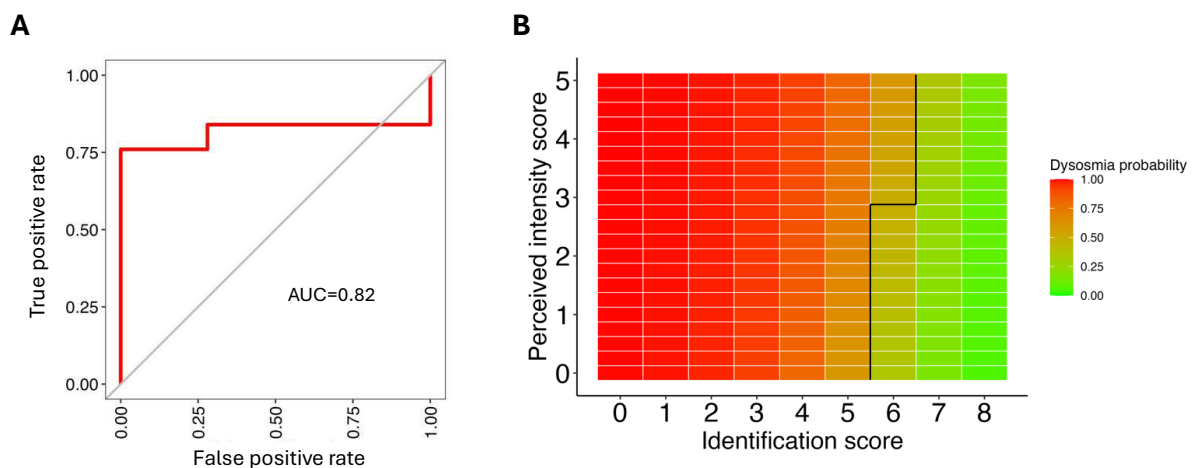


Figure 4. Probability of dysosmia according to the screening test. **A)** Mean ROC curve of the 49 acquired models after the leave-one-out cross-validation. The curve represents the true positive rate (sensitivity) for the false positive rate (specificity). **B)** Probability of being dysosmic according to the perceived intensity score and the identification score of the screening test. The black line represents the cut-off for which the combination of scores is associated with a probability of normosmia >50%.

		ETOC-16 classification	
		Normosmics	Dysosmics
Model classification of the screening test	Normosmics	25	8
	Dysosmics	0	17

Table 3. Confusion matrix of the discrimination analysis (*normosmics vs dysosmics*).

Identification score	Normosmia probability	Dysosmia probability
0	0.003	0.997
1	0.008	0.992
2	0.021	0.980
3	0.052	0.947
4	0.129	0.871
5	0.281	0.719
6	0.510	0.490
7	0.734	0.266
8	0.880	0.120

Table 4. Probability of normosmia and dysosmia according to the classification model using only the identification score.

Normosmics vs Anosmics. Last, to test the ability of the screening test to discriminate extreme olfactory statuses, we ran a third model (using both intensity ratings and identification scores) comparing normosmics and anosmics. Only one anosmic was misclassified (traumatic etiology, perceived intensity score: 2.13; identification score: 5) leading to near perfect classification performances (**Table 5**): Area Under the Curve of the mean Receiver Operating Characteristic (ROC) = 1 (**Figure 5A**), total correct classification rate = 97.2, sensitivity = 91%, specificity = 100%. Probabilities of being anosmic according to scores combination are depicted in **Figure 5B**.

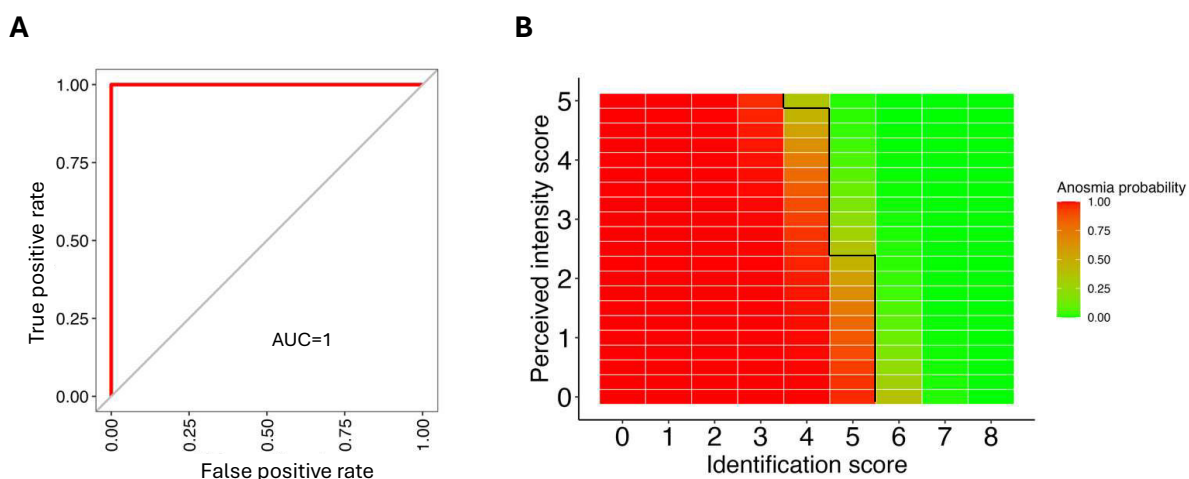


Figure 5. Probability of anosmia according to the screening test. **A)** Mean ROC curve of the 35 acquired models after the leave-one-out cross-validation using a down-sampling method. The curve represents the true positive rate (sensitivity) for the false positive rate (specificity). **B)** Probability of being anosmic according to the perceived intensity score and the identification score of the screening test. The black line represents the cutoff for which the combination of scores is associated with a probability of normosmia >50%.

		ETOC-16 classification	
		Normosmics	Anosmics
Model classification of the screening test	Normosmics	25	1
	Anosmics	0	10

Table 5. Confusion matrix of the discrimination model (*normosmics vs anosmics*).

Discussion

The aim of the present study was to develop a rapid screening test usable in both clinical and scientific settings. The test, which can be performed in less than 10 minutes, was based on a connected technology and scratch and sniff cards enabling the participants to perform it in autonomy after following instructions via a digital tablet. The performances of the screening test were compared to those of standard tests and we evaluated its capacity to distinguish dysosmics from normosmics or anosmics from normosmics.

A first finding of interest is that perceived intensity ratings and the olfactory identification score were significantly lower in people with loss of smell than in control participants with no olfactory loss. To confirm and complement these results, we carried out correlative analyses and showed that the performance (i.e. intensity and identification) of the screening test was significantly and positively correlated with that of standard reference tests ETOC-16 (Thomas-Danguin et al., 2003) and Sniffin'Sticks identification test (Hummel et al., 1997), especially for odor identification ($\rho > 0.80$).

A second interesting result was that the cross-validation approach led to a classification rate of dysosmic participants not extremely high with the screening test: while the specificity was perfect with 100% of normosmics classified as such, the sensitivity was relatively low as only 68% of dysosmics were correctly classified. This result was observed when both intensity and identification scores were considered, but also when only identification was included in the model. A previous study (Moussy et al., 2024) on post-Covid-19 patients showed that a shorter similar version using 4 olfactory cards achieved a specificity of 84% and a sensitivity of 70% (versus 100% and 68% in the present study). Although the total classification rate is higher here (73% in (Moussy et al., 2024) vs. 84%), we expected that 4 additional cards would further improve classification performance. This discrepancy could be due to the heterogeneity of the dysosmic population studied in the present study, which considered participants with different etiologies and older age groups (*see* (Doty & Kamath, 2014) *for age-related loss of smell*). Many of these aged participants did not have a pronounced olfactory disorder, making it difficult for the classification model to differentiate mild hyposmics from normosmics with the lowest scores (10 participants aged 61 ± 4.41 years were borderline to their category: probability of being normosmic or hyposmic $< 70\%$). Subsequently, when we performed an analysis with more homogeneous and extreme populations (*normosmics vs anosmics*), classification performance was then near-perfect, with only one anosmic misclassified as normosmic.

Third, a notable advantage of the screening test concerned the ease of use of the test, its duration, and the possibility for the person to take it in relative autonomy. Several brief tests have been proposed for olfactory screening (Jackman & Doty, 2005; Mueller & Renner, 2006; Said et al., 2021; Shiga et al., 2014), and remote testing has been implemented in some (Jaén et al., 2024; Parma et al., 2021). Our test is thus no exception, but its connected support integrates detailed steps for using the test coupled with intuitive and playful operation of the olfactory cards; moreover, the test takes less than 10 minutes to complete autonomously (including instructions). Nowadays, almost all smartphones are equipped with NFC technology (Coskun et al., 2015). The availability of such software and its ease of use open the door to large-scale self-administration suitable for the screening function. All this brings long-term benefits, such as the creation of a database for tracking olfactory disorders at an epidemiological level, which could prove particularly effective in a pandemic context (Pierron et al., 2020). This connected olfactory monitoring could also benefit to olfactory screening in the aged population but also to all olfactory training protocols, in order to track patients' assiduity in following the training, encourage them to prevent possible dropouts and increase the chances of recovery.

Although encouraging, our data merit discussion under some methodological aspects. For example, and surprisingly, the first classification model used the perceived intensity score in the opposite way to

what was expected (**Figure 4**), with a higher perceived intensity score being associated with a lower probability of being normosmic (when identification score equals to 6). This inverse relationship was probably due to borderline hyposmics rating the cards as intense and vice versa for borderline normosmics. Moreover, the first classification model did not significantly make use of the perceived intensity score. In a larger-scale study, the intensity score was an important discriminant (among identification and detection) for normosmia versus anosmia (Parma et al., 2021). In our study, the major contribution of identification (vs. intensity) is not necessarily in line with the above study. Here, the stronger contribution of identification could in fact be linked to the nature of the measured variable, which is undoubtedly more objective for identification (multiple choice with one possible correct answer) than for intensity (evaluation on an absolute visual measurement scale, and which may depend on participants' different use of the scale). In this respect, a blank card (see (Moussy et al., 2024)) would have been useful to provide a reference and thus allowing better clarification of the role of intensity in the model. Nevertheless, the classification results were identical using the second model including only the identification score. Using this second model, we were able to identify a threshold of predicted normosmia >50% corresponding to at least 6/8 correct identifications. This threshold is consistent with those of reference tests (around 12/16 for the ETOC-16 identification test and 11/16 for the Sniffin' Sticks) (Thomas-Danguin et al., 2003; Hummel et al., 1997).

Finally, there are a number of technical improvements that can be made to this test. For instance, to protect the olfactory capsules, we opted for a glossy paper wrapping for this very first version of the test. In addition, we chose to use a stick to scrape the scent from the capsules. These two approaches can be perfectly replaced by a more convenient solution, such as a detachable transparent sticker placed on the capsule. This solution, used for example in the SCENTinel test (Parma et al., 2021), not only releases the smell when the sticker is detached, but also preserves and protects the olfactory solution and doesn't need any wooden sticks, limiting ecological impact.

In conclusion, we would like to make a few recommendations to future users. If the user wishes to have a global idea of the presence of an olfactory loss, without defining it very precisely (i.e. anosmia, hyposmia), then the identification score alone may be sufficient. However, the user should be careful toward results as the classification is rough, especially toward intermediate score. Instead if the user wishes to know if a patient could suffer from anosmia, then the third model comparing normosmics and anosmics could be used, with in this case both intensity and identification scores.

In terms of application perspectives, the test could be aimed at several audiences. Firstly, and this is its primary function, during clinical assessment to screen for possible olfactory loss. Secondly, for systematic olfactory screening of participants in neuroscientific and/or psychological studies. Finally, the connected device we have designed can also serve as an interesting basis for running olfactory discovery workshops for the general public, either face-to-face or remotely.

References

- Brämerson, A., Johansson, L., Ek, L., Nordin, S., & Bende, M. (2004). Prevalence of olfactory dysfunction : The skövde population-based study. *The Laryngoscope*, 114(4), 733-737. <https://doi.org/10.1097/00005537-200404000-00026>
- 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>
- Doty, R. L., & Kamath, V. (2014). The influences of age on olfaction : A review. *Frontiers in Psychology*, 5, 20. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00020>
- Doty, R. L., Shaman, P., Kimmelman, C. P., & Dann, M. S. (1984). University of pennsylvania smell identification test : A rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *The Laryngoscope*, 94(2), 176-178. <https://doi.org/10.1288/00005537-198402000-00004>
- Ferdenzi, C., Bellil, D., Boudrahem, S., Bousquet, C., Daude, C., Degraix, J.-L., Denoix, L., Faure, F., Fieux, M., Fournel, A., Joly, M., Kassan, A., Penavayre, J., & Bensafi, M. (2022). La rééducation olfactive : Bénéfices d'une prise en soins pluri-professionnelle. *La Presse Médicale Formation*, 3(1, Part 1), 5-12. <https://doi.org/10.1016/j.lpmfor.2021.11.007>
- Ferdenzi, C., Bousquet, C., Aguera, P.-E., Dantec, M., Daudé, C., Fornoni, L., Fournel, A., Kassan, A., Mantel, M., Moranges, M., Moussy, E., Richard Ortegón, S., Rouby, C., & Bensafi, M. (2021). Recovery From COVID-19-Related Olfactory Disorders and Quality of Life : Insights From an Observational Online Study. *Chemical Senses*, 46, bjab028. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab028>
- Hummel, T., & Nordin, S. (2005). Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Oto-Laryngologica*, 125(2), 116-121. <https://doi.org/10.1080/00016480410022787>
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). 'Sniffin' Sticks' : Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odour Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39-52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>
- Jackman, A. H., & Doty, R. L. (2005). Utility of a three-item smell identification test in detecting olfactory dysfunction. *The Laryngoscope*, 115(12), 2209-2212. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000183194.17484.bb>
- Jaén, C., Maute, C., Mackin, S., Camacho, M. R., Truran, D., Nosheny, R., Weiner, M. W., & Dalton, P. (2024). Remote olfactory assessment using the NIH Toolbox Odor Identification test and the brain health registry. *PloS One*, 19(4), e0301264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301264>
- 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. (2016). Application of the European Test of Olfactory Capabilities in patients with olfactory impairment. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 273(2), 381-390. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3536-6>
- Kuhn, M. (2008). Building Predictive Models in R Using the caret Package. *Journal of Statistical Software*, 28, 1-26. <https://doi.org/10.18637/jss.v028.i05>
- Landis, B. N., Hummel, T., Hugentobler, M., Giger, R., & Lacroix, J. S. (2003). Ratings of overall olfactory function. *Chemical Senses*, 28(8), 691-694. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjg061>
- Landis, B. N., Stow, N. W., Lacroix, J.-S., Hugentobler, M., & Hummel, T. (2009). Olfactory disorders : The patients' view. *Rhinology*, 47(4), 454-459. Scopus. <https://doi.org/10.4193/Rhin08.174>
- Manesse, C., Ferdenzi, C., Mantel, M., Sabri, M., Bessy, M., Fournel, A., Faure, F., Bellil, D., Landis, B. M., Hugentobler, M., Giboreau, A., Rouby, C., & Bensafi, M. (2021). The prevalence of olfactory deficits and their effects on eating behavior from childhood to old age : A large-scale study in the French population. *Food Quality and Preference*, 93, 104273. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2021.104273>
- Moussy, E., Fournel, A., Bellil, D., Daudé, C., Degraix, J. L., Denoix, L., Faure, F., Fieux, M., Idriss, S., Richard, M., Bensafi, M., & Ferdenzi, C. (2024). Losing olfaction in COVID-19 : Screening, training and effects on quality of life. *Clinical Nutrition Open Science*, 56, 49-64. <https://doi.org/10.1016/j.nutos.2024.05.007>
- Mueller, C., & Renner, B. (2006). A new procedure for the short screening of olfactory function using five items from the « Sniffin' Sticks » identification test kit. *American Journal of Rhinology*, 20(1), 113-116.
- Mullol, J., Alobid, I., Mariño-Sánchez, F., Quintó, L., Haro, J. de, Bernal-Sprekelsen, M., Valero, A., Picado, C., & Marin, C. (2012). Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors : A population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open*, 2(6), e001256. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001256>
- Murphy, C., Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E. K., Klein, R., & Nondahl, D. M. (2002). Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*, 288(18), 2307-2312. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307>

- Naimi, B. R., Hunter, S. R., Boateng, K., Rawson, N. E., Garvey, E., Dalton, P. H., Trachtman, J., Murphy, C., Joseph, P. V., Schrandt, S., Silberman, P., Duffy, A., & Nyquist, G. G. (2023). Patient Insights into the Diagnosis of Smell and Taste Disorders in the United States. *medRxiv*, 2023.09.20.23295861. <https://doi.org/10.1101/2023.09.20.23295861>
- Parma, V., Hannum, M. E., O'Leary, M., Pellegrino, R., Rawson, N. E., Reed, D. R., & Dalton, P. H. (2021). SCENTinel 1.0 : Development of a Rapid Test to Screen for Smell Loss. *Chemical Senses*, 46, bjab012. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab012>
- Pierron, D., Pereda-Loth, V., Mantel, M., Moranges, M., Bignon, E., Alva, O., Kabous, J., Heiske, M., Pacalon, J., David, R., Dinnella, C., Spinelli, S., Monteleone, E., Farruggia, M. C., Cooper, K. W., Sell, E. A., Thomas-Danguin, T., Bakke, A. J., Parma, V., ... Bensafi, M. (2020). Smell and taste changes are early indicators of the COVID-19 pandemic and political decision effectiveness. *Nature Communications*, 11(1), 5152. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18963-y>
- R Core Team. (2023). R: A Language and Environment for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>
- Razafindrazaka, H., Pereda-Loth, V., Ferdenzi, C., Heiske, M., Alva, O., Randriamialisoa, M., Costedoat, C., Signoli, M., Talou, T., Courtade-Saidi, M., Boland, A., Deleuze, J.-F., Rouby, C., Radimilahy, C., Letellier, T., Bensafi, M., & Pierron, D. (2021). African Gene Flow Reduces Beta-Ionone Anosmia/Hyposmia Prevalence in Admixed Malagasy Populations. *Brain Sciences*, 11(11), 1405. <https://doi.org/10.3390/brainsci11111405>
- Said, M., Davis, P., Davis, S., Smart, K., Davis, S., & Yan, C. H. (2021). A Rapid Olfactory Test as a Potential Screening Tool for COVID-19. *JAMA Otolaryngology-- Head & Neck Surgery*, 147(9), 828-831. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.1456>
- Shiga, H., Yamamoto, J., Kitamura, M., Nakagawa, H., Matsubasa, T., Seo, A., & Miwa, T. (2014). Combinations of two odorants of smell identification test for screening of olfactory impairment. *Auris, Nasus, Larynx*, 41(6), 523-527. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2014.08.011>
- Stanley, H. B., Pereda-Campos, V., Mantel, M., Rouby, C., Daudé, C., Aguera, P.-E., Feroni, L., Hummel, T., Weise, S., Mignot, C., Konstantinidis, I., Garefis, K., Ferdenzi, C., Pierron, D., & Bensafi, M. (2024). Identification of the needs of individuals affected by COVID-19. *Communications Medicine*, 4(1), 83. <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00510-1>
- Thomas-Danguin, T., Rouby, C., Sicard, G., Vigouroux, M., Farget, V., Johanson, A., Bengtson, A., Hall, G., Ormel, W., De Graaf, C., Rousseau, F., & Dumont, J.-P. (2003). Development of the ETOC : A European test of olfactory capabilities. *Rhinology*, 41(3), 142-151.
- Vandersteen, C., Dubrulle, C., Manera, V., Castillo, L., Payne, M., & Gros, A. (2023). Persistent post-COVID-19 dysosmia : Practices survey of members of the French National Union of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Specialists. CROSS analysis. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, S1879-7296(23)00052-2. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2023.04.002>

Article 3 - Résumé en français

Le vieillissement normal s'accompagne d'un déclin cognitif et sensoriel impactant les conditions de vie des sujets âgés. L'olfaction n'y fait pas exception, avec 30% des plus de 60 ans concernés par le phénomène de presbyosmie. L'entraînement olfactif, bien qu'efficace sur un nombre restreint de patients dysosmiques, a émergé comme une stratégie de remédiation olfactive intéressante mais nécessitant une optimisation. De plus, l'entraînement olfactif pourrait avoir des bénéfices plus larges sur le fonctionnement cérébral global, notamment la cognition. Des études précédentes chez l'animal suggèrent que ces bénéfices seraient médiés par le système noradrénergique : le renouvellement des odeurs au cours de l'entraînement permettrait une stimulation répétée du système noradrénergique et sa préservation au cours du vieillissement. Toutefois, la caractérisation des bénéfices de l'entraînement olfactif et des mécanismes sous-jacents requiert davantage d'exploration en particulier chez le sujet âgé.

Dans cette étude, nous avons testé l'intérêt d'un entraînement olfactif basé sur le renouvellement des odeurs en tant que stratégie de promotion globale du bien-vieillir, aux niveaux sensoriel et cognitif. Nous en avons également exploré les mécanismes sous-jacents en faisant l'hypothèse d'une implication du système noradrénergique.

Des participants âgés de plus de 55 ans, avec ou sans troubles de l'odorat liés à l'âge, ont pris part à un entraînement olfactif de quatre mois à l'aide d'un dispositif de cartes olfactives connectées (dispositif développé dans l'article 2). L'efficacité d'un entraînement avec renouvellement des odeurs a été comparée à celle d'un entraînement avec un seul et unique odorant. Les bénéfices ont été évalués en termes de performances olfactives et cognitives (mémoire visuo-spatiale et flexibilité cognitive), de bien-être et de qualité de vie, et de plaisir alimentaire (évalué en conditions naturalistiques de repas). Afin de tester l'implication du système noradrénergique, l'activité de ce système neuromodulateur a été mesurée de manière indirecte par la réponse de dilation pupillaire dans une tâche de oddball auditive.

Les résultats suggèrent que le renouvellement des odeurs au cours de l'entraînement est un paramètre pertinent pour améliorer l'efficacité de l'entraînement olfactif chez les sujets dysosmiques âgés. L'entraînement olfactif avec renouvellement n'a toutefois pas induit de bénéfices cognitifs, ni de modifications de l'activité noradrénergique, suggérant que ce système neuromodulateur ne soit pas impliqué dans les bénéfices de l'entraînement. De manière générale, les sujets dysosmiques présentent une qualité de vie altérée avec des symptômes dépressifs plus importants et un plaisir alimentaire réduit. L'entraînement olfactif (avec et sans renouvellement) a révélé des bénéfices sur les symptômes dépressifs chez tous les participants, quel que soit leur statut olfactif, mais n'a pas induit de changement du plaisir alimentaire.

En apportant de nouvelles informations quant aux bénéfices de l'entraînement olfactif chez la population spécifique des sujets âgés presbyosmiques (présentant des troubles olfactifs liés à l'âge), cette étude recommande l'usage du renouvellement des odeurs dans l'entraînement afin d'améliorer la récupération olfactive. Il reste à identifier les caractéristiques des patients chez lesquels cet entraînement s'avère efficace, afin de poursuivre l'amélioration de cette stratégie de remédiation. Les bénéfices de l'entraînement hors de la sphère olfactive s'avèrent toutefois relativement limités chez la population âgée et leur caractérisation nécessitera des investigations supplémentaires.

Effect of olfactory training in aged individuals with and without loss of smell: from molecular mechanisms to effects on olfaction, cognition and well-being

Erwan Moussy¹, Arnaud Fournel^{1, 2}, Jérémy Vieira³, Maxime Fieux^{4, 5}, Frédéric Faure^{6, 7}, Guillaume Buiet^{8, 9}, Christelle Daudé¹, Lesly Fornoni¹⁰, Estelle Petit³, Marc Thevenet¹, Agnès Giboreau³, Anne Didier¹, Camille Ferdenzi¹, Moustafa Bensafi¹, Marion Richard¹.

¹ Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, INSERM, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon CRNL U1028 UMR5292, NEUROPOP, F-69500, Bron, France

² Laboratoire d'Étude des Mécanismes Cognitifs (EA3082), Université Lyon 2, 69676 Bron, France

³ Centre de Recherche de l'Institut Lyfe, 69130 Écully, France

⁴ Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon Sud, Service d'ORL, d'otoneurochirurgie et de chirurgie cervico-faciale, France, Pierre Bénite cedex F-69310

⁵ Université de Lyon, Université Lyon 1, F-69003, Lyon, France

⁶ Infirmerie protestante de Lyon, service de chirurgie ORL cervico-faciale, 69300 Caluire et Cuire, France

⁷ Hospices Civils de Lyon, Hôpital Édouard-Herriot, Service d'ORL, chirurgie cervico-faciale et d'audiophonologie, 69003 Lyon, France

⁸ Service ORL, CH Valence, 179 Boulevard du Maréchal Juin, 26953 Valence cedex

⁹ INRAE, Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, 9^E Boulevard Jeanne d'Arc, 21000 Dijon

¹⁰ Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, INSERM, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon CRNL U1028 UMR5292, PAM, F-69500, Bron, France

This version "in preparation" is only the very first draft of the manuscript and has only been reviewed by the main authors EM, MB and MR.

Corresponding author

Marion Richard, Ph.D.

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon

Centre Hospitalier Le Vinatier - Bâtiment 462 - Neurocampus Michel Jouvét

95 boulevard Pinel

69675 Bron Cedex

France

Tel.: +33 4 81 10 65 20

marion.richard@univ-lyon1.fr

Acknowledgments

This work was supported by CNRS, Inserm, Lyon 1 University and the Région Auvergne-Rhône-Alpes - Pack Ambition Recherche 2021 (grant number 21 019027 01, ORION project).

Disclosure statement

The authors declare no conflicts of interest.

Author contributions

Study design and concept: Richard M, Bensafi M, Ferdenzi C, Didier A, Giboreau A. Screening and Training support development: Fournel A, Moussy E, Bensafi M, Richard M. Computerized cognitive and pupillometry task: Fournel A, Moussy E. Pupillometry data processing script development: Thevenet M. Patient addressing: Fieux M, Faure F, Buiret G. Participants recruitment: Moussy E, Daudé C, Fornoni L. Data collection: Moussy E, Daude C, Vieira J, Petit E, Giboreau A. Analysis and interpretation of data: Moussy E, Ferdenzi C, Bensafi M, Richard M. Drafting of the article: Moussy E, Richard M, Bensafi M. Final approval of the article: all authors.

Abstract

Background. Aging is characterized by both cognitive and sensory decline, with olfactory loss having a negative impact on living conditions. Although the treatments available do not appear to benefit all patients, olfactory training has emerged as a promising strategy that still needs to be optimized. In addition, this paradigm could have wider benefits for promoting cognition and well-being in old age. In this respect, the renewal of stimuli during olfactory training is considered a relevant parameter to trigger cognitive benefits through repeated stimulation of the noradrenergic system. However, this potential application still requires further characterization in terms of benefits and the underlying mechanism in elderly humans.

Objectives. The aim of this study was to test the value of olfactory training based on odor renewal as a strategy for better aging, by characterizing its benefits and exploring its underlying mechanisms.

Methods. Participants over 55 years old with or without olfactory loss took part in a 4-month olfactory training with or without odor renewal. Participants were assessed in terms of olfaction, well-being and quality of life, with a focus on food appreciation, and cognitive performances. In addition, we studied the involvement of the noradrenergic system in these benefits using indirect pupillometry measurements.

Results. The results showed a weak effect on olfactory performances, with the advantage of training with odor renewal (37.5% of significant improvement compared with 12.5% without renewal). No cognitive benefit was reported and the noradrenergic system index did not change during the two training protocols. Overall, dysosmic participants had poorer living conditions, and olfactory training with or without renewal reduced depressive symptoms in both normosmic and dysosmic participants.

Conclusion. The present study provides new information on the benefits of olfactory training in aged normosmic participants and in the specific case of age-related olfactory loss. Potential broader benefits of olfactory training on cognition will require further exploration.

Introduction

Aging leads to physiological evolution and deterioration in the functioning of many organs, resulting in behavioral changes, particularly with regard to interactions with the environment and reaction and adaptation capacities (Harada et al., 2013). When looking at the nervous system, apart from any age-related neurodegenerative diseases, normal aging is associated with deficits in cognition (such as memory and attention processes) and sensory perception (such as the well-known deterioration of audition and vision with increasing age). Less known among sensory deficits linked to aging, olfactory deficits display a prevalence of 30% after 60 years old, versus around 15 to 20% in the general population (Brämerson et al., 2004; Jouslain et al., 2016; Landis et al., 2004; Mackay-Sim et al., 2006; Manesse et al., 2021; Mullol et al., 2012; Murphy et al., 2002; Vennemann et al., 2008).

Such olfactory deficits although poorly studied, should not be underestimated, because of their strong associations with alterations of physical and mental health and their impact on living conditions and well-being (Bousquet et al., 2023; Croy et al., 2014; Ferdenzi et al., 2021; Hummel et al., 2023; Mai et al., 2022; Papazian and Pinto, 2021; Pence et al., 2014; Stanley et al., 2024). Olfactory deficits impact physical health notably through their consequences on food behavior (Aiello et al., 2019; Boesveldt and de Graaf, 2017; Manesse et al., 2017; Morley, 1997). Regarding mental health, olfactory deficits contribute to reduced social interactions, reduced pleasure in eating and increased risk of depression (Croy and Hummel, 2017; Kohli et al., 2016; Rochet et al., 2018). Especially, in the elderly population, olfactory deficits are also associated with an increased dependence and mortality rate (Gopinath et al., 2012a, 2012b; Liu et al., 2019; Pinto et al., 2014).

The United Nations Organization expects that the percentage of the global population aged 65 and over will rise from 10% in 2022 to 16% in 2050, in its World Population Prospects 2022. With such increase of the aging population, developing strategies to promote better sensory and cognitive aging is becoming a scientific, medical and economical worldwide challenge. Among the different remediation strategies that have been tested or are currently envisaged to counteract olfactory deficits (Gunder et al., 2023; Whitcroft and Hummel, 2019), olfactory training (i.e. repeated exposure to odorants over a period of time) has emerged as a promising paradigm to improve olfactory perception in dysosmic patients with various etiologies (see Delgado-Lima et al., 2024; Kattar et al., 2021; Pieniak et al., 2022 for recent systematic reviews and meta-analysis). However, this strategy remains to be optimized as its efficacy appears highly variable and influenced by numerous factors such as etiology, age, baseline olfactory performances or deficit duration, (e.g. Altundag et al., 2015; Damm et al., 2014; Doty, 2019; Hummel et al., 2009; Konstantinidis et al., 2013; Oleszkiewicz et al., 2022). Efforts have notably been made to improve the efficacy of olfactory training by increasing duration, intensity or odor renewal but with moderate success (e.g. Altundag et al., 2015; Damm et al., 2014; Genetzaki et al., 2024; Konstantinidis et al., 2013; Moussy et al., 2024; Oleszkiewicz et al., 2022, 2018). In addition to improving olfactory perception, olfactory training may have broader cognitive benefits that require further characterization in the older population (see Loughnane et al., 2024; Pieniak et al., 2022; Vance et al., 2024 for recent systematic reviews). Positive effects have notably been described on verbal fluency, depressive symptoms and anxiety state in both normosmic and dysosmic elderly populations (Oleszkiewicz et al., 2022, 2021; Wegener et al., 2018; Woo et al., 2023). However, the extent

of cognitive benefits of olfactory training in humans is currently only scarcely described, as well as their underlying mechanisms.

At network and cortical area levels, olfactory training induces brain plasticity by increasing grey matter volume and functional connectivity, not only in regions dedicated to olfactory processing, but also in more diverse cortical regions (e.g. frontal cortex, hippocampus, insula, cerebellum...) contributing to olfaction but also to memory, executive functions, or attention (Al Aïn et al., 2019; Gellrich et al., 2018; Gürbüz et al., 2022; Han et al., 2021; Hosseini et al., 2020; Jiramongkolchai et al., 2021; Kollndorfer et al., 2015, 2014; Negoias et al., 2017; Pellegrino et al., 2019; Woo et al., 2023; Mahmut et al., 2020).

At the molecular and cellular level, we unfortunately still know too little about the mechanisms underlying olfactory training and its effects in humans. Further characterization of the cellular mechanisms underlying the benefits of olfactory training requires animal models, where olfactory enrichment, a passive but repeated exposure to odorants, can be used as a proxy to the olfactory training strategy used in humans. In an aging mouse model, long-run olfactory enrichment not only improves olfactory performances but also spatial memory and cognitive flexibility (Terrier et al., 2024). These behavioral changes are associated with a local increase of noradrenergic innervation and task-specific remodeling of neural networks. In this enrichment paradigm, odor renewal is known to activate the noradrenergic system in young adult mice (Rey et al., 2012; Veyrac et al., 2009). Lifelong olfactory enrichment sessions could thus improve cognition at late ages through the repeated activation and thereby preservation of the noradrenergic system, in accordance with the noradrenergic theory of the cognitive reserve proposed by Robertson et al. 2013 (Clewett et al., 2016; Mather and Harley, 2016; Robertson, 2013). This theory proposes that the neuromodulator noradrenaline plays a key role in the implementation of various life experiences into brain networks to allow the preservation of better cognitive performances once aging.

In the present study, we used this theory to test the hypothesis that salience and renewal of olfactory stimuli during olfactory training would allow repeated stimulation of the noradrenergic system and thereby not only improve olfactory perception but also quality of life (emphasizing food appreciation) and cognition in the elderly, with or without pre-existing olfactory deficits. Dysosmic and normosmic participants over 55 years old took part in a 4 month-long olfactory training with odor renewal and were compared to control groups trained with a unique odorant. Participants were evaluated on olfactory perception (ETOC, Sniffin' Sticks), cognitive performances (cognitive flexibility and visuo-spatial memory tasks), well-being (questionnaires) and food behavior (in a living lab). Recent works have highlighted that pupillary variations are modulated by the noradrenergic system through stimulation of the sympathetic and inhibition of the parasympathetic activity (Joshi et al., 2016). Here, to reveal the potential involvement of the noradrenergic system in the benefits of olfactory training, we used pupillometry (a marker of both sympathetic and parasympathetic activity (Steinhauer et al., 2004; Wang and Munoz, 2015)) as an indirect measure of its activity during an auditory-oddball task. We report benefits of olfactory training with odor renewal in olfactory performances of aged dysosmics and benefits of both training protocols on depressive symptoms. Neither food appreciation nor quality of life or visuo-spatial memory and cognitive flexibility were improved. No changes were observed in the activity of the noradrenergic

system, suggesting that this neuromodulatory system does not contribute to the benefits of olfactory training.

Material and methods

1. Ethics statement

Informed written consent was obtained from all participants. This study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki on Biomedical Studies involving human subjects. The study design and participant consent procedure were approved by the South-Est III ethic review board (2022) (RCB ID number: 2022-A01042-41).

2. Study design

Dysosmic and normosmics aged participants took part in an olfactory training with or without stimuli renewal for 16 weeks (Fig.1). To assess benefits in terms of olfactory perception, cognition, quality of life, well-being, and food behavior, these participants were evaluated before, at mid-term (+8 weeks) and at the end of training (+16 weeks).

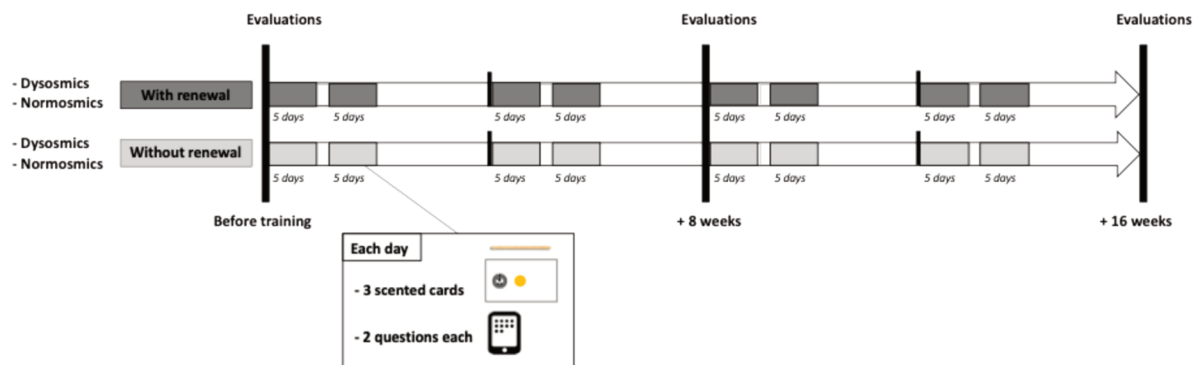


Fig.1. Schematic of the study design

3. Participants

A total of 83 participants aged 55 or over were recruited and participated to the study from January 2023 to July 2024.

In order to restrict etiology of olfactory disorders to normal aging, dysosmic participants had to display olfactory disorders with onset after the age of 50. Non-inclusion criteria included: olfactory deficits related to infection (notably COVID-19 infection), any antecedents of head traumas, chronic rhinosinusitis, polyps and treatments known to induce olfactory disorders (e.g. chemotherapy). Participants were recruited through several distribution channels (e.g. associations, open university, community centers, volunteers' database...). In addition, dysosmic participants were recruited by 3 different pathways. First, patients complaining of olfactory disorders were referred to us by our clinical collaborators (Centre Hospitalier Lyon Sud, Infirmierie Protestante de Lyon, Hôpital Edouard Herriot, Centre Hospitalier de Valence). Secondly, people with known or suspected olfactory disorders with no connection to our clinical collaborators contacted us spontaneously. Lastly, some volunteers were unaware of their

olfactory disorders (mostly hyposmics). Those with severe disorders (anosmia) were redirected to our clinical collaborators for more in depth diagnosis.

4. Olfactory training

4.1. Olfactory training material and design

Participants were pseudo-randomly assigned to the 2 different training regimens: participants in training with renewal were exposed to different odorants each day while participants in training without renewal were exposed to the same odorant all along training. The experimenter in charge of the follow-up and evaluation visits was blind to the training regimen.

Olfactory training lasted 16 weeks and was discontinuous as training sessions occurred during 10 days (5 weekdays during 2 consecutive weeks) and were repeated every month for 4 months (**Fig.1**). Such discontinuous training was developed to reduce training monotony and associated loss of motivation, notably for participants in the group without odor renewal.

For training with renewal, the order of presentation of odorant was pseudorandomized to maximize the time between each exposure to the same odorant. Therefore, odorants were different each day for the first 8 days and the odorants of the last 2 days were the one of the first and second days (order randomized each week for the 2 last days).

Olfactory training was designed to be doable at home in autonomy and all the necessary material was provided to the participants at the beginning of the experiment. The training support consisted of olfactory cards based on the “scratch and sniff” concept (Manesse et al., 2021) with microcapsule-based ink printed on cards. Each card integrated a RFID (Radio Frequency IDentification) chip (adhesive NFC (Near Field Contact) tags; Circus NTAG210), allowing to be recognized by a training application specifically designed through NFC reading (ACR1255U-J1; Advanced Card Systems) (**Fig.2A**) This application was installed on the participant’s device, which was their cell phone in most cases. If the participant’s cell phone had not a built-in NFC reader or if the participant used a personal tablet, an external NFC reader (Ref#LS-ACR1255U) was loaned for the duration of the study (7/83 cases). In rare case of a participant not having any compatible device, a digital tablet (Lenovo Tab M10 Plus) was lent as well (2/83 participants). A detailed description of the connected material can be found in (Moussy et al., 2024). Note that with personal cell phone with built-in NFC reader (which represented the vast majority of cases), procedure was simpler since no external NFC reader was needed and participants could directly read the card using their phone.

4.2. Training session

Participants were instructed to perform the training session preferentially at the same time of the day, away from mealtime (at least 1 hour), in a scent-free room (e.g. they were specifically told to avoid the kitchen). For each training session, participants were exposed to 3 odorants using 3 different cards.

On opening the application, participants were taken to the home page that displayed a training summary and the possibility to visualize their weekly progression (**Fig.2B1**). After launching the daily training, participants were instructed for each card to:

- read the NFC tag on the card using their cell phone (or a lent external NFC reader) (**Fig.2B2**)
- unwrap the card (**Fig.2B3**)

- scratch the card with a wooden stick (**Fig.2B4**)
- sniff the card (**Fig.2B5**)
- respond to two tasks proposed pseudo-randomly among 3 possible tasks:
 - rating of perceived intensity (from no odor to very intense from 0 to 10) (**Fig.2B6**),
 - rating of pleasantness (from very unpleasant to very pleasant from 0 to 10) (**Fig.2B7**)
 - identification of the smell among four different labels (**Fig.2B8**).

These tasks allowed a goal-oriented exposition, favoring the participant's engagement in its training. These steps were repeated for the 3 cards of the day. This design was intended to maintain motivation by avoiding redundancy, especially in the training regimen without odor renewal.

Thanks to the connected training application, researchers could monitor the training assiduity of the participant. Participants were reminded of their training session by text message on the day of resumption after planned training interruption and in the case of successive missed training days. Instructions were adjusted if needed and after 2 weeks participants had the possibility to visualize their progression on graphs based on their training tasks within the connected training application.



Figure 2. Illustration of the training material and session. A) A scented card tagged with an RFID chip and its wooden stick. B) Screenshots of a training session (2 of the 3 tasks are pseudo randomly selected from panels 6-8 for each training session).

4.3. Training odors

Eight scented cards were selected to be equivalent to each other in terms of perceived intensity, difficulty of identification and stability along time. A more detailed selection procedure can be found in (Moussy et al., 2024). The 8 odors used for training are presented in **Table 1**, with their quality, molecular composition and concentration. For the training without odor renewal,

the pool was reduced to thyme, clove, eucalyptus and orange in order to keep two simple and complex compounds, while preserving equivalence of perceived intensity, difficulty of identification and stability along time. Each participant of the training without odor renewal was trained with a single odorant, but within a given group, different participants were trained with different odorants (randomized within the group).

Quality	Simple compounds				Complex compounds			
	Mint	Banana	Clove	Eucalyptus	Garlic	Cinnamon	Thyme	Orange
Composition (provider)	L-carvone (Sigma-Aldrich)	Isoamyl acetate (Sigma-Aldrich)	Eugenol (Sigma-Aldrich)	Cineol (Sigma-Aldrich)	Aroma Euracli®	Aroma Euracli®	Aroma Euracli®	Aroma Euracli®
ID (Compound Identifier or reference)	439570	31276	3314	2758	FE02314	FE07627	FE02202	FE05480
Concentration in % v/v	21.50	20.20	21.50	21.50	22	21.30	21.80	20.80

Table 1. List of odors used for olfactory training. This list includes odorant's quality, compositions when available, provider, CID (Compound Identifier) and concentrations.

5. Evaluations

Evaluation visits were performed before olfactory training, at mid-term (+2 months) and at the end of training (+4 months). Before each visit, participants were asked not to wear perfume, neither eat nor drink anything other than water in the hour before. The deviation in days between the theoretical day and the actual day of visit was about -1.1 ± 4.7 days for the midterm visit, 0.01 ± 6.7 days for the after training visit and 9.4 ± 10 days for the lunch session after training and did not differ between groups (**Supp. Table 1**). Participants were evaluated on olfactory perception, gustatory perception (taste), quality of life and well-being, cognition (visuo-spatial memory and cognitive flexibility) and food behavior. In addition, participants performed an auditory oddball task while measuring their pupil diameter.

5.1. Evaluation of olfactory perception

Chemosensory impairments were subjectively assessed with a questionnaire and psychophysically using both the standardized ETOC-16 test (Thomas-Danguin et al., 2003) and the identification subtest of the Sniffin' Sticks (Oleszkiewicz et al., 2019).

The Sniffin' Sticks identification subtest (blue version) consists of 16 odorized pens for which the smell must be identified among 4 different proposed labels. Each pen was placed by the experimenter for 2-3s at about 2cm of participant's nostrils. A delay of approximately 40s was respected between each pen to limit olfactory fatigue. A total identification score is calculated from the number of correctly identified odors (max score = 16). We set the clinically significant threshold for olfactory improvement of this test at 3 points increase, as it corresponds to a subjective improvement for more than 60% of patients (Gudziol et al., 2006).

ETOC-16 consists of 16 rows of 4 vials, all filled with odorless mineral oil as a solvent. Each flask contained a synthetic absorbent (polypropylene) to optimize odor diffusion. In each row, only one vial contained an odorant, the others contained only the solvent. Odorants were

different between the rows (total of 16 odorants). Patients had to smell the 4 vials of one row successively. To assess olfactory detection/localization performances, participants had to localize the odorized vial within each row. A localization score (range 0-16) was calculated by the sum of properly localized odors. By analogy with the minimum threshold score improvement in Sniffin' Sticks to be considered clinically significant (3 points) (Gudziol et al., 2006), we set an increase of at least 3 points as a significant progression of the ETOC localization score. Then, to assess identification performances, patients would sniff again the vial they selected and identify the odor perceived between 4 proposed items. An identification score (range 0-16) was calculated by the sum of properly identified odors among the correctly localized odors in order to limit identification by chance. A significant progression was set at a minimum of 3 points increase by analogy with the identification score of the Sniffin' Sticks. Using normative data from a previous study (Joussain et al., 2016), both localization and identification scores were used to classify patients into two distinct groups: normosmics or dysosmics (including hyposmics and anosmics). An overall score in % was then computed from the localization/detection and identification scores.

Last, progression in ETOC score was defined as the difference in ETOC overall score in % between before and after training. To set a clinically significant threshold for olfactory improvement, the minimum score increase was set at 12%, corresponding to the commonly used 5.5/48 Threshold-Discrimination-Identification points improvement in the Sniffin' Sticks test. This threshold was defined as the minimal score increase corresponding to an improvement from the patients' point of view for more than 60% of them (Gudziol et al., 2006).

5.2. Evaluation of gustatory perception

To evaluate whether taste performances could modulate the hedonic appreciation of the meal session (see 5.5, evaluation of food behavior), participants were tested using the Burghart Taste Strips (Landis et al., 2009). This test consists of 19 paper strips impregnated with the 4 basic tastes (bitter, sweet, acid and salty). The umami taste available in this test was not included since it is poorly known in Europe. Strips were tasted in a whole mouth condition: participants had to place the strips in the middle of the tongue, close the mouth and use their tongue to slowly move the strip back and forth to dissolve taste in the saliva. Participants were then asked to choose one of the 4 tastes, or “no taste” as three of the strips were blanks. Each of the 4 tastes were presented at 4 different concentrations (sweet: 0.4, 0.2, 0.1, 0.05 g/ml sucrose; sour: 0.3, 0.165, 0.09, 0.05 g/ml citric acid; salty: 0.25, 0.1, 0.04, 0.016 g/ml sodium chloride; bitter: 0.006, 0.0024, 0.0009, 0.0004 g/ml quinine hydrochloride. Distilled water was used as solvent). Between each strip, participants had to rinse out their mouth with a sip of water to avoid cross-contamination among strips. A global taste score was computed from the sum of correctly identified tastes strips (0-16). A participant with a score below 9 was considered as dysgeusic.

5.3. Quality of life and well-being

Quality of life was assessed before and after olfactory training using a quality of life olfaction-related questionnaire, as previously described (Manesse et al., 2019; Moussy et al., 2024). As “quality of life” is an umbrella concept with sprawling term (Felce and Perry, 1995), we aimed to evaluate living conditions in domains where olfaction plays a predominant role, especially in health, emotional and social well-being (Croy et al., 2014). For that purpose, we used a

quality of life-olfaction related questionnaire aiming to cover predominant roles of olfaction in the following areas: hedonic pleasure (“Do you enjoy eating?”, “Do you enjoy smelling flowers?”), food behavior (“Do you add salt to your meal?”, “Do you add sugar to your meal?”, “Do you add condiments (spices, hot peppers) to your meals?”, “Do you add condiments (mayonnaise, oil) to your meals?”), interpersonal relationship (“Do you prefer to eat alone?”, “Do you seek out the scent of your relatives?”), hygiene (“Do you seek to control your own body odor”, “Do you wear perfume?”, “Do you take showers?”) and danger detection (“Do you let meals burn?”, “Do you let clothes burn?”, “Do you have domestic accidents?”, “Do you perceive gas and smoke”, “Do you eat spoiled food?”). The response scale of the quality-of-life questionnaire was converted to a numeric scale: “strongly disagree”, “disagree”, “agree”, “strongly agree” were respectively set as 0, 1, 2 and 3 or conversely if the agreement with the statement corresponds to lower quality of life.

Overall well-being was evaluated using the Hospital Anxiety and Depression scale (HAD) (Zigmond and Snaith, 1983).

5.4. Cognition

5.4.1. Cognitive reserve and MMSE

To evaluate cognitive reserve, we used a Cognitive Reserve Index questionnaire (Nucci et al., 2012) during the evaluation visit before training. This questionnaire was administered by the experimenter through a directed discussion.

In order to evaluate overall cognition and screen for potential mild cognitive impairments, a French version of the Mini-Mental State Examination (MMSE) (Kalafat et al., 2003) was administered to participants before training, at mid-term and after training.

5.4.2. Visuo-spatial memory

Match to sample task. To evaluate spatial memory performances, participants took part in a delayed match to sample task in which they had to find a pattern among two similar patterns (Englund et al., 1987). Patterns consisted of a grid of 4 by 4 squares either red or yellow and were taken from (Mueller and Piper, 2014). The initial pattern appeared on the middle of the screen for 1s before disappearing. Then, after a 5s delay, two similar patterns appeared on the screen. These patterns differed by 2 squares that swapped colors. When no pattern was on the screen, a black fixation cross was displayed in the middle of the screen. Five training trials were used to familiarize the participant with the task. Participants were asked to respond as quickly as possible while limiting errors. Feedback of the last trial was provided (either correct or incorrect) (**Fig.3A**). The score was computed as the number of correct trials out of a total of 30 trials administered. Mean response time among trials was also computed.

Corsi block task. To evaluate spatial memory performances, participants took part in a Corsi block task in which they had to reconstitute a sequence presented on the screen (Corsi, 1973). Nine blocks were presented on a grey screen. Blocks changed color from blue to yellow for 1s according to a specific sequence (taken from (Kessels et al., 2000)). After sequence presentation, participant had to click on the blocks that changed color in the same order as during the sequence presentation. There were 2 trials for each sequence length (from 2 to 9 blocks). Two training trials were used to familiarize the participant with the task. Participants were asked to

respond as quickly as possible while limiting errors. Feedback of the last trial was provided (either correct or incorrect) (**Fig.3B**). Two scores were computed: a Corsi span corresponding to the longest block sequence correctly repeated and a total score corresponding to the product of the block span and the number of correctly repeated trials.

5.4.3. Cognitive flexibility

To evaluate cognitive flexibility performances, participants took part in a Wisconsin card sorting task (Kessels et al., 2000). In this task, participants had to classify a response card, located at the upper part of the screen, by selecting one of the 4 decks of cards (stimuli cards) displayed in the lower part of the screen. Unlike the response card, the 4 stimuli cards do not change during trials (1 red triangle, 2 green stars, 3 yellow crosses, 4 blue circles). The classification is dependent on a rule (color, form or number) that is unknown to the participants. Participants were only informed whether the classification is correct or incorrect. After 10 consecutive correct responses, the rule changed in the following sequence (color, form, number, color, form, number). Task stopped when participants completed 6 rules or when all 120 cards had been used. Participants were asked to respond as quickly as possible while limiting errors (**Fig.3C**). The number of perseverative errors (i.e. when the participant continues with the same previous response strategy following a rule switch) was computed according to the recommendation of (Miles et al., 2021).

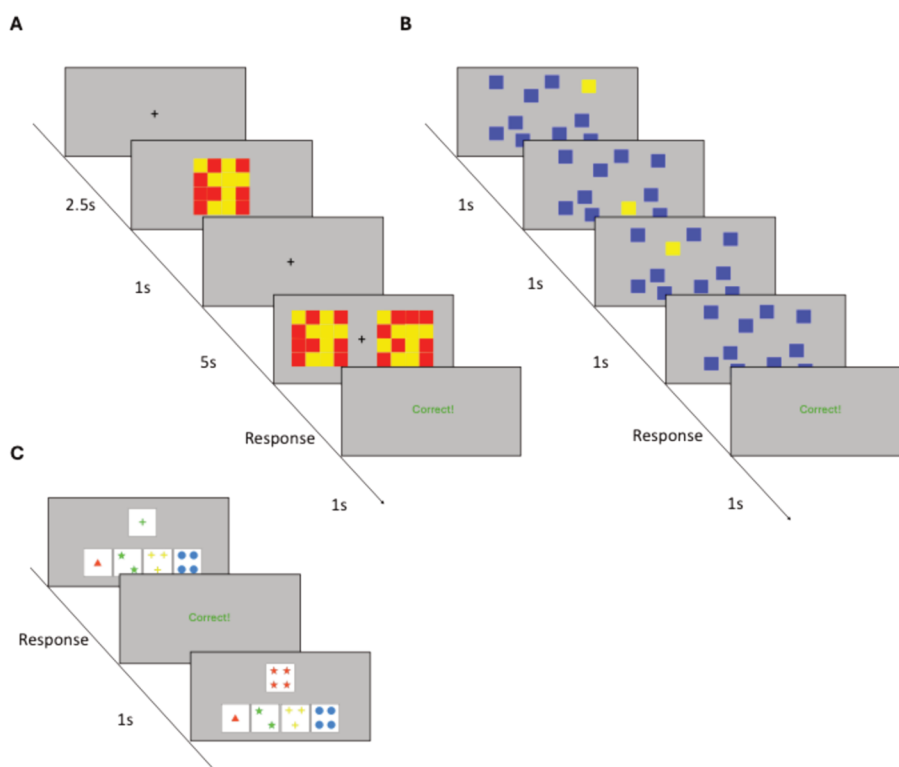


Figure 3. Cognitive tasks designs. **A)** Schematic of the match to sample task. **B)** Schematic of the Corsi block task. Example with a sequence length of 3 blocks. **C)** Schematic of the Wisconsin card sorting task. The card to be sorted is located to the upper part of the screen while the decks of cards are located to the lower part of the screen.

5.5. Food behavior

5.5.1. Eating habits

To assess the eating habits of participants, they responded to an adapted non-quantitative food frequency questionnaire (Willett et al., 1987). For each item, participants were asked to indicate the frequency of consumption: “Every day”, “2-3 times/week”, “1 time/week”, “2-3 times/month”, “About 1 time/month”, “Less often”, “Did not consume”. Potential diets (vegetarian, vegan...) and allergies were collected as well. See **annex 1** for questionnaire details. However, eating habits was not analyzed in the present study

5.5.2. Lunch session in a living lab

To evaluate food behavior with an emphasis on hedonic appreciation, participants took part in a lunch session before and after olfactory training. This session took place in the experimental restaurant of the Institut Lyfe (Ecully, France). This set-up represents a natural setting of food intake, since it is a restaurant in operation (public presence), which includes classic restaurant milestones (reception, service, presentation, etc.). It offers ideal conditions both to measure food behavior in real-life usage situations, while controlling external variables (Vieira et al., 2023) (**Fig.4A&B**). Participants were set up at tables of 2 individuals. Four participants had to be alone at the table during one of the 2 sessions due to scheduling constraints. The meal itself had to meet 2 constraints: to represent a standard case of food intake and be strictly identical before and after the olfactory training. Therefore, we proposed a classic but complete food intake in order to capture the participant's experience to a large extent. It consisted of a cold vegetable soup as starter and designed to be an olfactory subtlety (**Fig.4C**). Then, a vegetable and beef lasagna as main dish, was designed to be richer in both taste and texture (**Fig.4D**). To stay within the classic lunchtime framework, a portion of white bread (**Fig.4E**) was proposed to accompany the main dish. Desert was composed of a vanilla panna cotta for which several toppings were proposed: honey, exotic fruit coulis or nothing (**Fig.4F**). Honey and exotic fruits coulis had similar color to avoid visual disappointment for participants at the same table, who chose different toppings. Honey was intended to represent the relevant choice for participants looking for sweetness and texture as opposed to the exotic fruits' coulis containing richer olfactory component. Tap water was served ad libitum during the lunch. The dishes (except the panna cotta) were frozen and defrosted for lunch session according to a specific technic to ensure the same flavor and visual experience during the two meal sessions before and after olfactory training.

During the session, participants had to answer a questionnaire aiming to assess in depth hedonic appreciation. For the starter and the main dish, they had to rate their hedonic appreciation on the smell, and the taste of the meal on a numeric scale from 1=“I don't like at all” to 9=“I like a lot”. For smell and taste, participants also had to rate their perceived intensity on a scale from 1=“Not intense at all” to 9=“Very intense”. Complementary measures such as hunger, desire to eat, thirst and breakfast time and composition were collected through questionnaires and used as covariables in the statistical analysis to potentially explain variations in the food experience. See **annex 2** for questionnaire details.



Figure 4. Lunch session: set-up and meals. A) and B) Photos of 2 different angles of one of the tables ready for the meal session. C) Top-view of the starter. D) Top-view of the main dish. E) Top-view of the white bread served with the main dish. F) Top-view of the dessert with the different topping choice: exotic fruit coulis in top left, no topping in bottom left and honey in right top and bottom.

5.6. Activity of the Noradrenergic system

5.6.1. General design

In order to evaluate the activity of the noradrenergic system, participants took part in an auditory oddball task while measuring their pupil diameter. It has been proposed that low light exposition reduce the parasympathetic tonic activity inhibiting pupil dilation, promoting in return the dilating action of the noradrenergic activity via stimulation of the sympathetic system (Gilzenrat et al., 2010). Therefore, the set-up took place in a near dark condition (about 4 lux). Pupil size was recorded using the Pupil Core device and software (Kassner et al., 2014), consisting of a headset with a camera recording both eyes with a sampling frequency of 100 Hz. Participants were placed on a chinstrap to limit head movement (**Fig.5**). As the pupil size is dependent on alertness and fatigue (Morad et al., 2000), each visit took place in the same time slot (am or pm) and sleepiness was assessed using the Stanford Sleepiness Scale (SSS) (Hoddes et al., 1973), to control for potential confounding variables.

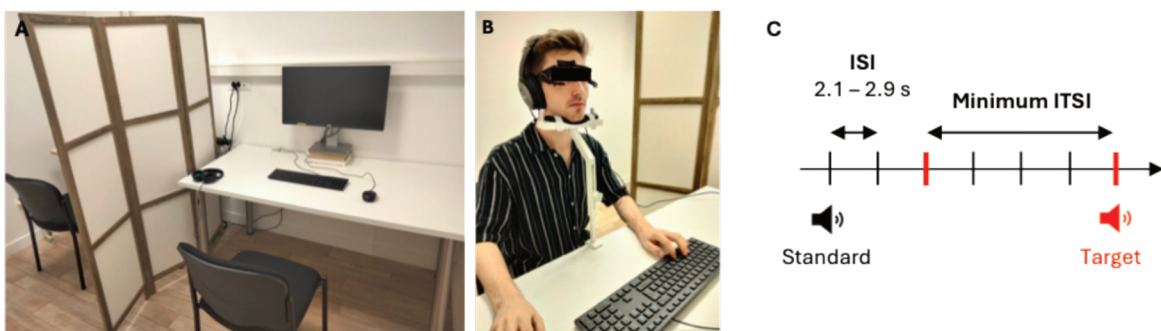


Figure 5. Auditory odd-ball task and pupillometry set-up. A) Set-up used during the auditory odd-ball task. On the right side the participant's seat and on the left side the experimenter's seat hidden behind a folding screen. B) Example of a participant ready for the auditory odd-ball task and equipped with the headset and camera. C) Auditory oddball task design. ISI=Interstimulus interval, ITSI=Inter-target-stimulus interval.

5.6.2. Auditory oddball task

Participants were exposed to a series of two different sounds, a standard and a target, and were asked to respond to the target sound by pressing the “space” bar when they heard it. They were asked to respond as quickly as possible while limiting errors. Sounds were delivered through a headset at 35dB for 60ms (5ms rise/fall). The target sound had a frequency of 500Hz and the standard of 1000 Hz. The inter-stimulus interval was pseudorandom between 2.1 and 2.9s and the interval between two target sounds was set as at least 3 standard sounds in order to allow the pupil to return to the baseline. A total of 220 stimuli were delivered with a ratio of standard/target sounds of 0.8, leading to 176 standard and 44 target stimulations. These parameters were taken from (Duncan et al., 2009) and they were initially chosen to elicit a P3 response shown to reflect the noradrenergic activity (Murphy et al., 2011; Nieuwenhuis et al., 2005). Ten training trials were used to familiarize participants with the task and clearly identify target sound from standard sound. To record a pre-task baseline pupil size, a pre-task fixation period of 30s was set up prior to the beginning of the trials, in which patients had to fix the fixation cross without any sound. During the task, a white cross was centered over a grey background. The total duration of the task was about 12 min.

5.6.3. Pupillometry data processing

To exclude data where the eye-tracking device poorly detected the pupil (e.g. during a saccade or a blink), only data points with a minimum confidence of 80% in pupil detection were exported from the player (see “confidence” in Pupil Player documentation). Blink periods were detected with the blink detector provided by Pupil Player. Filter length was set to 0.20s. Offset confidence threshold was set to 0.20. Onset confidence threshold was manually adapted for each recording so that all and only blinks were detected as such by the algorithm. In order to limit the blink extremity artefacts, 150ms before the beginning and after the end of the blink periods were included in the blink period as well. These identified blink periods were then removed from the data.

Data were then treated using home-made Matlab scripts. A median filter with constraint was set to eliminate non-detected blink or non-blinks artefacts. First, the mean value over a sliding window of 100 measure points (1000ms) was computed. Then, for each point, if the corresponding value deviated from over 20% of the mean, it was replaced by the mean value. To investigate the pupil response during stimulus presentation, a baseline pre-stimulus period was set as 1s before stimulus onset and a response period as 2s after stimulus onset. For each trial (baseline pre-stimulus and response periods), all pupil diameters were subtracted by the mean pupil diameter over the baseline period pre-stimulus, as recommended by (Mathôt et al., 2018). Data were then resampled using linear interpolation, leading to a shared time window containing data points each 10ms over the 3s of each trial. A last step was a visual control by the experimenter who verified all trials and discarded trials containing remaining artefact (transient abrupt signal decrease or increase). Remaining standard or target trials were then averaged for each participant. However, if one of the eyes was poorly captured compared to the other, all further data processing was done on the remaining eye only for all 3 visits of the concerned participant (13 participants). Trials with missed stimulus in the target condition (absence of motor response) were removed. In some cases, excessive blinking, drooping eyelids or general agitation led to too little trials remaining (<15) for a participant, which led to the

participant's exclusion. For each participant, a corrected maximum pupil dilation (in mm) was computed from the difference between the maximum dilation in standard and target conditions. This corrected maximum pupil dilation for standard or target conditions was averaged for each participant and then averaged within groups. Another score corresponding to the area between the curve associated to the pupil response to the target stimulus and the standard stimulus was also computed.

5.7. Data analysis

All statistics were performed using R software (R Core Team, 2021). Data normality and homoscedasticity were assessed by Shapiro-Wilk and Bartlett tests. Alpha value was set to 0.05 for all statistical tests.

The 4 groups (normosmics trained with or without odor renewal & dysosmics trained with or without odor renewal) were compared in terms of demographic characteristics (age, sex), initial scores of olfactory perception (ETOC, Sniffin Sticks), assiduity for training, using two-way ANOVA, Chi-squared, Kruskal or Student t-test. After each ANOVA or Kruskal, post-hoc tests were performed using Student t-tests or Wilcoxon tests in the event of non-normality.

To test the progression of olfactory performances, well-being, quality of life, food appreciation, cognition and pupillary response along time as well as the effect of olfactory training regimen and initial olfactory status (normosmics vs dysosmics), we used type 3 ANOVA on a linear model with repeated measures for time (before, mid-term and after training). Training assiduity (defined as the number of completed training sessions among 40 possible sessions) and cognitive reserve index were set as covariates. Thus, the following model: *dependent variable* ~ *time* * *olfactory training protocol* * *olfactory status* + *assiduity* + *cognitive reserve index* + (*1|participant*) was run on the different dependent variables (see **Table 2**). In addition, for the appreciation of food, the self-rated hunger and desire to eat were added as covariates. For the pupillometry, the Stanford Sleepiness Scale (SSS) was set as a covariate. In the case of non-normality, the dependent variable was center-scaled $(x - \text{mean}(x)) / \text{sd}(x)$ for this analysis. After each ANOVA, post-hoc tests were performed using Student t-tests or Wilcoxon tests in the event of non-normality. Post hoc tests were corrected for multiple comparisons using Bonferroni correction. To correlate cognitive progression with the pupillometry variables evolution, a progression ratio $(\text{score after training} - \text{score before training}) / \text{score before training}$ was computed for each cognitive task score. Correlation were tested using Pearson or Spearman test in case of non-normality.

	Dependent variables		Common independent variables	Common covariates	Specific covariables
Olfactory perception	ETOC localization and identification scores, ETOC total score in %, Sniffin' Sticks identification score				
Well-being	HAD anxiety and depressive scores, Quality of life score				
Food appreciation	Starter, Main dish	Smell and taste appreciations	Time	Cognitive reserve index	+ hunger + desire to eat
Cognition	Match to sample	Nb correct responses, reaction time	Training protocol	Assiduity	
	Corsi	Span, Total score	Olfactory status		
Pupillometry	Wisconsin	Nb of perseverative errors			
	Maximum corrected dilation, Area between standard and target curves, Diameter during pre-task fixation				+ Stanford Sleepiness Scale

Table 2. Variables included in the linear model for each measure.

Results

Among the 83 participants initially included, 1 had to stop training for personal reason problems and 4 developed temporary olfactory loss following post-infectious events. These participants were thus discarded from the analysis which led to a total of 78 remaining participants whose characteristics are reported in **Table 2**.

1. Participants' characteristics

At first, we checked whether participants' characteristics were equivalent between groups (**Table 3 and Supp. Table 2**). Mean age, sex distribution and mean assiduity during olfactory training were not different between groups. As expected, initial ETOC score differed between groups for both localization and identification scores, with dysosmic participants displaying lower localization and identification scores than normosmics within each training protocol. In addition, neither normosmic ETOC scores nor dysosmic scores differed between training protocols. A similar pattern was found for Sniffin' Sticks scores, that differed between olfactory statuses but were similar between training protocols, with dysosmics participants displaying lower Sniffin' Sticks score than normosmics. The ETOC total score allowed to further characterize dysosmic participants and classify them as hyposmic or anosmic. Distribution of anosmic and hyposmic participants was similar between the two dysosmic groups. Olfactory disorder duration was available for only 9 dysosmic participants of each training protocol, due to difficulty to determine onset in olfactory loss related to aging. Mean disorder duration was similar for the two dysosmic groups.

Additional characteristics included taste evaluation through taste strips scores and global cognitive evaluation through MMSE score, that did not differ between the four groups. Cognitive reserve index was similar between training protocols but differed between olfactory status, with dysosmic participants displaying a lower cognitive reserve index than normosmics (pooled dysosmics: 118.6 ± 13.9 , pooled normosmics: 125.1 ± 12.9 , $p=0.02$).

Olfactory training protocol	With odor renewal		Without odor renewal		p-value
	Normosmics	Dysosmics	Normosmics	Dysosmics	
Olfactory status					
N	23	16	23	16	
Age (years)	68.1 ± 5.9	69.1 ± 5.1	68.5 ± 6.3	70.2 ± 8.1	p>0.05
Women	16	10	16	10	0.94
Men	7	6	7	6	
Training assiduity (days)	37 ± 3.4	38.4 ± 1.8	38.7 ± 2	38.3 ± 2	0.20
ETOC localization score	15.6 ± 0.6	11.2 ± 4.6	15.4 ± 0.8	11.9 ± 3.5	dyso vs normo groups: p<0.001***
ETOC identification score	13.4 ± 1.1	6.7 ± 4.1	13.3 ± 1.1	6.8 ± 3.5	dyso vs normo groups: p<0.001***
Sniffin' Sticks identification score	13.5 ± 1.5	9.6 ± 4.5	13.5 ± 1.6	9 ± 4.2	dyso vs normo groups: p<0.001***
Hyposmic (n)		10		11	1
Anosmic (n)		6		5	
Disorder duration (years)		5.9 ± 6.1		6.7 ± 4.4	0.76
Taste strips score	11.5 ± 2.7	11.2 ± 2.6	10.8 ± 2.9	11.9 ± 3	0.60
Hypogeusic (n)	5	4	3	2	p>0.99
Ageusic (n)	0	0	1	0	
MMSE	28.3 ± 1.2	28 ± 1.8	28.9 ± 1.2	27.3 ± 2.5	0.12
Cognitive reserve index	126.5 ± 12.2	121.1 ± 17.1	125.7 ± 13.8	116.3 ± 9.9	dyso vs normo groups: 0.02 *
Smoker (n)	0	0	2	1	

Table 3. Characteristics of the participants in each group. Values are reported as mean ± SD. n= number of individuals.

2. Olfactory perception

To investigate the benefits of olfactory training on olfactory perception, we investigated before and after training, and in the different groups, the evolution of the ETOC localization, identification and total scores and the Sniffin' Sticks identification score. Due to technical issues with the ETOC and Sniffin' Sticks tests for the mid-term visit of 37 participants, this visit was removed from the analysis. Initial analysis included Cognitive Reserve Index (CRI) and assiduity to training as covariables. These two covariables appeared as not statistically significant for all the different parameters of olfactory perception.

Using the combined ETOC score (combined identification + localization scores), analysis revealed a significant effect of time and of status, as well as a significant interaction between

time and olfactory status and a triple interaction close to significance (Type 3 ANOVA, effect of time $\chi^2_{(1)}=6.08$ $p=0.01$; effect of olfactory status $\chi^2_{(1)}=38.43$ $p<10^{-9}$; interaction between time and olfactory status $\chi^2_{(1)}=5.78$, $p<0.02$; triple interaction between time, training protocol and olfactory status $\chi^2_{(1)}=3.27$, $p=0.07$) (**Fig.6A and Supp. Table 4**). ETOC total score tended to increase in the dysosmic group following training with odor renewal (**Fig.6A**), but post-hoc test did not reach significance after Bonferroni correction for multiple comparisons (4 comparisons, $p=0.08$) (**Table 4**). A total of 8 participants (all dysosmics) reached the significant improvement threshold for the combined ETOC score (**Table 5**). A higher proportion of dysosmics displayed significant improvement following training with odor renewal (6/16) compared to both normosmic groups (0/16) (Fisher's Exact tests with Bonferroni correction, $p=0.015$, **Supp. Table 5**). This was not the case for the dysosmic group who followed training without odor renewal (2/16), suggesting that training with odor renewal was more efficient.

When looking into more details in the two different ETOC scores, localization and identification scores appeared to be differently impacted by olfactory training. For the localization score (**Fig.6B and Supp. Table 4**), results showed a significant effect of time ($\chi^2_{(1)}=6.69$, $p<0.01$) and of olfactory status ($\chi^2_{(1)}=38.43$ $p<10^{-9}$), an interaction between training protocol and olfactory status ($\chi^2_{(1)}=4.38$, $p=0.04$) and a triple interaction between time, training protocol and olfactory status ($\chi^2_{(1)}=4.08$, $p=0.04$). ETOC localization score tended to increase only in the dysosmic group following training with odor renewal (**Fig.6B**), but the post-hoc test did not reach significance after Bonferroni correction for multiple comparisons (4 comparisons, $p=0.12$) (**Table 4 and Supp. Table 4**). Six participants reached the threshold for significant improvement on the ETOC localization score. Their distribution differed between groups (Fisher's Exact test, $p=0.04$) (**Table 5**), but group by group comparison revealed no significant differences. For the ETOC identification score, the only significant factor was olfactory status ($\chi^2_{(1)}=87.1640$ $p<2.10^{-16}$), indicating that none of the training protocols induced a change in identification performances (**Fig.6C and Supp. Table 4**). Seven participants (all dysosmics) reached the threshold for significant improvement on the ETOC identification score (**Table 5**). Their distribution differed between groups (Fisher's Exact test, $p=0.04$), but comparisons across groups did not reveal any significant difference (**Supp. Table 4**).

In accordance with the ETOC identification score, analysis of the Sniffin' Sticks identification score revealed only a significant effect of the olfactory status ($\chi^2_{(1)}=26.03$, $p<10^{-8}$), with dysosmics displaying a lower score than normosmics (9.19 ± 0.78 vs 13.3 ± 0.22 , $p<10^{-4}$). Five participants reached the significant improvement threshold and they were homogeneously distributed between the groups (**Table 5 and Supp. Table 4**).

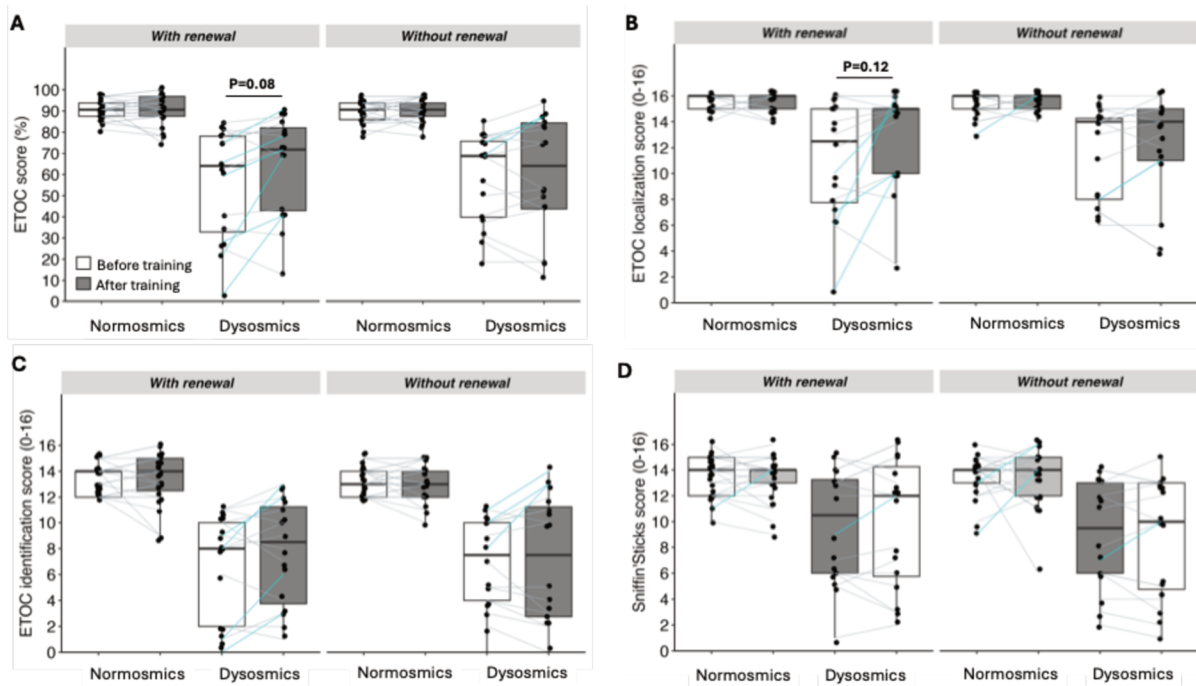


Figure 6. Benefits of olfactory training on olfactory perception. **A)** Total ETOC score evolution before and after olfactory training according to olfactory status (normosmic or dysosmic group) and training regimen (with or without odor renewal). **B)** ETOC localization score evolution before and after olfactory training according to olfactory status and training regimen. **C)** ETOC identification score evolution before and after olfactory training according to olfactory status and training regimen. **D)** Sniffin' Sticks score evolution along olfactory training according to olfactory status and training regimen. On the boxplot representation, the outer box range represents the first and third quartiles, the middle horizontal black line represents the median and dots represent individuals. Vertical lines join data points that are included between the first quartile – 1.5 IQR and third quartile + 1.5 IQR. Blue lines represent evolution that reaches significant improvement for the ETOC total score (A, B, and C) or the Sniffin' Sticks score (D). Only post-hoc tests related to the effect of olfactory training are represented on the graphs.

Training protocol		With odor renewal		Without odor renewal	
		Normosmics	Dysosmics	Normosmics	Dysosmics
ETOC total score (%)	Before vs after training	W=75.5, p>0.99	W=28, p=0.086	W=63, p>0.99	W=51, p>0.99
	ETOC localization score	W=27.5, p>0.99	W=11.5, p=0.124	W=22, p=0.616	W=27.5, p>0.99

Table 4. Olfactory perception post-hoc tests (one-sided pairwise Wilcoxon with Bonferroni correction).

	Training protocol	With odor renewal		Without odor renewal		Fisher's Exact test
	Olfactory status	Normosmic	Dysosmic	Normosmic	Dysosmic	
ETOC total score in %	Significant improvement	0/23	6/16 * vs normo	0/23	2/16	p<0.001***
ETOC localization score	Significant improvement	0/23	4/16	1/23	2/16	p=0.04*
ETOC identification score	Significant improvement	0/23	4/16	0/23	3/16	p<0.01**
Sniffin' Sticks identification score	Significant improvement	1/23	1/16	2/23	1/16	p>0.99

Table 5. Number of participants displaying significant olfactory improvement according to each group.

To identify participants' characteristics that could influence the efficacy of olfactory training, we correlated the progression of the ETOC score with initial ETOC score and training assiduity. Initial ETOC score was negatively correlated with the progression in ETOC score after olfactory training (Spearman test, $S=102636$, $p<0.01$, $\rho=-0.30$) (**Fig.7A**), suggesting that progression was higher in participants displaying lower initial ETOC score i.e. dysosmics. When evaluated only in dysosmics, assiduity displayed a marginal trend toward a positive correlation (Spearman test, $S = 3876.9$, $p=0.108$, $\rho=0.29$) (**Fig.7B**).

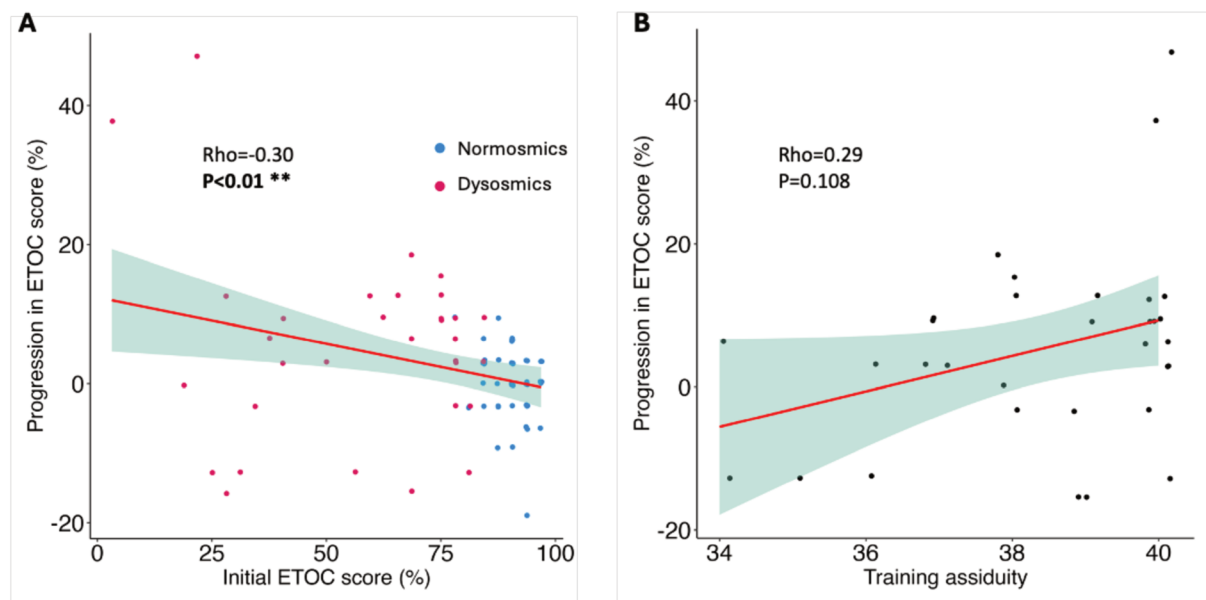


Figure 7. Patients' characteristics influencing olfactory training efficacy. A) Negative correlation between the progression in ETOC score (%) after olfactory training and the initial ETOC score (%) ($\rho=-0.30$, Spearman test). Normosmic participants are represented in blue while dysosmic participants are represented in red. **B)** Correlation between progression in ETOC score (%) after olfactory training and the assiduity along olfactory training in dysosmics ($\rho=0.29$, Spearman test). ** $p<0.01$

3. Well-being and quality of life

We then investigated the potential benefits of olfactory training in terms of well-being (anxiety and depression scores) and quality of life. The anxiety score was similar in all four groups and not modified by any training regimen (**Fig.8A and Supp. Table 5**). For the depression score, the effect of time ($\chi^2_{(2)}=8.31$, $p=0.02$) was significant (**Fig.8B and Supp. Table 5**), indicating a global reduction of the depression score along olfactory training independently from training regimen or olfactory status. CRI acted as a significant covariate on the depression score ($\chi^2_{(1)}=3.37$, $p=0.07$). Results also suggested that dysosmics displayed a higher depressive score than normosmics (effect of olfactory status $\chi^2_{(1)}=3.75$, $p=0.05$, interaction between training regimen and olfactory status $\chi^2_{(1)}=5.03$, $p=0.03$), but this was only true for the groups trained without odor renewal (mean score for groups with odor renewal: dysosmic 4.13 ± 0.57 vs normosmics 3.93 ± 0.45 , $p>0.99$; groups without odor renewal: dysosmics 4.75 ± 0.74 vs normosmics 2.24 ± 0.34 , $p=0.04$).

Regarding quality of life score, results showed a nearly significant effect of olfactory status ($\chi^2_{(1)}=3.01$, $p=0.08$) (**Fig.8C and Supp Table 5**), highlighting that dysosmics had a lower score of quality of life than normosmics (24.6 ± 0.68 vs 27.0 ± 0.36 , $p=0.004$, unpaired Student t-test). However, olfactory training did not show any improvement on the quality of life score. CRI also had a nearly significant effect on the depression score ($\chi^2_{(1)}=3.77$, $p=0.05$).

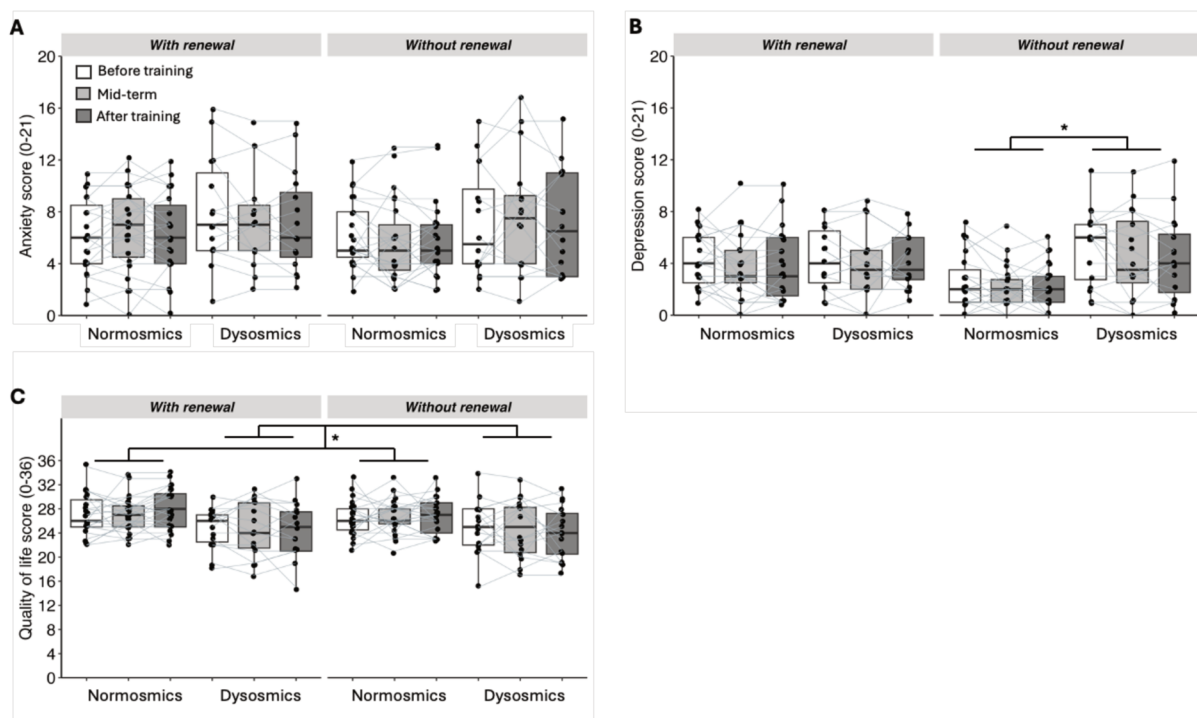


Figure 8. Benefits of olfactory training on well-being and quality of life. A) Anxiety score evolution along olfactory training according to olfactory status and training regimen. B) Depression score evolution along olfactory training according to olfactory status and training regimen. C) Quality of life score evolution along olfactory training according to olfactory status and training regimen. On the boxplot representation, the outer box range represents the first and third quartiles, the middle horizontal black line represents the median and dots represent individuals. Vertical lines join data points that are included between the first quartile – 1.5 IQR and third quartile + 1.5 IQR. * $p<0.05$

4. Food behavior

We then investigated the benefits of olfactory training in term of hedonic appreciation of food during a naturalistic lunch session. One participant who was identified as ageusic at the beginning of the experiment was excluded from the analysis of food behavior. Participants were asked to evaluate their appreciation of the smell and of the taste of the starter and the main dish, before and after training.

The appreciation of the smell of the starter was similar between groups and along olfactory training (**Fig.9A and Supp. Table 6**). None of the covariates (desire to eat, hunger, assiduity to training and cognitive reserve index) had a significant effect. For the appreciation of the taste of the starter (**Fig.9B and Supp. Table 6**), olfactory status had a significant effect ($\chi^2_{(1)}=6.21$, $p=0.01$), suggesting that all dysosmics had lower taste appreciation (normosmics 7.21 ± 0.18 vs dysosmics 6.53 ± 0.31 , $p=0.098$). Time had a significant effect as well ($\chi^2_{(1)}=4.64$, $p=0.03$), highlighting that overall taste appreciation was lower after olfactory training (before 7.24 ± 0.211 vs after 6.62 ± 0.191 , $p=0.004$). Only desire to eat was a covariate with significant effect ($\chi^2_{(1)}=4.26$, $p=0.04$).

Smell appreciation of the main dish showed a nearly significant effect of olfactory status ($\chi^2_{(1)}=3.57$, $p=0.06$) (**Fig.9C and Supp. Table 6**), with pooled dysosmics displaying a significantly reduced appreciation of smell of the main dish compared to pooled normosmics (5.50 ± 0.28 vs 6.48 ± 0.16 , $p=0.004$). Only desire to eat had a significant effect as covariate ($\chi^2_{(1)}=3.42$, $p=0.07$). The appreciation of the taste of the main dish was similar between groups and along training (**Fig.9D and Supp. Table 6**). None of the covariates had a significant effect.

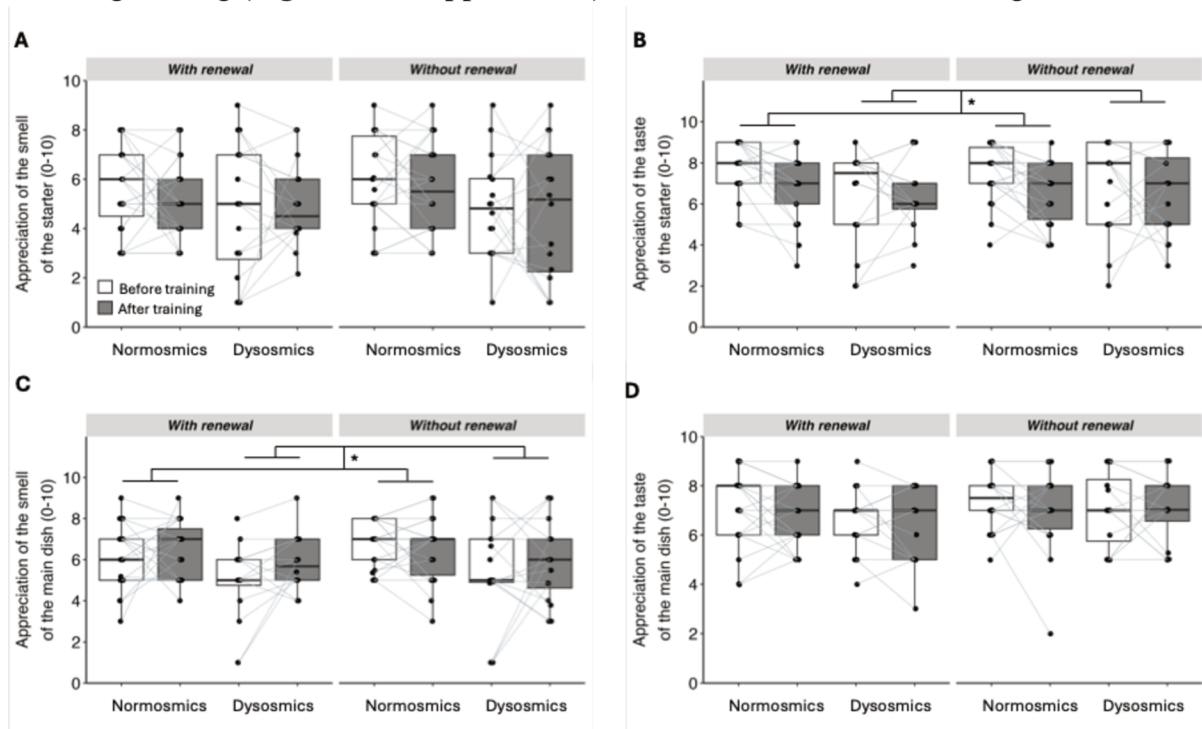


Figure 9. Benefits of olfactory training on food appreciation. **A)** Appreciation of the smell of the starter before and after olfactory training according to olfactory status and training regimen. **B)** Appreciation of the taste of the starter before and after olfactory training according to olfactory status and training regimen. **C)** Appreciation of the smell of the main dish before and after olfactory training according to olfactory status and training regimen. **D)** Appreciation of the taste of the main dish before and after olfactory training according to olfactory status and training regimen. On the boxplot representation, the outer box range represents the first and third quartiles, the

middle horizontal black line represents the median and dots represent individuals. Vertical lines join data points that are included between the first quartile – 1.5 IQR and third quartile + 1.5 IQR. * p<0.05.

5. Cognitive performances

To investigate the benefits of olfactory training on cognition, we evaluated visuo-spatial memory and cognitive flexibility performances according to olfactory training protocols and olfactory status.

5.1. Visuo-spatial memory

For the Match to sample task, the number of correct responses (**Fig.10A**) and the reaction times (**Fig.10B**) were similar between groups and time, indicating no evolution after olfactory training in any of the groups (**Supp. Table 7**). Only the cognitive reserve index had a significant effect as a covariate (for correct responses $\chi^2_{(1)}=4.79$, p=0.03; for response time $\chi^2_{(1)}=5.36$, p=0.02); assiduity had not.

Similar results were obtained with the Corsi block task: the Corsi span (**Fig.10C**) and the total Corsi score (**Fig.10D**) were similar between groups and time, indicating no evolution after olfactory training in any of the groups (**Supp. Table 7**). Only the cognitive reserve index had a significant effect as a covariate (for Corsi span $\chi^2_{(1)}=14.02$, p<0.001; for Corsi total score $\chi^2_{(1)}=11.92$, p<0.001); assiduity had not.

5.2. Cognitive flexibility

Regarding cognitive flexibility (**Fig.10E**), time had a significant effect on the number of perseverative errors in the Wisconsin card sorting task ($\chi^2_{(2)}=8.19$, p=0.02, **Supp. Table 7**), indicating that participant's cognitive flexibility improved along training independently from training protocol and olfactory status (before 14.6±1.14, mid-term 12.7±1.27, after 9.85±1.20, before vs after p<0.001). Both covariates (cognitive reserve index and assiduity) also had a significant effect ($\chi^2_{(1)}=7.40$, p=0.007; $\chi^2_{(1)}=7.94$, p=0.005).

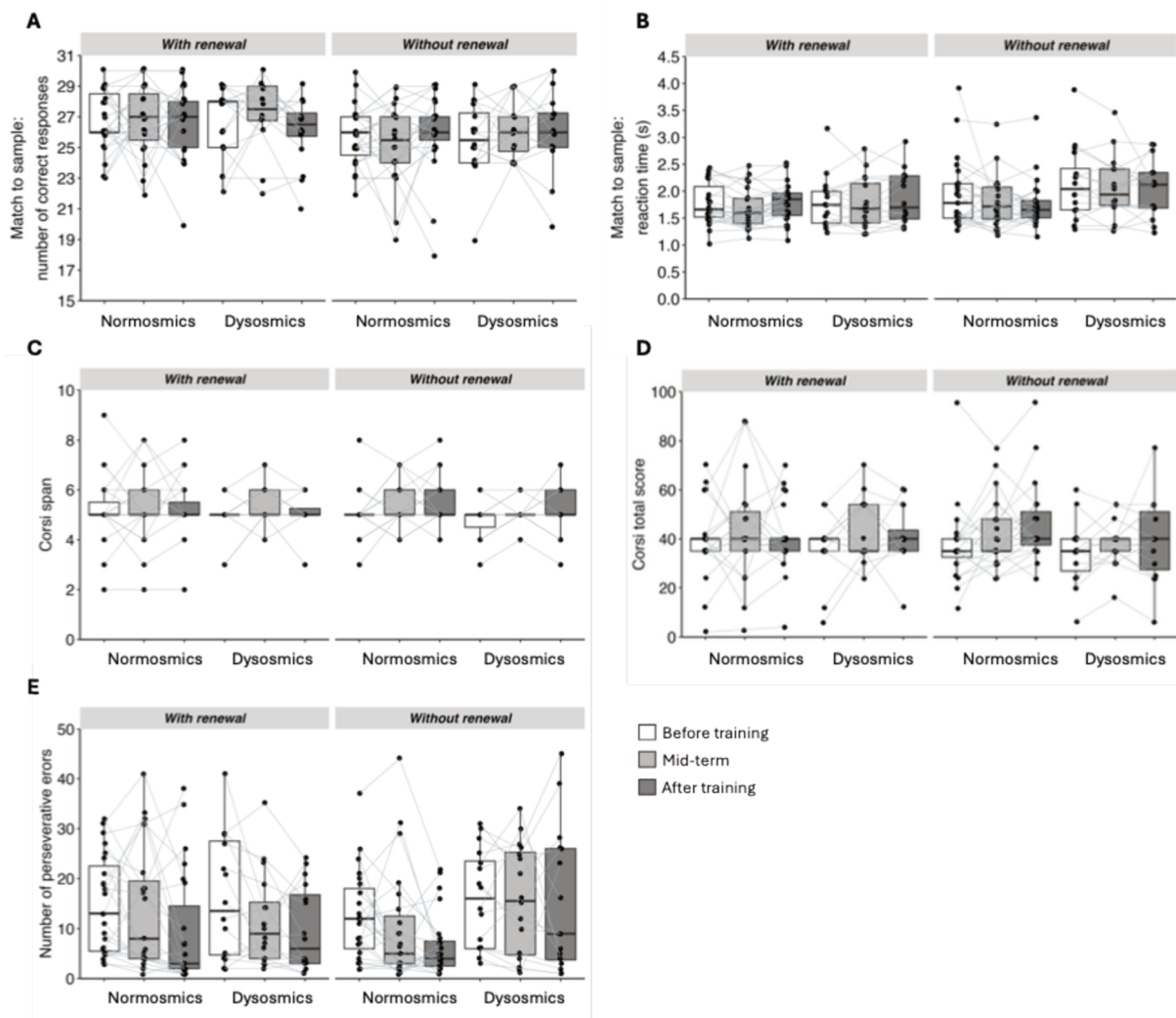


Figure 10. No impact of olfactory training on cognitive performances. **A)** Number of correct responses on the Match to sample task along olfactory training according to olfactory status and training regimen. **B)** Reaction time on the Match to sample task along olfactory training according to olfactory status and training regimen. **C)** Corsi span evolution along olfactory training according to olfactory status and training regimen. **D)** Corsi total score evolution along olfactory training according to olfactory status and training regimen. **E)** Number of perseverative errors in the Wisconsin card sorting task along olfactory training according to olfactory status and training regimen. On the boxplot representation, the outer box range represents the first and third quartiles, the middle horizontal black line represents the median and dots represent individuals. Vertical lines join data points that are included between the first quartile – 1.5 IQR and third quartile + 1.5 IQR.

6. Activity of the noradrenergic system

To investigate the implication of the noradrenergic system in the benefits of olfactory training with renewal, we studied the evolution of the activity of this neuromodulatory system through the measurement of the pupil dilation response during an auditory-oddball task. Among the 78 participants, 5 had non-exploitable recordings and 7 had too little trials remaining after data pre-treatment (<15), leading to 60 participants for this analysis (normosmics with odor renewal: 17, dysosmics with odor renewal: 12, normosmics without odor renewal: 18, and dysosmics without odor renewal: 13).

6.1. Noradrenergic system activity along olfactory training

At first, we evaluated potential changes in the baseline noradrenergic activity after olfactory training, by measuring the mean pupil diameter over 30s before the task. None of the covariates (cognitive reserve index, assiduity to training and Stanford Sleepiness Scale score) had a significant effect. The mean pupil diameter was similar across groups and along training (**Fig.11A and Supp. Table 8**).

Then, we evaluated the recruitment of the noradrenergic system in an attentional task, the auditory oddball task. We first verified whether the target stimulus condition would indeed trigger higher dilation compared to the standard stimulus, as reported in the literature (Gilzenrat et al., 2010; Murphy et al., 2014, 2011). At the initial visit before training, the mean of maximum pupil dilation in target condition was higher compared to the standard condition across all participants (target condition: $0.22 \pm 0.09\text{mm}$, standard condition: $0.04 \pm 0.02\text{mm}$; Wilcoxon test, $W=0$, $p<0.001$) (**Fig.11B&C**). Then, we tested the effect of time, olfactory status and training regimen on the maximum corrected pupil dilation response (difference between the maximum dilation in target and standard condition for each participant), using cognitive reserve index, assiduity to training and Stanford Sleepiness Scale score as covariates. None of the covariates had a significant effect. The pupil dilation response to the target stimulus remained stable between groups and along training (**Fig.11D and Supp. Table 8**). Removing 1 outlier participant by filtering for data points above group mean + 3SD or below group mean - 3SD, only minorly modified the results of the analysis. Indeed, the triple interaction between time, olfactory status and training protocol became significant ($\chi^2_{(1)}=3185$, $p=0.04$), but post-hoc tests did not reveal any difference between before and after training for any of the groups. Analyzing the area between the curves of mean pupil response for the target and standard conditions also did not reveal any effect of olfactory training in any of the groups (**Fig.11E and Supp. Table 8**).

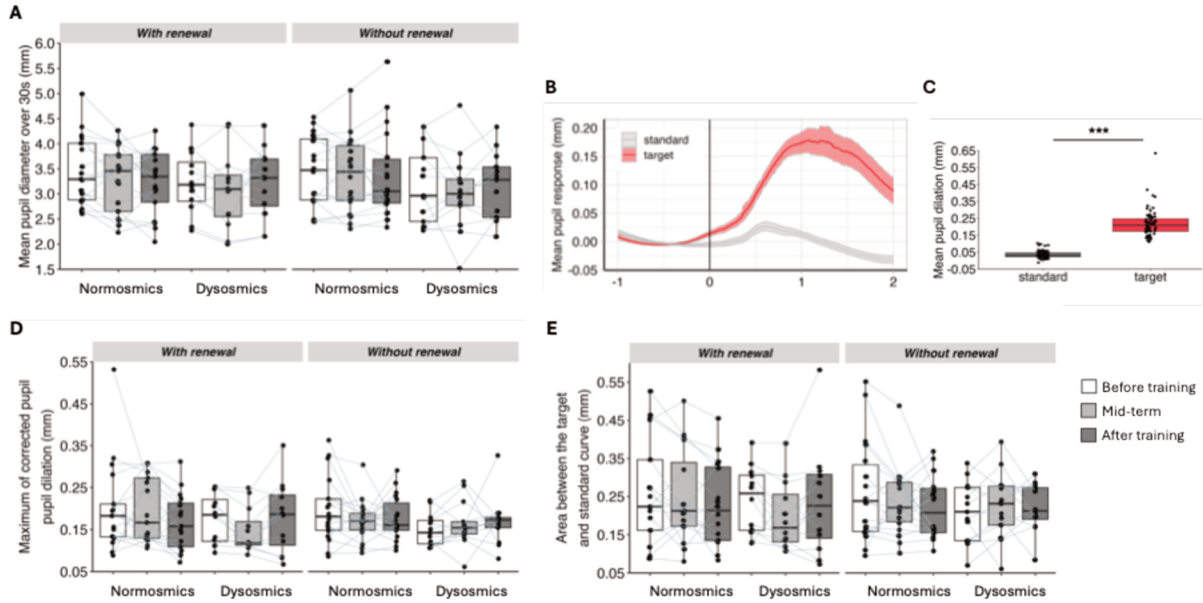


Figure 11. No impact of olfactory training on the activity of the noradrenergic system. **A)** Mean baseline pupil diameter (over the 30s before the beginning of the auditory-oddball task) along olfactory training according to olfactory status and training regimen. **B)** Mean pupil diameter averaged for all trials across all participants at their initial visit for both target (red) and standard (grey) conditions. Colored areas represent the confidence interval (95%). The vertical black line at 0s represents the stimulus onset (target or standard). **C)** Mean of maximum pupil dilation in response to the standard and target stimuli (results are presented as mean±sem, Wilcoxon test, *** $p < 0.001$). **D)** Evolution of maximum of corrected pupil dilation along olfactory training according to olfactory status and training regimen. **E)** Area between the target and standard curves along olfactory training according to olfactory status and training regimen. On the boxplot representations, the outer box range represents the first and third quartiles, the middle horizontal black line represents the median and dots represent individuals. Vertical lines join data points that are included between the first quartile – 1.5 IQR and third quartile + 1.5 IQR.

6.2. Relationship between the activity of the noradrenergic and cognition

To link cognitive performances with the noradrenergic activity after olfactory training, we tested the correlation between the pupillometry data and the cognitive performances measured in the different tests after olfactory training (**Table 6**). None of these correlations appeared significant. Correlating evolution of cognitive performances along olfactory training with evolution of the pupillary response did not show any significant correlation either (data not shown).

		Pupillometry variables after olfactory training		
		Corrected max pupil dilation	Area between target and standard curves	Mean pupil diameter (pre-task)
Visuo-spatial memory	Match to sample: nb of correct responses	S=30029, r=0.12, p=0.36	S=31562, r=0.08, p=0.56	S=38951, r=-0.14, p=0.30
	Match to sample: reaction time	S=34596, r=-0.01, p=0.93	S=37910, r=-0.11, p=0.42	S=26072, r=0.24, p=0.07
	Corsi total score	S=31230, r=0.04, p=0.77	S=26104, r=0.20, p=0.14	S=32863, r=-0.01, p=0.94
	Corsi span	S=31577, r=0.03, p=0.83	S=27725, r=0.15, p=0.27	S=34270, r=-0.05, p=0.69
Cognitive flexibility	Nb of perseverative errors	S=35951, r=-0.05, p=0.70	S=33157, r=0.03, p=0.82	S=36879, r=-0.08, p=0.56

Table 6. Correlation between cognitive performances and the pupillometry variables after olfactory training. Sample size of 60 participants

Discussion

To investigate the potential benefits of salience and renewal of olfactory stimuli during olfactory training, aged participants with or without olfactory deficits took part in an olfactory training with or without odor renewal. Additionally, we aimed to provide information toward benefits of olfactory training in the specific case of presbyosmia (age-related olfactory loss). We also evaluated the potential broader benefits of such olfactory training on quality of life and cognition, and the underlying mechanisms, hypothesizing the involvement of the noradrenergic system.

A valuable olfactory training protocol

The olfactory training protocol we developed, presents some advantages and improvements compared to previously tested strategies. Adherence along olfactory training was excellent with no drop-out due to protocol fatigue especially when compared to other olfactory training studies in various dysosmic populations, where adherence ranged from 55% to 88% (Fornazieri et al., 2020; Haas et al., 2024; Lamira et al., 2019; Lechien et al., 2020; Moussy et al., 2024). The overall mean assiduity of 38 out of 40 training sessions was also very satisfactory, whereas most of the previous studies were not able to keep track and control for assiduity. This high compliance is in line with previous report of olfactory training in aged participants (Oleszkiewicz et al., 2021). In our group of aged participants, people were nearly all retired (except 9/83 participants still in professional activity) and therefore more available to undergo the training and attend all the evaluation visits of the study. In addition, the designed training application was convenient and easy-to-use for participants (notably thanks to its scratch and sniff olfactory cards and its connected training application) and may have composed a relatively ludic activity, thus favoring assiduity. The training design also allowed to limit protocol fatigue thanks to the 2 weeks monthly break. Last, the opportunity to visualize weekly progression may have helped to maintain motivation along the four months of training, especially for dysosmic participants.

Benefits of olfactory training on olfactory perception in aged participants

To assess benefits on olfactory perception, participants were evaluated using the ETOC test and the Sniffin' Sticks identification test. Our analysis failed to reach statistical significance on some of these parameters, but we think that we provide converging lines of evidence toward a benefit of olfactory training with odor renewal in aged dysosmic participants and additional results coherent with the literature.

First, in accordance with a previous study (Oleszkiewicz et al., 2021), we observed no improvement of olfactory perception in normosmics, that could be attributed to a ceiling effect with olfactory performances already close to maximum at the beginning of the training in this group. Second, the ETOC and the Sniffins' Sticks evaluation of olfactory identification performances converged on demonstrating that olfactory training with or without odor renewal did not significantly improve identification performances of any type of participants (normosmics or dysosmics). This is in line with previous studies reporting benefits of olfactory training on threshold/detection and discrimination but not on identification performances in healthy older adults (Oleszkiewicz et al., 2022, 2021; Wegener et al., 2018).

Last, we report an improvement in detection/localization performances selectively in the group of dysosmic participants submitted to training with odor renewal. Such improvement was also revealed when considering the total ETOC score combining detection/localization and identification performances. Further reinforcing this conclusion, significant progression on the ETOC score was observed in 6 dysosmic participants out of 16 in the group trained with odor renewal, while it was only observed in 2 out of 16 in the control group (dysosmics trained without odor renewal), leading to a recovery rate of 37.5% and 12.5% respectively. In the initial olfactory training protocol with patients of various etiologies, the significant recovery rate was about 26% (Hummel et al., 2009). In patients with age-related olfactory loss specifically, this rate was estimated at a lower range of 6-22% (Mahmut et al., 2020; Oleszkiewicz et al., 2022, 2018). Spontaneous recovery on the other hand, was estimated to about 6% in post infectious disorders (Hummel et al., 2009) and increases to 32-46% within a year (Cavazzana et al., 2018; Hendriks, 1988; Reden et al., 2006). This spontaneous recovery rate in post-infectious olfactory disorders was also shown to be negatively correlated with age (Reden et al., 2006). Over approximately 14 months, 47% of patients under 40 years of age showed a recovery of their sense of smell, compared to only 7% of those over 69 (Reden et al., 2006), suggesting that the plasticity mechanisms behind spontaneous olfactory recovery may be limited in aged participants. When looking specifically at aged patients with idiopathic loss, spontaneous recovery seems even more unlikely, since no improvement was shown after 4 years of follow-up (Haehner et al., 2007). Thus, the 37.5% recovery rate we observed in aged dysosmics with odor renewal supports the relative efficiency of this training strategy. Altogether, these results confirmed that olfactory training can be efficient but not for all patients. In our study, we extend this idea by showing that olfactory training is efficient in dysosmia linked to aging (i.e. presbyosmia), but only if performed with odor renewal. Further identification of the characteristics of aged patients susceptible to improve their sense of smell through olfactory training is required and should contribute to further improvement of the proposed therapeutic strategies.

Assiduity along training did not appear as having a significant effect in any statistical analysis in our study, potentially due to its high values with too low variance to convey enough information. Likewise, the correlation between assiduity and olfactory progression of dysosmic participants on the ETOC score was not significant. Initial olfactory score was negatively correlated to progression along olfactory training, an observation in accordance with several studies on various etiologies of dysosmia (Altundag et al., 2015; Damm et al., 2014; Konstantinidis et al., 2013). In some etiologies, especially post-infectious, this relation might account for the spontaneous recovery dynamic, which seems unlikely in our case since dysosmic participants were all selected as suffering from age-related dysosmia, an etiology that is little concerned by spontaneous recovery (Haehner et al., 2007). Rather, it seems that there is simply more room for improvement in these participants, due to the fact that olfactory test has a sensitivity range for olfactory loss. Overall, these data suggest that olfactory training has a weak effect in aged participants with olfactory loss, especially in terms of detection/localization, and that odor renewal favors these benefits. However, benefits seem to concern only some of the dysosmic participants.

Olfactory training did not improve cognitive performances

It has been suggested that olfactory training improves cognition at later age (Loughnane et al., 2024). More specifically, Wegener et al., 2018 showed that after olfactory training, healthy aged participants improved their verbal fluency, subjective well-being and reduces their perceived cognitive age. Similar benefits were reported in aged dysosmics on verbal fluency (Oleszkiewicz et al., 2022) and cognition in healthy and dysosmic aged adults evaluated by the Montreal Cognitive Assessment questionnaire (Oleszkiewicz et al., 2022, 2021). Brief exposure to familiar and pleasant odorants improves episodic memory in Alzheimer's patients and their ability to project themselves into the future, as well as retrieval of self-related knowledge (Glachet et al., 2018; Glachet and El Haj, 2022; Glachet and Haj, 2020). Furthermore, in patients with dementia, a short and intensive olfactory training improved depressive symptoms, attention, memory and language functions, but not global cognition, frontal executive or visuospatial functions (Cha et al., 2022). However, in participants with mild cognitive impairments, olfactory training increased frontal lobe activation but did not modify cognitive function as assessed by a combination of neuropsychological tests (Chen et al., 2022). Altogether, these results underly the need for further characterization before concluding that olfactory training has broad cognitive benefits. To do so, we investigated here visuo-spatial memory and cognitive flexibility using standard tests such as the Match to sample, Corsi and Wisconsin card sorting tasks. Our data showed no cognitive benefits of olfactory training whatever the group, indicating no advantage of olfactory training with odor renewal for the visuo-spatial memory tests. However, an overall progression in cognitive flexibility was observed for all groups. This is probably a practice effect on the Wisconsin card sorting task, due to the three repetitions of the tasks, even at 2 months apart.

One explanation for the lack of cognitive benefits might be due to a sampling bias as recruitment of aged volunteers automatically filters in those who already have a "successful aging" as reported by Martinson et al., 2010. Volunteers usually have characteristics that differ from the whole eligible population for the study (e.g. in age, education, level of activity or income). In our study, participants were still engaged in diverse activities and interested in research enough to be willing to participate. This activity is reflected by the high cognitive reserve index in our sample (average index of 123 for pooled dysosmics and normosmics vs about 100 in samples of healthy aged participants participating to the validation of the CRI questionnaire (e.g. Çebi and Kulce, 2022; Nucci et al., 2012). The higher cognitive reserve index we reported in normosmics compared to dysosmics (126 vs 119) is consistent with a previously reported positive association between olfactory performances and cognitive reserve (Masala et al., 2022). The aforementioned study concluded that as cognitive reserve is associated with higher cognitive performances such as verbal abilities and semantic memory, it should facilitate cognitive measure of olfaction such as odor identification. Higher cognitive reserve could also contribute to the maintenance of attentional capacities (Gu et al., 2018; Lavrencic et al., 2018), that will improve all aspects of olfactory perception (detection and identification). Additionally, we cannot exclude the possibility that the observed difference in cognitive reserve index between normosmics and dysosmics could result from a sampling bias. Indeed, most dysosmic patients were seeking for potential olfactory benefits, whereas normosmic participants who were willing to engage in the protocol, probably did it mostly by curiosity and interest which suggest that they would be a subpopulation with higher cognitive

reserve. Nevertheless, the lack of cognitive benefits could be explained by the absence of a margin for progression, which in our case is all the truer in the normosmic group. It is worth noting that the cognitive reserve index (set as covariate) had always a significant effect on cognitive performances. This observation is in line with previous studies reporting that the cognitive reserve is positively associated with cognitive integrity and better performances on various tasks (e.g. Kang et al., 2018; Lavrencic et al., 2018; Soldan et al., 2017), supporting the implication of the cognitive reserve in maintaining cognition at advanced age (Stern, 2012). Technical characteristics of the olfactory training might also explain the absence of cognitive benefits in the current study. The current design of olfactory training aimed to resemble as closely as possible the olfactory enrichment in Terrier et al., 2024, who reported cognitive benefits of long-term olfactory enrichment in aged mice. However, olfactory enrichment in mice and olfactory training in humans may not share similar saliency and renewal characteristics. Since the lab mice live in such a strict and depleted environment, olfactory enrichment sessions (exposure to odors) may carry extra saliency and novelty. In opposition to training in humans where daily training sessions might be drowned in an already rich olfactory environment. In certain elderly populations, we could argue that there is a global stimulation depletion, but this was probably not the case in our sample as participants lived at home and reported numerous outside activities susceptible to expose them to a relative variety of odors (versus for example people in a retirement home). The duration of the training could be another explanation to the absence of efficiency in this study. Indeed, while Terrier et al., 2024 used a long-term enrichment that lasted at least half of the life of the animals, for obvious logistical reasons, it was not possible to develop a protocol of equivalent length in humans. A 4 month-long intervention might be insufficient to trigger enough brain stimulation leading to consistent cognitive benefits.

Overall, while our data support the idea of olfactory training with renewal to improve olfactory performance, such a protocol does not necessarily have an effect on cognition in healthy, dysosmic older adults.

Involvement of the noradrenergic system in the benefits of olfactory training

The noradrenergic theory of the cognitive reserve proposes that the neuromodulator noradrenaline plays a key role in the implementation of various life experiences into brain networks to allow the preservation of better cognitive performances despite aging. Converging evidence support this hypothesis such as 1) the positive association of the anatomical integrity of the Locus Coeruleus and the preserved cognitive function in healthy aged humans (e.g. Clewett et al., 2016; Dahl et al., 2019; Langley et al., 2020; Plini et al., 2021; Wilson et al., 2013), 2) the wide release of noradrenaline throughout the brain and its capacity to modulate many sensory processing and cognitive functions, such as attention, flexibility and memory (Borodovitsyna et al., 2017; Breton-Provencher et al., 2021; Poe et al., 2020; Sara, 2009; Sara and Bouret, 2012), and 3) the sensitivity of the Locus Coeruleus to novel and salient sensory stimuli (Berridge and Waterhouse, 2003). To investigate the involvement of the noradrenergic system in the benefits of olfactory training, we used pupillometry as a proxy of the noradrenergic activity during an auditory-oddball task. We report no significant modifications of any of the pupillometry measures aiming to index the tonic or phasic activity of the noradrenergic system (at rest pupil diameter before task and task-evoked pupil response

respectively) after olfactory training. On one hand, contrary to the observed improvements in olfactory performances, these results argue against the contribution of the noradrenergic system in improvement in olfactory performances. Several mechanisms have been suggested to underly olfactory benefits of olfactory training. At the peripheral level, an improved peripheral detection of odorants was highlighted in post-infectious and patients with idiopathic loss (Hummel et al., 2018). In patients with laryngectomy and to a lesser extent in normosmics, olfactory training was shown to increased olfactory bulb volume (Gürbüz et al., 2022; Negoias et al., 2017). In the post-infectious etiology, structural changes were reported such as an increased in gray matter volume (hippocampus, thalamus and cerebellum) and cortical thickness (right inferior frontal gyrus, bilateral fusiform gyrus and right entorhinal cortex) (Al Aïn et al., 2019; Gellrich et al., 2018). In the context of idiopathic olfactory loss, increases in gray matter volume have been reported in the precentral gyrus, paracentral lobule, medial orbito-frontal cortex, gyrus rectus, as well as in the cerebellum and the thalamus (Han et al., 2021), suggesting some shared mechanisms underlying olfactory training in different etiologies. At the network level, remodeling of functional connectivity has been shown for central brain regions in post-infectious and post-traumatic dysosmic patients (Jiramongkolchai et al., 2021; Kollndorfer et al., 2015, 2014). The studies by Kollndorfer et al., revealed increased functional connections in the three olfactory, integrative and somato-sensory networks (Kollndorfer et al., 2015, 2014). In Jiramongkolchai et al., 2021, post-infectious dysosmic patients displayed an increased connectivity within the visual cortex that was decreased after olfactory training, to the benefit of increased connections toward regions involved in olfaction (e.g. left parietal occipital junction). In post-traumatic patients, improvement of identification performances was associated to an increased activity in regions involved in semantic functions (Pellegrino et al., 2019) or an increased auto-inhibitory connectivity of orbitofrontal cortex and a decrease of its connectivity with cingular cortex (Hosseini et al., 2020). More specifically, in age-related dysosmic patients, an olfactory enrichment at night led to an increased mean diffusivity of white matter in the uncinate fasciculus (Woo et al., 2023). Overall, mechanisms underlying olfactory recovery in presbyosmia remain to be further explored both at the cellular level and network levels. On the other hand, the observation of the stability of the activity of the noradrenergic system is parallel to the absence of changes in cognitive performances after olfactory training. It does not allow us to confirm that odor renewal stimulates the noradrenergic system and thereby improves cognition. For the same reasons as stated above (already high cognitive reserve and thus probable good integrity of the noradrenergic system, insufficient stimulation versus other daily stimulations), the weight of the olfactory training may have been insufficient in the participants' daily lives to trigger an efficient recruitment of the noradrenergic system. Additionally, pupillometry might be too indirect a measure to efficiently track the potential evolution of the noradrenergic system activity. Other recently developed methods could be considered to monitor neuronal activity within the Locus Coeruleus or its integrity, such as adapted MRI and fMRI (Ludwig et al., 2024; Plini et al., 2023). The animal model where direct electrophysiological recordings of the neuronal activity within the Locus Coeruleus can be performed, could also be an alternative.

The influence of olfactory loss on well-being and quality of life and the benefits of olfactory training

Odor exposure can reduce stress and anxiety (Ballanger et al., 2019; Jouslain et al., 2014; Lehrner et al., 2005, 2000; Perry et al., 2012), and olfactory training has been shown to reduce depressive symptoms specifically in depressed patients (Pabel et al., 2020). In the present study, we assessed well-being and quality of life through questionnaires evaluating anxiety, depression and olfaction-oriented quality of life. Dysosmic participants did not appear more anxious than normosmics, which is surprising since anxiety symptoms are commonly reported by dysosmics and increase along disorder severity (Croy et al., 2014; Philpott and Boak, 2014; Simopoulos et al., 2012). The absence of apparent anxiety in the current dysosmic group might be due to the particular dynamic of presbyosmia. As the installation of smell disorders is slow and progressive with aging, this might induce an overall low awareness of their olfactory disorders by people. The current dysosmic group might have not reached a point where their olfactory disorders are perceivable and a source of anxiety. In addition, anxiety along olfactory loss might originate (at least for the most part) from events in the extra-familial social context, that could be of reduced importance and be less anxiogenic for aged populations. The fact that olfactory training did not induce any changes in anxiety level in any of the groups, is probably also related to this overall low level of measured anxiety in our study.

Regarding depression, dysosmics displayed overall higher depressive symptoms than normosmics, in accordance with several previous studies (Croy et al., 2012; Deems et al., 1991; Kohli et al., 2016; Smeets et al., 2009; Temmel et al., 2002; Tennen et al., 1991). Along olfactory training, depressive symptoms tend to decrease whatever the olfactory status or training protocol, in line with previous work on olfactory training with healthy aged participants (Wegener et al., 2018) and patients with dementia (Cha et al., 2022). This improvement in depressive symptoms happening also in normosmics might be explained by the simple involvement of participants in a regular activity, while such activity might be lacking or be reduced in the elderly population (Bone et al., 2022; Ren et al., 2024).

Last, in accordance with the existing literature (Croy et al., 2014; Seo et al., 2009), we report an alteration of quality of life in aged dysosmic participants. However, quality of life did not improve along olfactory training (neither with nor without odor renewal), suggesting that the little improvement in olfactory performances that we observed might be insufficient to subsequently improve quality of life in such an olfactory oriented questionnaire. This negative result might also be specific from the elderly population, as another study aiming at training post-COVID 19 dysosmic participants reported benefits on the quality of life using the same questionnaire adapted to post-infectious etiology (Moussy et al., 2024).

The influence of olfactory loss on food appreciation

Olfactory deficits notably impact physical health through their consequences on food behavior (Aiello et al., 2019; Boesveldt and de Graaf, 2017; Manesse et al., 2017; Morley, 1997): decreased hedonic appreciation of food leading to either reduced food intake and weight loss or coping strategies with increased sugar and fat intakes responsible for weight gain. To better characterize benefits of olfactory training in terms of food behavior, especially hedonic appreciation of food, participants rated meal characteristics during a “naturalistic” lunch session. Dysosmics showed lower appreciation of the taste of the starter as well as the smell of

the main dish, which is in line with dysosmic patients reporting lower food appreciation compared to before the onset of their disorders (Ferris et al., 1985; Keller and Malaspina, 2013). As the starter was designed to be subtle in olfactory perception, it may have lacked overall taste for dysosmics compared to normosmics. On the contrary, the main dish was designed to be richer in flavor which may have been sufficient to be appreciated by both dysosmics and normosmics in terms of taste, but not of smell. Participants reported an overall lower appreciation of the taste of the starter after olfactory training, whatever their group, while no changes were reported regarding the other evaluations of the meal (starter smell, main dish smell and taste). This unexpected result might be related to the identity of the starter (cauliflower soup), that is a relatively specific dish (with a lower percentage of people liking it), compared to the main dish (lasagna) that constitute a relatively common and appreciated dish.

Conclusion

Taken as a whole, the present findings provide new elements of information toward multi-domain benefits of olfactory training in aged participants with or without olfactory loss. To further improve the olfactory benefits of olfactory training, we recommend the use of stimulation renewal in this specific dysosmic population. However, broader benefits of such olfactory training on cognition could not be demonstrated and will require further exploration, as well as the potential ability of olfactory training to recruit the noradrenergic system.

References

- Aiello, M., Parma, V., De Carlo, S., Hummel, T., Rumiati, R.I., 2019. Cognitive, Olfactory, and Affective Determinants of Body Weight in Aging Individuals. *Archives of Clinical Neuropsychology* 34, 637–647. <https://doi.org/10.1093/arclin/acy072>
- Al Aïn, S., Poupon, D., Hétu, S., Mercier, N., Steffener, J., Frasnelli, J., 2019. Smell training improves olfactory function and alters brain structure. *NeuroImage* 189, 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.008>
- Altundag, A., Cayonu, M., Kayabasoglu, G., Salihoglu, M., Tekeli, H., Saglam, O., Hummel, T., 2015. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 125, 1763–1766. <https://doi.org/10.1002/lary.25245>
- Ballanger, B., Bath, K.G., Mandairon, N., 2019. Odorants: a tool to provide nonpharmacological intervention to reduce anxiety during normal and pathological aging. *Neurobiol Aging* 82, 18–29. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.06.007>
- Berridge, C.W., Waterhouse, B.D., 2003. The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Research Reviews* 42, 33–84. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(03\)00143-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00143-7)
- Boesveldt, S., de Graaf, K., 2017. The Differential Role of Smell and Taste For Eating Behavior. *Perception* 46, 307–319. <https://doi.org/10.1177/0301006616685576>
- Bone, J.K., Bu, F., Fluharty, M.E., Paul, E., Sonke, J.K., Fancourt, D., 2022. Engagement in leisure activities and depression in older adults in the United States: Longitudinal evidence from the Health and Retirement Study. *Soc Sci Med* 294, 114703. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2022.114703>
- Borodovitsyna, O., Flamini, M., Chandler, D., 2017. Noradrenergic Modulation of Cognition in Health and Disease. *Neural Plast.* 2017, 6031478. <https://doi.org/10.1155/2017/6031478>
- Bousquet, C., Bouchoucha, K., Bensafi, M., Ferdenzi, C., 2023. Phantom smells: a prevalent COVID-19 symptom that progressively sets in. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 280, 1219–1229. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07649-4>
- Brämerson, A., Johansson, L., Ek, L., Nordin, S., Bende, M., 2004. Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde Population-Based Study. *The Laryngoscope* 114, 733–737. <https://doi.org/10.1097/00005537-200404000-00026>
- Breton-Provencher, V., Drummond, G.T., Sur, M., 2021. Locus Coeruleus Norepinephrine in Learned Behavior: Anatomical Modularity and Spatiotemporal Integration in Targets. *Front. Neural Circuits* 15, 638007. <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.638007>
- Cavazzana, A., Larsson, M., Münch, M., Hähner, A., Hummel, T., 2018. Postinfectious olfactory loss: A retrospective study on 791 patients. *Laryngoscope* 128, 10–15. <https://doi.org/10.1002/lary.26606>
- Çebi, M., Kulce, S.N., 2022. The Turkish translation study of the Cognitive Reserve Index Questionnaire (CRIQ). *Appl Neuropsychol Adult* 29, 1536–1542. <https://doi.org/10.1080/23279095.2021.1896519>
- Cha, H., Kim, S., Kim, H., Kim, G., Kwon, K.-Y., 2022. Effect of intensive olfactory training for cognitive function in patients with dementia. *Geriatr Gerontol Int* 22, 5–11. <https://doi.org/10.1111/ggi.14287>
- Chen, B., Espin, M., Haussmann, R., Matthes, C., Donix, M., Hummel, T., Haehner, A., 2022. The Effect of Olfactory Training on Olfaction, Cognition, and Brain Function in Patients with Mild Cognitive Impairment. *JAD* 85, 745–754. <https://doi.org/10.3233/JAD-215257>
- Clewett, D.V., Lee, T.-H., Greening, S., Ponzio, A., Margalit, E., Mather, M., 2016. Neuromelanin marks the spot: identifying a locus coeruleus biomarker of cognitive reserve in healthy aging. *Neurobiology of Aging* 37, 117–126. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.09.019>
- Corsi, P.M., 1973. Human memory and the medial temporal region of the brain. ProQuest Information & Learning, US.
- Croy, I., Hummel, T., 2017. Olfaction as a marker for depression. *J Neurol* 264, 631–638. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8227-8>
- Croy, I., Negoias, S., Novakova, L., Landis, B.N., Hummel, T., 2012. Learning about the Functions of the Olfactory System from People without a Sense of Smell. *PLoS One* 7, e33365. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033365>
- Croy, I., Nordin, S., Hummel, T., 2014. Olfactory disorders and quality of life--an updated review. *Chem Senses* 39, 185–194. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt072>
- Dahl, M.J., Mather, M., Düzel, S., Bodammer, N.C., Lindenberger, U., Kühn, S., Werkle-Bergner, M., 2019. Rostral locus coeruleus integrity is associated with better memory performance in older adults. *Nat Hum Behav* 3, 1203–1214. <https://doi.org/10.1038/s41562-019-0715-2>
- Damm, M., Pikart, L.K., Reimann, H., Burkert, S., Göktas, Ö., Haxel, B., Frey, S., Charalampakis, I., Beule, A., Renner, B., Hummel, T., Hüttenbrink, K.-B., 2014. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory

- loss: A randomized, controlled, multicenter study. *The Laryngoscope* 124, 826–831. <https://doi.org/10.1002/lary.24340>
- Deems, D.A., Doty, R.L., Settle, R.G., 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. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117, 519–528. <https://doi.org/10.1001/archotol.1991.01870170065015>
- Delgado-Lima, A.H., Bouhaben, J., Delgado-Losada, M.L., 2024. The efficacy of olfactory training in improving olfactory function: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. <https://doi.org/10.1007/s00405-024-08733-7>
- Doty, R.L., 2019. Treatments for smell and taste disorders: A critical review. *Handb Clin Neurol* 164, 455–479. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00025-3>
- Duncan, C.C., Barry, R.J., Connolly, J.F., Fischer, C., Michie, P.T., Näätänen, R., Polich, J., Reinvang, I., Van Petten, C., 2009. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol* 120, 1883–1908. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.07.045>
- Englund, C., Reeves, D., Shingledecker, C., Thorne, D., Wilson, K., 1987. Unified Tri-Service Cognitive Performance Assessment Battery (UTC-PAB). 1. Design and Specification of the Battery 68.
- Felce, D., Perry, J., 1995. Quality of life: Its definition and measurement. *Research in Developmental Disabilities* 16, 51–74. [https://doi.org/10.1016/0891-4222\(94\)00028-8](https://doi.org/10.1016/0891-4222(94)00028-8)
- Ferdenzi, C., Bousquet, C., Aguera, P.-E., Dantec, M., Daudé, C., Fornoni, L., Fournel, A., Kassan, A., Mantel, M., Moranges, M., Moussy, E., Richard Ortegón, S., Rouby, C., Bensafi, M., 2021. Recovery From COVID-19-Related Olfactory Disorders and Quality of Life: Insights From an Observational Online Study. *Chem Senses* 46, bjab028. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab028>
- Ferris, A.M., Schlitzer, J.L., Schierberl, M.J., Catalanotto, F.A., Gent, J., Peterson, M.G., Bartoshuk, L.M., Cain, W.S., Goodspeed, R.B., Leonard, G., Donaldson, J.O., 1985. Anosmia and nutritional status. *Nutrition Research* 5, 149–156. [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(85\)80030-0](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(85)80030-0)
- Fornazieri, M.A., Garcia, E.C.D., Lopes, N.M.D., Miyazawa, I.N.I., Silva, G.D.S., Monteiro, R.D.S., Pinna, F. de R., Voegels, R.L., Doty, R.L., 2020. Adherence and Efficacy of Olfactory Training as a Treatment for Persistent Olfactory Loss. *Am J Rhinol Allergy* 34, 238–248. <https://doi.org/10.1177/1945892419887895>
- Gellrich, J., Han, P., Manesse, C., Betz, A., Junghanns, A., Raue, C., Schriever, V.A., Hummel, T., 2018a. Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training. *Laryngoscope* 128, 1531–1536. <https://doi.org/10.1002/lary.27045>
- Gellrich, J., Han, P., Manesse, C., Betz, A., Junghanns, A., Raue, C., Schriever, V.A., Hummel, T., 2018b. Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training. *Laryngoscope* 128, 1531–1536. <https://doi.org/10.1002/lary.27045>
- Genetzaki, S., Nikolaidis, V., Markou, K., Konstantinidis, I., 2024. Olfactory training with four and eight odors: comparison with clinical testing and olfactory bulb volumetrics. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 281, 497–502. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-08283-4>
- Gilzenrat, M.S., Nieuwenhuis, S., Jepma, M., Cohen, J.D., 2010. Pupil diameter tracks changes in control state predicted by the adaptive gain theory of locus coeruleus function. *Cogn Affect Behav Neurosci* 10, 252–269. <https://doi.org/10.3758/CABN.10.2.252>
- Glachet, O., El Haj, M., 2022. Smell your self: Olfactory stimulation improves self-concept in Alzheimer’s disease. *Neuropsychol Rehabil* 32, 464–480. <https://doi.org/10.1080/09602011.2020.1831553>
- Glachet, O., Gandolphe, M.-C., Gallouj, K., Antoine, P., Haj, M.E., 2018. Les effets de la stimulation olfactive sur la mémoire autobiographique dans la maladie d’Alzheimer. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement* 16, 311–320. <https://doi.org/10.1684/pnv.2018.0748>
- Glachet, O., Haj, M.E., 2020. Effects of Olfactory Stimulation on Past and Future Thinking in Alzheimer’s Disease. *Chemical Senses* 45.
- Gopinath, B., Anstey, K.J., Kifley, A., Mitchell, P., 2012a. Olfactory impairment is associated with functional disability and reduced independence among older adults. *Maturitas* 72, 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.01.009>
- Gopinath, B., Sue, C.M., Kifley, A., Mitchell, P., 2012b. The Association Between Olfactory Impairment and Total Mortality in Older Adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 67A, 204–209. <https://doi.org/10.1093/gerona/glr165>
- Gu, L., Chen, J., Gao, L., Shu, H., Wang, Z., Liu, D., Yan, Y., Li, S., Zhang, Z., 2018. Cognitive reserve modulates attention processes in healthy elderly and amnesic mild cognitive impairment: An event-related potential study. *Clinical Neurophysiology* 129, 198–207. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.10.030>
- Gudziol, V., Lötsch, J., Hähner, A., Zahnert, T., Hummel, T., 2006. Clinical significance of results from olfactory testing. *Laryngoscope* 116, 1858–1863. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000234915.51189.cb>

- Gunder, N., Dörig, P., Witt, M., Welge-Lüssen, A., Menzel, S., Hummel, T., 2023. Future therapeutic strategies for olfactory disorders: electrical stimulation, stem cell therapy, and transplantation of olfactory epithelium—an overview. *HNO* 71, 35–43. <https://doi.org/10.1007/s00106-022-01249-8>
- Gürbüz, D., Kesimli, M.C., Bilgili, A.M., Durmaz, H.Ö., 2022. Olfactory rehabilitation and olfactory bulb volume changes in patients after total laryngectomy: a prospective randomized study. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 88, 607–612. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.02.013>
- Haas, M., Raninger, J., Kaiser, J., Mueller, C.A., Liu, D.T., 2024. Treatment adherence to olfactory training: a real-world observational study. *Rhinology* 62, 35–45. <https://doi.org/10.4193/Rhin23.207>
- Haehner, A., Hummel, T., Hummel, C., Sommer, U., Junghanns, S., Reichmann, H., 2007. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Movement Disorders* 22, 839–842. <https://doi.org/10.1002/mds.21413>
- Han, P., Musch, M., Abolmaali, N., Hummel, T., 2021. Improved Odor Identification Ability and Increased Regional Gray Matter Volume After Olfactory Training in Patients With Idiopathic Olfactory Loss. *i-Perception* 12, 20416695211005811. <https://doi.org/10.1177/20416695211005811>
- Harada, C.N., Natelson Love, M.C., Triebel, K., 2013. Normal Cognitive Aging. *Clin Geriatr Med* 29, 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
- Hendriks, A.P., 1988. Olfactory dysfunction. *Rhinology* 26, 229–251.
- Hoddes, E., Zarcone, V., Smythe, H., Phillips, R., Dement, W.C., 1973. Quantification of Sleepiness: A New Approach. *Psychophysiology* 10, 431–436. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1973.tb00801.x>
- Hosseini, K., Zare-Sadeghi, A., Sadigh-Eteghad, S., Mirsalehi, M., Khezerloo, D., 2020. Effects of olfactory training on resting-state effective connectivity in patients with posttraumatic olfactory dysfunction. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 80, 381–388. <https://doi.org/10.21307/ane-2020-035>
- Hummel, T., Power Guerra, N., Gunder, N., Hähner, A., Menzel, S., 2023. Olfactory Function and Olfactory Disorders. *Laryngorhinootologie* 102, S67–S92. <https://doi.org/10.1055/a-1957-3267>
- Hummel, T., Rissom, K., Reden, J., Hähner, A., Weidenbecher, M., Hüttenbrink, K.-B., 2009. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope* 119, 496–499. <https://doi.org/10.1002/lary.20101>
- Hummel, T., Stupka, G., Haehner, A., Poletti, S.C., 2018. Olfactory training changes electrophysiological responses at the level of the olfactory epithelium. *Rhin* 6, 330–335. <https://doi.org/10.4193/Rhin17.163>
- Jiramongkolchai, P., Jones, M.S., Peterson, A., Lee, J.J., Liebendorfer, A., Klatt-Cromwell, C.N., Schneider, J.S., Drescher, A.J., Ogden, M.A., Brunworth, J.D., Kallogjeri, D., Kukuljan, S., Peelle, J.E., Piccirillo, J.F., 2021. Association of Olfactory Training With Neural Connectivity in Adults With Postviral Olfactory Dysfunction. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 147, 502–509. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.0086>
- Joshi, S., Li, Y., Kalwani, R.M., Gold, J.I., 2016. Relationships between Pupil Diameter and Neuronal Activity in the Locus Coeruleus, Colliculi, and Cingulate Cortex. *Neuron* 89, 221–234. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.028>
- 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., 2016. Application of the European Test of Olfactory Capabilities in patients with olfactory impairment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 273, 381–390. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3536-6>
- Joussain, P., Rouby, C., Bensafi, M., 2014. A pleasant familiar odor influences perceived stress and peripheral nervous system activity during normal aging. *Front Psychol* 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00113>
- Kalafat, M., Hugonot-Diener, L., Poitrenaud, J., 2003. The Mini Mental State (MMS): French standardization and normative data [Standardisation et étalonnage français du “Mini Mental State” (MMS) version GRÉCO]. *Revue de Neuropsychologie* 13, 209–236.
- Kang, J.M., Cho, Y.-S., Park, S., Lee, B.H., Sohn, B.K., Choi, C.H., Choi, J.-S., Jeong, H.Y., Cho, S.-J., Lee, J.-H., Lee, J.-Y., 2018. Montreal cognitive assessment reflects cognitive reserve. *BMC Geriatr* 18, 261. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0951-8>
- Kassner, M., Patera, W., Bulling, A., 2014. Pupil: An Open Source Platform for Pervasive Eye Tracking and Mobile Gaze-based Interaction. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1405.0006>
- Kattar, N., Do, T.M., Unis, G.D., Migneron, M.R., Thomas, A.J., McCoul, E.D., 2021. Olfactory Training for Postviral Olfactory Dysfunction: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 164, 244–254. <https://doi.org/10.1177/0194599820943550>
- Keller, A., Malaspina, D., 2013. Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series. *BMC Ear Nose Throat Disord* 13, 8. <https://doi.org/10.1186/1472-6815-13-8>
- Kessels, R.P., van Zandvoort, M.J., Postma, A., Kappelle, L.J., de Haan, E.H., 2000. The Corsi Block-Tapping Task: standardization and normative data. *Appl Neuropsychol* 7, 252–258. https://doi.org/10.1207/S15324826AN0704_8
- Kohli, P., Soler, Z.M., Nguyen, S.A., Muus, J.S., Schlosser, R.J., 2016. The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review. *CHEMSE* 41, 479–486. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw061>

- Kollndorfer, K., Fischmeister, F.Ph.S., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C.A., Trattnig, S., Schöpf, V., 2015. Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *NeuroImage: Clinical* 9, 401–410. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.09.004>
- Kollndorfer, K., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C.A., Pollak, M., Trattnig, S., Schöpf, V., 2014. Recovery of Olfactory Function Induces Neuroplasticity Effects in Patients with Smell Loss. *Neural Plasticity* 2014, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2014/140419>
- Konstantinidis, I., Tsakiropoulou, E., Bekiaridou, P., Kazantzidou, C., Constantinidis, J., 2013. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 123, E85-90. <https://doi.org/10.1002/lary.24390>
- Lamira, J.M., Soler, Z.M., Schlosser, R.J., 2019. A Pilot Study of Olfactory Training in Older Hyposmic Adults. *Am J Rhinol Allergy* 33, 650–656. <https://doi.org/10.1177/1945892419858793>
- Landis, B.N., Konnerth, C.G., Hummel, T., 2004. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 114, 1764–1769. <https://doi.org/10.1097/00005537-200410000-00017>
- Landis, B.N., Welge-Luessen, A., Brämerson, A., Bende, M., Mueller, C.A., Nordin, S., Hummel, T., 2009. “Taste Strips” - a rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. *J Neurol* 256, 242–248. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0088-y>
- Langley, J., Hussain, S., Flores, J.J., Bennett, I.J., Hu, X., 2020. Characterization of age-related microstructural changes in locus coeruleus and substantia nigra pars compacta. *Neurobiology of Aging* 87, 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.11.016>
- Lavrencic, L.M., Churches, O.F., Keage, H.A.D., 2018. Cognitive reserve is not associated with improved performance in all cognitive domains. *Appl Neuropsychol Adult* 25, 473–485. <https://doi.org/10.1080/23279095.2017.1329146>
- Lechien, J.R., Chiesa-Estomba, C.M., De Siati, D.R., Horoi, M., Le Bon, S.D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blečić, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I.L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M.R., Cammaroto, G., Khalife, M., Leich, P., Souchay, C., Rossi, C., Journe, F., Hsieh, J., Edjlali, M., Carlier, R., Ris, L., Lovato, A., De Filippis, C., Coppee, F., Fakhry, N., Ayad, T., Saussez, S., 2020. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 277, 2251–2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
- Lehrner, J., Eckersberger, C., Walla, P., Pötsch, G., Deecke, L., 2000. Ambient odor of orange in a dental office reduces anxiety and improves mood in female patients. *Physiol Behav* 71, 83–86. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(00\)00308-5](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(00)00308-5)
- Lehrner, J., Marwinski, G., Lehr, S., Johren, P., Deecke, L., 2005. Ambient odors of orange and lavender reduce anxiety and improve mood in a dental office. *Physiol Behav* 86, 92–95. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.06.031>
- Liu, B., Luo, Z., Chen, H., 2019. Relationship Between Poor Olfaction and Mortality. *Annals of Internal Medicine* 171, 526.
- Loughnane, M., Tischler, V., Khalid Saifelddeen, R., Kontaris, E., 2024. Aging and Olfactory Training: A Scoping Review. *Innovation in Aging* 8, igae044. <https://doi.org/10.1093/geroni/igae044>
- Ludwig, M., Yi, Y.-J., Lüsebrink, F., Callaghan, M.F., Betts, M.J., Yakupov, R., Weiskopf, N., Dolan, R.J., Düzel, E., Hämmerer, D., 2024. Functional locus coeruleus imaging to investigate an ageing noradrenergic system. *Commun Biol* 7, 777. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06446-5>
- Mackay-Sim, A., Johnston, A.N.B., Owen, C., Burne, T.H.J., 2006. Olfactory Ability in the Healthy Population: Reassessing Presbyosmia. *Chemical Senses* 31, 763–771. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjl019>
- Mahmut, M.K., Musch, M., Han, P., Abolmaali, N., Hummel, T., 2020. The effect of olfactory training on olfactory bulb volumes in patients with idiopathic olfactory loss. *Rhinology* 58, 410–412. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.223>
- Mai, Y., Menzel, S., Cuevas, M., Haehner, A., Hummel, T., 2022. Well-being in patients with olfactory dysfunction. *Physiology & Behavior* 254, 113899. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.113899>
- Manesse, C., Bellil, D., Ferdenzi, C., Rouby, C., Faure, F., Moustafa, B., 2019. A new training protocol to improve olfaction and quality of life in patients with dysosmia: a proof of concept study.
- Manesse, C., Ferdenzi, C., Mantel, M., Sabri, M., Bessy, M., Fournel, A., Faure, F., Bellil, D., Landis, B.M., Hugentobler, M., Giboreau, A., Rouby, C., Bensafi, M., 2021. The prevalence of olfactory deficits and their effects on eating behavior from childhood to old age: A large-scale study in the French population. *Food Quality and Preference* 93, 104273. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2021.104273>
- Manesse, C., Ferdenzi, C., Sabri, M., Bessy, M., Rouby, C., Faure, F., Bellil, D., Jomain, S., Landis, B.N., Hugentobler, M., Cuevas, M., Hummel, T., Bensafi, M., 2017. Dysosmia-Associated Changes in Eating Behavior. *Chemosensory Perception* 104–113.

- Martinson, B.C., Crain, A.L., Sherwood, N.E., Hayes, M., Pronk, N.P., O'Connor, P.J., 2010. Population Reach and Recruitment Bias in a Maintenance RCT in Physically Active Older Adults. *J Phys Act Health* 7, 127–135.
- Masala, C., Cavazzana, A., Sanna, F., Cecchini, M.P., Zanini, A., Gasperi, F., Menghi, L., Endrizzi, I., Borgogno, M., Drago, S., Cantone, E., Ciofalo, A., Macchi, A., Monti, G., Parma, V., Piochi, M., Pinna, I., Torri, L., Cabrino, G., Ottaviano, G., Pendolino, A.L., Pignatelli, A., Pighin, F., Bochicchio, V., Motta, G., Fontana, G., Pasquariello, B., Cavaliere, C., Iacono, V., Hummel, T., 2022. Correlation between olfactory function, age, sex, and cognitive reserve index in the Italian population. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 279, 4943–4952. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07311-z>
- Mather, M., Harley, C.W., 2016. The Locus Coeruleus: Essential for Maintaining Cognitive Function and the Aging Brain. *Trends in Cognitive Sciences* 20, 214–226. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.01.001>
- Mathôt, S., Fabius, J., Van Heusden, E., Van der Stigchel, S., 2018. Safe and sensible preprocessing and baseline correction of pupil-size data. *Behav Res Methods* 50, 94–106. <https://doi.org/10.3758/s13428-017-1007-2>
- Miles, S., Howlett, C.A., Berryman, C., Nedeljkovic, M., Moseley, G.L., Phillipou, A., 2021. Considerations for using the Wisconsin Card Sorting Test to assess cognitive flexibility. *Behav Res Methods* 53, 2083–2091. <https://doi.org/10.3758/s13428-021-01551-3>
- Morad, Y., Lemberg, H., Yofe, N., Dagan, Y., 2000. Pupillography as an objective indicator of fatigue. *Curr Eye Res* 21, 535–542.
- Morley, J., 1997. Anorexia of aging: physiologic and pathologic. *The American Journal of Clinical Nutrition* 66, 760–773. <https://doi.org/10.1093/ajcn/66.4.760>
- Moussy, E., Fournel, A., Bellil, D., Daudé, C., Degraix, J.L., Denoix, L., Faure, F., Fieux, M., Idriss, S., Richard, M., Bensafi, M., Ferdenzi, C., 2024. Losing olfaction in COVID-19: Screening, training and effects on quality of life. *Clinical Nutrition Open Science* 56, 49–64. <https://doi.org/10.1016/j.nutos.2024.05.007>
- Moussy, E., Fournel, A., Daudé, C., Fieux, M., Ferdenzi, C., Richard, M., Bensafi, M., 2024. A quick and connected test to screen loss of smell. In preparation.
- Mueller, S.T., Piper, B.J., 2014. The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL Test Battery. *J Neurosci Methods* 222, 250–259. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.10.024>
- Mullol, J., Alobid, I., Mariño-Sánchez, F., Quintó, L., de Haro, J., Bernal-Sprekelsen, M., Valero, A., Picado, C., Marin, C., 2012. Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open* 2, e001256. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001256>
- Murphy, C., Schubert, C.R., Cruickshanks, K.J., Klein, B.E.K., Klein, R., Nondahl, D.M., 2002. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 288, 2307–2312. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307>
- Murphy, P.R., O'Connell, R.G., O'Sullivan, M., Robertson, I.H., Balsters, J.H., 2014. Pupil diameter covaries with BOLD activity in human locus coeruleus. *Hum Brain Mapp* 35, 4140–4154. <https://doi.org/10.1002/hbm.22466>
- Murphy, P.R., Robertson, I.H., Balsters, J.H., O'Connell, R.G., 2011. Pupillometry and P3 index the locus coeruleus-noradrenergic arousal function in humans. *Psychophysiology* 48, 1532–1543. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01226.x>
- Negoias, S., Pietsch, K., Hummel, T., 2017. Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging Behav* 11, 998–1005. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9567-9>
- Nieuwenhuis, S., Aston-Jones, G., Cohen, J.D., 2005. Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychol Bull* 131, 510–532. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.131.4.510>
- Nucci, M., Mapelli, D., Mondini, S., 2012. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin Exp Res* 24, 218–226. <https://doi.org/10.3275/7800>
- Oleszkiewicz, A., Abriat, A., Doelz, G., Azema, E., Hummel, T., 2021. Beyond olfaction: Beneficial effects of olfactory training extend to aging-related cognitive decline. *Behav Neurosci* 135, 732–740. <https://doi.org/10.1037/bne0000478>
- Oleszkiewicz, A., Bottesi, L., Pieniak, M., Fujita, S., Krasteva, N., Nelles, G., Hummel, T., 2022. Olfactory training with Aromatics: olfactory and cognitive effects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 279, 225–232. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06810-9>
- Oleszkiewicz, A., Hanf, S., Whitcroft, K.L., Haehner, A., Hummel, T., 2018. Examination of olfactory training effectiveness in relation to its complexity and the cause of olfactory loss. *Laryngoscope* 128, 1518–1522. <https://doi.org/10.1002/lary.26985>
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V.A., Croy, I., Hähner, A., Hummel, T., 2019. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 276, 719–728. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1>

- Pabel, L.D., Murr, J., Weidner, K., Hummel, T., Croy, I., 2020. Null Effect of Olfactory Training With Patients Suffering From Depressive Disorders—An Exploratory Randomized Controlled Clinical Trial. *Frontiers in Psychiatry* 11.
- Papazian, E.J., Pinto, J.M., 2021. Olfactory loss and aging: connections with health and well-being. *Chemical Senses* 46, bjab045. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab045>
- Pellegrino, R., Han, P., Reither, N., Hummel, T., 2019. Effectiveness of olfactory training on different severities of posttraumatic loss of smell. *The Laryngoscope* 129, 1737–1743. <https://doi.org/10.1002/lary.27832>
- Pence, T.S., Reiter, E.R., DiNardo, L.J., Costanzo, R.M., 2014. Risk Factors for Hazardous Events in Olfactory-Impaired Patients. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 140, 951–955. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.1675>
- Perry, R., Terry, R., Watson, L.K., Ernst, E., 2012. Is lavender an anxiolytic drug? A systematic review of randomised clinical trials. *Phytomedicine* 19, 825–835. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2012.02.013>
- Philpott, C.M., Boak, D., 2014. The impact of olfactory disorders in the United Kingdom. *Chem Senses* 39, 711–718. <https://doi.org/10.1093/chemse/bju043>
- Pieniak, M., Oleszkiewicz, A., Avaro, V., Calegari, F., Hummel, T., 2022. Olfactory training - Thirteen years of research reviewed. *Neurosci Biobehav Rev* 141, 104853. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104853>
- Pinto, J.M., Wroblewski, K.E., Kern, D.W., Schumm, L.P., McClintock, M.K., 2014. Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PLoS One* 9, e107541. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107541>
- Plini, E.R., Melnychuk, M.C., Andrews, R., Boyle, R., Whelan, R., Spence, J.S., Chapman, S.B., Robertson, I.H., Dockree, P.M., 2023. Greater physical fitness (Vo2Max) in healthy older adults associated with increased integrity of the Locus Coeruleus-Noradrenergic system. *Res Sq* rs.3.rs-2556690. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2556690/v2>
- Plini, E.R.G., O’Hanlon, E., Boyle, R., Sibilgia, F., Rikhye, G., Kenney, J., Whelan, R., Melnychuk, M.C., Robertson, I.H., Dockree, P.M., 2021. Examining the Role of the Noradrenergic Locus Coeruleus for Predicting Attention and Brain Maintenance in Healthy Old Age and Disease: An MRI Structural Study for the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. *Cells* 10, 1829. <https://doi.org/10.3390/cells10071829>
- Poe, G.R., Foote, S., Eschenko, O., Johansen, J.P., Bouret, S., Aston-Jones, G., Harley, C.W., Manahan-Vaughan, D., Weinshenker, D., Valentino, R., Berridge, C., Chandler, D.J., Waterhouse, B., Sara, S.J., 2020. Locus coeruleus: a new look at the blue spot. *Nat Rev Neurosci* 21, 644–659. <https://doi.org/10.1038/s41583-020-0360-9>
- R Core Team, 2021. R: A Language and Environment for Statistical Computing.
- Reden, J., Mueller, A., Mueller, C., Konstantinidis, I., Frasnelli, J., Landis, B.N., Hummel, T., 2006. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132, 265–269. <https://doi.org/10.1001/archotol.132.3.265>
- Ren, Z., Wang, S., He, M., Shi, H., Zhao, H., Cui, L., Zhao, J., Li, W., Wei, Y., Zhang, W., Chen, Z., Liu, H., Zhang, X., 2024. The effects of living arrangements and leisure activities on depressive symptoms of Chinese older adults: Evidence from panel data analysis. *Journal of Affective Disorders* 349, 226–233. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.077>
- Rey, N.L., Sacquet, J., Veyrac, A., Jourdan, F., Didier, A., 2012. Behavioral and cellular markers of olfactory aging and their response to enrichment. *Neurobiology of Aging* 33, 626.e9-626.e23. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.026>
- Robertson, I.H., 2013. A noradrenergic theory of cognitive reserve: implications for Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging* 34, 298–308. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.019>
- Rochet, M., El-Hage, W., Richa, S., Kazour, F., Atanasova, B., 2018. Depression, Olfaction, and Quality of Life: A Mutual Relationship. *Brain Sciences* 8, 80. <https://doi.org/10.3390/brainsci8050080>
- Sara, S.J., 2009. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nature Reviews Neuroscience* 10, 211–223. <https://doi.org/10.1038/nrn2573>
- Sara, S.J., Bouret, S., 2012. Orienting and Reorienting: The Locus Coeruleus Mediates Cognition through Arousal. *Neuron* 76, 130–141. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.011>
- Seo, H.-S., Jeon, K.J., Hummel, T., Min, B.-C., 2009. Influences of olfactory impairment on depression, cognitive performance, and quality of life in Korean elderly. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 266, 1739–1745. <https://doi.org/10.1007/s00405-009-1001-0>
- Simopoulos, E., Katotomichelakis, M., Gouveris, H., Tripsianis, G., Livaditis, M., Danielides, V., 2012. Olfaction-associated quality of life in chronic rhinosinusitis: adaptation and validation of an olfaction-specific questionnaire. *Laryngoscope* 122, 1450–1454. <https://doi.org/10.1002/lary.23349>

- Smeets, M.A.M., Veldhuizen, M.G., Galle, S., Gouweloos, J., de Haan, A.-M.J.A., Vernooij, J., Visscher, F., Kroeze, J.H.A., 2009. Sense of smell disorder and health-related quality of life. *Rehabil Psychol* 54, 404–412. <https://doi.org/10.1037/a0017502>
- Soldan, A., Pettigrew, C., Cai, Q., Wang, J., Wang, M.-C., Moghekar, A., Miller, M.I., Albert, M., 2017. Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 60, 164–172. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.002>
- Stanley HB, Pereda-Campos V, Mantel M, Rouby C, Daudé C, Aguera P-E, Fornoni L, Hummel T, Weise S, Mignot C, Konstantinidis I, Garefis K, Ferdenzi C, Pierron D, Bensafi M (2024) Identification of the needs of individuals affected by COVID-19. *Commun Med (Lond)* 4:83. <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00510-1>
- Steinhauer, S.R., Siegle, G.J., Condray, R., Pless, M., 2004. Sympathetic and parasympathetic innervation of pupillary dilation during sustained processing. *Int J Psychophysiol* 52, 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2003.12.005>
- Stern, Y., 2012. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 11, 1006–1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
- Temmel, A.F.P., 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* 128, 635–641. <https://doi.org/10.1001/archotol.128.6.635>
- Tennen, H., Affleck, G., Mendola, R., Tennen, H., Affleck, G., Mendola, R., 1991. Coping with smell and taste disorders. Getchell, T V, Et Al (Ed) *Smell And Taste in Health And Disease* Xxi+883p Raven Press New York, New York, Usa Illus 787-802.
- Terrier, C., Greco-Vuilloud, J., Cavellius, M., Thevenet, M., Mandairon, N., Didier, A., Richard, M., 2024. Long-term olfactory enrichment promotes non-olfactory cognition, noradrenergic plasticity and remodeling of brain functional connectivity in older mice. *Neurobiol Aging* 136, 133–156. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2024.01.011>
- Thomas-Danguin, T., Rouby, C., Sicard, G., Vigouroux, M., Farget, V., Johanson, A., Bengtson, A., Hall, G., Ormel, W., De Graaf, C., Rousseau, F., Dumont, J.-P., 2003. Development of the ETOC: a European test of olfactory capabilities. *Rhinology* 41, 142–151.
- Vance, D.E., Del Bene, V.A., Kamath, V., Frank, J.S., Billings, R., Cho, D.-Y., Byun, J.Y., Jacob, A., Anderson, J.N., Visscher, K., Triebel, K., Martin, K.M., Li, W., Puga, F., Fazeli, P.L., 2024. Does Olfactory Training Improve Brain Function and Cognition? A Systematic Review. *Neuropsychol Rev* 34, 155–191. <https://doi.org/10.1007/s11065-022-09573-0>
- Vennemann, M.M., Hummel, T., Berger, K., 2008. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol* 255, 1121–1126. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0807-9>
- Veyrac, A., Sacquet, J., Nguyen, V., Marien, M., Jourdan, F., Didier, A., 2009. Novelty determines the effects of olfactory enrichment on memory and neurogenesis through noradrenergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 34, 786–795. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.191>
- Vieira, J., Jacquier, C., Giboreau, A., 2023. Measuring Food Emotions in a Living Lab, in: Bensafi, M. (Ed.), *Basic Protocols on Emotions, Senses, and Foods*. Springer US, New York, NY, pp. 39–47. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2934-5_4
- Wang, C.-A., Munoz, D.P., 2015. A circuit for pupil orienting responses: implications for cognitive modulation of pupil size. *Curr Opin Neurobiol* 33, 134–140. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.03.018>
- Wegener, B., Croy, I., Hähner, A., Hummel, T., 2018. Olfactory training with older people. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 33, 212–220. <https://doi.org/10.1002/gps.4725>
- Whitcroft, K.L., Hummel, T., 2019. Clinical Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 145, 846–853. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.1728>
- Willett, W.C., Reynolds, R.D., Cottrell-Hoehner, S., Sampson, L., Browne, M.L., 1987. Validation of a semi-quantitative food frequency questionnaire: Comparison with a 1-year diet record. *Journal of the American Dietetic Association* 87, 43–47. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(21\)03057-1](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(21)03057-1)
- Wilson, R.S., Nag, S., Boyle, P.A., Hizek, L.P., Yu, L., Buchman, A.S., Schneider, J.A., Bennett, D.A., 2013. Neural reserve, neuronal density in the locus ceruleus, and cognitive decline. *Neurology* 80, 1202–1208. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182897103>
- Woo, C.C., Miranda, B., Sathishkumar, M., Dehkordi-Vakil, F., Yassa, M.A., Leon, M., 2023. Overnight olfactory enrichment using an odorant diffuser improves memory and modifies the uncinate fasciculus in older adults. *Front. Neurosci.* 17. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1200448>
- Zigmond, A.S., Snaith, R.P., 1983. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 67, 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

Annexes

	How often do you consume...?						Did not consumed
	Every day	2-3 times/ week	1 time / week	2-3 times/ month	About 1 time/ month	Less often	
1. Fruit							
2. Vegetables							
3. Dried vegetables							
4. Breakfast cereals							
5. Red meats							
6. White meats and poultry							
7. Cold cuts							
8. Fresh fish							
9. Milk							
10. Yoghurts							
11. Fresh dairy desserts, crème caramel, crème brûlée							
12. Butter							
13. Cheeses							
14. Oils							
15. Prepared dishes							
16. Sweet cookies							
17. Chocolate bars							
18. Chocolate spreads							
19. Chocolate bars							
20. Soups							
21. Mineral water							
22. Sodas, colas							
23. Fruit juices							
24. Coffee							
25. Teas							
26. Pastries							
27. Confectionery							
28. Jams							
29. Bread							
30. Potatoes							
31. Eggs							
32. Rice, semolina							
33. Salted biscuits and seeds							
34. Pizzas, Quiches							
35. Sandwiches, hot dogs, hamburgers							

-

Do you follow a particular diet?

- Vegan (I eat only plant-based foods)
- Vegetarian (I don't eat meat but I can eat eggs and dairy products)
- Pescetarian (I don't eat meat but I can eat fish or shellfish)
- Flexitarian (I eat mainly plant-based foods, but can sometimes eat meat)
- Gluten-free
- Lactose-free
- None of the above (I eat everything)
- Other, please specify : _____

- Do you have any food allergies or restrictions?

- No allergies
- Peanuts
- Nuts
- Sesame
- Dairy products
- Fish
- Shellfish
- Egg
- Wheat / gluten
- Soya
- Celery
- Mustard
- Other, specify : _____

Annex 1. Eating habits questionnaire

Before you start your meal, you will need to assess your appetite.

- What did you eat for breakfast this morning? Write down what you actually ate, with as much detail as possible.

<hr/>

- What time did you eat breakfast? ____ h ____
 - Apart from your breakfast, did you drink or eat anything during the morning?
 - Yes
 - No
-

If yes, please specify what you ate, the quantity and the time:

_____ at ____ h ____

- *These questions are about your perception of your appetite before starting the meal. Please indicate the intensity that reflects your current perception by placing a vertical line on the scale.*

- How do you rate your hunger at the moment?

Not hungry _____ Extremely
at all hungry

- How do you rate your thirst at the moment?

Not thirsty at _____ Extremely
all thirsty

- How would you rate your current desire to eat?

No desire at _____ Extremely
all eager

Questionnaire during the meal

- **Starter: vegetable soup / velouté**
-

2. How much do you like the visual aspect of this starter? Circle the box

I don't like it at all

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 I like it a lot

3. How much do you like the smell of this starter? Circle the box

I don't like it at all

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 I like it a lot

4. How do you rate the intensity of the smell of this starter? Circle the box

Not intense at all

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 Very intense

5. How much do you like the texture of this starter? Circle the box

I don't like it at all

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 I like it a lot

6. How much do you like the taste of this starter? Circle the box

I don't like it at all

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 I like it a lot

7. How do you rate the taste intensity of this starter? Circle the box

Not intense at all

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 Very intense

8. With regard to seasoning, how would you rate the amount of salt in this starter?
Circle the box

Not enough salt

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 Too much salt

9. With regard to seasoning, how would you judge the quantity of spices (peppers...) in this starter?

Not enough spice

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 Too much spice

10. Overall, how much do you like this starter? Circle the box

I don't like it at all

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 I like it a lot

-
- *Please consider all characteristics (appearance, smell, texture, taste, etc.)*
-

12. What do you think are the different positive and negative points of this starter?

- *You can take into account its appearance, texture, taste, seasoning...*
 - *Please describe as much as possible please*
-

Positive points (what you like)	Negative points (what you don't like)
• ...	• ...
• ...	• ...
• ...	• ...

-
- **Main dish: lasagna bolognese**
-

2. How much do you like the visual aspect of this dish? Circle the box

I don't like it at all

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 I like it a lot

3. How much do you like the smell of this food? Circle the box

I don't like it at all

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 I like it a lot

4. How do you rate the intensity of the smell of this dish? Circle the box

Not intense at all

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 Very intense

5. How much do you like the texture of this dish? Circle the box

I don't like it at all

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 I like it a lot

6. How much do you like the taste of this dish? Circle the box

I don't like it at all

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 I like it a lot

7. How do you rate the taste intensity of this dish? Circle the box

Not intense at all

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 Very intense

8. With regard to seasoning, how would you judge the quantity of salt in this main dish ?

Not enough salt

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 Too much salt

9. With regard to seasoning, how would you judge the quantity of spices (peppers...) in this main dish ?

Not enough spice

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 Too much spice

10. Overall, how much do you like this dish? Circle the box

I don't like it at all

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 I like it a lot

-
- *Please consider all characteristics (appearance, smell, texture, taste, etc.)*
-

12. What do you think are the different positive and negative points of this dish?

-
- *You can take into account its appearance, texture, taste, seasoning...*
 - *Please describe as much as possible please*
-

Positive points (what you like) Negative points (what you don't like)

• ...	• ...
• ...	• ...
• ...	• ...

• **Dessert : panna cotta**

2. How much do you like the visual aspect of this dessert? Circle the box

I don't like it at all

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 I like it a lot

3. How much do you like the smell of this dessert? Circle the box

I don't like it at all

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 I like it a lot

4. How do you rate the intensity of the smell of this dessert? Circle the box

Not intense at all

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 Very intense

5. How much do you like the texture of this dessert? Circle the box

I don't like it at all

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 I like it a lot

6. How much do you like the taste of this dessert? Circle the box

I don't like it at all

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 I like it a lot

7. How do you rate the taste intensity of this dessert? Circle the box

Not intense at all

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 Very intense

8. Overall, how much do you like this dessert? Circle the box

I don't like it at all

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

 I like it a lot

• *Please consider all characteristics (appearance, smell, texture, taste, etc.)*

10. What do you think are the different positive and negative points of this dessert?

- *You can take into account its appearance, texture, taste, seasoning...*
 - *Please describe as much as possible please*
-

Positive points (what you like)	Negative points (what you don't like)
• ...	• ...
• ...	• ...
• ...	• ...

13. Which coulis did you choose to accompany your dessert? Circle the box

- No coulis
- Honey coulis
- Fruit coulis

14. Why did you choose this coulis?

- *You can take into account its appearance, its smell, its texture, its taste...*
- *Please justify your choice as best you can.*

- _____

Post-meal questionnaire

You will have to assess your appetite again

- *These questions concern your perception of your appetite after the meal. Please indicate the intensity that reflects your current perception by placing a vertical line on the scale.*

- How do you rate your hunger at the moment?

Not hungry at all _____ *Extremely hungry*

- How do you rate your thirst at the moment?

Not thirsty at all _____ *Extremely thirsty*

- How would you rate your current desire to eat?

No desire at all _____ *Extremely eager*

Annex 2. Detailed questionnaire used during the lunch session.

Supplementary Tables

Evaluation visit	Groups	Mean \pm sem (days)	Statistical test	Independent variables	Statistical result, p-value
Mid-term visit	Normo-with Dyso-with Normo-without Dyso-without	-0.435 \pm 1.015 -0.438 \pm 1.140 -0.682 \pm 0.927 -3.250 \pm 1.171	Two-way ANOVA	training protocol olfactory status interaction training protocol * olfactory status	$F_{(1,74)}=1.59$, $p=0.21$ $F_{(1,74)}=1.42$, $p=0.24$ $F_{(1,74)}=1.44$, $p=0.23$
After training visit	Normo-with Dyso-with Normo-without Dyso-without	-0.870 \pm 0.648 1.375 \pm 2.585 -0.130 \pm 0.863 0 \pm 2.288	Kruskal		$H_{(3)}=0.74$, $p=0.86$
After training lunch visit	Normo-with Dyso-with Normo-without Dyso-without	10.522 \pm 1.934 10.375 \pm 2.254 9.348 \pm 2.071 6.875 \pm 3.052	Kruskal		$H_{(3)}=1.96$, $p=0.58$

Supplementary Table 1. Detailed statistical results for the deviation in days from the theoretical visit.

Parameter	Statistical test	Independent variables	Statistical result, p-value	Post-hoc tests for between groups comparisons	Statistical result, p-value
Age (years)	Two-way ANOVA	training protocol olfactory status interaction training protocol * olfactory status	$F_{(1,74)}=0.211, p=0.647$ $F_{(1,74)}=0.814, p=0.370$ $F_{(1,74)}=0.052, p=0.821$	-	-
Gender ratio	Chi-squared		$\chi^2_{(3)}=0.42, p=0.9353$	-	-
Training assiduity (days)	Kruskal		$H_{(3)}=4.60, p=0.203$	-	-
ETOC localization score	Kruskal, followed by Wilcoxon test with Bonferroni corrections		$H_{(3)}=31.80, p=5.75e-7^{***}$	Normo-with vs Dyso-with Normo-with vs Normo-without Normo-with vs Dyso-without Dyso-with vs Normo-without Dyso-with vs Dyso-without Normo-without vs Dyso-without	W=308, p=0.001134 *** W=295, p>0.99 W=336, p=3.258e-5 *** W=71.5, p=0.004932 *** W=126, p>0.99 W=322, p=000303 ***
ETOC identification score	Kruskal, followed by Wilcoxon test with Bonferroni corrections		$H_{(3)}=56.9, p=2.67e-12^{***}$	Normo-with vs Dyso-with Normo-with vs Normo-without Normo-with vs Dyso-without Dyso-with vs Normo-without Dyso-with vs Dyso-without Normo-without vs Dyso-without	W=368, p=7.5e-7 *** W=276, p>0.99 W=368, p=7.5e-7 *** W=0, p=7.5e-7 *** W=126, p>0.99 W=368, p=7.44e-7 ***
Sniffin' Sticks identification score	Kruskal, followed by Wilcoxon test with Bonferroni corrections		$H_{(3)}=35.607, p=9.065e-8^{***}$	Normo-with vs Dyso-with Normo-with vs Normo-without Normo-with vs Dyso-without Dyso-with vs Normo-without Dyso-with vs Dyso-without Normo-without vs Dyso-without	W=276.5, p=0.046 * W=266, p>0.99 W=308.5, p=0.002 ** W=87, p=0.028 * W=143.5, p>0.99 W=317.5, p=00058 ***
Hyposmic/Anosmic ratio (n)	Chi-squared		$\chi^2_{(1)}=0, p>0.99$	-	-
Disorder duration (years)	Student t-test		$t_{(16)}=-0.30876, p=0.7615$	-	-
Taste strips score	Kruskal		$H_{(3)}=1.85, p=0.60$	-	-
Hypogeusic/Ageusic ratio (n)	Fisher's Exact Test		p=0.444	-	-
MMSE	Kruskal		$H_{(3)}=5.87, p=0.12$	-	-
Cognitive reserve index	Two-way ANOVA followed by Student t-test	training protocol olfactory status interaction training protocol * olfactory status	$F_{(1,74)}=0.63, p=0.43$ $F_{(1,74)}=5.83, p=0.02 *$ $F_{(1,74)}=0.44, p=0.51$	Pooled normo vs pooled dyso	$t_{(76)}=-2.4304, p=0.01744 *$

Supplementary Table 2. Detailed statistical results for patients' characteristics

Parameter	Statistical test	Independent variables and covariates	Statistical result, p-value	Post-hoc tests (Wilcoxon adjusted)	Statistical result, p-value
ETOC total score	3-way type III ANOVA on linear model	time training protocol olfactory status assiduity criq interaction time * training protocol interaction time * olfactory status interaction training protocol * olfactory status interaction time * training protocol * olfactory status	$\chi^2_{(1)}=6.0846$ p= 0.01364 * $\chi^2_{(1)}=0.0430$ p=0.83580 $\chi^2_{(1)}=68.6661$ p< 2e-16 *** $\chi^2_{(1)}=0.3740$ p=0.54084 $\chi^2_{(1)}=0.4861$ p=0.48569 $\chi^2_{(1)}=2.6232$ p=0.10531 $\chi^2_{(1)}=5.7790$ p= 0.01622 * $\chi^2_{(1)}=0.4080$ p=0.52298 $\chi^2_{(1)}=3.2684$ p= 0.07063 #	Normo-With renewal before vs after Dyso-With renewal before vs after Normo-Without renewal before vs after Dyso-Without renewal before vs after	W=75.5, p>0.99 W=28, p= 0.086 # W=63, p>0.99 W=51, p>0.99
ETOC localization score	3-way type III ANOVA on linear model	time training protocol olfactory status assiduity criq interaction time * training protocol interaction time * olfactory status interaction training protocol * olfactory status interaction time * training protocol * olfactory status	$\chi^2_{(1)}=6.6878$ p= 0.009708 ** $\chi^2_{(1)}=0.2079$ p=0.648423 $\chi^2_{(1)}=38.4299$ p< 1e-9 *** $\chi^2_{(1)}=0.0464$ p=0.829520 $\chi^2_{(1)}=0.2865$ p=0.592451 $\chi^2_{(1)}=2.3279$ p=0.127071 $\chi^2_{(1)}=4.3802$ p= 0.036358 * $\chi^2_{(1)}=0.7433$ p=0.388617 $\chi^2_{(1)}=4.0761$ p= 0.043495 *	Normo-With renewal before vs after Dyso-With renewal before vs after Normo-Without renewal before vs after Dyso-Without renewal before vs after	W=27.5, p>0.99 W=11.5, p= 0.124 # W=22, p=0.616 W=27.5, p>0.99
ETOC identification score	3-way type III ANOVA on linear model	time training protocol olfactory status assiduity criq interaction time * training protocol interaction time * olfactory status interaction training protocol * olfactory status interaction time * training protocol * olfactory status	$\chi^2_{(1)}=1.8741$ p=0.17100 $\chi^2_{(1)}=0.0013$ p=0.97167 $\chi^2_{(1)}=87.1640$ p< 2e-16 *** $\chi^2_{(1)}=0.8397$ p=0.35948 $\chi^2_{(1)}=0.6260$ p=0.42882 $\chi^2_{(1)}=1.1696$ p=0.27949 $\chi^2_{(1)}=3.1941$ p= 0.07391 # $\chi^2_{(1)}=0.1414$ p=0.70688 $\chi^2_{(1)}=0.7610$ p=0.38301	Pooled normo before vs after Pooled dyso before vs after	W=266.5, p>0.99 W=149, p=0.136
Snffin' Sticks identification score	3-way type III ANOVA on linear model	time training protocol olfactory status assiduity criq interaction time * training protocol interaction time * olfactory status interaction training protocol * olfactory status interaction time * training protocol * olfactory status	$\chi^2_{(1)}=0.0011$ p=0.9741 $\chi^2_{(1)}=0.1144$ p=0.7352 $\chi^2_{(1)}=26.0282$ p= 3.365e-07 *** $\chi^2_{(1)}=0.2235$ p=0.7385 $\chi^2_{(1)}=2.1730$ p=0.1405 $\chi^2_{(1)}=0.1114$ p=0.86254 $\chi^2_{(1)}=0.1937$ p=0.6598 $\chi^2_{(1)}=0.0469$ p=0.8286 $\chi^2_{(1)}=0.3812$ p=0.5370	pooled dyso vs pooled normo (average of 2 visits) : 9.19±0.782 vs 13.3±0.223	W=1150, p=2.61e-05 ***

Supplementary Table 3. Detailed statistical results for olfactory perception evaluation

	Fisher exact test	Pairwise Fisher's Exact test with Bonferroni correction
ETOC-16 total score	p=0.000185 ***	Normo-with vs Dyso-with p=0.015 * Normo-with vs Normo-without p>0.99 Normo-with vs Dyso-without p=0.65 Dyso-with vs Normo-without p=0.015 * Dyso-with vs Dyso-without p=0.65 Normo-without vs Dyso-without p=0.65
ETOC-16 localization score	p=0.0379 *	Normo-with vs Dyso-with p=0.133 Normo-with vs Normo-without p>0.99 Normo-with vs Dyso-without p=0.972 Dyso-with vs Normo-without p=0.834 Dyso-with vs Dyso-without p>0.99 Normo-without vs Dyso-without p>0.99
ETOC-16 identification score	p=0.00174 **	Normo-with vs Dyso-with p=0.133 Normo-with vs Normo-without p>0.99 Normo-with vs Dyso-without p=0.368 Dyso-with vs Normo-without p=0.133 Dyso-with vs Dyso-without p>0.99 Normo-without vs Dyso-without p=0.368
Snffin' Sticks identification score	p>0.99	

Supplementary Table 4. Comparisons of proportions of participants showing significant improved of olfactory perception in the different groups.

Parameter	Statistical test	Independent variables and covariates	Statistical result, p-value	Post-hoc tests (Wilcoxon adjusted)	Statistical result, p-value
Anxiety score	3-way type III ANOVA on linear model	time training protocol olfactory status assiduity criq interaction time * training protocol interaction time * olfactory status interaction training protocol * olfactory status interaction time * training protocol * olfactory status	$\chi^2_{(2)}=1.4147, p=0.49295$ $\chi^2_{(1)}=0.5709, p=0.44990$ $\chi^2_{(1)}=1.9918, p=0.15815$ $\chi^2_{(1)}=0.0067, p=0.93493$ $\chi^2_{(1)}=0.7563, p=0.38449$ $\chi^2_{(2)}=0.3507, p=0.83916$ $\chi^2_{(2)}=0.7985, p=0.67082$ $\chi^2_{(1)}=0.3537, p=0.55204$ $\chi^2_{(2)}=5.0521, p=0.07998 \#$	Normo-With renewal before vs after Dyso-With renewal before vs after Normo-Without renewal before vs after Dyso-Without renewal before vs after	W=107, p>0.99 W=50, p=0.556 W=120, p>0.99 W=60, p>0.99
Depression score	3-way type III ANOVA on linear model	time training protocol olfactory status assiduity criq interaction time * training protocol interaction time * olfactory status interaction training protocol * olfactory status interaction time * training protocol * olfactory status	$\chi^2_{(2)}=8.3142, p=0.01565 *$ $\chi^2_{(1)}=0.6527, p=0.41916$ $\chi^2_{(1)}=3.7470, p=0.05290 \#$ $\chi^2_{(1)}=0.1655, p=0.68414$ $\chi^2_{(1)}=3.3651, p=0.06659 \#$ $\chi^2_{(2)}=0.9284, p=0.62864$ $\chi^2_{(2)}=0.0970, p=0.95264$ $\chi^2_{(1)}=5.0326, p=0.02487 *$ $\chi^2_{(2)}=0.4743, p=0.78887$	Time effect on the pooled 4 groups : before vs mid (3.97±0.285 vs 3.42±0.304) before vs after (3.97±0.285 vs 3.51±0.297) mid vs after (3.42±0.304 vs 3.51±0.297) Dyso-with vs Normo-with 4.13±0.572 vs 3.93±0.449 Dyso-without vs Normo-without 4.75±0.744 vs 2.24±0.339	W=1309, p=0.023 * W=962, p=0.081 # W=678, p>0.99 W=159, p>0.99 W=86.5, p=0.04*
Quality of life score	3-way type III ANOVA on linear model	time training protocol olfactory status assiduity criq interaction time * training protocol interaction time * olfactory status interaction training protocol * olfactory status interaction time * training protocol * olfactory status	$\chi^2_{(2)}=0.0414, p=0.97952$ $\chi^2_{(1)}=0.1123, p=0.73756$ $\chi^2_{(1)}=3.0078, p=0.08287 \#$ $\chi^2_{(1)}=2.5722, p=0.10876$ $\chi^2_{(1)}=3.7624, p=0.05242 \#$ $\chi^2_{(2)}=0.7229, p=0.69667$ $\chi^2_{(2)}=3.3165, p=0.19047$ $\chi^2_{(1)}=0.4228, p=0.51556$ $\chi^2_{(2)}=0.0026, p=0.99870$	Status effect on pooled dyso vs pooled normo (average of 3 visits)	W=974.5, p=0.0067 **

Supplementary Table 5. Detailed statistical results for well-being and quality of life evaluation.

Parameter	Statistical test	Independent variables and covariates	Statistical result, p-value	Post-hoc tests for training effect (Wilcoxon adjusted or Student t-test)	Statistical result, p-value
Starter smell appreciation		time training protocol olfactory status assiduity desire to eat hunger criq interaction time * training protocol interaction time * olfactory status interaction training protocol * olfactory status interaction time * training protocol * olfactory status	$\chi^2_{(1)}=0.0243, p=0.5771$ $\chi^2_{(1)}=0.3882, p=0.3649$ $\chi^2_{(1)}=0.5996, p=0.4387$ $\chi^2_{(1)}=1.2146, p=0.2704$ $\chi^2_{(1)}=1.6269, p=0.2021$ $\chi^2_{(1)}=0.5265, p=0.4681$ $\chi^2_{(1)}=0.9898, p=0.3198$ $\chi^2_{(1)}=0.0164, p=0.9975$ $\chi^2_{(1)}=0.3148, p=0.5748$ $\chi^2_{(1)}=0.3090, p=0.5784$ $\chi^2_{(1)}=0.0155, p=0.9008$	-	-
Starter taste appreciation		time training protocol olfactory status assiduity desire to eat hunger criq interaction time * training protocol interaction time * olfactory status interaction training protocol * olfactory status interaction time * training protocol * olfactory status	$\chi^2_{(1)}=4.6422, p=0.03119^*$ $\chi^2_{(1)}=0.6126, p=0.43380$ $\chi^2_{(1)}=6.2130, p=0.01268^*$ $\chi^2_{(1)}=0.0266, p=0.87046$ $\chi^2_{(1)}=4.2646, p=0.03891^*$ $\chi^2_{(1)}=0.7386, p=0.39011$ $\chi^2_{(1)}=1.2078, p=0.27177$ $\chi^2_{(1)}=0.0112, p=0.91560$ $\chi^2_{(1)}=1.9917, p=0.15817$ $\chi^2_{(1)}=1.4610, p=0.22678$ $\chi^2_{(1)}=0.0312, p=0.85974$	All 4 groups pooled, before vs after 7.24±0.211 vs 6.62±0.191 normo pooled vs dyso pooled (average of 2 visits) 7.21±0.182 vs 6.53±0.309	W=1334, p=0.004 ** W= 880, p=0.098 #
Main dish smell appreciation		time training protocol olfactory status assiduity desire to eat hunger criq interaction time * training protocol interaction time * olfactory status interaction training protocol * olfactory status interaction time * training protocol * olfactory status	$\chi^2_{(1)}=1.1696, p=0.27949$ $\chi^2_{(1)}=1.5781, p=0.20904$ $\chi^2_{(1)}=3.5678, p=0.05891 \#$ $\chi^2_{(1)}=0.0156, p=0.90052$ $\chi^2_{(1)}=3.4159, p=0.06457 \#$ $\chi^2_{(1)}=0.0219, p=0.88245$ $\chi^2_{(1)}=0.8126, p=0.36734$ $\chi^2_{(1)}=1.1445, p=0.28471$ $\chi^2_{(1)}=0.4103, p=0.52180$ $\chi^2_{(1)}=0.1326, p=0.71585$ $\chi^2_{(1)}=0.1799, p=0.67149$	normo pooled vs dyso pooled (average of 2 visits) 6.48±0.162 vs 5.50±0.277	t_(51,5)=3.06, p=0.00351 **
Main dish taste appreciation		time training protocol olfactory status assiduity desire to eat hunger criq interaction time * training protocol interaction time * olfactory status interaction training protocol * olfactory status interaction time * training protocol * olfactory status	$\chi^2_{(1)}=0.6241, p=0.4295$ $\chi^2_{(1)}=0.3055, p=0.5805$ $\chi^2_{(1)}=1.2413, p=0.2652$ $\chi^2_{(1)}=0.4038, p=0.5251$ $\chi^2_{(1)}=1.8313, p=0.1760$ $\chi^2_{(1)}=0.7852, p=0.3755$ $\chi^2_{(1)}=0.2055, p=0.6503$ $\chi^2_{(1)}=0.0144, p=0.9045$ $\chi^2_{(1)}=0.0024, p=0.9610$ $\chi^2_{(1)}=0.0514, p=0.8207$ $\chi^2_{(1)}=0.3726, p=0.5416$	-	-

Supplementary Table 6. Detailed statistical results for food appreciation evaluation.

Parameter	Statistical test	Independent variables and covariates	Statistical result, p-value	Post-hoc tests for training effect (Wilcoxon adjusted)	Statistical result, p-value
Match to Sample – nb correct responses	3-way type III ANOVA on linear model	time training protocol olfactory status assiduity criq interaction time * training protocol interaction time * olfactory status interaction training protocol * olfactory status interaction time * training protocol * olfactory status	$\chi^2_{(2)}=0.0686, p=0.96628$ $\chi^2_{(1)}=1.5572, p=0.21208$ $\chi^2_{(1)}=0.0494, p=0.82406$ $\chi^2_{(1)}=1.6186, p=0.20328$ $\chi^2_{(1)}=4.7920, p=0.02859^*$ $\chi^2_{(2)}=1.7139, p=0.42446$ $\chi^2_{(2)}=1.5930, p=0.45089$ $\chi^2_{(1)}=0.0055, p=0.94093$ $\chi^2_{(2)}=0.4625, p=0.79352$	-	-
Match to Sample – response time	3-way type III ANOVA on linear model	time training protocol olfactory status assiduity criq interaction time * training protocol interaction time * olfactory status interaction training protocol * olfactory status interaction time * training protocol * olfactory status	$\chi^2_{(2)}=2.4484, p=0.29400$ $\chi^2_{(1)}=1.4953, p=0.22140$ $\chi^2_{(1)}=0.0059, p=0.93856$ $\chi^2_{(1)}=0.0022, p=0.96271$ $\chi^2_{(1)}=5.3577, p=0.02063^*$ $\chi^2_{(2)}=4.0040, p=0.13507$ $\chi^2_{(2)}=0.3493, p=0.83976$ $\chi^2_{(1)}=0.2753, p=0.59979$ $\chi^2_{(2)}=0.0503, p=0.97515$	-	-
Corsi - span	3-way type III ANOVA on linear model	time training protocol olfactory status assiduity criq interaction time * training protocol interaction time * olfactory status interaction training protocol * olfactory status interaction time * training protocol * olfactory status	$\chi^2_{(2)}=0.0585, p=0.9711843$ $\chi^2_{(1)}=0.1374, p=0.7109118$ $\chi^2_{(1)}=0.4336, p=0.5102077$ $\chi^2_{(1)}=0.0186, p=0.8916607$ $\chi^2_{(1)}=14.0175, p=0.0001811^{***}$ $\chi^2_{(2)}=1.4327, p=0.4885296$ $\chi^2_{(2)}=1.9898, p=0.3697696$ $\chi^2_{(1)}=0.0968, p=0.7557126$ $\chi^2_{(2)}=0.7211, p=0.6972822$	-	-
Corsi – total score	3-way type III ANOVA on linear model	time training protocol olfactory status assiduity criq interaction time * training protocol interaction time * olfactory status interaction training protocol * olfactory status interaction time * training protocol * olfactory status	$\chi^2_{(2)}=0.2912, p=0.8645089$ $\chi^2_{(1)}=0.5728, p=0.4491482$ $\chi^2_{(1)}=0.3489, p=0.5547107$ $\chi^2_{(1)}=0.1288, p=0.7197086$ $\chi^2_{(1)}=11.919, p=0.0005556^{***}$ $\chi^2_{(2)}=1.8670, p=0.3931826$ $\chi^2_{(2)}=1.0717, p=0.5851606$ $\chi^2_{(1)}=0.1793, p=0.6720118$ $\chi^2_{(2)}=0.7652, p=0.6820788$	-	-
Cognitive flexibility	3-way type III ANOVA on linear model	time training protocol olfactory status assiduity criq interaction time * training protocol interaction time * olfactory status interaction training protocol * olfactory status interaction time * training protocol * olfactory status	$\chi^2_{(2)}=8.1892, p=0.0166623^*$ $\chi^2_{(1)}=0.0243, p=0.8761368$ $\chi^2_{(1)}=0.3153, p=0.5744750$ $\chi^2_{(1)}=7.9411, p=0.0048324^{**}$ $\chi^2_{(1)}=7.3970, p=0.0065333^{**}$ $\chi^2_{(2)}=0.4696, p=0.7907304$ $\chi^2_{(2)}=1.3953, p=0.4977537$ $\chi^2_{(1)}=0.0216, p=0.8830692$ $\chi^2_{(2)}=2.2595, p=0.3231101$	Time effect on the pooled 4 groups : before vs mid before vs after mid vs after	W=1772, p=0.117 W=2114, p=0.0000864^{***} W=1900, p=0.036 [*]

Supplementary Table 7. Detailed statistical results for cognition evaluation

Parameter	Statistical test	Independent variables and covariates	Statistical result, p-value	Post-hoc tests (Wilcoxon adjusted, 2 comparisons)	p-values
Baseline pupil diameter	3-way type III ANOVA on linear model	time training protocol olfactory status assiduity sleepiness criq interaction time * training protocol interaction time * olfactory status interaction training protocol * olfactory status interaction time * training protocol * olfactory status	$\chi^2_{(2)}=2.7977, p=0.2469$ $\chi^2_{(1)}=0.0438, p=0.8342$ $\chi^2_{(1)}=0.7635, p=0.3822$ $\chi^2_{(1)}=0.9439, p=0.3313$ $\chi^2_{(1)}=0.0408, p=0.8399$ $\chi^2_{(1)}=0.5355, p=0.4643$ $\chi^2_{(2)}=0.3311, p=0.8474$ $\chi^2_{(2)}=1.4475, p=0.4849$ $\chi^2_{(1)}=0.0038, p=0.9511$ $\chi^2_{(2)}=0.4109, p=0.8143$	-	-
Max dilation	3-way type III ANOVA on linear model	time training protocol olfactory status assiduity sleepiness criq interaction time * training protocol interaction time * olfactory status interaction training protocol * olfactory status interaction time * training protocol * olfactory status	$\chi^2_{(2)}=4.9999, p=0.08209 \#$ $\chi^2_{(1)}=0.0466, p=0.82904$ $\chi^2_{(1)}=0.9816, p=0.32181$ $\chi^2_{(1)}=0.1287, p=0.71975$ $\chi^2_{(1)}=0.0111, p=0.91592$ $\chi^2_{(1)}=0.2756, p=0.59960$ $\chi^2_{(2)}=2.2265, p=0.32850$ $\chi^2_{(2)}=5.5226, p=0.06321 \#$ $\chi^2_{(1)}=0.2683, p=0.60448$ $\chi^2_{(2)}=3.9966, p=0.13557$	Time effect on the pooled Dyso groups before vs after Time effect on the pooled Normo groups: before vs after	W=134, p=0.916 W=4223, p=0.156
AUC	3-way type III ANOVA on linear model	time training protocol olfactory status assiduity sleepiness criq interaction time * training protocol interaction time * olfactory status interaction training protocol * olfactory status interaction time * training protocol * olfactory status	$\chi^2_{(2)}=4.5583, p=0.1024$ $\chi^2_{(1)}=0.2550, p=0.6136$ $\chi^2_{(1)}=0.1928, p=0.6606$ $\chi^2_{(1)}=1.6022, p=0.2056$ $\chi^2_{(1)}=0.8455, p=0.3578$ $\chi^2_{(1)}=2.1476, p=0.1428$ $\chi^2_{(2)}=2.6818, p=0.2616$ $\chi^2_{(2)}=3.8394, p=0.1466$ $\chi^2_{(1)}=0.0876, p=0.7672$ $\chi^2_{(2)}=2.3380, p=0.3107$	-	-

Supplementary Table 8. Detailed statistical results for the activity of the noradrenergic system

Discussion et perspectives

Dans ce travail de thèse, nous avons cherché à améliorer la prise en charge des troubles de l'odorat en termes de diagnostic et de remédiation. Dans les **Études 1 et 2**, nous avons proposé et testé un nouvel outil de screening des déficits olfactifs. Dans les **Études 1 et 3**, nous avons testé différents paramètres d'optimisation des protocoles d'entraînement olfactif et évalué leurs bénéfices chez des patients post-COVID-19 (**Étude 1**) et des participants âgés avec ou sans troubles de l'odorat (**Étude 3**). Enfin, dans l'**Étude 3**, nous avons également évalué l'intérêt d'un entraînement olfactif avec renouvellement des odeurs, en tant que stratégie de promotion du bien-vieillir et nous en avons exploré les mécanismes sous-jacents. À ces objectifs scientifiques s'ajoutait un objectif méthodologique dans lequel des technologies connectées et numériques étaient mises en œuvre dans les tests et l'entraînement olfactifs développés.

1. Les caractéristiques d'un bon test de screening

Dans l'**Étude 2** et une partie de l'**Étude 1**, nous avons développé et testé une nouvelle génération de test olfactif visant à remplir une fonction de screening/dépistage.

Dans l'**Étude 1**, nous avons testé une première version du test de screening consistant en 5 cartes à gratter et à sentir, dont une carte sans odeur servant de contrôle. Afin d'évaluer les performances olfactives, le test utilise des tâches d'évaluation de l'intensité perçue et d'identification de l'odeur. Cette version a été testée chez des patients post-COVID-19 atteints de troubles de l'odorat persistants et des participants normosmiques d'âge et de sexe équivalents. Le test a montré une performance globale de classification de 73%, associée à une sensibilité de 70% (c'est-à-dire le taux de dysosmiques correctement identifiés) et une spécificité de 84% (c'est-à-dire le taux de normosmiques correctement identifiés). La carte blanche sans odeur a permis de montrer que les participants dysosmiques et normosmiques utilisaient l'échelle de réponse de l'intensité perçue de manière similaire, suggérant que l'on pouvait se passer d'une carte contrôle dans de futures versions du test.

Dans l'**Étude 2**, une seconde version plus aboutie a été développée. Nous avons notamment augmenté le nombre de cartes olfactives dans l'objectif d'améliorer les performances de classification. De plus, nous avons implémenté un support connecté consistant en une application dédiée dans le but d'améliorer la facilité d'utilisation du test et de permettre son auto-administration. Cette seconde version a été testée, cette fois-ci, chez des participants dysosmiques d'étiologies variées, afin d'évaluer l'intérêt de l'outil dans une population plus générale. Comme dans l'Étude 1, des participants normosmiques, appariés en âge et en sexe, ont également été testés. Les performances de cette 2^e version du test sont relativement équivalentes à la première, avec une performance globale de classification de 84%, une sensibilité de 68% et une spécificité de 100%.

Dans ces deux études, nous avons non seulement évalué la capacité du test à distinguer les participants normosmiques des dysosmiques, mais également sa capacité à distinguer les participants anosmiques des dysosmiques. En effet, on peut considérer que l'objectif premier d'un test de screening est d'identifier les personnes souffrant de troubles olfactifs sévères

(=anosmiques), plus que des troubles légers (=hyposmiques). Les deux versions du test de screening se sont ainsi montrées efficaces pour dépister l'anosmie, avec des taux de classification globale de 91% et 97.2% respectivement.

Dans cette première partie de la discussion, nous allons discuter de la notion de screening olfactif. L'objectif final de ces tests est de réduire les conséquences des troubles de l'odorat, et ce, en les dépistant dans la population globale, pour ensuite permettre d'amorcer une prise en charge qui n'aurait autrement pas été enclenchée par les moyens actuels ou par l'autodiagnostic (dont on connaît la faible efficacité). Ici, nous allons tenter de comprendre en quoi l'outil que nous avons mis au point dans le cadre de cette thèse peut effectivement être utilisé pour repérer et/ou dépister des déficits olfactifs. Plusieurs critères, présentés ci-dessous, doivent être discutés.

1.1. Facilité d'accès, d'administration et d'utilisation

Un test de screening se doit d'être facile d'accès si l'on veut qu'il puisse être diffusé dans la population pour un auto-diagnostic ou en consultations médicales généraliste ou spécialisée. La technologie du test de screening développé dans ce travail de thèse présente des avantages quant à sa diffusion, notamment grâce à l'application dédiée compatible avec un grand nombre de supports, en particulier les smartphones incluant la fonctionnalité NFC qui sont aujourd'hui très répandus (Coskun et al., 2015). Le prix d'un tel test est également une caractéristique importante à prendre en compte. La version connectée du test (**Étude 2**) compte 8 cartes, chacune associée à une puce RFID, pour un total d'environ 4€. Par comparaison, la batterie complète du test Sniffin' Sticks coûte 890€. Il n'est pas donné de limite d'utilisation au Sniffin 'Sticks, mais si on estime l'utilisation d'un kit pour 100 patients, le coût unitaire serait d'environ de 9€.

Une fois son accès facilité, il est nécessaire que l'utilisation du test de screening soit adaptée à une large échelle et au plus grand nombre. Il est donc nécessaire que le test soit accessible à une diversité de profils (personnes âgées, jeunes, patients et sujets sains, etc...), et ce dans différents contextes (ex : clinique, autonomie, etc...).

Sur ce point, le support utilisé pour nos cartes odorantes (**Études 1, 2 et 3**) présente un avantage certain grâce à son concept « *scratch and sniff* » assurant une utilisation simple et intuitive, testée à la fois chez des patients dysosmiques (post-COVID-19 et d'étiologies variées) et chez des sujets âgés. Ce principe est déjà répandu dans le domaine et on le retrouve notamment dans les tests standards UPSIT et NIH toolbox (Doty et al., 1984b; Dalton et al., 2013). Toutefois, l'association des cartes avec l'application connectée (**Études 2 et 3**) permet de fournir les instructions nécessaires à une utilisation en autonomie. De plus, dans un contexte de passation en autonomie, cette interface offre la possibilité de renseigner directement la personne sur son statut olfactif probable, et de lui apporter des informations complémentaires en cas de suspicion de trouble olfactif (e.g. orientation vers un spécialiste). Un autre outil d'évaluation olfactive, l'Exerscent, avait déjà utilisé des tags RFID afin de connecter les stimulations olfactives à une plateforme numérique (Niedenthal et al., 2021), mais le matériel présenté restait encombrant, la connexion se faisant via un ordinateur personnel. En guise de perspective, il sera nécessaire de tester le fonctionnement de notre test en dehors du laboratoire,

à l'image de la NIH toolbox qui a été testée à distance et de manière non supervisée/surveillée (Jaén et al., 2024), afin de confirmer la possibilité de son utilisation en autonomie.

1.2. Fiabilité

La fiabilité d'un test de screening repose sur la constance des résultats obtenus lors de mesures répétées et est généralement évaluée en mesurant le degré de reproductibilité. Dans le cadre d'un test olfactif, le principal obstacle à la fiabilité est l'instabilité des composés odorants au fil du temps : les molécules se dégradent et se dissipent progressivement. La méthode de conservation des molécules joue un rôle important en ralentissant cette dégradation, notamment en préservant les molécules odorantes du milieu extérieur. La technique que nous avons utilisée consiste en la microencapsulation des odorants dans une encre directement imprimée sur la carte. Bien que cette technique facilite l'utilisation des cartes, ces dernières restent vulnérables à la manipulation (pliage, frottement, etc...) susceptible de dégrader l'encre et de libérer les molécules, altérant ainsi la stabilité temporelle des cartes olfactives. Afin d'évaluer cette stabilité temporelle, les cartes olfactives ont été testées sur une durée d'une année, représentant leur durée limite recommandée d'utilisation. Sur cette période, les cartes se sont montrées stables et équivalentes en termes d'intensité perçue et d'identification (**Étude 2**). D'autres méthodes de préservation plus radicales existent comme les « Sniff Bubble » où les molécules sont encapsulées dans des perles à éclater dans un petit dispositif manuel (Kim et al., 2021).

Le second obstacle consiste en la potentielle contamination croisée des odeurs que ce soit lors de leur conservation ou de leur libération. Dans notre cas, les cartes étaient conservées sous un film plastique limitant fortement la contamination croisée hors utilisation. En revanche, lors du grattage des cartes, ces dernières diffusaient l'odeur amenant inévitablement à une relative contamination de l'environnement immédiat, susceptible d'influencer l'évaluation des cartes suivantes. Toutefois, ce risque existe également avec les tests psychophysiques classiques utilisant des stylos ou des flacons, et reste limité dans une pièce ventilée et de volume classique. De plus, même si nous avons fourni un bâtonnet par carte, il y a toujours un risque qu'un participant utilise le même pour plusieurs cartes, notamment dans un contexte de passation en autonomie non surveillée.

Un dernier obstacle à la fiabilité consiste en une administration non-standardisée. En ce sens, la technologie développée, a permis de fournir des instructions détaillées au fur et à mesure du test, notamment grâce à des tutoriels vidéo. Cette passation guidée du test, devrait permettre d'assurer une utilisation relativement similaire entre participants et entre mesures répétées. En revanche, le grattage des cartes et donc la quantité d'odeur libérée, restent dépendants du comportement du participant. L'instruction « gratter l'intégralité du rond jaune » n'est potentiellement pas suffisante pour standardiser cette étape. De fait, bien que le support utilisé présente des avantages certains, d'autres supports de l'odorant auraient pu être envisagés afin de limiter cet obstacle à la fiabilité. Parmi eux, on peut citer le principe « lift and smell » dans lequel le participant soulève un film plastique afin de libérer les molécules odorantes et dont on peut trouver un exemple récent dans le test SCENTinel (Parma et al., 2021). Cette méthode permet entre autres de se passer d'un bâtonnet pour libérer l'odeur, limitant le biais de son utilisation par le participant.

Enfin, la fiabilité temporelle de la version finale du test de screening présenté ici reste à être testée. On peut par exemple imaginer une méthodologie test-retest sur quelques mois afin de vérifier si les scores au test sont stables entre les différentes mesures pour un même participant.

1.3. Validité

La validité d'un test olfactif représente sa capacité à identifier efficacement les sujets dysosmiques. On l'évalue communément grâce aux mesures de sensibilité (c'est-à-dire le taux de dysosmiques correctement identifiés parmi les dysosmiques) et de spécificité (c'est-à-dire le taux de normosmiques correctement identifiés parmi les normosmiques).

Dans ce travail de thèse, nous avons montré que la spécificité des deux versions du test de screening était satisfaisante dans la première version (84%) et excellente dans la seconde (100%). Dans ce second cas, tous les participants normosmiques étaient classés comme tels par le test de screening. Une spécificité élevée est surtout nécessaire dans le cas de tests dont le résultat conduirait à l'initiation d'une prise en charge coûteuse en temps et ressources. Il est souhaitable d'éviter ce type de prise en charge à tort pour un individu sain. Ici, l'impact est relativement faible, car le test de screening mène simplement à effectuer un test gold-standard visant à mieux caractériser les troubles. Toutefois, une spécificité élevée n'est pas dépourvue d'intérêt. En effet, un test ayant une spécificité parfaite permet de garantir que les normosmiques ne soient pas alertés par un résultat qui serait un faux positif. La diffusion de ce type de test peut donc être envisagée à large échelle sans risque de faux positifs.

La sensibilité représente le paramètre à maximiser, car au vu des conséquences sur les conditions de vie, toute personne dont les troubles olfactifs ne sont pas identifiés peut en subir les effets délétères à long terme. Les valeurs de sensibilité de notre test (70-68%) montrent qu'il serait nécessaire d'informer au préalable les participants que seuls les cas les plus sévères seront détectés et que tout résultat ambiguë devra être confirmé par un test psychophysique gold-standard. Ainsi, notre test de screening pourrait être utilisé afin d'assurer une identification d'individus dysosmiques, par exemple, dans un contexte de recrutement pour de futures études de recherche. En revanche, ce type d'utilisation nécessite une large diffusion afin de contrebalancer les cas positifs omis en raison de la sensibilité plus faible. Toutefois, cet aspect est à relativiser, contrairement à d'autres pathologies, puisque les troubles de l'odorat n'engendrent pas de conséquences vitales immédiates, malgré un impact sur la santé physique et mentale tel que présenté en introduction.

Enfin, il est important de préciser que l'évaluation de la sensibilité et de la spécificité repose sur la présence ou non de troubles (une caractéristique binaire). Or la dysosmie et le statut olfactif en général ne constituent pas une catégorie binaire, mais représentent un spectre allant de l'anosmie complète à la normosmie, au sein duquel le participant est situé grâce à l'évaluation de ses performances olfactives. De fait, les personnes les plus susceptibles d'être mal classées sont celles qui se situent au milieu du spectre, notamment les hyposmiques légers. Une erreur de classification dans ces cas-là aurait de faibles conséquences, car ces sujets ne sont pas systématiquement affectés par un impact significatif sur les conditions de vie.

1.4. Caractéristiques techniques du test et évolutions envisageables

1.4.1. Le nombre de cartes

Afin de maximiser la capacité du test de screening a identifié la dysosmie, nous avons joué sur le nombre de cartes constituant le test. Dans l'**Étude 2**, en ajoutant 4 cartes additionnelles, nous avons l'ambition d'atteindre de meilleures performances de classification comparées à la première version de l'**Étude 1**. Le gain de performances de classification globale ne s'est toutefois pas montré si conséquent entre la première et la deuxième versions (73% et 84% respectivement), et ce, au prix d'une légère baisse de sensibilité (70% et 68% respectivement). Au vu de ces résultats, on peut se demander si le ratio entre le gain de performances et le temps additionnel est réellement intéressant. En effet, d'autres tests de screening utilisent un nombre réduit d'odeurs variant de 1 à 5 (Jackman and Doty, 2005; Mueller and Renner, 2006; Shiga et al., 2014; Parma et al., 2021; Said et al., 2021). En ce sens, la 1^{re} version utilisant un maximum de 5 cartes (**Étude 1**) couplée à la technologie de la seconde version (**Étude 2**) serait peut-être une solution à privilégier pour de futures versions.

1.4.2. Les mesures olfactives

Afin de réaliser une mesure fiable et rapide des performances olfactives, nous avons utilisé des tâches d'évaluation de l'intensité perçue et d'identification des substances odorantes. Ces mesures ont l'avantage de ne nécessiter qu'une seule stimulation à l'inverse des tâches de discrimination (nécessitant au moins 3 stimulations olfactives) ou de seuil de détection (nécessitant des stimulations à des concentrations variées ou des stimuli sans odeur), permettant ainsi de réduire drastiquement la durée du test. Celle-ci est de moins de 10 minutes dans la version à 8 cartes de l'**Étude 2**. La tâche d'identification seule a été utilisée dans de nombreux tests de screening (Hummel et al., 2001; Duff et al., 2002; Jackman and Doty, 2005; Joseph et al., 2019). Pourtant, cette tâche olfactive est particulièrement dépendante des capacités cognitives (Larsson et al., 2004; Wilson et al., 2006; Hedner et al., 2010) et est également modulée par des facteurs comme l'âge, le sexe et l'éducation (Larsson et al., 2004). De fait, un individu peut montrer des performances d'identification altérées sans pour autant impliquer une perte olfactive, mais plutôt des troubles cognitifs. Ce cas de figure constituerait alors un faux positif. Ces observations remettent en cause l'utilisation seule des tâches d'identification à des fins de dépistage de la perte olfactive.

Dans le but d'avoir une idée du niveau de sensibilité olfactive, et en évitant la technique de mesure des seuils olfactifs qui nécessite une trop longue durée de passation, nous avons opté pour l'évaluation de l'intensité perçue. Toutefois au vu des résultats des **Études 1 et 2**, on peut se demander si l'évaluation de l'intensité perçue est réellement une mesure adaptée afin de remplir une fonction de screening. L'intensité perçue est subjective par nature puisque dépendante de l'utilisation d'une échelle de réponses potentiellement différente en fonction des profils de sujets (*en fonction des individus, utilisation préférentielle de la partie gauche, centrale ou droite de l'échelle*). Afin de contrôler ce facteur, nous avons initialement implémenté une carte blanche sans odeur dans la première version du test dans l'**Étude 1**. Les résultats ont suggéré que celle-ci n'était pas indispensable, c'est pourquoi cette dernière a été retirée dans la seconde version du test (**Étude 2**). Toutefois dans l'**Étude 2** et contrairement à l'**Étude 1**, l'intensité perçue ne s'est pas révélée pertinente pour dépister les troubles de

l'odorat. Cette différence peut s'expliquer par les différences d'étiologies de patients entre les deux études. Dans l'**Étude 1** tous les dysosmiques étaient des patients post-COVID-19. Dans cette étiologie, l'apparition des troubles est généralement soudaine et brutale (Moein et al., 2020). On peut alors supposer que les patients ont vu leur référentiel d'intensité olfactive chuter brutalement, amenant à une utilisation plus polarisée de l'échelle. Alors que dans l'**Étude 2**, de nombreux participants dysosmiques (14/25) avaient des troubles liés à l'âge, qui impliquent généralement une apparition progressive, dont les patients n'ont pas toujours conscience (Doty and Kamath, 2014; Fitzek et al., 2022). Ainsi, le référentiel d'intensité de ces participants peut être considéré comme « normal » par ces derniers, les amenant à utiliser la partie centrale de l'échelle malgré une baisse de leurs performances olfactives. Dans ce second cas de figure, la distance entre les deux groupes normosmiques et dysosmiques s'en trouve réduite, limitant l'intérêt du paramètre d'intensité perçue pour les distinguer. Nos travaux recommandent donc l'usage systématique d'une stimulation blanche (absence d'odeur) lorsque l'évaluation de la perception d'intensité est utilisée. Cette évaluation d'intensité de la stimulation blanche pourrait être intégrée au score du test, en utilisant par exemple un ratio stimulation/stimulation blanche. De fait, tout participant surestimant la stimulation blanche verra son score au test diminuer, ce qui nous permettrait de corriger une tendance à surestimer les stimulations.

1.4.3. L'évaluation des performances de classification

Dans les **Études 1 et 2**, nous avons utilisé une approche de cross-validation afin de tester la validité du test de screening. Cette méthode nous a permis de nous passer d'échantillons indépendants supplémentaires. Si cette approche a l'avantage d'utiliser au maximum les données disponibles, elle teste les performances de classification dans la même population que celle utilisée pour construire le modèle. Il existe donc un risque d'overfitting (c'est-à-dire une correspondance trop étroite aux données d'apprentissage) qu'il est difficile d'évaluer sans l'aide d'un échantillon test indépendant (Ying, 2019). En conséquence, les performances des modèles des **Études 1 et 2** pourraient être en dessous de celles mesurées dans un autre échantillon de participants. Cette étape de validation est nécessaire et doit être réalisée sur des échantillons de sujets d'étiologies équivalentes : des patients post-infectieux pour la version du test de l'**Étude 1** et d'étiologies variées pour celui de l'**Étude 2**. De manière similaire à la méthodologie utilisée dans ces deux études, les participants devront être évalués par le test de screening et le test de référence, et les performances de prédiction des statuts olfactifs par le test de screening serviront à conclure sur sa validité. Une étape finale de validation pourrait toutefois se passer de test psychophysique gold-standard et consisterait en la large diffusion du test dans la population cible afin de vérifier si la prévalence retrouvée est similaire à celle connue dans la littérature.

Dans le contexte de crise sanitaire COVID-19, le screening des troubles de l'odorat s'est montré particulièrement pertinent pour dépister la maladie (Gerkin et al., 2020). Toutefois, cet outil de screening n'a d'intérêt que si l'on peut par la suite diagnostiquer de manière plus détaillée, et surtout proposer une solution de remédiation au patient. C'est pourquoi en parallèle du diagnostic, il est essentiel de développer/optimiser les stratégies de récupération de l'odorat.

2. L'optimisation de l'entraînement olfactif

Afin d'optimiser les protocoles d'entraînement olfactif, nous avons aussi joué sur leur structuration (nombre de stimulations journalières, renouvellement des odorants), afin d'en améliorer l'efficacité sur la récupération olfactive ainsi que sur leur forme (flacons, produits odorants de la maison, cartes olfactives connectées) dans le but de répondre aux problèmes d'adhérence, de monitoring et de standardisation.

2.1. Les moyens d'améliorer la récupération olfactive

Dans ce travail, nous avons exploré l'intérêt de deux paramètres (le taux journalier d'exposition et le renouvellement des odorants) afin d'optimiser l'efficacité des protocoles d'entraînement olfactif sur la récupération olfactive.

2.1.1. Le taux journalier d'exposition aux stimuli odorants

Dans l'**Étude 1**, nous avons comparé l'efficacité de deux protocoles d'entraînement olfactif ayant un taux d'exposition journalier croissant : une odeur par jour vs trois odeurs par jour. Ces deux protocoles ont montré une efficacité similaire pour améliorer l'olfaction de patients post-COVID-19, suggérant que le taux d'exposition journalier aux odeurs n'est pas un paramètre pertinent pour améliorer l'efficacité de l'entraînement.

Ce résultat peut paraître surprenant au vu de l'effet supposé de l'intensité de l'entraînement (durée et concentration des stimulations olfactives) dans la littérature (Fleiner et al., 2012; Konstantinidis et al., 2013; Damm et al., 2014; Sorokowska et al., 2017). Un des biais possibles et discutables de l'**Étude 1** est l'absence de groupe contrôle, et donc l'impossibilité d'évaluer l'effet de la récupération spontanée. Les patients post-COVID-19 avaient ici un déficit olfactif persistant au-delà de 6 semaines. Même si le travail de modélisation de Tan et al., 2022, suggère que seulement 7% des patients atteints de troubles persistants au-delà de 30 jours sont concernés par une récupération spontanée de leur odorat sur environ 12 semaines (correspondant à la durée de l'entraînement de l'**Étude 1**), on ne peut pas exclure l'effet confondant de la récupération spontanée dans nos résultats. Un groupe contrôle placebo est toutefois difficile à implémenter pour des raisons éthiques. Placer un patient dans un groupe contrôle placebo, revient à lui empêcher l'accès aux soins durant cette période. Or, il a été montré que l'efficacité de l'entraînement olfactif diminue avec la durée des troubles (Damm et al., 2014), soulignant le besoin d'une prise en charge rapide. Hormis ces considérations éthiques, il est probable que les patients dans le groupe « contrôle » prennent conscience que le traitement consiste en un placebo (flacons vides), amenant à un taux d'adhérence faible dans ce même groupe et donc un potentiel facteur confondant pour comparer la récupération entre les groupes. Dans la littérature, l'intérêt du taux d'exposition journalier aux odeurs a été exploré dans quelques études. Oleszkiewicz et al., 2022 ont rapporté une plus grande efficacité pour un entraînement peu intensif avec 2 odeurs par jour par rapport à 4 odeurs par jour, mais ce résultat inattendu pourrait s'expliquer par des groupes déséquilibrés en ce qui concerne les performances olfactives initiales des participants. D'autre part, Pires et al., 2022 n'ont pas montré de différences entre deux protocoles différant par le nombre d'odeurs quotidiennes (4 odeurs ou 8 odeurs, 1 session par jour). Cette dernière étude a toutefois utilisé un protocole

d'entraînement de durée relativement courte (4 semaines). Or, chez des patients post-infectieux, il a été montré qu'un mois d'entraînement était insuffisant pour obtenir des récupérations significatives de l'odorat (Qiao et al., 2019, 2020). En effet, dans l'étude de Pires et al., 2022, très peu de participants étaient concernés par une amélioration significativement clinique significative (ACS) de leur odorat. L'effet de l'entraînement dans cette étude était potentiellement trop faible pour mettre en évidence une différence les deux protocoles. L'effet dose de l'entraînement olfactif reste donc à être plus amplement exploré. Dans une optique d'optimisation de l'entraînement olfactif, il est important de définir un protocole comprenant des sessions suffisamment fréquentes pour assurer une récupération olfactive optimale tout en limitant l'impact sur l'adhérence au traitement (il est nécessaire d'éviter de lasser le participant). Dans cette perspective, le recueil systématique de l'assiduité au sein des études d'entraînement permettrait d'évaluer plus facilement l'effet de la dose d'entraînement administrée sur cette assiduité et de prendre en compte (ou d'éliminer) ce facteur confondant. En ce sens, l'implémentation de technologie connectée, telle que présentée dans les **Études 1 et 3**, est une stratégie efficace et fiable pour quantifier l'assiduité et que nous recommandons.

2.1.2. Le renouvellement des stimuli odorants

Dans l'**Étude 3**, nous avons exploré l'intérêt du renouvellement des odeurs au cours de l'entraînement afin d'améliorer la récupération olfactive chez des patients âgés présentant ou non des troubles de l'odorat liés à l'âge. Dans cette étude, nous avons notamment montré que dans un entraînement avec renouvellement, 6/16 des dysosmiques montraient une ACS de leur odorat, comparés à 2/16 dans le groupe sans renouvellement. Cet effet bénéfique n'était pas présent chez les participants normosmiques. Ces résultats ont montré que le renouvellement des stimuli odorants au cours de l'entraînement était favorable à la récupération olfactive chez les sujets âgés dysosmiques.

Ce phénomène était déjà suggéré dans la littérature mais pour d'autres étiologies. Dans l'étude d'Altundag et al., 2015, le changement du set d'odeurs tous les deux mois au cours d'un entraînement de 9 mois, s'est montré plus efficace qu'un entraînement de même durée sans changement des odeurs pour récupérer l'odorat de patients post-infectieux d'âges variés. De manière similaire, le changement des odeurs tous les 2 mois, s'est montré bénéfique, cette fois-ci chez des participants plus âgés (60 ans en moyenne) et d'étiologies variées (Oleszkiewicz et al., 2018). À l'inverse, l'effet d'un entraînement sans renouvellement (exposition à une seule odeur de rose) avait été exploré dans Jiang et al., 2017. Dans cette dernière étude, le taux de patients montrant une ACS de leur odorat est similaire à celui de notre groupe contrôle (14% et 13% respectivement).

L'hypothèse initiale des études ayant changé les odeurs durant l'entraînement (Altundag et al., 2015; Oleszkiewicz et al., 2018) était de stimuler plus largement les récepteurs olfactifs (à l'aide de différentes substances odorantes) et ainsi de relancer ou influencer les mécanismes cellulaires permettant un renouvellement des neurones sensoriels olfactifs de l'épithélium. Comme présenté en introduction, les mécanismes sous-jacents la récupération olfactive au cours d'un entraînement olfactif impliquent potentiellement différents niveaux du système olfactif. Tout d'abord, au niveau périphérique, avec une amélioration de la détection des odorants par l'épithélium olfactif (Hummel et al., 2018). Au niveau du bulbe olfactif, des augmentations de volume ont été rapportées après un entraînement olfactif (Negoias et al.,

2017; Pellegrino et al., 2019; Gürbüz et al., 2021). A des niveaux encore plus centraux, des augmentations de volume de matière grise et d'épaisseur corticale ont été rapportées (Gellrich et al., 2018; Al Aïn et al., 2019). Toutefois, ces modifications structurelles ne se sont pas forcément montrées corrélées à la récupération olfactive (Negoias et al., 2017; Gellrich et al., 2018; Langdon et al., 2018). Au niveau des circuits cérébraux, des remaniements de connectivité fonctionnelle ont été observés après l'entraînement (Kollndorfer et al., 2014, 2015; Gellrich et al., 2018; Pellegrino et al., 2019; Jiramongkolchai et al., 2021). De telles remaniements de connectivité ont aussi été montré dans l'étude de Terrier et al., 2024. Chez l'animal âgé, l'enrichissement avec renouvellement avait mené à l'amélioration des performances de discrimination olfactive et à une organisation plus spécialisée des réseaux olfactifs lors de la tâche de discrimination. Enfin, des processus attentionnels pourraient également être impliqués. Après enrichissement avec renouvellement des odorants, les connexions intra cortex préfrontal et avec le *Locus Coeruleus* étaient augmentées, suggérant que la mobilisation de cette structure était accrue dans la tâche de discrimination olfactive (Terrier et al., 2024). Or, le cortex préfrontal et le système noradrénergique sont particulièrement impliqués dans le contrôle de fonctions cognitives, dont les processus attentionnels (Kane and Engle, 2002; Rossi et al., 2009). Suivant cette idée, il a été montré une association positive entre les bénéfices olfactifs et les modifications d'activité du cortex préfrontal à la suite d'un entraînement olfactif classique chez des sujets atteints de troubles cognitifs légers (Chen et al., 2022). L'ensemble de ces résultats suggèrent que le renouvellement des odeurs induirait le remaniement des circuits cérébraux impliqués dans la perception olfactive, et plus largement en favorisant des mécanismes attentionnels.

Par souci de standardisation, la plupart des études sur l'entraînement olfactif se limitent au protocole classique basé sur quatre odeurs (voir Pieniak et al., 2022). Or, dans un objectif d'amélioration de la récupération olfactive, le travail présenté ici recommande l'usage de protocole « modifié » incorporant un nombre élargi d'odeurs afin de permettre un renouvellement de ces dernières au cours des sessions d'entraînement.

2.2. Évaluer les bénéfices olfactifs de l'entraînement olfactif

L'évaluation de l'efficacité des protocoles d'entraînement est particulièrement importante afin de les comparer entre eux. Comme nous l'avons vu en introduction, le critère le plus communément utilisé correspond à l'ACS du score à un test olfactif gold-standard. Dans la plupart des cas, il s'agit du Sniffin' Sticks, dont l'utilisation est la plus répandue. La définition du seuil de l'ACS du Sniffin' Sticks a été proposée par Gudziol et al., 2006 : elle correspond au gain de score minimum pour que plus de la moitié (60%) des participants expriment une amélioration subjective de leur odorat. Bien que ce critère repose sur une évaluation subjective des participants, il n'existe pas d'autre test olfactif ayant défini un tel critère d'ACS expérimentalement. Dans notre travail, le seuil d'ACS des **Études 1 et 3** a été défini par analogie au test Sniffin' Sticks (12.5% du score composite maximal et 3/16 points de localisation/détection et d'identification). Cette correspondance n'est toutefois pas exactement équivalente puisque les deux tests ne mesurent pas les mêmes paramètres (ETOC-16 : localisation/détection et identification, Sniffin' Sticks : seuils de détection, discrimination et identification). Nous avons également utilisé le test d'identification du Sniffin' Sticks afin de

faciliter cette correspondance avec la littérature. Toutefois, les études ne rapportent pas systématiquement les ACS pour chaque sous-score du test des Sniffin' Sticks et se limitent au score composite TDI. Par ailleurs, l'utilisation de toute la batterie du Sniffin' Sticks permet entre autres d'évaluer les seuils de détection qui semblent particulièrement bénéficier de l'entraînement olfactif chez les sujets âgés (Wegener et al., 2018; Oleszkiewicz et al., 2021, 2022). Toutefois, l'utilisation de la batterie du Sniffin' Sticks aurait rallongé la durée des visites d'évaluations déjà longues, nécessitant de réaliser des choix quant aux diverses mesures réalisées.

Comme nous l'avons présenté en introduction, les protocoles d'entraînement, ne sont pas seulement concernés par une faible efficacité sur la récupération olfactive, mais aussi par des défis inhérents à un protocole de longue durée et réalisé en autonomie par le patient.

2.3. Bénéfices de la technologie connectée

Dans les deux études d'entraînement, nous avons implémenté un support numérique consistant en une page web dans l'**Étude 1** et avec une forme plus aboutie grâce à une application dédiée dans l'**Étude 3**. Ces supports nous ont permis de répondre aux défis d'adhérence, de monitoring et de standardisation des entraînements, pour lesquels peu de stratégies sont actuellement proposées (voir Pieniak et al., 2022).

La réalisation des sessions d'entraînements sur le support numérique nous a permis de savoir si le participant avait bien réalisé son entraînement journalier. Cette assiduité vis-à-vis de l'entraînement olfactif (nombre de sessions d'entraînement réalisées) nous a notamment permis de mettre en relation la dose du traitement avec les bénéfices de l'entraînement (**Étude 1**). Jusqu'ici, cette relation n'était évaluée que par des comparaisons d'entraînements plus ou moins intenses (Oleszkiewicz et al., 2022). Une autre étude a utilisé une application web en tant que support de l'entraînement, mais cette étude observationnelle ne rapporte pas d'informations quant à l'adhérence ou l'assiduité (Denis et al., 2021).

En outre, cette information quant à l'assiduité nous a permis de monitorer les entraînements. En ayant l'information des entraînements consécutifs ratés, nous avons pu y réagir rapidement par un rappel au participant. Ceci explique en partie la bonne assiduité obtenue dans l'**Étude 3** (en moyenne 38/40 sessions d'entraînement réalisées) et la parfaite adhérence (aucun abandon). En revanche, dans l'**Étude 1**, l'adhérence au traitement était mitigée (69% des participants ont réalisé les trois visites d'évaluations). Nous n'avons pas recueilli d'informations sur les raisons de l'arrêt du protocole par certains participants, mais on peut supposer que les patients qui ont suffisamment récupéré (spontanément ou non) pourraient penser qu'il n'est plus nécessaire de poursuivre le protocole. D'autre part, les patients qui souffraient toujours de troubles, mais pour qui les résultats de l'entraînement ne correspondaient pas à leurs attentes ont également pu abandonner le protocole. Cette adhérence relativement faible peut s'expliquer par le fait que nous n'avons pas monitoré les entraînements en temps réel (à l'inverse de l'**Étude 3**), limitant les possibilités d'intervenir avant l'arrêt du protocole, en cas de perte de motivation. De plus, dans l'**Étude 3** les participants âgés étaient presque tous à la retraite (sauf 9/83 participants encore en activité professionnelle) et donc plus disponibles pour suivre le protocole et assister à toutes les visites d'évaluation de l'étude. Enfin, dans

l'Étude 3, la version plus aboutie du support d'entraînement consistant en des cartes à gratter associées à l'application dédiée pourrait avoir facilité l'adhérence par le biais d'une activité un peu plus ludique.

Dans les protocoles d'entraînement olfactif, la récupération de l'odorat est lente et risque de ne pas concerner tous les participants. En conséquence, les protocoles d'entraînement olfactifs sont souvent caractérisés par une faible adhérence (55-88%), à l'image de **l'Étude 1** (Lamira et al., 2019; Fornazieri et al., 2020; Saatci et al., 2020; Lechien et al., 2023). Afin de répondre à ce problème, le suivi permet de maintenir une certaine motivation des patients. En ce sens, le monitoring de l'entraînement nous a permis de proposer un suivi personnalisé aux patients. Dans **l'Étude 1**, ce suivi consistait en la transmission de graphiques hebdomadaires basés sur les réponses des tâches journalières de l'entraînement. Dans **l'Étude 3**, l'accès à ce suivi était facilité par la consultation des graphiques en libre accès directement sur l'application. Toutefois, ce type de suivi impersonnel ne se substitue pas à une interaction entre le personnel soignant et le patient. En effet, il semblerait que la meilleure façon de maximiser l'adhérence soit d'apporter un accompagnement rapproché, pour lequel les professions paramédicales telles que les kinésithérapeutes ou les orthophonistes sont de bons candidats puisqu'elles sont impliquées dans la rééducation, mais aussi son suivi (Ferdenzi et al., 2022).

La standardisation est également un autre problème inhérent à l'entraînement olfactif comme toute procédure réalisée en autonomie par un participant. Dans la majorité des études, la standardisation d'administration se limite à des consignes fournies au participant quant à l'utilisation des supports odorants et la réalisation des tâches journalières. Les **Études 1 et 3**, n'y font pas exception, mais le rappel systématique des instructions détaillées et en particulier leur association aux tutoriels vidéo dans **l'Étude 3** permettent d'assurer un rappel récurrent des instructions, pouvant améliorer la standardisation de l'entraînement.

Malgré le développement de stratégies de remédiation efficaces grâce à l'optimisation des protocoles d'entraînement olfactif, l'intérêt de ces derniers reste limité si leur accès est trop restreint.

2.4. Promouvoir l'accessibilité de l'entraînement olfactif

Dans **l'Étude 1**, nous avons testé l'intérêt d'un entraînement olfactif basé sur des odeurs domestiques choisies par le participant dans le but d'en améliorer l'accessibilité. Une telle proposition était particulièrement pertinente lors du démarrage de l'étude, c'est-à-dire dans un contexte de crise sanitaire où la demande de soins était importante et le nombre de kits d'entraînement limité. Même hors de la crise sanitaire, un protocole d'entraînement sans kit est d'un grand intérêt pour les patients, puisqu'il favorise un accès rapide aux soins.

Dans **l'Étude 1**, les résultats n'ont pas révélé de différence d'efficacité entre des entraînements pour lesquels un kit était fourni et un entraînement sans kit, basé sur des odeurs choisies par les patients. 29% des patients ont montré une ACS après cet entraînement. Ce résultat semble suggérer qu'une simple feuille d'instructions pourrait être suffisante pour administrer un entraînement olfactif.

Dans la littérature, il a été montré qu'un entraînement avec des huiles essentielles achetées soi-même et contenant les mêmes odorants que le protocole initial d'entraînement

olfactif (eucalyptus, clou de girofle, citron et rose) était tout aussi efficace (Patel et al., 2017). Cependant, les résultats étaient plus mitigés en utilisant des odeurs commerciales ou domestiques. Dans le cadre de la dysosmie post-infectieuse, Qiao et al., 2020 ont montré qu'un entraînement avec des odeurs trouvées chez soi était tout aussi efficace que le protocole initial, alors que l'étude de Fornazieri et al., 2020 a jugé cette stratégie inefficace. Cette dernière étude a été confrontée au même problème que nous avons rencontré dans l'**Étude 1**, à savoir une adhérence au traitement très réduite (44% et 58% respectivement). Cette faible adhérence des patients au traitement s'explique probablement par un sentiment de manque de prise en charge et de responsabilisation vis à vis d'un matériel d'entraînement.

Bien que les résultats sur ces entraînements sans kit soient mitigés, une telle approche mérite d'être plus amplement explorée. Dans l'**Étude 1**, le choix final des odeurs composant l'entraînement revenait au participant. En conséquence, l'efficacité de ce type de protocole est probablement variable d'un participant à l'autre. En perspectives, la définition d'un kit domestique d'entraînement et sa validation dans une étude randomisée permettrait de conclure quant à son efficacité. Les odorants choisis pour constituer le kit devraient être facilement accessibles, abordables et avoir une intensité stable sur au moins trois mois (durée du protocole d'entraînement initial). Là encore, l'implémentation d'un support connecté serait bénéfique. Il permettrait par exemple de guider les patients dans le choix des odorants et de prévenir la baisse d'adhérence fréquente dans ce type d'entraînement.

L'objectif final de l'optimisation de ces protocoles d'entraînement consiste en l'amélioration de la qualité de vie des personnes concernées par les troubles de l'odorat. En parallèle de la récupération olfactive, la quantification de bénéfices sur les conditions de vie permet de valider l'intérêt de telles approches de remédiation.

3. L'altération de la qualité de vie chez les dysosmiques et les bénéfices d'un entraînement olfactif

Dans les **Études 1 et 3**, nous avons évalué l'impact des troubles de l'odorat chez des patients post-COVID-19 et des sujets âgés avec des troubles de l'odorat liés à l'âge. Nous avons évalué cet impact sur la qualité de vie globale, sur les symptômes dépressifs, l'anxiété et l'appréciation alimentaire. Puis, dans ces deux études, nous avons évalué les bénéfices de l'entraînement olfactif dans ces différents domaines.

3.1. Le bien-être et la qualité de vie

Dans les **Études 1 et 3**, nous avons montré une altération de la qualité de vie chez les dysosmiques. Les patients post-COVID-19 de l'**Étude 1** montraient une qualité de vie altérée par rapport à avant l'apparition de leurs troubles de l'odorat. Cet impact des troubles de l'odorat concernait en particulier les domaines de la vie quotidienne liés à l'olfaction tels que présentés en introduction (le plaisir alimentaire, la détection des dangers, la régulation de l'hygiène et les habitudes alimentaires). Dans l'**Étude 3**, les sujets âgés ayant des troubles de l'odorat liés à l'âge ont également montré une diminution de la qualité de vie globale dans un questionnaire

de qualité de vie similaire à celui de l'**Étude 1**. Ces résultats suggèrent que malgré la différence d'étiologie (post-COVID-19 ou troubles de l'odorat liés à l'âge), les conséquences sur les conditions de vie sont partagées. Dans l'ensemble, ces résultats confirment que la perte de l'odorat impacte la santé physique et mentale des personnes concernées (voir Croy et al., 2014 pour revue).

Après l'entraînement olfactif, les patients de l'**Étude 1** ont montré une diminution de l'impact des troubles de l'odorat sur la qualité de vie, mais le retour à la normale n'a pas été complètement atteint pour le niveau global de qualité de vie. Les bénéfices de l'entraînement sur la qualité de vie ont été rapportés dans d'autres études chez des patients dysosmiques post-viraux (Jiramongkolchai et al., 2021) et plus largement des patients d'étiologies multiples (Manesse et al., 2019). Dans l'**Étude 1**, lorsque les domaines de la vie quotidienne étaient analysés indépendamment, seul le plaisir alimentaire augmentait significativement après l'entraînement olfactif. Si l'on part du principe que ces bénéfices sur la qualité de vie sont bien dus à la récupération olfactive, ce résultat suggère que le plaisir alimentaire est particulièrement sensible à la récupération de l'odorat. En effet, l'appréciation de la nourriture est largement déterminée par son odeur (Ferris et al., 1985; Keller and Malaspina, 2013). Ainsi, même un petit changement dans les performances olfactives serait suffisant pour améliorer significativement le plaisir alimentaire.

Dans l'**Étude 3**, et contrairement à l'**Étude 1**, les participants dysosmiques n'ont pas montré d'amélioration de la qualité de vie après l'entraînement olfactif. Ce résultat suggère que les bénéfices olfactifs ici étaient insuffisants pour améliorer significativement la qualité de vie évaluée par un tel questionnaire. Ce résultat peut également s'expliquer par l'étiologie des troubles. En effet, les patients post-COVID-19 ont subi une perte olfactive dans un contexte brutal, alors que les sujets âgés développent des troubles liés à l'âge de manière progressive. Dans ce second cas, on peut supposer que les sujets aient développé des stratégies de compensation trop ancrées dans les habitudes quotidiennes (ex : utilisation de sel et de condiments, port de parfum, et.). En conséquence, les bénéfices de l'entraînement olfactif seraient ici insuffisants pour impacter significativement la vie quotidienne de ces sujets.

3.2. Le comportement alimentaire

Dans l'évaluation des bénéfices de l'entraînement olfactif, nous nous sommes particulièrement intéressés au comportement alimentaire et à l'appréciation hédonique des aliments. Dans l'**Étude 1**, nous avons montré que les patients post-COVID-19 ajoutaient plus de sel et d'épices à leur nourriture. Ce phénomène rappelle la compensation sensorielle souvent rapportée par les patients dysosmiques (Ferris and Duffy, 1989; Mattes et al., 1990; Croy et al., 2014; Henkin, 2014; Merkonidis et al., 2015; Manesse et al., 2017; Postma et al., 2020). Toutefois, cette compensation ne concernait pas l'ajout de sucre et de condiments gras, pourtant rapporté dans les études ci-dessus. Ce résultat peut s'expliquer par des préoccupations diététiques dans notre population, favorisant des stratégies de compensation avec des conséquences réduites sur la santé et le poids.

Dans l'**Étude 3**, nous avons évalué le comportement alimentaire dans un contexte « naturalistique » consistant en un véritable restaurant en activité. Les participants ont pris part

à une session repas identique, avant et après l'entraînement. En accord avec la littérature, nous avons d'abord montré que les dysosmiques avaient une appréciation hédonique réduite, comparés aux normosmiques (Ferris et al., 1985; Keller and Malaspina, 2013; Croy et al., 2014), notamment en termes d'odeur et de goût des aliments. Toutefois, les participants n'ont pas montré d'amélioration de cette appréciation après l'entraînement. Nous avons même observé l'effet inverse pour l'un des paramètres de l'entrée, consistant en une diminution de l'appréciation de son goût. Cet effet inattendu pourrait s'expliquer par des biais méthodologiques que nous allons aborder.

La session de repas a été mise en place au restaurant d'application de l'Institut Lyfe (anciennement Institut Paul Bocuse) situé à quelques mètres d'un restaurant étoilé de ce même institut. Or, il est possible que certains des participants aient associé le site d'évaluation à la renommée du site et du nom « Bocuse ». De plus, certains des participants recrutés aux alentours du site d'évaluation connaissaient le restaurant et son habituelle qualité. Ainsi, il est probable que certains participants aient ressenti de la déception vis-à-vis de leurs attentes, et ce bien qu'il leur ait été rappelé lors de l'inclusion, que le repas consisterait en un menu simple et standardisé. Lors de l'évaluation, le questionnaire d'appréciation hédonique particulièrement complet a potentiellement placé les participants dans un rôle de « critique culinaire » les éloignant d'une prise alimentaire habituelle.

Afin de réaliser une comparaison valide avant/après entraînement, l'un des objectifs du repas était d'être strictement identique entre les sessions. Cette caractéristique du repas a sans doute joué sur l'appréciation hédonique à la seconde session. On peut supposer qu'une fois l'effet de surprise et de découverte passé, la répétitivité du menu ne puisse que diminuer l'appréciation. Le protocole d'entraînement durant 4 mois, certains des participants ont réalisé la 1^{re} session autour de l'hiver et la seconde autour de l'été, et inversement pour d'autres participants. Cet effet de saisonnalité est connu pour influencer la prise alimentaire, par une stimulation de l'appétit (voir Stelmach-Mardas et al., 2016 pour revue). Or, dans notre cas, la majorité des participants (55/83) ont réalisé la première session en hiver et la seconde session durant l'été, suggérant que cet effet de saisonnalité a potentiellement défavorisé l'appréciation hédonique. De plus, la présentation de l'entrée était particulièrement sensible à la saisonnalité. En effet, cette dernière était froide, et de fait moins adaptée à l'hiver ce qui pourrait contribuer à sa baisse d'appréciation.

Enfin, plusieurs contraintes et biais intra-sujets ont probablement également altéré cette comparaison. Si l'accueil des participants et le menu étaient identiques, le cadre était amené à varier d'une session à l'autre pour certains participants. En raison de contraintes logistiques, le restaurant était fermé au public et réservé uniquement aux participants à l'étude sur certaines sessions. De fait certains participants ont été évalués dans un cadre avec ou sans public différemment d'une session à l'autre. La littérature suggère que le nombre de personnes présente est positivement associé au temps de prise alimentaire et à la quantité ingérée (de Castro and Brewer, 1992; Redd and de Castro, 1992). Ces paramètres n'ayant pas été mesurés, il est difficile d'évaluer le potentiel impact de ce biais sur l'appréciation alimentaire.

Les perspectives sur l'évaluation du comportement alimentaire dans ce cadre naturalistique sont avant tout des perspectives à court terme. En effet, dans ce travail, nous avons récolté un nombre important de mesures et de paramètres additionnels qui pourraient

contribuer à expliquer les résultats ci-dessus, les approfondir et même motiver une démarche d'analyse exploratoire. Nous avons par exemple récolté les habitudes alimentaires des participants à l'aide d'un questionnaire de fréquence alimentaire adapté (Gazan et al., 2017). Afin de caractériser plus en détail les impacts des troubles de l'odorat sur les habitudes alimentaires, une analyse comparative entre participants normosmiques et dysosmiques pourrait être envisagée. L'impact de ces habitudes sur l'effet de l'entraînement devrait également être pris en compte dans cette analyse supplémentaire. Les résultats concernant le dessert de la session repas n'ont pas été abordés dans l'**Étude 3**. L'objectif était d'évaluer une potentielle compensation sensorielle et son évolution avec l'entraînement. Les participants avaient la possibilité d'ajouter le coulis de leurs choix (coulis de fruits exotiques, coulis de miel ou rien). Notre hypothèse était qu'un participant recherchant des caractéristiques sucrées et de texture s'orienterait préférentiellement vers le coulis de miel à l'inverse du coulis de fruits exotiques plus chargé en sensations olfactives. Ces différents aspects sur les habitudes et la compensation alimentaire restent à être analysés et à mettre en relation avec la qualité de vie. Enfin, l'utilisation de l'ensemble de ces paramètres (dont on peut avoir une idée dans les annexes de l'**Étude 3**), est à envisager dans un contexte d'analyse multivariée, qui semble nécessaire au vu de la multi-dimensionalité du comportement alimentaire.

4. La stimulation olfactive afin de préserver la cognition chez le sujet âgé

Dans le but d'évaluer les bénéfices d'un entraînement olfactif sur le fonctionnement cérébral global et la cognition, nous avons testé l'efficacité d'un entraînement olfactif dont les odeurs étaient renouvelées comparé à un entraînement avec une seule et même odeur. Les bénéfices ont été évalués en termes de flexibilité cognitive et de mémoire visuo-spatiale.

Ce travail de thèse n'a pas mis en évidence d'effets bénéfiques sur la cognition d'un entraînement olfactif basé sur le renouvellement supposé stimuler de manière répétée le système noradrénergique.

Dans l'**Étude 3**, le protocole d'entraînement olfactif a été conçu dans un objectif translationnel des résultats de Terrier et al., 2024 rapportant des bénéfices cognitifs suite à un enrichissement olfactif avec renouvellement chez la souris âgée. La durée totale de l'enrichissement olfactif chez l'animal correspondait à la durée de la vie de l'animal (ou la moitié). Pour des raisons logistiques, une telle durée n'était pas envisageable chez l'humain. En conséquence, on pourrait supposer que les bénéfices cognitifs observés dans Terrier et al., 2024 mais non retrouvés dans l'**Étude 3**, soient dus à la combinaison de la durée de l'entraînement et du renouvellement des odeurs. En effet, un enrichissement basé sur le renouvellement et d'une durée d'un mois seulement améliore les performances de discrimination olfactive chez l'animal âgé mais pas la mémoire olfactive (Rey et al., 2012). De plus, un enrichissement sans nouveauté n'induit pas d'amélioration des performances de mémoire olfactive chez la souris jeune adulte, suggérant que le renouvellement est indispensable afin d'induire des bénéfices cognitifs (Veyrac et al., 2009).

Chez l'humain, les 3 études chez le sujet âgé sain ayant rapporté des bénéfices cognitifs ont utilisé une durée d'entraînement d'environ 5-6 mois (Wegener et al., 2018; Oleszkiewicz et

al., 2021, 2022), comparée à 4 mois dans notre **Étude 3**. Il faut aussi noter qu'au-delà de la durée, la charge de l'entraînement était également plus conséquente dans ces 3 études. Ces dernières ont utilisé le protocole d'entraînement olfactif initial consistant en deux sessions quotidiennes avec chacune 4 odorants, pour un total de 8 stimulations olfactives journalières comparées à 3 dans notre **Étude 3** (Hummel et al., 2009). De plus, afin de maintenir la caractéristique de saillance des stimulations olfactives, nous avons opté pour un entraînement olfactif discontinu de deux semaines par mois à l'image de Terrier et al., 2024. En conséquence, une charge d'intensité réduite de l'entraînement (40 sessions au total) pourrait également expliquer l'absence de bénéfices cognitifs de l'**Étude 3**. Ceci étant dit, il est important de souligner que les mesures de Wegener et al., 2018; Oleszkiewicz et al., 2021, 2022 se limitaient à la cognition globale (évaluée par questionnaire MOCA) et aux performances de fluence verbale. Pour ce dernier paramètre, une amélioration de la fluence verbale n'a été rapportée que dans deux de ces trois études.

Dans l'**Étude 3**, les résultats de l'évaluation des performances de flexibilité cognitive ont révélé une progression générale indépendante des groupes d'entraînement et des statuts olfactifs des participants. Ce résultat suggère un effet de d'apprentissage global de la tâche de *Wisconsin card sorting* évaluant les performances de flexibilité cognitive. En effet, dans cette tâche, il est aisé d'adopter un comportement optimal de réponse lorsque la tâche est entièrement comprise (c'est-à-dire lorsque les 3 règles possibles de classification sont identifiées), suggérant qu'il existe une potentielle marge de progression importante. De manière similaire au test olfactif, la fiabilité des tests cognitifs est généralement évaluée grâce à des test-retest visant à quantifier la concordance entre plusieurs observations indépendantes. Pour cela, on utilise généralement la valeur de coefficient de corrélation intra-classe. Par exemple, chez des patients schizophréniques (44 ± 10 ans) et des patients atteints d'apnée du sommeil (30-75 ans), le coefficient de corrélation intra-classe sur environ deux semaines varie de 0.71-0.83 pour les erreurs persévératives (Ingram et al., 1999; Chiu and Lee, 2021). Ce degré de fiabilité relativement modéré suggère effectivement une vulnérabilité à l'effet de l'apprentissage du test de *Wisconsin card sorting*. Une alternative plus robuste à ce biais d'apprentissage telle que la tâche de *Stroop* ou de *trail-making* aurait pu être envisagée (MacLeod, 1992; Siegrist, 1997; Bowie and Harvey, 2006; Wagner et al., 2011).

Par ailleurs, l'absence de bénéfices cognitifs dans notre **Étude 3** peut également être discutée par rapport à la composition des populations considérées. Le recrutement de volontaires âgés filtre inévitablement les sujets ayant déjà « réussi » leur bien-vieillir (Martinson et al., 2010). Les volontaires présentent généralement des caractéristiques différentes de celles de l'ensemble de la population éligible pour l'étude (par exemple en termes d'âge, d'éducation, de niveau d'activité ou de revenu), qui expliquent en partie leur haute réserve cognitive. Dans l'**Étude 3**, les participants avaient un score de réserve cognitive de 123, comparé à environ 100 dans l'étude de validation du questionnaire pour cette tranche d'âge (Nucci et al., 2012). Par exemple, un certain nombre de participants ont été recrutés via le canal de l'Université ouverte (cycles de conférences grand public dispensé par l'Université Lyon 1) qui propose de nombreux séminaires et activités culturelles. Chez ces sujets déjà particulièrement enrichis/intellectuellement stimulés, se pose la question d'un effet plafond sur les bénéfices cognitifs potentiellement à l'origine de l'absence de bénéfices cognitifs. Cependant, chez des sujets atteints de troubles cognitifs légers, il n'a pas été rapporté non plus

de bénéfiques de l'entraînement olfactif sur la cognition globale, malgré son évaluation par une batterie de tests neuropsychologiques (Chen et al., 2022).

5. L'implication du système noradrénergique dans les bénéfices de l'entraînement olfactif

Dans le but de mettre en évidence l'implication du système noradrénergique, nous avons mesuré l'activité de ce dernier par des mesures indirectes de pupillométrie. Dans l'**Étude 3**, nous avons utilisé deux mesures de l'activité du système noradrénergique : une mesure de son activité tonique grâce au diamètre pupillaire au repos et une mesure de son activité phasique grâce à la réponse pupillaire évoquée par une tâche auditive d'*odd-ball*. Dans un premier temps, nous avons montré que les stimulations cibles de la tâche auditive d'*odd-ball* provoquaient bien une dilatation de la pupille plus élevée, comparées à la stimulation standard, en accord avec la littérature (Gilzenrat et al., 2010; Murphy et al., 2014, 2011). Ce premier résultat confirme l'intérêt de la tâche de l'*odd-ball* auditif dans la mobilisation du système noradrénergique. Au cours de l'entraînement, les résultats n'ont toutefois pas montré d'évolution de ces différentes mesures quel que soit le protocole d'entraînement.

Une première explication quant à ces résultats négatifs fait référence à la partie précédente, c'est-à-dire à un protocole d'entraînement comprenant une stimulation insuffisante du système noradrénergique pour modifier son activité. Cette première explication est probablement la plus pertinente au vu de l'absence d'effet sur les performances cognitives. Toutefois, il est important d'aborder les limites de la méthode d'évaluation du système noradrénergique choisie dans ce travail.

Une étude chez l'animal, conclut que la stimulation par optogénétique du *Locus Coeruleus* mène à des réponses pupillaires fluctuantes d'une session à l'autre et ce malgré la réponse d'activité stable du *Locus Coeruleus* (Megemont et al., 2022). En effet, comme présenté en introduction, la pupillométrie est une mesure indirecte de l'activité du *Locus Coeruleus*. Cette mesure est notamment influencée par d'autres facteurs tels que le niveau d'alerte, de fatigue, d'attention, de mémoire de travail et de processus cognitifs (Kahneman and Beatty, 1966; Morad et al., 2000; Granholm and Steinhauer, 2004; Nassar et al., 2012). Dans l'**Étude 3**, nous avons tenté au mieux de contrôler cette variabilité au cours des trois visites en maintenant strictement les conditions de mesure (luminosité, conditions de mesures, horaire...) et en évaluant le niveau de fatigue et en le prenant en compte dans l'analyse des données. Il y a toutefois un risque que le diamètre pupillaire soit trop instable et de fait non adapté à des mesures répétées. La fiabilité temporelle des mesures pupillométriques a notamment été explorée afin de valider son utilisation en tant qu'indice de l'effort attentionnel. Grâce à une approche de test-retest à un intervalle de 7 jours, le maximum de dilatation pupillaire en réponse à l'effort attentionnel a montré une fiabilité satisfaisante (Alhanbali et al., 2019). Toutefois, la fiabilité de cette mesure reste à être confirmée dans le cas de la tâche d'*auditory oddball* et sur un délai aussi long que les 4 mois de notre étude. Dans l'**Étude 3**, le calcul d'un degré de fiabilité temporelle (ex : coefficient de corrélation intraclasse) entre les visites d'évaluation dans le groupe contrôle sans renouvellement, nous permettait d'évaluer la reproductibilité des

mesures de pupillométrie. Cette valeur pourrait ensuite servir à corroborer (ou infirmer) l'approche.

D'autres systèmes neuromodulateurs que noradrénergiques semblent également impliqués dans la variation du diamètre pupillaire. Parmi eux, se trouve le système sérotoninergique dont l'activation par optogénétique induit une variation pupillaire (Cazettes et al., 2021). Des résultats chez l'humain suggèrent par ailleurs, que la sérotonine est impliquée dans l'inhibition comportementale (LeMarquand et al., 1999; Walderhaug et al., 2002; Finger et al., 2007). Or dans la tâche auditive de type *oddball*, des mécanismes d'inhibition de réponse aux sons standards impliquent potentiellement une libération de sérotonine affectant la réponse pupillaire. Chez le modèle murin, la dilatation et la constriction spontanée de la pupille sont aussi associées à l'activité cholinergique corticale, mesurée par imagerie calcique (Reimer et al., 2016). L'activité cholinergique est potentiellement impliquée dans le maintien des performances attentionnelles, nécessaires au maintien des performances dans la tâche d'*oddball* auditif (Gill et al., 2000; Dalley et al., 2004). Ainsi, lors de la tâche d'*oddball* auditif, il est possible que d'autres systèmes neuromodulateurs aient été mobilisés dans la réponse pupillaire, masquant en conséquence les modifications d'activité noradrénergique par l'entraînement.

Enfin, d'autres méthodes de mesure récemment développées mais restant indirectes pourraient être maintenant envisagées. En IRM et IRMf, des procédures de transformation spatiale et de masquage anatomique ont été proposées afin de répondre à la faible précision des mesures du *Locus Coeruleus* (Plini et al., 2023; Yi et al., 2023). Chez l'humain, il a été réalisé un connectome structurel des fibres noradrénergique basé sur une approche de tractographie IRM (Liebe et al., 2022). Dans notre cas, cette approche permettrait d'évaluer l'intégrité du *Locus Coeruleus* au niveau individuel, mais aussi de mettre en relation sa connectivité structurelle et fonctionnelle avec le comportement lors des mesures olfactives et cognitives. Enfin, des méthodes de mesures plus directes du *Locus Coeruleus* comme l'enregistrement électrophysiologique nécessiteraient le recours au modèle animal (Hallock et al., 2023).

Conclusion

Dans l'ensemble, ces travaux apportent de nouvelles pistes pour le diagnostic et la remédiation des troubles de l'odorat, pour une étiologie post-infectieuse (COVID-19) et les déficits olfactifs liés à l'âge. De plus, ils apportent des informations quant à l'exploration d'une stratégie de promotion innovante du bien-vieillir.

Nous avons développé et testé un nouvel outil de screening des troubles de l'odorat. Ce test s'est montré efficace pour identifier l'anosmie dans diverses populations et étiologies de troubles de l'odorat. *In fine*, la diffusion d'un tel test dans les milieux médicaux et domestiques devrait permettre d'améliorer le processus de dépistage et de prise en charge des troubles de l'odorat. Nous avons également montré qu'un tel support pouvait aussi être utilisé comme support efficace de l'entraînement. La technologie développée dans ce travail présente d'autres perspectives d'applications comme des utilisations dans un contexte récréatif, éducationnel ou encore de sensibilisation.

Concernant la remédiation des troubles de l'odorat, les résultats de ces travaux suggèrent que le renouvellement des odeurs est un paramètre pertinent d'optimisation des protocoles. Nous recommandons donc l'utilisation d'un nombre élargi d'odeurs dans les protocoles d'entraînement afin d'en améliorer la récupération olfactive.

Enfin, ces travaux apportent de nouvelles informations quant aux bénéfices d'un entraînement olfactif chez les personnes atteintes de perte olfactive persistante post-COVID-19, ainsi qu'à la perte olfactive liée à l'âge jusqu'ici trop peu étudiée. Ils suggèrent notamment un intérêt général pour améliorer la qualité de vie des patients dysosmiques et le bien-être général chez les sujets âgés. L'implication du système noradrénergique dans les bénéfices de l'entraînement olfactif n'a pas été mise en évidence dans ce travail et nécessitera une exploration plus approfondie par le biais d'autres mesures ou de modèles.

Références

- Abolmaali ND, Hietschold V, Vogl TJ, Hüttenbrink K-B, Hummel T (2002) MR Evaluation in Patients with Isolated Anosmia Since Birth or Early Childhood. *AJNR Am J Neuroradiol* 23:157–164.
- Abraham NM, Egger V, Shimshek DR, Renden R, Fukunaga I, Sprengel R, Seeburg PH, Klugmann M, Margrie TW, Schaefer AT, Kuner T (2010) Synaptic inhibition in the olfactory bulb accelerates odor discrimination in mice. *Neuron* 65:399–411.
- Acevedo C, Blanchard K, Bacigalupo J, Vergara C (2019) Possible ATP trafficking by ATP-shuttles in the olfactory cilia and glucose transfer across the olfactory mucosa. *FEBS Lett* 593:601–610.
- Adams DR, Wroblewski KE, Kern DW, Kozloski MJ, Dale W, McClintock MK, Pinto JM (2017) Factors Associated with Inaccurate Self-Reporting of Olfactory Dysfunction in Older US Adults. *Chem Senses* 42:223–231.
- Agatonovic-Kustrin S, Kustrin E, Gegechkori V, Morton DW (2020) Anxiolytic Terpenoids and Aromatherapy for Anxiety and Depression. *Adv Exp Med Biol* 1260:283–296.
- Ahnaou A, Rodriguez-Manrique D, Embrechts S, Biermans R, Manyakov NV, Youssef SA, Drinkenburg WHIM (2020) Aging Alters Olfactory Bulb Network Oscillations and Connectivity: Relevance for Aging-Related Neurodegeneration Studies. *Neural Plast* 2020:1703969.
- Ajmani GS, Suh HH, Pinto JM (2016a) Effects of Ambient Air Pollution Exposure on Olfaction: A Review. *Environ Health Perspect* 124:1683–1693.
- Ajmani GS, Suh HH, Wroblewski KE, Kern DW, Schumm LP, McClintock MK, Yanosky JD, Pinto JM (2016b) Fine particulate matter exposure and olfactory dysfunction among urban-dwelling older US adults. *Environ Res* 151:797–803.
- Ajmani GS, Suh HH, Wroblewski KE, Pinto JM (2017) Smoking and olfactory dysfunction: A systematic literature review and meta-analysis. *The Laryngoscope* 127:1753–1761.
- Al Aïn S, Poupon D, Héту S, Mercier N, Steffener J, Frasnelli J (2019) Smell training improves olfactory function and alters brain structure. *NeuroImage* 189:45–54.
- Albers MW, Tabert MH, Devanand DP (2006) Olfactory dysfunction as a predictor of neurodegenerative disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 6:379–386.
- Alhanbali S, Dawes P, Millman RE, Munro KJ (2019) Measures of Listening Effort Are Multidimensional. *Ear Hear* 40:1084–1097.
- Allard S, Gosein V, Cuello AC, Ribeiro-da-Silva A (2011) Changes with aging in the dopaminergic and noradrenergic innervation of rat neocortex. *Neurobiol Aging* 32:2244–2253.
- AlRajhi B, Alrodiman OA, Alhuzali AF, Alrashed H, Alrodiman YA, Alim B (2023) Platelet-rich plasma for the treatment of COVID-19 related olfactory dysfunction: a systematic review. *Rhinology* 61:498–507.
- Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, Salihoglu M, Tekeli H, Saglam O, Hummel T (2015) Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope* 125:1763–1766.
- Andel R, Crowe M, Pedersen NL, Mortimer J, Crimmins E, Johansson B, Gatz M (2005) Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 60:P251–258.
- Andersen GJ (2012) Aging and vision: changes in function and performance from optics to perception. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci* 3:403–410.
- Anderson-Hanley C, Barcelos NM, Zimmerman EA, Gillen RW, Dunnam M, Cohen BD, Yerokhin V, Miller KE, Hayes DJ, Arciero PJ, Maloney M, Kramer AF (2018) The Aerobic and Cognitive Exercise Study (ACES) for Community-Dwelling Older Adults With or At-Risk for Mild Cognitive Impairment (MCI): Neuropsychological, Neurobiological and Neuroimaging Outcomes of a Randomized Clinical Trial. *Front Aging Neurosci* 10:76.
- Andreescu C, Lee S (2020) Anxiety Disorders in the Elderly. *Adv Exp Med Biol* 1191:561–576.
- Angeloni S, Mustafa AM, Abouelenein D, Alessandrini L, Acquaticci L, Nzekoue FK, Petrelli R, Sagratini G, Vittori S, Torregiani E, Caprioli G (2021) Characterization of the Aroma Profile and Main Key Odorants of Espresso Coffee. *Molecules* 26:3856.
- Aschenbrenner K, Hummel C, Teszmer K, Krone F, Ishimaru T, Seo H-S, Hummel T (2008) The influence of olfactory loss on dietary behaviors. *The Laryngoscope* 118:135–144.
- Aston-Jones G, Cohen JD (2005) Adaptive gain and the role of the locus coeruleus-norepinephrine system in optimal performance. *J Comp Neurol* 493:99–110.
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Kubiak P, Alexinsky T (1994) Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. *J Neurosci* 14:4467–4480.
- Aungst JL, Heyward PM, Puche AC, Karnup SV, Hayar A, Szabo G, Shipley MT (2003) Centre-surround inhibition among olfactory bulb glomeruli. *Nature* 426:623–629.
- Bachert C, Marple B, Schlosser RJ, Hopkins C, Schleimer RP, Lambrecht BN, Bröker BM, Laidlaw T, Song W-J (2020) Adult chronic rhinosinusitis. *Nat Rev Dis Primer* 6:86.

- Baker H, Beth Genter M (2003) The Olfactory System and the Nasal Mucosa as Portals of Entry of Viruses, Drugs, and Other Exogenous Agents into the Brain. In (Doty R, ed). CRC Press. Available at: <http://www.crcnetbase.com/doi/10.1201/9780203911457.ch26> [Accessed July 23, 2024].
- Ball K, Berch DB, Helmers KF, Jobe JB, Leveck MD, Marsiske M, Morris JN, Rebok GW, Smith DM, Tennstedt SL, Unverzagt FW, Willis SL (2002) Effects of Cognitive Training Interventions With Older Adults. *JAMA J Am Med Assoc* 288:2271–2281.
- Ballanger B, Bath KG, Mandairon N (2019) Odorants: a tool to provide nonpharmacological intervention to reduce anxiety during normal and pathological aging. *Neurobiol Aging* 82:18–29.
- Balungwe P, Huart C, Matanda R, Bisimwa G, Mouraux A, Rombaux P (2020) Adaptation of the Sniffin' Sticks Test in South-Kivu. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 137:467–471.
- Barnes J, Bartlett JW, van de Pol LA, Loy CT, Scahill RI, Frost C, Thompson P, Fox NC (2009) A meta-analysis of hippocampal atrophy rates in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 30:1711–1723.
- Barulli D, Stern Y (2013) Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends Cogn Sci* 17:502–509.
- Bateman ND, Fahy C, Woolford TJ (2003) Nasal polyps: still more questions than answers. *J Laryngol Otol* 117:1–9.
- Bédard A, Lamarche P-O, Grégoire L-M, Trudel-Guy C, Provencher V, Desroches S, Lemieux S (2020) Can eating pleasure be a lever for healthy eating? A systematic scoping review of eating pleasure and its links with dietary behaviors and health. *PLoS ONE* 15:e0244292.
- Bergmann O, Liebl J, Bernard S, Alkass K, Yeung MSY, Steier P, Kutschera W, Johnson L, Landén M, Druid H, Spalding KL, Frisén J (2012) The age of olfactory bulb neurons in humans. *Neuron* 74:634–639.
- Bergmann O, Spalding KL, Frisén J (2015) Adult Neurogenesis in Humans. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7:a018994.
- Bergström U, Giovanetti A, Piras E, Brittebo EB (2003) Methimazole-induced damage in the olfactory mucosa: effects on ultrastructure and glutathione levels. *Toxicol Pathol* 31:379–387.
- Bergua V, Blanchard C, Amieva H (2023) Depression in Older Adults: Do Current DSM Diagnostic Criteria Really Fit? *Clin Gerontol*:1–38.
- Berridge CW, Waterhouse BD (2003) The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev* 42:33–84.
- Betts MJ, Cardenas-Blanco A, Kanowski M, Jessen F, Düzel E (2017) In vivo MRI assessment of the human locus coeruleus along its rostrocaudal extent in young and older adults. *NeuroImage* 163:150–159.
- Bhandarkar ND, Mace JC, Smith TL (2011) The impact of osteitis on disease severity measures and quality of life outcomes in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 1:372–378.
- Bhatnagar KP, Kennedy RC, Baron G, Greenberg RA (1987) Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: a quantitative morphological study. *Anat Rec* 218:73–87.
- Bianco SDC, Kaiser UB (2009) The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol* 5:569–576.
- Bilinska K, Jakubowska P, von Bartheld CS, Butowt R (2020) Expression of the SARS-CoV-2 Entry Proteins, ACE2 and TMPRSS2, in Cells of the Olfactory Epithelium: Identification of Cell Types and Trends with Age. *ACS Chem Neurosci* 11:1555–1562.
- Blomqvist EH, Brämerson A, Stjärne P, Nordin S (2004) Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. *Rhinology* 42:189–194.
- Blondell SJ, Hammersley-Mather R, Veerman JL (2014) Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health* 14:510.
- Boehm JK, Peterson C, Kivimaki M, Kubzansky L (2011) A prospective study of positive psychological well-being and coronary heart disease. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc* 30:259–267.
- Boesveldt S, Lindau ST, McClintock MK, Hummel T, Lundstrom JN (2011) Gustatory and olfactory dysfunction in older adults: a national probability study. *Rhinology* 49:324–330.
- Boesveldt S, Verbaan D, Knol DL, Visser M, van Rooden SM, van Hilten JJ, Berendse HW (2008) A comparative study of odor identification and odor discrimination deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 23:1984–1990.
- Bohnen NI, Studenski SA, Constantine GM, Moore RY (2008) Diagnostic performance of clinical motor and non-motor tests of Parkinson disease: a matched case-control study. *Eur J Neurol* 15:685–691.
- Borsetto D, Hopkins C, Philips V, Obholzer R, Tirelli G, Polesel J, Boscolo-Rizzo P (2020) Self-reported alteration of sense of smell or taste in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis on 3563 patients. *Rhinology* 58:430–436.
- Boscolo-Rizzo P, Guida F, Polesel J, Marcuzzo AV, Antonucci P, Capriotti V, Sacchet E, Cragnolini F, D'Alessandro A, Zanelli E, Marzolino R, Lazzarin C, Tofanelli M, Gardenal N, Borsetto D, Hopkins C, Vaira LA, Tirelli G (2022) Self-reported smell and taste recovery in coronavirus disease 2019 patients: a

- one-year prospective study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 279:515–520.
- Bouret S, Sara SJ (2005) Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends Neurosci* 28:574–582.
- Bousquet C, Bouchoucha K, Bensafi M, Ferdenzi C (2023) Phantom smells: a prevalent COVID-19 symptom that progressively sets in. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 280:1219–1229.
- Bovetti S, Veyrac A, Peretto P, Fasolo A, De Marchis S (2009) Olfactory enrichment influences adult neurogenesis modulating GAD67 and plasticity-related molecules expression in newborn cells of the olfactory bulb. *PLoS One* 4:e6359.
- Bowie CR, Harvey PD (2006) Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc* 1:2277–2281.
- Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M (2004) Prevalence of olfactory dysfunction: the skövde population-based study. *The Laryngoscope* 114:733–737.
- Bremke M, Wiegand S, Sesterhenn AM, Eken M, Bien S, Werner JA (2009) Digital volume tomography in the diagnosis of nasal bone fractures. *Rhinology* 47:126–131.
- Bremner EA, Mainland JD, Khan RM, Sobel N (2003) The prevalence of androstenone anosmia. *Chem Senses* 28:423–432.
- Brenes JC, Padilla M, Fornaguera J (2009) A detailed analysis of open-field habituation and behavioral and neurochemical antidepressant-like effects in postweaning enriched rats. *Behav Brain Res* 197:125–137.
- Brill J, Shao Z, Puche AC, Wachowiak M, Shipley MT (2016) Serotonin increases synaptic activity in olfactory bulb glomeruli. *J Neurophysiol* 115:1208–1219.
- Brownie S (2006) Why are elderly individuals at risk of nutritional deficiency? *Int J Nurs Pract* 12:110–118.
- Bryche B, St Albin A, Murri S, Lacôte S, Pulido C, Ar Gouilh M, Lesellier S, Servat A, Wasniewski M, Picard-Meyer E, Monchatre-Leroy E, Volmer R, Rampin O, Le Goffic R, Marianneau P, Meunier N (2020) Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun* 89:579–586.
- Bsteh G, Steiger R, Tuovinen N, Hegen H, Berek K, Wurth S, Auer M, Di Pauli F, Gizewski ER, Deisenhammer F, Berger T, Scherfler C (2020) Impairment of odor discrimination and identification is associated with disability progression and gray matter atrophy of the olfactory system in MS. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 26:706–715.
- Buchsbaum BR, Greer S, Chang W, Berman KF (2005) Meta-analysis of neuroimaging studies of the Wisconsin Card-Sorting task and component processes. *Hum Brain Mapp* 25:35–45.
- Buck L, Axel R (1991) A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65:175–187.
- Bunzen DL, Campos A, Leão FS, Morais A, Sperandio F, Caldas Neto S (2006) Efficacy of functional endoscopic sinus surgery for symptoms in chronic rhinosinusitis with or without polyposis. *Braz J Otorhinolaryngol* 72:242–246.
- Burzynska AZ, Nagel IE, Preuschhof C, Gluth S, Bäckman L, Li S, Lindenberger U, Heekeren HR (2011) Cortical thickness is linked to executive functioning in adulthood and aging. *Hum Brain Mapp* 33:1607–1620.
- Buschhüter D, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Witt M, Abolmaali ND, Hummel T (2008) Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *NeuroImage* 42:498–502.
- Bushdid C, Magnasco MO, Vosshall LB, Keller A (2014) Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science* 343:1370–1372.
- Buttiron Webber T, Briata IM, DeCensi A, Cevasco I, Paleari L (2023) Taste and Smell Disorders in Cancer Treatment: Results from an Integrative Rapid Systematic Review. *Int J Mol Sci* 24:2538.
- Cabeza R, Albert M, Belleville S, Craik F, Duarte A, Grady C, Lindenberger U, Nyberg L, Park D, Reuter-Lorenz PA, Rugg MD, Steffener J, Rajah MN (2018) Cognitive neuroscience of healthy aging: Maintenance, reserve, and compensation. *Nat Rev Neurosci* 19:701–710.
- Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR (2002) Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage* 17:1394–1402.
- Cacioppo S, Grippo AJ, London S, Goossens L, Cacioppo JT (2015) Loneliness: Clinical Import and Interventions. *Perspect Psychol Sci J Assoc Psychol Sci* 10:238–249.
- Cain WS, Schmidt R, Wolkoff P (2007) Olfactory detection of ozone and D-limonene: reactants in indoor spaces. *Indoor Air* 17:337–347.
- Cameron E, Møller P (2016) The Accuracy, Consistency, and Speed of Odor and Picture Naming. *Chemosens Percept* 9.
- Capelli S, Caroli A, Barletta A, Arrigoni A, Napolitano A, Pezzetti G, Longhi LG, Zangari R, Lorini FL, Sessa M, Remuzzi A, Gerevini S (2023) MRI evidence of olfactory system alterations in patients with COVID-19 and neurological symptoms. *J Neurol* 270:1195–1206.

- Carlson MC, Kuo JH, Chuang Y-F, Varma V, Harris G, Albert M, Erickson KI, Kramer AF, Parisi JM, Xue Q-L, Tan E, Tanner EK, Gross A, Seeman TE, Gruenewald T, McGill S, Rebok GW, Fried LP (2015) Impact of the Baltimore Experience Corps Trial on Cortical and Hippocampal Volumes. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 11:1340–1348.
- Carlson MC, Saczynski JS, Rebok GW, Seeman T, Glass TA, McGill S, Tielsch J, Frick KD, Hill J, Fried LP (2008) Exploring the effects of an “everyday” activity program on executive function and memory in older adults: Experience Corps. *The Gerontologist* 48:793–801.
- Carneiro JP, Carvalho JC, Carneiro SP, Eloi I, Silva C, Silva L, Hummel T, Ribeiro JC (2024) The “Sniffin’ Kids-PT” test: A smell test variant for Portuguese children. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 141:69–75.
- Carr VM, Farbman AI (1993) The dynamics of cell death in the olfactory epithelium. *Exp Neurol* 124:308–314.
- Caso A, Cooper RP (2022) Executive Functions in Aging: An Experimental and Computational Study of the Wisconsin Card Sorting and Brixton Spatial Anticipation Tests. *Exp Aging Res* 48:99–135.
- Cavazzana A, Larsson M, Münch M, Hähner A, Hummel T (2018) Postinfectious olfactory loss: A retrospective study on 791 patients. *The Laryngoscope* 128:10–15.
- Cavazzana A, Wesarg C, Schriever VA, Hummel T, Lundström JN, Parma V (2017) A Cross-Cultural Adaptation of the Sniffin’ Sticks Olfactory Identification Test for US children. *Chem Senses* 42:133–140.
- Cazettes F, Reato D, Morais JP, Renart A, Mainen ZF (2021) Phasic Activation of Dorsal Raphe Serotonergic Neurons Increases Pupil Size. *Curr Biol* 31:192–197.e4.
- Çengel Kurnaz S, Tahir E, Kavaz E (2021) Olfactory dysfunction in passive vs active smoking. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 6:932–939.
- Cerf-Ducastel B, Murphy C (2003) fMRI brain activation in response to odors is reduced in primary olfactory areas of elderly subjects. *Brain Res* 986:39–53.
- Cha H, Kim S, Kim H, Kim G, Kwon K-Y (2022) Effect of intensive olfactory training for cognitive function in patients with dementia. *Geriatr Gerontol Int* 22:5–11.
- Chambaron S, Chisin Q, Chabanet C, Issanchou S, Brand G (2015) Impact of olfactory and auditory priming on the attraction to foods with high energy density. *Appetite* 95:74–80.
- Chandler DJ, Jensen P, McCall JG, Pickering AE, Schwarz LA, Totah NK (2019) Redefining Noradrenergic Neuromodulation of Behavior: Impacts of a Modular Locus Coeruleus Architecture. *J Neurosci* 39:8239–8249.
- Chandler DJ, Lamperski CS, Waterhouse BD (2013) Identification and distribution of projections from monoaminergic and cholinergic nuclei to functionally differentiated subregions of prefrontal cortex. *Brain Res* 1522:38–58.
- Chang Y-H, Chen H-J, Barquero C, Tsai HJ, Liang W-K, Hsu C-H, Muggleton NG, Wang C-A (2024) Linking tonic and phasic pupil responses to P300 amplitude in an emotional face-word Stroop task. *Psychophysiology* 61:e14479.
- Chan-Palay V, Asan E (1989) Quantitation of catecholamine neurons in the locus coeruleus in human brains of normal young and older adults and in depression. *J Comp Neurol* 287:357–372.
- Chehrehasa F, Windus LCE, Ekberg JAK, Scott SE, Amaya D, Mackay-Sim A, St John JA (2010) Olfactory glia enhance neonatal axon regeneration. *Mol Cell Neurosci* 45:277–288.
- Chen B, Espin M, Haussmann R, Matthes C, Donix M, Hummel T, Haehner A (2022) The Effect of Olfactory Training on Olfaction, Cognition, and Brain Function in Patients with Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis JAD* 85:745–754.
- Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L (2017) Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget* 9:7204–7218.
- Chen M, Reed RR, Lane AP (2019) Chronic inflammation directs an olfactory stem cell functional switch from neuroregeneration to immune defense. *Cell Stem Cell* 25:501–513.e5.
- Chen X, Huddleston DE, Langley J, Ahn S, Barnum CJ, Factor SA, Levey AI, Hu X (2014) Simultaneous imaging of locus coeruleus and substantia nigra with a quantitative neuromelanin MRI approach. *Magn Reson Imaging* 32:1301–1306.
- Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Radulesco T, Michel J, Sowerby LJ, Hopkins C, Saussez S (2020) Patterns of smell recovery in 751 patients affected by the COVID-19 outbreak. *Eur J Neurol* 27:2318–2321.
- Child KM, Herrick DB, Schwob JE, Holbrook EH, Jang W (2018) The Neuroregenerative Capacity of Olfactory Stem Cells Is Not Limitless: Implications for Aging. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 38:6806–6824.
- Chiu E-C, Lee S-C (2021) Test-retest reliability of the Wisconsin Card Sorting Test in people with schizophrenia. *Disabil Rehabil* 43:996–1000.
- Chiu H-L, Chu H, Tsai J-C, Liu D, Chen Y-R, Yang H-L, Chou K-R (2017) The effect of cognitive-based training for the healthy older people: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 12:e0176742.
- Choi BY, Jeong H, Noh H, Park JY, Cho JH, Kim JK (2021) Effects of Olfactory Training in Patients With Postinfectious Olfactory Dysfunction. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 14:88–92.

- Choi R, Goldstein BJ (2018) Olfactory epithelium: Cells, clinical disorders, and insights from an adult stem cell niche. *Laryngoscope Invest Otolaryngol* 3:35–42.
- Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AG (2016) Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD011993.
- Choudhury ES, Moberg P, Doty RL (2003) Influences of age and sex on a microencapsulated odor memory test. *Chem Senses* 28:799–805.
- Chuah MI, Hale DM, West AK (2011) Interaction of olfactory ensheathing cells with other cell types in vitro and after transplantation: glial scars and inflammation. *Exp Neurol* 229:46–53.
- Chung RS, Woodhouse A, Fung S, Dickson TC, West AK, Vickers JC, Chuah MI (2004) Olfactory ensheathing cells promote neurite sprouting of injured axons in vitro by direct cellular contact and secretion of soluble factors. *Cell Mol Life Sci CMLS* 61:1238–1245.
- Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K (2013) Frailty in elderly people. *Lancet Lond Engl* 381:752–762.
- Cleland TA, Linster C (2005) Computation in the olfactory system. *Chem Senses* 30:801–813.
- Cleland TA, Morse A, Yue EL, Linster C (2002) Behavioral models of odor similarity. *Behav Neurosci* 116:222–231.
- Clewett DV, Lee T-H, Greening S, Ponzio A, Margalit E, Mather M (2016) Neuromelanin marks the spot: identifying a locus coeruleus biomarker of cognitive reserve in healthy aging. *Neurobiol Aging* 37:117–126.
- Coffinet L, Bodino C, Brugel-Ribere L, Marie B, Grignon Y, Coste A, Jankowski R (2004) Explorations physiques et fonctionnelles des fosses nasales. *EMC - Oto-Rhino-Laryngol* 1:2–21.
- Cooke B, Ernst E (2000) Aromatherapy: a systematic review. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract* 50:493–496.
- Cope ZA, Vazey EM, Floresco SB, Aston Jones GS (2019) DREADD-mediated modulation of locus coeruleus inputs to mPFC improves strategy set-shifting. *Neurobiol Learn Mem* 161:1–11.
- Corner L, Bond J (2004) Being at risk of dementia: Fears and anxieties of older adults. *J Aging Stud* 18:143–155.
- Corsi PM (1973) Human memory and the medial temporal region of the brain. 34:891.
- Coskun V, Ozdenizci B, Ok K (2015) The Survey on Near Field Communication. *Sensors* 15:13348–13405.
- Crooks VC, Lubben J, Petitti DB, Little D, Chiu V (2008) Social Network, Cognitive Function, and Dementia Incidence Among Elderly Women. *Am J Public Health* 98:1221–1227.
- Croy I, Negoias S, Novakova L, Landis BN, Hummel T (2012) Learning about the Functions of the Olfactory System from People without a Sense of Smell. *PLoS ONE* 7:e33365.
- Croy I, Nordin S, Hummel T (2014) Olfactory disorders and quality of life--an updated review. *Chem Senses* 39:185–194.
- Curtis MA, Kam M, Faull RLM (2011) Neurogenesis in humans. *Eur J Neurosci* 33:1170–1174.
- Dahl MJ, Bachman SL, Dutt S, Düzel S, Bodammer NC, Lindenberger U, Kühn S, Werkle-Bergner M, Mather M (2023) The integrity of dopaminergic and noradrenergic brain regions is associated with different aspects of late-life memory performance. *Nat Aging* 3:1128–1143.
- Dahl MJ, Mather M, Düzel S, Bodammer NC, Lindenberger U, Kühn S, Werkle-Bergner M (2019) Higher rostral locus coeruleus integrity is associated with better memory performance in older adults. *Nat Hum Behav* 3:1203–1214.
- Dalley JW, Theobald DE, Bouger P, Chudasama Y, Cardinal RN, Robbins TW (2004) Cortical cholinergic function and deficits in visual attentional performance in rats following 192 IgG-saporin-induced lesions of the medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 14:922–932.
- Dalton P, Doty RL, Murphy C, Frank R, Hoffman HJ, Maute C, Kallen MA, Slotkin J (2013) Olfactory assessment using the NIH Toolbox. *Neurology* 80:S32–S36.
- Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, Frey S, Charalampakis I, Beule A, Renner B, Hummel T, Hüttenbrink K-B (2014) Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *The Laryngoscope* 124:826–831.
- D’Antuono G, Maini M, Marin D, Boccia M, Piccardi L (2022) Effect of ageing on verbal and visuo-spatial working memory: Evidence from 880 individuals. *Appl Neuropsychol Adult* 29:193–202.
- Daselaar SM, Fleck MS, Dobbins IG, Madden DJ, Cabeza R (2006) Effects of Healthy Aging on Hippocampal and Rhinal Memory Functions: An Event-Related fMRI Study. *Cereb Cortex N Y N* 1991 16:1771–1782.
- de Castro JM, Brewer EM (1992) The amount eaten in meals by humans is a power function of the number of people present. *Physiol Behav* 51:121–125.
- de Graaf C, van Staveren W, Burema J (1996) Psychophysical and psychohedonic functions of four common food flavours in elderly subjects. *Chem Senses* 21:293–302.
- de Melo GD et al. (2021) COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med:eabf8396*.

- DeConde AS, Mace JC, Alt JA, Soler ZM, Orlandi RR, Smith TL (2015) Investigation of change in cardinal symptoms of chronic rhinosinusitis after surgical or ongoing medical management. *Int Forum Allergy Rhinol* 5:36–45.
- Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB (1991) Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117:519–528.
- Delgado-Lima AH, Bouhaben J, Delgado-Losada ML (2024) The efficacy of olfactory training in improving olfactory function: a meta-analysis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*.
- Delon-Martin C, Plailly J, Fonlupt P, Veyrac A, Royet J-P (2013) Perfumers' expertise induces structural reorganization in olfactory brain regions. *NeuroImage* 68:55–62.
- Demarquay G, Ryvlin P, Royet JP (2007) [Olfaction and neurological diseases: a review of the literature]. *Rev Neurol (Paris)* 163:155–167.
- Denis F, Septans A-L, Periers L, Maillard J-M, Legoff F, Gurden H, Moriniere S (2021) Olfactory Training and Visual Stimulation Assisted by a Web Application for Patients With Persistent Olfactory Dysfunction After SARS-CoV-2 Infection: Observational Study. *J Med Internet Res* 23:e29583.
- Denninger JK, Smith BM, Kirby ED (2018) Novel Object Recognition and Object Location Behavioral Testing in Mice on a Budget. *J Vis Exp JoVE*:10.3791/58593.
- Dennis JC, Aono S, Vodyanoy VJ, Morrison EE (2015) Development, Morphology, and Functional Anatomy of the Olfactory Epithelium. In: *Handbook of Olfaction and Gustation*, pp 93–108. John Wiley & Sons, Ltd. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118971758.ch4> [Accessed July 11, 2024].
- Dias NS, Ferreira D, Reis J, Jacinto LR, Fernandes L, Pinho F, Festa J, Pereira M, Afonso N, Santos NC, Cerqueira JJ, Sousa N (2015) Age effects on EEG correlates of the Wisconsin Card Sorting Test. *Physiol Rep* 3:e12390.
- Dickstein DL, Kabaso D, Rocher AB, Luebke JI, Wearne SL, Hof PR (2007) Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell* 6:275–284.
- Dintica CS, Marseglia A, Rizzuto D, Wang R, Seubert J, Arfanakis K, Bennett DA, Xu W (2019) Impaired olfaction is associated with cognitive decline and neurodegeneration in the brain. *Neurology* 92:e700–e709.
- Dooley R, Mashukova A, Toetter B, Hatt H, Neuhaus EM (2011) Purinergic receptor antagonists inhibit odorant-mediated CREB phosphorylation in sustentacular cells of mouse olfactory epithelium. *BMC Neurosci* 12:86.
- Doty RL ed. (2003) *Handbook of Olfaction and Gustation*, 2nd ed. Boca Raton: CRC Press.
- Doty RL (2015) Clinical Disorders of Olfaction. In: *Handbook of Olfaction and Gustation*, pp 375–402. John Wiley & Sons, Ltd. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118971758.ch17> [Accessed July 23, 2024].
- Doty RL, Kamath V (2014) The influences of age on olfaction: a review. *Front Psychol* 5:20.
- Doty RL, Mishra A (2001) Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis. *The Laryngoscope* 111:409–423.
- Doty RL, Philip S, Reddy K, Kerr K-L (2003) Influences of antihypertensive and antihyperlipidemic drugs on the senses of taste and smell: a review. *J Hypertens* 21:1805–1813.
- Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L (1984a) Smell identification ability: changes with age. *Science* 226:1441–1443.
- Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS (1984b) University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *The Laryngoscope* 94:176–178.
- D'Souza RD, Vijayaraghavan S (2014) Paying attention to smell: cholinergic signaling in the olfactory bulb. *Front Synaptic Neurosci* 6:21.
- Duff K, McCaffrey RJ, Solomon GS (2002) The Pocket Smell Test: successfully discriminating probable Alzheimer's dementia from vascular dementia and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14:197–201.
- Durante MA, Kurtenbach S, Sargi ZB, Harbour JW, Choi R, Kurtenbach S, Goss GM, Matsunami H, Goldstein BJ (2020) Single-cell analysis of olfactory neurogenesis and differentiation in adult humans. *Nat Neurosci* 23:323–326.
- Ehrenstein WH, Ehrenstein A (1999) Psychophysical Methods. In: *Modern Techniques in Neuroscience Research* (Windhorst U, Johansson H, eds), pp 1211–1241. Berlin, Heidelberg: Springer. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-642-58552-4_43 [Accessed July 12, 2024].
- Eibenstein A, Fioretti AB, Lena C, Rosati N, Amabile G, Fusetti M (2005) Modern psychophysical tests to assess olfactory function. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* 26:147–155.

- El Rassi E, Mace JC, Steele TO, Alt JA, Soler ZM, Fu R, Smith TL (2016) Sensitivity Analysis and Diagnostic Accuracy of the Brief Smell Identification Test in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 6:287–292.
- Eliezer M, Hautefort C, Hamel A-L, Verillaud B, Herman P, Houdart E, Eloit C (2020) Sudden and Complete Olfactory Loss of Function as a Possible Symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* 146:674–675.
- Ennis M, Zhou FM, Ciombor KJ, Aroniadou-Anderjaska V, Hayar A, Borrelli E, Zimmer LA, Margolis F, Shipley MT (2001) Dopamine D2 receptor-mediated presynaptic inhibition of olfactory nerve terminals. *J Neurophysiol* 86:2986–2997.
- Enwere E, Shingo T, Gregg C, Fujikawa H, Ohta S, Weiss S (2004) Aging Results in Reduced Epidermal Growth Factor Receptor Signaling, Diminished Olfactory Neurogenesis, and Deficits in Fine Olfactory Discrimination. *J Neurosci* 24:8354–8365.
- Escanilla O, Arrellanos A, Karnow A, Ennis M, Linster C (2010) Noradrenergic modulation of behavioral odor detection and discrimination thresholds in the olfactory bulb. *Eur J Neurosci* 32:458–468.
- Estebansari F, Dastoorpoor M, Khalifehkandi ZR, Nouri A, Mostafaei D, Hosseini M, Esmacili R, Aghababaeian H (2020) The Concept of Successful Aging: A Review Article. *Curr Aging Sci* 13:4–10.
- Eurofound (2017) European quality of life survey 2016: quality of life, quality of public services, and quality of society : overview report. LU: Publications Office. Available at: <https://data.europa.eu/doi/10.2806/964014> [Accessed September 4, 2024].
- Evans IEM, Martyr A, Collins R, Brayne C, Clare L (2019) Social Isolation and Cognitive Function in Later Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis JAD* 70:S119–S144.
- Fandakova Y, Sander MC, Werkle-Bergner M, Shing YL (2014) Age differences in short-term memory binding are related to working memory performance across the lifespan. *Psychol Aging* 29:140–149.
- Farag AA, Deal AM, McKinney KA, Thorp BD, Senior BA, Ebert CS, Zanation AM (2013) Single-blind randomized controlled trial of surfactant vs hypertonic saline irrigation following endoscopic endonasal surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 3:276–280.
- Fay TB, Yeates KO, Taylor HG, Bangert B, Dietrich A, Nuss KE, Rusin J, Wright M (2010) Cognitive reserve as a moderator of postconcussive symptoms in children with complicated and uncomplicated mild traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 16:94–105.
- FDA (2009) FDA Advises Consumers Not To Use Certain Zicam Cold Remedies. *Arch Fdagov* Available at: <https://web.archive.org/web/20090617185322/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm167065.htm> [Accessed September 12, 2024].
- Feinstein DL, Heneka MT, Gavriluk V, Russo CD, Weinberg G, Galea E (2002) Noradrenergic regulation of inflammatory gene expression in brain. *Neurochem Int* 41:357–365.
- Ferdenzi C, Bellil D, Boudrahem S, Bousquet C, Daude C, Degraix J-L, Denoix L, Faure F, Fieux M, Fournel A, Joly M, Kassan A, Penavayre J, Bensafi M (2022) La rééducation olfactive : bénéfices d'une prise en soins pluri-professionnelle. *Presse Médicale Form* 3:5–12.
- Ferdenzi C, Bousquet C, Aguera P-E, Dantec M, Daudé C, Fornoni L, Fournel A, Kassan A, Mantel M, Moranges M, Moussy E, Richard Ortegón S, Rouby C, Bensafi M (2021) Recovery From COVID-19-Related Olfactory Disorders and Quality of Life: Insights From an Observational Online Study. *Chem Senses* 46:bjab028.
- Fernandes P, Regala J, Correia F, Gonçalves-Ferreira AJ (2012) The human locus coeruleus 3-D stereotactic anatomy. *Surg Radiol Anat SRA* 34:879–885.
- Fernandez P, Bensafi M, Rouby C, Giboreau A (2013) Does olfactory specific satiety take place in a natural setting? *Appetite* 60:1–4.
- Ferris AM, Duffy VB (1989) Effect of olfactory deficits on nutritional status. Does age predict persons at risk? *Ann N Y Acad Sci* 561:113–123.
- Ferris AM, Schlitzer JL, Schierberl MJ, Catalanotto FA, Gent J, Peterson MG, Bartoshuk LM, Cain WS, Goodspeed RB, Leonard G, Donaldson JO (1985) Anosmia and nutritional status. *Nutr Res* 5:149–156.
- Finger EC, Marsh AA, Buzas B, Kamel N, Rhodes R, Vythilingham M, Pine DS, Goldman D, Blair JR (2007) The impact of tryptophan depletion and 5-HTTLPR genotype on passive avoidance and response reversal instrumental learning tasks. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 32:206–215.
- Finlay JB, Brann DH, Abi-Hachem R, Jang DW, Oliva AD, Ko T, Gupta R, Wellford SA, Moseman EA, Jang SS, Yan CH, Matusnami H, Tsukahara T, Datta SR, Goldstein BJ (2022) Persistent post-COVID-19 smell loss is associated with immune cell infiltration and altered gene expression in olfactory epithelium. *Sci Transl Med* 14:eadd0484.
- Fischer R, Ventura-Bort C, Hamm A, Weymar M (2018) Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) enhances conflict-triggered adjustment of cognitive control. *Cogn Affect Behav Neurosci* 18:680–693.

- Fitzek M, Patel PK, Solomon PD, Lin B, Hummel T, Schwob JE, Holbrook EH (2022) Integrated age-related immunohistological changes occur in human olfactory epithelium and olfactory bulb. *J Comp Neurol* 530:2154–2175.
- Fleiner F, Lau L, Göktas Ö (2012) Active olfactory training for the treatment of smelling disorders. *Ear Nose Throat J* 91:198–203, 215.
- Fokkens WJ et al. (2020) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 58:1–464.
- Fonteyn S, Huart C, Deggouj N, Collet S, Eloy P, Rombaux P (2014) Non-sinonasal-related olfactory dysfunction: A cohort of 496 patients. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 131:87–91.
- Foote SL, Aston-Jones G, Bloom FE (1980) Impulse activity of locus coeruleus neurons in awake rats and monkeys is a function of sensory stimulation and arousal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 77:3033.
- Forbes (2009) Matrixx recalls Zicam nasal cold products - Forbes.com. Available at: <https://web.archive.org/web/20090627074838/http://www.forbes.com/feeds/ap/2009/06/24/ap6581515.html> [Accessed May 15, 2024].
- Forest J, Moreno M, Cavellius M, Chalençon L, Ziessel A, Sacquet J, Richard M, Didier A, Mandairon N (2019) Short-term availability of adult-born neurons for memory encoding. *Nat Commun* 10:5609.
- Fornazieri MA, Garcia ECD, Lopes NMD, Miyazawa INI, Silva GDS, Monteiro RDS, Pinna F de R, Voegels RL, Doty RL (2020) Adherence and Efficacy of Olfactory Training as a Treatment for Persistent Olfactory Loss. *Am J Rhinol Allergy* 34:238–248.
- Frasnelli J, Hummel T (2003) Age-related decline of intranasal trigeminal sensitivity: is it a peripheral event? *Brain Res* 987:201–206.
- Frasnelli J, Tognetti A, Winter AL, Thunell E, Olsson MJ, Greilert N, Olofsson JK, Havervall S, Thålin C, Lundström JN (2024) High prevalence of long-term olfactory disorders in healthcare workers after COVID-19: A case-control study. *PLOS ONE* 19:e0306290.
- Fukuda N, Shirasu M, Sato K, Ebisui E, Touhara K, Mikoshiba K (2008) Decreased olfactory mucus secretion and nasal abnormality in mice lacking type 2 and type 3 IP3 receptors. *Eur J Neurosci* 27:2665–2675.
- Gaillet-Torrent M, Sulmont-Rossé C, Issanchou S, Chabanet C, Chambaron S (2014) Impact of a non-attentively perceived odour on subsequent food choices. *Appetite* 76:17–22.
- Galani R, Berthel M-C, Lazarus C, Majchrzak M, Barbelivien A, Kelche C, Cassel J-C (2007) The behavioral effects of enriched housing are not altered by serotonin depletion but enrichment alters hippocampal neurochemistry. *Neurobiol Learn Mem* 88:1–10.
- Gamo NJ, Wang M, Arnsten AFT (2010) Methylphenidate and Atomoxetine Enhance Prefrontal Function Through α 2-Adrenergic and Dopamine D1 Receptors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49:1011–1023.
- Gane SB, Kelly C, Hopkins C (2020) Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology* 58:299–301.
- Gargano A, Olabiyi BF, Palmisano M, Zimmer A, Bilkei-Gorzo A (2023) Possible role of locus coeruleus neuronal loss in age-related memory and attention deficits. *Front Neurosci* 17:1264253.
- Gatz M, Mortimer JA, Fratiglioni L, Johansson B, Berg S, Andel R, Crowe M, Fiske A, Reynolds CA, Pedersen NL (2007) Accounting for the relationship between low education and dementia: A twin study. *Physiol Behav* 92:232–237.
- Gazan R, Vieux F, Darmon N, Maillot M (2017) Structural Validation of a French Food Frequency Questionnaire of 94 Items. *Front Nutr* 4:62.
- Gellrich J, Han P, Manesse C, Betz A, Junghanns A, Raue C, Schriever VA, Hummel T (2018) Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training. *The Laryngoscope* 128:1531–1536.
- Gerkin RC et al. (2020) The best COVID-19 predictor is recent smell loss: a cross-sectional study. *medRxiv:2020.07.22.20157263*.
- Ghosh S, Maunsell JHR (2024) Locus coeruleus norepinephrine contributes to visual-spatial attention by selectively enhancing perceptual sensitivity. *Neuron* 112:2231–2240.e5.
- Gilbert PE, Pirogovsky E, Ferdon S, Murphy C (2006) The effects of normal aging on source memory for odors. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 61:P58–60.
- Gill TM, Sarter M, Givens B (2000) Sustained visual attention performance-associated prefrontal neuronal activity: Evidence for cholinergic modulation. *J Neurosci* 20:4745–4757.
- Gilzenrat MS, Nieuwenhuis S, Jepma M, Cohen JD (2010) Pupil diameter tracks changes in control state predicted by the adaptive gain theory of locus coeruleus function. *Cogn Affect Behav Neurosci* 10:252–269.
- Glanzer M, Adams JK (1985) The mirror effect in recognition memory. *Mem Cognit* 13:8–20.
- Glusman G, Yanai I, Rubin I, Lancet D (2001) The complete human olfactory subgenome. *Genome Res* 11:685–702.
- Gnatta JR, Kurebayashi LFS, Turrini RNT, Silva MJP da (2016) [Aromatherapy and nursing: historical and theoretical conception]. *Rev Esc Enferm U P* 50:130–136.
- Gordon EH, Hubbard RE (2022) Frailty: understanding the difference between age and ageing. *Age Ageing* 51:afac185.

- Gore MR (2022) Olfactory Radioanatomical Findings in Patients With Cardiac Arrhythmias, COVID-19, and Healthy Controls. *Cureus* 14:e26564.
- Granhölm E, Steinhilber SR (2004) Pupillometric measures of cognitive and emotional processes. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol* 52:1–6.
- Graziadei PP, Levine RR, Graziadei GA (1978) Regeneration of olfactory axons and synapse formation in the forebrain after bulbectomy in neonatal mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 75:5230–5234.
- Gudziol V, Buschhüter D, Abolmaali N, Gerber J, Rombaux P, Hummel T (2009) Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinuitis—a longitudinal study. *Brain J Neurol* 132:3096–3101.
- Gudziol V, Hoenck I, Landis B, Podlesek D, Bayn M, Hummel T (2014) The impact and prospect of traumatic brain injury on olfactory function: a cross-sectional and prospective study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 271:1533–1540.
- Gudziol V, Lötsch J, Hähner A, Zahnert T, Hummel T (2006) Clinical significance of results from olfactory testing. *The Laryngoscope* 116:1858–1863.
- Gürbüz D, Kesimli MC, Bilgili AM, Durmaz HÖ (2021) Olfactory rehabilitation and olfactory bulb volume changes in patients after total laryngectomy: a prospective randomized study. *Braz J Otorhinolaryngol* 88:607–612.
- Gutierrez R, Simon SA (2021) Physiology of Taste Processing in the Tongue, Gut, and Brain. *Compr Physiol* 11:2489–2523.
- Haehner A, Chen B, Espin M, Haussmann R, Matthes C, Desser D, Loessner L, Brandt MD, Donix M, Hummel T (2022a) Training with Odors Impacts Hippocampal Thickness in Patients with Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis JAD* 88:743–755.
- Haehner A, Draf J, Dräger S, de With K, Hummel T (2020) Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19. *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec* 82:175–180.
- Haehner A, Marquardt B, Kardashi R, de With K, Rößler S, Landis BN, Welge-Luessen A, Hummel T (2022b) SARS-CoV-2 Leads to Significantly More Severe Olfactory Loss than Other Seasonal Cold Viruses. *Life* 12:461.
- Häglin S, Berghard A, Böhm S (2020) Increased Retinoic Acid Catabolism in Olfactory Sensory Neurons Activates Dormant Tissue-Specific Stem Cells and Accelerates Age-Related Metaplasia. *J Neurosci* 40:4116–4129.
- Hallock HL, Adiraju S, Miranda-Barrientos J, McInerney JM, Oh S, DeBrosse AC, Li Y, Carr GV, Martinowich K (2023) Electrophysiological correlates of attention in the locus coeruleus - anterior cingulate cortex circuit during the rodent continuous performance test. *BioRxiv Prepr Serv Biol*:2023.04.19.537406.
- Hamer M, Chida Y (2009) Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med* 39:3–11.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H (2004) Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 203:631–637.
- Han P, Musch M, Abolmaali N, Hummel T (2021) Improved Odor Identification Ability and Increased Regional Gray Matter Volume After Olfactory Training in Patients With Idiopathic Olfactory Loss. *-Percept* 12:20416695211005811.
- Hannum ME, Ramirez VA, Lipson SJ, Herriman RD, Toskala AK, Lin C, Joseph PV, Reed DR (2020) Objective sensory testing methods reveal a higher prevalence of olfactory loss in COVID-19-positive patients compared to subjective methods: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv*:2020.07.04.20145870.
- Hans Henning (1916) *Der Geruch*. Available at: <http://archive.org/details/HansHenning1916> [Accessed November 24, 2022].
- Harada CN, Natelson Love MC, Triebel K (2013) Normal Cognitive Aging. *Clin Geriatr Med* 29:737–752.
- Hardcastle SJ, Thøgersen-Ntoumani C, Chatzisarantis NLD (2015) Food Choice and Nutrition: A Social Psychological Perspective. *Nutrients* 7:8712–8715.
- Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL (2002) Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett* 532:107–110.
- Harris R, Davidson TM, Murphy C, Gilbert PE, Chen M (2006) Clinical evaluation and symptoms of chemosensory impairment: one thousand consecutive cases from the Nasal Dysfunction Clinic in San Diego. *Am J Rhinol* 20:101–108.
- Haxel BR, Nisius A, Fruth K, Mann WJ, Muttray A (2012) [Deficits in medical counseling in olfactory dysfunction]. *HNO* 60:432–438.
- Hayar A, Heyward PM, Heinbockel T, Shipley MT, Ennis M (2001) Direct excitation of mitral cells via activation of alpha1-noradrenergic receptors in rat olfactory bulb slices. *J Neurophysiol* 86:2173–2182.

- Hayat H, Regev N, Matosevich N, Sales A, Paredes-Rodriguez E, Krom AJ, Bergman L, Li Y, Lavigne M, Kremer EJ, Yizhar O, Pickering AE, Nir Y (2020) Locus coeruleus norepinephrine activity mediates sensory-evoked awakenings from sleep. *Sci Adv* 6:eaaz4232.
- Head D, Kennedy KM, Rodrigue KM, Raz N (2009) Age-Differences in Perseveration: Cognitive and Neuroanatomical Mediators of Performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuropsychologia* 47:1200–1203.
- Heaton R, Chelune C, Talley J, Kay G, Curtiss G (1993) Wisconsin Card Sorting Test Manual – Revised and Expanded. undefined Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Wisconsin-Card-Sorting-Test-Manual-%E2%80%93-Revised-and-Heaton-Chelune/e1b21f3fcb495b2aee9c01bf57356f62c665b864> [Accessed June 15, 2022].
- Hedner M, Larsson M, Arnold N, Zucco GM, Hummel T (2010) Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *J Clin Exp Neuropsychol* 32:1062–1067.
- Hegg CC, Irwin M, Lucero MT (2009) Calcium store-mediated signaling in sustentacular cells of the mouse olfactory epithelium. *Glia* 57:634–644.
- Hendriks AP (1988) Olfactory dysfunction. *Rhinology* 26:229–251.
- Henkin RI (2014) Effects of smell loss (hyposmia) on salt usage. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif* 30:690–695.
- Henkin RI, Hosein S, Stateman WA, Knöppel AB, Abdelmeguid M (2017) Improved smell function with increased nasal mucus sonic hedgehog in hyposmic patients after treatment with oral theophylline. *Am J Otolaryngol* 38:143–147.
- Henkin RI, Schultz M, Minnick-Poppe L (2012) Intranasal theophylline treatment of hyposmia and hypogeusia: a pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 138:1064–1070.
- Henkin RI, Velicu I, Schmidt L (2009) An open-label controlled trial of theophylline for treatment of patients with hyposmia. *Am J Med Sci* 337:396–406.
- Hernandez AK, Landis BN, Altundag A, Fjaeldstad AW, Gane S, Holbrook EH, Huart C, Konstantinidis I, Lechner M, Macchi A, Portillo Mazal P, Miwa T, Philpott CM, Pinto JM, Poletti SC, Vodicka J, Welge-Luessen A, Whitcroft KL, Hummel T (2023) Olfactory Nomenclature: An Orchestrated Effort to Clarify Terms and Definitions of Dysosmia, Anosmia, Hyposmia, Normosmia, Hyperosmia, Olfactory Intolerance, Parosmia, and Phantosmia/Olfactory Hallucination. *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec* 85:312–320.
- Herz RS, Bajec MR (2022) Your Money or Your Sense of Smell? A Comparative Analysis of the Sensory and Psychological Value of Olfaction. *Brain Sci* 12:299.
- Heydel J-M, Coelho A, Thiebaud N, Legendre A, Le Bon A-M, Faure P, Neiers F, Artur Y, Golebiowski J, Briand L (2013) Odorant-binding proteins and xenobiotic metabolizing enzymes: implications in olfactory perireceptor events. *Anat Rec Hoboken NJ* 2007 296:1333–1345.
- Holbrook EH, Leopold DA, Schwob JE (2005) Abnormalities of axon growth in human olfactory mucosa. *The Laryngoscope* 115:2144–2154.
- Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN (2020) Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic – an observational cohort study. *J Otolaryngol - Head Neck Surg* 49:26.
- Hossain K, Smith M, Santoro SW (2024) In mice, discrete odors can selectively promote the neurogenesis of sensory neuron subtypes that they stimulate. *bioRxiv:2024.02.10.579748*.
- Hosseini K, Zare-Sadeghi A, Sadigh-Eteghad S, Mirsalehi M, Khezerloo D (2020) Effects of olfactory training on resting-state effective connectivity in patients with posttraumatic olfactory dysfunction. *Acta Neurobiol Exp (Warsz)* 80:381–388.
- Hötting K, Röder B (2013) Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 37:2243–2257.
- Howell J, Costanzo RM, Reiter ER (2018) Head trauma and olfactory function. *World J Otorhinolaryngol - Head Neck Surg* 4:39–45.
- Hu S, Zhang S, You Y, Tang J, Chen C, Wang C, Wen W, Wang M, Chen J, Luo L, Cheng Y, Zhou M, Zhao X, Tan T, Qi G, Feng Z (2023) Olfactory dysfunction after COVID-19: metanalysis reveals persistence in one-third of patients 6 months after initial infection. *J Infect* 86:516–519.
- Huart C, Rombaux P, Hummel T (2019) Neural plasticity in developing and adult olfactory pathways - focus on the human olfactory bulb. *J Bioenerg Biomembr* 51:77–87.
- Hulshoff Pol HE, Hijman R, Baaré WF, van Eekelen S, van Ree JM (2000) Odor discrimination and task duration in young and older adults. *Chem Senses* 25:461–464.
- Hultsch DF, Hertzog C, Small BJ, McDonald-Miszczak L, Dixon RA (1992) Short-term longitudinal change in cognitive performance in later life. *Psychol Aging* 7:571–584.
- Hummel T, Frasnelli J (2019) Chapter 8 - The intranasal trigeminal system. In: *Handbook of Clinical Neurology* (Doty RL, ed), pp 119–134 Smell and Taste. Elsevier. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444638557000083> [Accessed July 19, 2024].

- 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. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 264:237–243.
- Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G (2001) Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110:976–981.
- Hummel T, Lötsch J (2010) Prognostic factors of olfactory dysfunction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136:347–351.
- Hummel T, Podlesek D (2021) Clinical assessment of olfactory function. *Chem Senses* 46:bjab053.
- Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink K-B (2009) Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope* 119:496–499.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G (1997) “Sniffin’ sticks’: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 22:39–52.
- Hummel T, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Schaal B, Buschhüter D (2011) Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function in children and adolescents. *Exp Brain Res* 214:285–291.
- Hummel T, Stupka G, Haehner A, Poletti SC (2018) Olfactory training changes electrophysiological responses at the level of the olfactory epithelium. *Rhinology* 56:330–335.
- Hummel T, Whitcroft KL, Rueter G, Haehner A (2017) Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 274:2819–2825.
- Hwang SH, Kim SW, Basurrah MA, Kim DH (2023) The Efficacy of Olfactory Training as a Treatment for Olfactory Disorders Caused by Coronavirus Disease-2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Rhinol Allergy* 37:495–501.
- Ingram F, Greve KW, Ingram PT, Soukup VM (1999) Temporal stability of the Wisconsin Card Sorting Test in an untreated patient sample. *Br J Clin Psychol* 38:209–211.
- Iravani B et al. (2020) Relationship between odor intensity estimates and COVID-19 prevalence prediction in a Swedish population. *Chem Senses*:bjaa034.
- Ishida Y, Shirokawa T, Komatsu Y, Isobe K (2001) Changes in cortical noradrenergic axon terminals of locus coeruleus neurons in aged F344 rats. *Neurosci Lett* 307:197–199.
- Ishida Y, Shirokawa T, Miyaishi O, Komatsu Y, Isobe K (2000) Age-dependent changes in projections from locus coeruleus to hippocampus dentate gyrus and frontal cortex. *Eur J Neurosci* 12:1263–1270.
- Izquierdo A, Brigman JL, Radke AK, Rudebeck PH, Holmes A (2017) The neural basis of reversal learning: An updated perspective. *Neuroscience* 345:12–26.
- Jackman AH, Doty RL (2005) Utility of a three-item smell identification test in detecting olfactory dysfunction. *The Laryngoscope* 115:2209–2212.
- Jaén C, Maute C, Mackin S, Camacho MR, Truran D, Nosheny R, Weiner MW, Dalton P (2024) Remote olfactory assessment using the NIH Toolbox Odor Identification test and the brain health registry. *PloS One* 19:e0301264.
- Jenkins L, Myerson J, Joerding JA, Hale S (2000) Converging evidence that visuospatial cognition is more age-sensitive than verbal cognition. *Psychol Aging* 15:157–175.
- Jennings CR, Jones NS (2001) Presbycusis. *J Laryngol Otol* 115:171–178.
- Jiang J, Sachdev P, Lipnicki DM, Zhang H, Liu T, Zhu W, Suo C, Zhuang L, Crawford J, Reppermund S, Trollor J, Brodaty H, Wen W (2014) A longitudinal study of brain atrophy over two years in community-dwelling older individuals. *NeuroImage* 86:203–211.
- Jiang R-S, Twu C-W, Liang K-L (2017) The effect of olfactory training on the odor threshold in patients with traumatic anosmia. *Am J Rhinol Allergy* 31:317–322.
- Jiramongkolchai P, Jones MS, Peterson A, Lee JJ, Liebendorfer A, Klatt-Cromwell CN, Schneider JS, Drescher AJ, Ogden MA, Brunworth JD, Kallogjeri D, Kukuljan S, Peelle JE, Piccirillo JF (2021) Association of Olfactory Training With Neural Connectivity in Adults With Postviral Olfactory Dysfunction. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg* 147:502–509.
- Jones-Gotman M, Zatorre RJ (1988) Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. *Neuropsychologia* 26:387–400.
- Jonker C, Geerlings MI, Schmand B (2000) Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 15:983–991.
- Joseph T, Auger SD, Peress L, Rack D, Cuzick J, Giovannoni G, Lees A, Schrag AE, Noyce AJ (2019) Screening performance of abbreviated versions of the UPSIT smell test. *J Neurol* 266:1897–1906.
- Joshi S, Gold JI (2020) Pupil Size as a Window on Neural Substrates of Cognition. *Trends Cogn Sci* 24:466–480.

- Joshi S, Li Y, Kalwani RM, Gold JI (2016) Relationships between Pupil Diameter and Neuronal Activity in the Locus Coeruleus, Colliculi, and Cingulate Cortex. *Neuron* 89:221–234.
- Joussain P, Bessy M, Faure F, Bellil D, Landis BN, Hugentobler M, Tuorila H, Mustonen S, Vento SI, Delphin-Combe F, Krolak-Salmon P, Rouby C, Bensafi M (2016) Application of the European Test of Olfactory Capabilities in patients with olfactory impairment. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 273:381–390.
- Joussain P, Rouby C, Bensafi M (2014) A pleasant familiar odor influences perceived stress and peripheral nervous system activity during normal aging. *Front Psychol* 5:113.
- Joussain P, Thevenet M, Rouby C, Bensafi M (2013) Effect of Aging on Hedonic Appreciation of Pleasant and Unpleasant Odors. *PLoS ONE* 8:e61376.
- Jun S-P, Yoo HS, Lee J-S (2021) The impact of the pandemic declaration on public awareness and behavior: Focusing on COVID-19 google searches. *Technol Forecast Soc Change* 166:120592.
- Jung YG, Lee J-S, Park GC (2014) Does post-infectious olfactory loss affect mood more severely than chronic sinusitis with olfactory loss? *The Laryngoscope* 124:2456–2460.
- Kahneman D, Beatty J (1966) Pupil diameter and load on memory. *Science* 154:1583–1585.
- Kamimura S, Masaoka Y, Yoshikawa A, Kamijo S, Ohtaki H, Koiwa N, Honma M, Sakikawa K, Kobayashi H, Izumizaki M (2022) New granule cells in the olfactory bulb are associated with high respiratory input in an enriched odor environment. *Neurosci Res* 182:52–59.
- Kamrava SK, Hosseini SF, Farhadi M, Jalessi M, Talebi A, Amini E, Alizadeh R (2021) Cultural Adaptation of the Iranian Version of the “Sniffin’ Sticks” Olfactory Test. *Med J Islam Repub Iran* 35:153.
- Kane MJ, Engle RW (2002) The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: an individual-differences perspective. *Psychon Bull Rev* 9:637–671.
- Kardon R (1995) Pupillary light reflex. *Curr Opin Ophthalmol* 6:20–26.
- Karstensen HG, Tommerup N (2012) Isolated and syndromic forms of congenital anosmia. *Clin Genet* 81:210–215.
- Kattar N, Do TM, Unis GD, Migneron MR, Thomas AJ, McCoul ED (2021) Olfactory Training for Postviral Olfactory Dysfunction: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 164:244–254.
- Keller A, Malaspina D (2013) Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series. *BMC Ear Nose Throat Disord* 13:8.
- Kelly ME, Duff H, Kelly S, McHugh Power JE, Brennan S, Lawlor BA, Loughrey DG (2017) The impact of social activities, social networks, social support and social relationships on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review. *Syst Rev* 6:259.
- Keren NI, Taheri S, Vazey EM, Morgan PS, Granholm A-CE, Aston-Jones GS, Eckert MA (2015) Histologic validation of locus coeruleus MRI contrast in post-mortem tissue. *NeuroImage* 113:235–245.
- Kern DW, Wroblewski KE, Schumm LP, Pinto JM, Chen RC, McClintock MK (2014) Olfactory Function in Wave 2 of the National Social Life, Health, and Aging Project. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 69:S134–S143.
- Keshavarz M, Xie K, Bano D, Ehninger D (2023) Aging – What it is and how to measure it. *Mech Ageing Dev* 213:111837.
- Khan M et al. (2021) Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell* 184:5932-5949.e15.
- Kim SM, Kim HR, Min HJ, Kim KS, Jin J-C, Han DH (2021) A novel olfactory threshold test for screening cognitive decline among elderly people. *PLoS ONE* 16:e0254357.
- Kimmelman CP (1994) The risk to olfaction from nasal surgery. *The Laryngoscope* 104:981–988.
- Kirschenbaum D, Imbach LL, Ulrich S, Rushing EJ, Keller E, Reimann RR, Frauenknecht KBM, Lichtblau M, Witt M, Hummel T, Steiger P, Aguzzi A, Frontzek K (2020) Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. *Lancet Lond Engl* 396:166.
- Kligman D, Marshak DR (1985) Purification and characterization of a neurite extension factor from bovine brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82:7136–7139.
- Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, El Hasnaoui A (2005) Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy* 60:233–237.
- Kobayashi KM, Cloutier-Fisher D, Roth M (2009) Making meaningful connections: a profile of social isolation and health among older adults in small town and small city, British Columbia. *J Aging Health* 21:374–397.
- Kohli P, Soler ZM, Nguyen SA, Muus JS, Schlosser RJ (2016) The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review. *Chem Senses* 41:479–486.
- Kollndorfer K, Fischmeister FPS, Kowalczyk K, Hoche E, Mueller CA, Trattinig S, Schöpf V (2015) Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *NeuroImage Clin* 9:401–410.

- Kollndorfer K, Kowalczyk K, Hoche E, Mueller CA, Pollak M, Trattng S, Schöpf V (2014) Recovery of Olfactory Function Induces Neuroplasticity Effects in Patients with Smell Loss. *Neural Plast* 2014:140419.
- Konrad HR, Girardi M, Helfert R (1999) Balance and aging. *The Laryngoscope* 109:1454–1460.
- Konstantinidis I (2009) The taste peripheral system. *B-ENT* 5 Suppl 13:115–121.
- Konstantinidis I, Hummel T, Larsson M (2006) Identification of unpleasant odors is independent of age. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol* 21:615–621.
- Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J (2013) Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *The Laryngoscope* 123:E85-90.
- Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Constantinidis J (2016) Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology* 54:170–175.
- Korten JJ, Meulstee J (1980) Olfactory disturbances in Parkinsonism. *Clin Neurol Neurosurg* 82:113–118.
- Krebs RM, Park HRP, Bombeck K, Boehler CN (2018) Modulation of locus coeruleus activity by novel oddball stimuli. *Brain Imaging Behav* 12:577–584.
- Kremer S, Bult JHF, Mojet J, Kroeze JHA (2007) Food perception with age and its relationship to pleasantness. *Chem Senses* 32:591–602.
- Krivanek TJ, Gale SA, McFeeley BM, Nicastrì CM, Daffner KR (2021) Promoting Successful Cognitive Aging: A Ten-Year Update. *J Alzheimers Dis JAD* 81:871–920.
- Krmpotić-Nemanić J (1969) Presbycusis, presbystasis and presbyosmia as consequences of the analogous biological process. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 67:217–223.
- Kuiper JS, Zuidersma M, Oude Voshaar RC, Zuidema SU, van den Heuvel ER, Stolk RP, Smidt N (2015) Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev* 22:39–57.
- Kulaga HM, Leitch CC, Eichers ER, Badano JL, Lesemann A, Hoskins BE, Lupski JR, Beales PL, Reed RR, Katsanis N (2004) Loss of BBS proteins causes anosmia in humans and defects in olfactory cilia structure and function in the mouse. *Nat Genet* 36:994–998.
- Kumaresan K, Bengtsson S, Sami S, Clark A, Hummel T, Boardman J, High J, Sobhan R, Philpott C (2023) A double-blinded randomised controlled trial of vitamin A drops to treat post-viral olfactory loss: study protocol for a proof-of-concept study for vitamin A nasal drops in post-viral olfactory loss (APOLLO). *Pilot Feasibility Stud* 9:174.
- Kurahashi T, Shibuya T (1990) Ca²⁺(+)-dependent adaptive properties in the solitary olfactory receptor cell of the newt. *Brain Res* 515:261–268.
- Kurian SM, Naressi RG, Manoel D, Barwich A-S, Malnic B, Saraiva LR (2021) Odor coding in the mammalian olfactory epithelium. *Cell Tissue Res* 383:445–456.
- Lamira JM, Soler ZM, Schlosser RJ (2019) A Pilot Study of Olfactory Training in Older Hyposmic Adults. *Am J Rhinol Allergy* 33:650–656.
- Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS (2003) Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses* 28:691–694.
- Landis BN, Stow NW, Lacroix J-S, Hugentobler M, Hummel T (2009) Olfactory disorders: The patients' view. *Rhinology* 47:454–459.
- Lane AP, Turner J, May L, Reed R (2010) A genetic model of chronic rhinosinusitis-associated olfactory inflammation reveals reversible functional impairment and dramatic neuroepithelial reorganization. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 30:2324–2329.
- Lane G, Zhou G, Noto T, Zelano C (2020) Assessment of direct knowledge of the human olfactory system. *Exp Neurol* 329:113304.
- Langdon C, Lehrer E, Berenguer J, Laxe S, Alobid I, Quintó L, Mariño-Sánchez F, Bernabeu M, Marin C, Mullol J (2018) Olfactory Training in Post-Traumatic Smell Impairment: Mild Improvement in Threshold Performances: Results from a Randomized Controlled Trial. *J Neurotrauma* 35:2641–2652.
- Langley J, Hussain S, Huddleston DE, Bennett IJ, Hu XP (2022) Impact of Locus Coeruleus and Its Projections on Memory and Aging. *Brain Connect* 12:223–233.
- Larsson M, Hedner M, Papenberg G, Seubert J, Bäckman L, Laukka EJ (2016) Olfactory memory in the old and very old: relations to episodic and semantic memory and APOE genotype. *Neurobiol Aging* 38:118–126.
- Larsson M, Nilsson L-G, Olofsson JK, Nordin S (2004) Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: evidence from a population-based study. *Chem Senses* 29:547–554.
- Le Bon SD, Horoi M (2020) Is anosmia the price to pay in an immune-induced scorched-earth policy against COVID-19? *Med Hypotheses* 143:109881.
- Le Carret N, Lafont S, Mayo W, Fabrigoule C (2003) The effect of education on cognitive performances and its implication for the constitution of the cognitive reserve. *Dev Neuropsychol* 23:317–337.
- Lechien JR, Saussez S, Vaira LA, De Riu G, Boscolo-Rizzo P, Tirelli G, Michel J, Radulesco T (2024) Effectiveness of Platelet-Rich Plasma for COVID-19-Related Olfactory Dysfunction: A Controlled Study. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 170:84–91.

- Lechien JR, Vaira LA, Saussez S (2022) Prevalence and 24-month recovery of olfactory dysfunction in COVID-19 patients: A multicentre prospective study. *J Intern Med*:10.1111/joim.13564.
- Lechien JR, Vaira LA, Saussez S (2023) Effectiveness of olfactory training in COVID-19 patients with olfactory dysfunction: a prospective study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 280:1255–1263.
- Lee DH, Lee P, Seo SW, Roh JH, Oh M, Oh JS, Oh SJ, Kim JS, Jeong Y (2019) Neural substrates of cognitive reserve in Alzheimer's disease spectrum and normal aging. *NeuroImage* 186:690–702.
- Lee J, Tucker RM, Tan SY, Running CA, Jones JB, Mattes RD (2015) Nutritional Implications of Taste and Smell Dysfunction. In: *Handbook of Olfaction and Gustation*, pp 829–864. John Wiley & Sons, Ltd. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118971758.ch37> [Accessed July 11, 2024].
- Lee JJ, Peterson AM, Kallogjeri D, Jiramongkolchai P, Kukuljan S, Schneider JS, Klatt-Cromwell CN, Drescher AJ, Brunworth JD, Piccirillo JF (2022) Smell Changes and Efficacy of Nasal Theophylline (SCENT) irrigation: A randomized controlled trial for treatment of post-viral olfactory dysfunction. *Am J Otolaryngol* 43:103299.
- Lee KP, Valentine R, Bogdanffy MS (1992) Nasal lesion development and reversibility in rats exposed to aerosols of dibasic esters. *Toxicol Pathol* 20:376–393.
- Lee S-J, Kim E-M, Cho S-H, Song J, Jang T-W, Lee M-Y (2018) Risk of olfactory dysfunction of the workers in the automobile repair, printing, shoemaking and plating industries in Korea: a cross-sectional study. *BMJ Open* 8:e022678.
- LeMarquand DG, Benkelfat C, Pihl RO, Palmour RM, Young SN (1999) Behavioral disinhibition induced by tryptophan depletion in nonalcoholic young men with multigenerational family histories of paternal alcoholism. *Am J Psychiatry* 156:1771–1779.
- Leopold D (2002) Distortion of olfactory perception: diagnosis and treatment. *Chem Senses* 27:611–615.
- Leschak CJ, Eisenberger NI (2018) The role of social relationships in the link between olfactory dysfunction and mortality. *PLoS ONE* 13:e0196708.
- Lewine JD, Paulson K, Banger N, Simon BJ (2019) Exploration of the Impact of Brief Noninvasive Vagal Nerve Stimulation on EEG and Event-Related Potentials. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc* 22:564–572.
- Liebe T, Kaufmann J, Hämmerer D, Betts M, Walter M (2022) In vivo tractography of human locus coeruleus-relation to 7T resting state fMRI, psychological measures and single subject validity. *Mol Psychiatry* 27:4984–4993.
- Lim JH, Davis GE, Wang Z, Li V, Wu Y, Rue TC, Storm DR (2009) Zicam-Induced Damage to Mouse and Human Nasal Tissue. *PLoS ONE* 4:e7647.
- Lindert J, Bain PA, Kubzansky LD, Stein C (2015) Well-being measurement and the WHO health policy Health 2010: systematic review of measurement scales. *Eur J Public Health* 25:731–740.
- Lindquist R et al. (2023) *Complementary and Alternative Therapies in Nursing*. Springer Publishing Company. Available at: <https://connect.springerpub.com/content/book/978-0-8261-4434-8> [Accessed September 23, 2024].
- Lindroos R, Raj R, Pierzchajlo S, Hörberg T, Herman P, Challma S, Hummel T, Larsson M, Laukka EJ, Olofsson JK (2022) Perceptual odor qualities predict successful odor identification in old age. *Chem Senses* 47:bjac025.
- Linster C, Escanilla O (2019) Noradrenergic effects on olfactory perception and learning. *Brain Res* 1709:33–38.
- Lipson AC, Widenfalk J, Lindqvist E, Ebendal T, Olson L (2003) Neurotrophic properties of olfactory ensheathing glia. *Exp Neurol* 180:167–171.
- Liu DT, Pellegrino R, Sabha M, Altundag A, Damm M, Poletti SC, Croy I, Hähner A, Oleszkiewicz A, Cuevas M, Hummel T (2020) Factors associated with relevant olfactory recovery after olfactory training: a retrospective study including 601 participants. *Rhinology*.
- Liu DT, Sabha M, Damm M, Philpott C, Oleszkiewicz A, Hähner A, Hummel T (2021) Parosmia is Associated with Relevant Olfactory Recovery After Olfactory Training. *The Laryngoscope* 131:618–623.
- Liu G, Zong G, Doty RL, Sun Q (2016) Prevalence and risk factors of taste and smell impairment in a nationwide representative sample of the US population: a cross-sectional study. *BMJ Open* 6:e013246.
- Liu KY, Acosta-Cabronero J, Cardenas-Blanco A, Loane C, Berry AJ, Betts MJ, Kievit RA, Henson RN, Düzel E, Howard R, Hämmerer D (2019) In vivo visualization of age-related differences in the locus coeruleus. *Neurobiol Aging* 74:101–111.
- Livneh Y, Mizrahi A (2011) Long-term changes in the morphology and synaptic distributions of adult-born neurons. *J Comp Neurol* 519:2212–2224.
- Lledo P-M, Valley M (2016) Adult Olfactory Bulb Neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 8:a018945.
- Lohr JB, Jeste DV (1988) Locus ceruleus morphometry in aging and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 77:689–697.

- Loos HM, Schaal B, Pause BM, Smeets MAM, Ferdenzi C, Roberts SC, de Groot J, Lübke KT, Croy I, Freiherr J, Bensafi M, Hummel T, Havlíček J (2023) Past, Present, and Future of Human Chemical Communication Research. *Perspect Psychol Sci J Assoc Psychol Sci*:17456916231188147.
- Loughnane M, Tischler V, Khalid Saifeldien R, Kontaris E (2024) Aging and Olfactory Training: A Scoping Review. *Innov Aging* 8:igae044.
- Lubben J, Blozik E, Gillmann G, Iliffe S, von Renteln Kruse W, Beck JC, Stuck AE (2006) Performance of an abbreviated version of the Lubben Social Network Scale among three European community-dwelling older adult populations. *The Gerontologist* 46:503–513.
- Ludwig M, Yi Y-J, Lüsebrink F, Callaghan MF, Betts MJ, Yakupov R, Weiskopf N, Dolan RJ, Düzel E, Hämmerer D (2024) Functional locus coeruleus imaging to investigate an ageing noradrenergic system. *Commun Biol* 7:777.
- Lund VJ, Kennedy DW (1997) Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 117:S35-40.
- Lund VJ, Mackay IS (1993) Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 31:183–184.
- Lundström JN, Boesveldt S, Albrecht J (2010) Central Processing of the Chemical Senses: An Overview. *ACS Chem Neurosci* 2:5–16.
- Mackay-Sim A, Kittel P (1991) Cell dynamics in the adult mouse olfactory epithelium: a quantitative autoradiographic study. *J Neurosci* 11:979–984.
- MacLeod CM (1992) The Stroop task: The “gold standard” of attentional measures. *J Exp Psychol Gen* 121:12–14.
- Mahmut MK, Uecker FC, Göktas Ö, Georgsdorf W, Oleszkiewicz A, Hummel T (2020) Changes in olfactory function after immersive exposure to odorants. *J Sens Stud* 35 Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joss.12559> [Accessed September 4, 2023].
- Mai Y, Menzel S, Cuevas M, Haehner A, Hummel T (2022) Well-being in patients with olfactory dysfunction. *Physiol Behav* 254:113899.
- Maillard J-M, Fages D (2022) Œnologues de France, Plaidoyer pour la reconnaissance de l’anosmie, Association Anosmie.org. Available at: <https://www.anosmie.org/2022/02/27/oenologues-de-france-plaidoyer-pour-la-reconnaissance-de-lanosmie/> [Accessed May 16, 2024].
- Manella LC, Petersen N, Linster C (2017) Stimulation of the Locus Coeruleus Modulates Signal-to-Noise Ratio in the Olfactory Bulb. *J Neurosci* 37:11605–11615.
- Manesse C, Bellil D, Ferdenzi C, Rouby C, Faure F, Moustafa B (2019) A new training protocol to improve olfaction and quality of life in patients with dysosmia: a proof of concept study.
- Manesse C, Ferdenzi C, Mantel M, Sabri M, Bessy M, Fournel A, Faure F, Bellil D, Landis BM, Hugentobler M, Giboreau A, Rouby C, Bensafi M (2021) The prevalence of olfactory deficits and their effects on eating behavior from childhood to old age: A large-scale study in the French population. *Food Qual Prefer* 93:104273.
- Manesse C, Ferdenzi C, Sabri M, Bessy M, Rouby C, Faure F, Bellil D, Jomain S, Landis BN, Hugentobler M, Cuevas M, Hummel T, Bensafi M (2017) Dysosmia-associated changes in eating behavior. *Chemosens Percept* 10:104–113.
- Marçal H, Sarris M, Raftery MJ, Bhasin V, McFarland C, Mahler SM (2008) Expression proteomics of olfactory ensheathing cells. *J Chem Technol Biotechnol* 83:473–481.
- Marin C, Vilas D, Langdon C, Alobid I, López-Chacón M, Haehner A, Hummel T, Mullol J (2018) Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 18:42.
- Martins ARO, Froemke RC (2015) Coordinated forms of noradrenergic plasticity in the locus coeruleus and primary auditory cortex. *Nat Neurosci* 18:1483–1492.
- Martinson BC, Crain AL, Sherwood NE, Hayes M, Pronk NP, O’Connor PJ (2010) Population Reach and Recruitment Bias in a Maintenance RCT in Physically Active Older Adults. *J Phys Act Health* 7:127–135.
- Maslov AY, Barone TA, Plunkett RJ, Pruitt SC (2004) Neural stem cell detection, characterization, and age-related changes in the subventricular zone of mice. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 24:1726–1733.
- Mather M, Clewett D, Sakaki M, Harley CW (2016) Norepinephrine ignites local hot spots of neuronal excitation: How arousal amplifies selectivity in perception and memory. *Behav Brain Sci* 39:e200.
- Matsunaga W, Isobe K, Shirokawa T (2006) Involvement of neurotrophic factors in aging of noradrenergic innervations in hippocampus and frontal cortex. *Neurosci Res* 54:313–318.
- Mattes RD, Cowart BJ, Schiavo MA, Arnold C, Garrison B, Kare MR, Lowry LD (1990) Dietary evaluation of patients with smell and/or taste disorders. *Am J Clin Nutr* 51:233–240.
- McClearn GE, Johansson B, Berg S, Pedersen NL, Ahern F, Pettrill SA, Plomin R (1997) Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science* 276:1560–1563.
- McClintock TS, Khan N, Xie C, Martens JR (2020) Maturation of the Olfactory Sensory Neuron and Its Cilia. *Chem Senses* 45:805–822.

- McCrickerd K, Forde CG (2016) Sensory influences on food intake control: moving beyond palatability. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* 17:18–29.
- McEwen DP, Koenoop RK, Khanna H, Jenkins PM, Lopez I, Swaroop A, Martens JR (2007) Hypomorphic CEP290/NPHP6 mutations result in anosmia caused by the selective loss of G proteins in cilia of olfactory sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:15917–15922.
- McGann JP (2015) Associative learning and sensory neuroplasticity: how does it happen and what is it good for? *Learn Mem Cold Spring Harb N* 22:567–576.
- McKinnon C, Gros P, Lee DJ, Hamani C, Lozano AM, Kalia LV, Kalia SK (2018) Deep brain stimulation: potential for neuroprotection. *Ann Clin Transl Neurol* 6:174–185.
- MediSense (2024) Test olfactif étendu 2-phényléthanol. MediSense Smelltesteu Available at: <https://www.smelltest.eu/fr/product/test-olfactif-etendu-2-phenylethanol/> [Accessed September 12, 2024].
- Medzhitov R (2008) Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 454:428–435.
- Megemont M, McBurney-Lin J, Yang H (2022) Pupil diameter is not an accurate real-time readout of locus coeruleus activity Reimer J, Gold JI, eds. *eLife* 11:e70510.
- Menni C et al. (2020) Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med* 26:1037–1040.
- Menzel S, Haehner A, Woosch D, Marquardt B, Ressel C, Draff J, Ottaviano G, Boscolo-Rizzo P, Kardashi R, de With K, Hackl Y, Hummel T (2023) Parosmia as a predictor of a better olfactory function in COVID-19: a multicentric longitudinal study for upper respiratory tract infections. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 280:2331–2340.
- Merkonidis C, Grosse F, Ninh T, Hummel C, Haehner A, Hummel T (2015) Characteristics of chemosensory disorders--results from a survey. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 272:1403–1416.
- Methven L, Allen VJ, Withers CA, Gosney MA (2012) Ageing and taste. *Proc Nutr Soc* 71:556–565.
- Miller EK, Lundqvist M, Bastos AM (2018) Working Memory 2.0. *Neuron* 100:463–475.
- Ming G, Song H (2011) Adult Neurogenesis in the Mammalian Brain: Significant Answers and Significant Questions. *Neuron* 70:687–702.
- Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER (2001) Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127:497–503.
- Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL (2020) Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol* 10:944–950.
- Monaco M, Costa A, Caltagirone C, Carlesimo GA (2013) Forward and backward span for verbal and visuo-spatial data: standardization and normative data from an Italian adult population. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* 34:749–754.
- Morad Y, Lemberg H, Yofe N, Dagan Y (2000) Pupillography as an objective indicator of fatigue. *Curr Eye Res* 21:535–542.
- Moran DT, Rowley JC, Jafek BW, Lovell MA (1982) The fine structure of the olfactory mucosa in man. *J Neurocytol* 11:721–746.
- Moreno M, Richard M, Landrein B, Sacquet J, Didier A, Mandairon N (2014) Alteration of olfactory perceptual learning and its cellular basis in aged mice. *Neurobiol Aging* 35:680–691.
- Moreno MM, Linster C, Escanilla O, Sacquet J, Didier A, Mandairon N (2009) Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:17980–17985.
- Moreno-Tamayo K, Manrique-Espinoza B, Ramírez-García E, Sánchez-García S (2020) Social isolation undermines quality of life in older adults. *Int Psychogeriatr* 32:1283–1292.
- Mori K, Yoshihara Y (1995) Molecular recognition and olfactory processing in the mammalian olfactory system. *Prog Neurobiol* 45:585–619.
- Morrison EE, Costanzo RM (1992) Morphology of olfactory epithelium in humans and other vertebrates. *Microsc Res Tech* 23:49–61.
- Mouton PR, Pakkenberg B, Gundersen HJ, Price DL (1994) Absolute number and size of pigmented locus coeruleus neurons in young and aged individuals. *J Chem Neuroanat* 7:185–190.
- Mueller A, Rodewald A, Reden J, Gerber J, von Kummer R, Hummel T (2005) Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport* 16:475–478.
- Mueller C, Renner B (2006) A new procedure for the short screening of olfactory function using five items from the “Sniffin’ Sticks” identification test kit. *Am J Rhinol* 20:113–116.
- Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Quintó L, Haro J de, Bernal-Sprekelsen M, Valero A, Picado C, Marin C (2012) Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open* 2:e001256.

- Murala S, Bollu PC (2022) Norepinephrine. In: *Neurochemistry in Clinical Practice* (Bollu PC, ed), pp 165–179. Cham: Springer International Publishing. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-031-07897-2_9 [Accessed July 30, 2024].
- Murman DL (2015) The Impact of Age on Cognition. *Semin Hear* 36:111–121.
- Murphy C (2008) The chemical senses and nutrition in older adults. *J Nutr Elder* 27:247–265.
- Murphy C, Morgan CD, Geisler MW, Wetter S, Covington JW, Madowitz MD, Nordin S, Polich JM (2000) Olfactory event-related potentials and aging: normative data. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol* 36:133–145.
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM (2002) Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 288:2307–2312.
- Murphy PR, O’Connell RG, O’Sullivan M, Robertson IH, Balsters JH (2014) Pupil diameter covaries with BOLD activity in human locus coeruleus. *Hum Brain Mapp* 35:4140–4154.
- Murphy PR, Robertson IH, Balsters JH, O’Connell RG (2011) Pupillometry and P3 index the locus coeruleus-noradrenergic arousal function in humans. *Psychophysiology* 48:1532–1543.
- Mussalo L et al. (2023) Emissions from modern engines induce distinct effects in human olfactory mucosa cells, depending on fuel and aftertreatment. *Sci Total Environ* 905:167038.
- Naessen R (1971) An enquiry on the morphological characteristics and possible changes with age in the olfactory region of man. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 71:49–62.
- Nagayama S, Homma R, Imamura F (2014) Neuronal organization of olfactory bulb circuits. *Front Neural Circuits* 8:98.
- Nagel IE, Preuschhof C, Li S-C, Nyberg L, Bäckman L, Lindenberger U, Heekeren HR (2011) Load modulation of BOLD response and connectivity predicts working memory performance in younger and older adults. *J Cogn Neurosci* 23:2030–2045.
- Naimi BR, Hunter SR, Boateng K, Rawson NE, Garvey E, Dalton PH, Trachtman J, Murphy C, Joseph PV, Schrandt S, Silberman P, Duffy A, Nyquist GG (2023) Patient Insights into the Diagnosis of Smell and Taste Disorders in the United States. *medRxiv:2023.09.20.23295861*.
- Najafloo R, Majidi J, Asghari A, Aleemardani M, Kamrava SK, Simorgh S, Seifalian A, Bagher Z, Seifalian AM (2021) Mechanism of Anosmia Caused by Symptoms of COVID-19 and Emerging Treatments. *ACS Chem Neurosci* 12:3795–3805.
- Naka F, Shiga T, Yaguchi M, Okado N (2002) An enriched environment increases noradrenaline concentration in the mouse brain. *Brain Res* 924:124–126.
- Nassar MR, Rumsey KM, Wilson RC, Parikh K, Heasley B, Gold JJ (2012) Rational regulation of learning dynamics by pupil-linked arousal systems. *Nat Neurosci* 15:1040–1046.
- Negoias S, Pietsch K, Hummel T (2017) Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging Behav* 11:998–1005.
- Newton JR, Ah-See KW (2008) A review of nasal polyposis. *Ther Clin Risk Manag* 4:507–512.
- Niedenthal S, Nilsson J, Jernsäther T, Cuartielles D, Larsson M, Olofsson JK (2021) A Method for Computerized Olfactory Assessment and Training Outside of Laboratory or Clinical Settings. *-Percept* 12:20416695211023953.
- Nieuwenhuis S, Aston-Jones G, Cohen JD (2005) Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychol Bull* 131:510–532.
- NIMH (2015) Major Depression - National Institute of Mental Health (NIMH). Available at: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression> [Accessed September 4, 2024].
- Nissim NR, O’Shea AM, Bryant V, Porges EC, Cohen R, Woods AJ (2017) Frontal Structural Neural Correlates of Working Memory Performance in Older Adults. *Front Aging Neurosci* 8:328.
- Nordin S, Blomqvist EH, Olsson P, Stjärne P, Ehnhage A, NAF2S2 Study Group (2011) Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 131:826–832.
- Nordin S, Monsch AU, Murphy C (1995) Unawareness of smell loss in normal aging and Alzheimer’s disease: discrepancy between self-reported and diagnosed smell sensitivity. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 50:P187-192.
- Nucci M, Mapelli D, Mondini S (2012) Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin Exp Res* 24:218–226.
- Olender T, Lancet D, Nebert DW (2008) Update on the olfactory receptor (OR) gene superfamily. *Hum Genomics* 3:87–97.
- Oleszkiewicz A, Abriat A, Doelz G, Azema E, Hummel T (2021) Beyond olfaction: Beneficial effects of olfactory training extend to aging-related cognitive decline. *Behav Neurosci* 135:732–740.
- Oleszkiewicz A, Bottesi L, Pieniak M, Fujita S, Krasteva N, Nelles G, Hummel T (2022) Olfactory training with Aromatics: olfactory and cognitive effects. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 279:225–232.

- Oleszkiewicz A, Hanf S, Whitcroft KL, Haehner A, Hummel T (2018) Examination of olfactory training effectiveness in relation to its complexity and the cause of olfactory loss. *The Laryngoscope* 128:1518–1522.
- Oleszkiewicz A, Pozzer A, Williams J, Hummel T (2023) Ambient Air Pollution Undermines Chemosensory Sensitivity – a Global Perspective. Available at: <https://papers.ssrn.com/abstract=4514382> [Accessed May 7, 2024].
- Oliva AD, Gupta R, Issa K, Abi Hachem R, Jang DW, Wellford SA, Moseman EA, Matsunami H, Goldstein BJ (2022) Aging-related olfactory loss is associated with olfactory stem cell transcriptional alterations in humans. *J Clin Invest* 132:e155506.
- Orlandi RR et al. (2021) International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol* 11:213–739.
- Pabel LD, Murr J, Weidner K, Hummel T, Croy I (2020) Null Effect of Olfactory Training With Patients Suffering From Depressive Disorders—An Exploratory Randomized Controlled Clinical Trial. *Front Psychiatry* 11 Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.00593> [Accessed July 21, 2023].
- Pade J, Hummel T (2008) Olfactory function following nasal surgery. *The Laryngoscope* 118:1260–1264.
- Paik SI, Lehman MN, Seiden AM, Duncan HJ, Smith DV (1992) Human olfactory biopsy. The influence of age and receptor distribution. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 118:731–738.
- Park DC, Lautenschlager G, Hedden T, Davidson NS, Smith AD, Smith PK (2002) Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging* 17:299–320.
- Park SW, Kang YJ, Eom H, Cho H-J, Ahn J, Lee S-G (2018) Work-related olfactory disorder: a case series and review. *Ann Occup Environ Med* 30:18.
- Parlak AE, Selçuk ÖT, Yılmaz GÖ, Aydenizoz D, Selçuk NT, Öcal R, Seyman D, Yılmaz M, Eyigör H (2024) Olfactory Bulb Volume and Morphology Changes in COVID-19 Patients With Olfactory Disorders Using Magnetic Resonance Imaging. *J Comput Assist Tomogr* 48:317–322.
- Parma V et al. (2020) More Than Smell-COVID-19 Is Associated With Severe Impairment of Smell, Taste, and Chemesthesis. *Chem Senses* 45:609–622.
- Parma V, Hannum ME, O’Leary M, Pellegrino R, Rawson NE, Reed DR, Dalton PH (2021) SCENTinel 1.0: Development of a Rapid Test to Screen for Smell Loss. *Chem Senses* 46:bjab012.
- Patel ZM, Wise SK, DelGaudio JM (2017) Randomized Controlled Trial Demonstrating Cost-Effective Method of Olfactory Training in Clinical Practice: Essential Oils at Uncontrolled Concentration. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2:53–56.
- Pekala K, Chandra RK, Turner JH (2016) Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 6:299–307.
- Pelchat ML (2000) You can teach an old dog new tricks: olfaction and responses to novel foods by the elderly. *Appetite* 35:153–160.
- Pellegrino R, Han P, Reither N, Hummel T (2019) Effectiveness of olfactory training on different severities of posttraumatic loss of smell. *The Laryngoscope* 129:1737–1743.
- Pellegrino R, Sinding C, de Wijk RA, Hummel T (2017) Habituation and adaptation to odors in humans. *Physiol Behav* 177:13–19.
- Pelosi P (1996) Perireceptor events in olfaction. *J Neurobiol* 30:3–19.
- Pence TS, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM (2014) Risk factors for hazardous events in olfactory-impaired patients. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg* 140:951–955.
- Perl O, Mishor E, Ravia A, Ravreby I, Sobel N (2020) Are humans constantly but subconsciously smelling themselves? *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 375:20190372.
- Phillips MA, Szabadi E, Bradshaw CM (2000) Comparison of the effects of clonidine and yohimbine on pupillary diameter at different illumination levels. *Br J Clin Pharmacol* 50:65–68.
- Philpott CM, Boak D (2014) The impact of olfactory disorders in the United Kingdom. *Chem Senses* 39:711–718.
- Philpott CM, Erskine SE, Clark A, Leeper A, Salam M, Sharma R, Murty GE, Hummel T (2017) A randomised controlled trial of sodium citrate spray for non-conductive olfactory disorders. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg* 42:1295–1302.
- Piccardi L, D’Antuono G, Marin D, Boccia M, Ciurli P, Incoccia C, Antonucci G, Verde P, Guariglia C (2019) New evidence for gender differences in performing the Corsi test but not the Digit span: Data from 208 individuals. *Psychol Stud* 64:411–419.
- Pieniak M, Oleszkiewicz A, Avaro V, Calegari F, Hummel T (2022) Olfactory training - Thirteen years of research reviewed. *Neurosci Biobehav Rev* 141:104853.
- Pierron D et al. (2020) Smell and taste changes are early indicators of the COVID-19 pandemic and political decision effectiveness. *Nat Commun* 11:5152.
- Pineda JA, Foote SL, Neville HJ (1989) Effects of locus coeruleus lesions on auditory, long-latency, event-related potentials in monkey. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 9:81–93.

- Pinto JM, Wroblewski KE, Kern DW, Schumm LP, McClintock MK (2014) Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PLoS One* 9:e107541.
- Pires Í de AT, Steffens ST, Mocelin AG, Shibukawa DE, Leahy L, Saito FL, Amadeu NT, Lopes NMD, Garcia ECD, Albanese ML, De Mari LF, Ferreira IM, Veiga CA, Jebahi Y, Coifman H, Fornazieri MA, Hamerschmidt R (2022) Intensive Olfactory Training in Post-COVID-19 Patients: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Am J Rhinol Allergy* 36:780–787.
- Pissurno NSCA, Lichs GG de C, Santos EJM dos, Druzian AF, Oliveira SM do VL de, Paniago AMM (2020) Anosmia in the course of COVID-19: A case report. *Medicine (Baltimore)* 99:e21280.
- Plini ER, Melnychuk MC, Andrews R, Boyle R, Whelan R, Spence JS, Chapman SB, Robertson IH, Dockree PM (2023) Greater physical fitness (Vo2Max) in healthy older adults associated with increased integrity of the Locus Coeruleus-Noradrenergic system. *Res Sq:rs.3.rs-2556690*.
- Plini ERG, O'Hanlon E, Boyle R, Sibilia F, Rikhye G, Kenney J, Whelan R, Melnychuk MC, Robertson IH, Dockree PM (2021) Examining the Role of the Noradrenergic Locus Coeruleus for Predicting Attention and Brain Maintenance in Healthy Old Age and Disease: An MRI Structural Study for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Cells* 10:1829.
- Plummer NW, Scappini EL, Smith KG, Tucker CJ, Jensen P (2017) Two Subpopulations of Noradrenergic Neurons in the Locus Coeruleus Complex Distinguished by Expression of the Dorsal Neural Tube Marker Pax7. *Front Neuroanat* 11:60.
- Poe GR, Foote S, Eschenko O, Johansen JP, Bouret S, Aston-Jones G, Harley CW, Manahan-Vaughan D, Weinschenker D, Valentino R, Berridge C, Chandler DJ, Waterhouse B, Sara SJ (2020) Locus coeruleus: a new look at the blue spot. *Nat Rev Neurosci* 21:644–659.
- Poletti M, Emre M, Bonuccelli U (2011) Mild cognitive impairment and cognitive reserve in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 17:579–586.
- Postma EM, De Graaf C, Boesveldt S (2020) Food preferences and intake in a population of Dutch individuals with self-reported smell loss: An online survey. *Food Qual Prefer* 79:103771.
- Proust-Lima C, Amieva H, Letenneur L, Orgogozo J-M, Jacqmin-Gadda H, Dartigues J-F (2008) Gender and education impact on brain aging: a general cognitive factor approach. *Psychol Aging* 23:608–620.
- Qiao X-F, Bai Y-H, Wang G-P, Li X, Zheng W (2020) Clinical effects of two combinations of olfactory agents on olfactory dysfunction after upper respiratory tract infection during olfactory training. *Rev Assoc Medica Bras* 1992 66:18–24.
- Qiao X-F, Wang G-P, Li X, Bai Y-H, Zheng W (2019) Analysis of the clinical effect of olfactory training on olfactory dysfunction after upper respiratory tract infection. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 139:643–646.
- Raguž M, Predrijevac N, Dlaka D, Orešković D, Rotim A, Romić D, Almahariq F, Marčinković P, Deletis V, Kostović I, Chudy D (2021) Structural changes in brains of patients with disorders of consciousness treated with deep brain stimulation. *Sci Rep* 11:4401.
- Ramaekers MG, Boesveldt S, Lakemond CMM, van Boekel M a. JS, Luning PA (2014) Odors: appetizing or satiating? Development of appetite during odor exposure over time. *Int J Obes* 2005 38:650–656.
- Rawson NE, Gomez G, Cowart BJ, Kriete A, Pribitkin E, Restrepo D (2012) Age-associated loss of selectivity in human olfactory sensory neurons. *Neurobiol Aging* 33:1913–1919.
- Rawson NE, LaMantia A-S (2007) A speculative essay on retinoic acid regulation of neural stem cells in the developing and aging olfactory system. *Exp Gerontol* 42:46–53.
- Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, Dahle C, Gerstorf D, Acker JD (2005) Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex N Y N* 1991 15:1676–1689.
- Rebok GW, Ball K, Guey LT, Jones RN, Kim H-Y, King JW, Marsiske M, Morris JN, Tennstedt SL, Unverzagt FW, Willis SL (2014) Ten-Year Effects of the ACTIVE Cognitive Training Trial on Cognition and Everyday Functioning in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 62:16–24.
- Redd M, de Castro JM (1992) Social facilitation of eating: effects of social instruction on food intake. *Physiol Behav* 52:749–754.
- Reden J, Lill K, Zahnert T, Haehner A, Hummel T (2012) Olfactory function in patients with postinfectious and posttraumatic smell disorders before and after treatment with vitamin A: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *The Laryngoscope* 122:1906–1909.
- Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, Hummel T (2006) Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132:265–269.
- Reimer J, McGinley MJ, Liu Y, Rodenkirch C, Wang Q, McCormick DA, Tolia AS (2016) Pupil fluctuations track rapid changes in adrenergic and cholinergic activity in cortex. *Nat Commun* 7:13289.
- Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM (2004) Effects of head injury on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am* 37:1167–1184.

- Restrepo D, Miyamoto T, Bryant BP, Teeter JH (1990) Odor stimuli trigger influx of calcium into olfactory neurons of the channel catfish. *Science* 249:1166–1168.
- Reuter-Lorenz PA, Cappell KA (2008) Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Curr Dir Psychol Sci* 17:177–182.
- Reuter-Lorenz PA, Jonides J, Smith EE, Hartley A, Miller A, Marshuetz C, Koeppel RA (2000) Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *J Cogn Neurosci* 12:174–187.
- Rey NL, Sacquet J, Veyrac A, Jourdan F, Didier A (2012) Behavioral and cellular markers of olfactory aging and their response to enrichment. *Neurobiol Aging* 33:626.e9-626.e23.
- Reyna RA, Kishimoto-Urata M, Urata S, Makishima T, Paessler S, Maruyama J (2022) Recovery of anosmia in hamsters infected with SARS-CoV-2 is correlated with repair of the olfactory epithelium. *Sci Rep* 12:628.
- Ribeiro JC, Simões J, Silva F, Silva ED, Hummel C, Hummel T, Paiva A (2016) Cultural Adaptation of the Portuguese Version of the “Sniffin’ Sticks” Smell Test: Reliability, Validity, and Normative Data. *PLoS One* 11:e0148937.
- Richard MB, Taylor SR, Greer CA (2010) Age-induced disruption of selective olfactory bulb synaptic circuits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:15613–15618.
- Richards M, Sacker A (2003) Lifetime antecedents of cognitive reserve. *J Clin Exp Neuropsychol* 25:614–624.
- Ridderinkhof KR, Span MM, van der Molen MW (2002) Perseverative behavior and adaptive control in older adults: performance monitoring, rule induction, and set shifting. *Brain Cogn* 49:382–401.
- Riley E, Cicero N, Swallow K, De Rosa E, Anderson A (2023) Locus coeruleus neuromelanin accumulation and dissipation across the lifespan. *bioRxiv:2023.10.17.562814*.
- Robertson IH (2013) A noradrenergic theory of cognitive reserve: implications for Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging* 34:298–308.
- Robertson SD, Plummer NW, de Marchena J, Jensen P (2013) Developmental origins of central norepinephrine neuron diversity. *Nat Neurosci* 16:1016–1023.
- Rodenkirch C, Wang Q (2024) Optimization of Temporal Coding of Tactile Information in Rat Thalamus by Locus Coeruleus Activation. *Biology* 13:79.
- Rolls ET, Rolls JH (1997) Olfactory sensory-specific satiety in humans. *Physiol Behav* 61:461–473.
- Rombaux P, Duprez T, Hummel T (2009) Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology* 47:3–9.
- Rombaux P, Huart C, Levie P, Cingi C, Hummel T (2016) Olfaction in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 16:41.
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T (2006) Retronasal and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with posttraumatic loss of smell. *The Laryngoscope* 116:901–905.
- Rosenke K, Meade-White K, Letko M, Clancy C, Hansen F, Liu Y, Okumura A, Tang-Huau T-L, Li R, Saturday G, Feldmann F, Scott D, Wang Z, Munster V, Jarvis MA, Feldmann H (2020) Defining the Syrian hamster as a highly susceptible preclinical model for SARS-CoV-2 infection. *Emerg Microbes Infect* 9:2673–2684.
- Rosli Y, Breckenridge LJ, Smith RA (1999) An ultrastructural study of age-related changes in mouse olfactory epithelium. *J Electron Microsc (Tokyo)* 48:77–84.
- Rossi AF, Pessoa L, Desimone R, Ungerleider LG (2009) The prefrontal cortex and the executive control of attention. *Exp Brain Res Exp Hirnforsch Exp Cerebrale* 192:489–497.
- Rowe JW, Kahn RL (1987) Human aging: usual and successful. *Science* 237:143–149.
- Rozin P (1982) “Taste-smell confusions” and the duality of the olfactory sense. *Percept Psychophys* 31:397–401.
- Rufener KS, Geyer U, Janitzky K, Heinze H-J, Zaehle T (2018) Modulating auditory selective attention by non-invasive brain stimulation: Differential effects of transcutaneous vagal nerve stimulation and transcranial random noise stimulation. *Eur J Neurosci* 48:2301–2309.
- Saatci O, Altundag A, Duz OA, Hummel T (2020) Olfactory training ball improves adherence and olfactory outcomes in post-infectious olfactory dysfunction. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 277:2125–2132.
- Sabiniewicz A, Brandenburg M, Hummel T (2023) Odor Threshold Differs for Some But Not All Odorants Between Older and Younger Adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 78:1025–1035.
- Sahin E, Ortug G, Ortug A (2018) Does cigarette smoke exposure lead to histopathological alterations in the olfactory epithelium? An electron microscopic study on a rat model. *Ultrastruct Pathol* 42:440–447.
- Said M, Davis P, Davis S, Smart K, Davis S, Yan CH (2021) A Rapid Olfactory Test as a Potential Screening Tool for COVID-19. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg* 147:828–831.
- Sai-Guan L, Husain S, Zahedi F-D, Ahmad N, Gendeh B-S (2020) Cultural Adaptation of Sniffin’ Sticks Smell Identification Test: The Malaysian Version. *Iran J Otorhinolaryngol* 32:213–222.

- Sala G, Aksayli ND, Tatlidil KS, Tatsumi T, Gondo Y, Gobet F (2019) Near and Far Transfer in Cognitive Training: A Second-Order Meta-Analysis Zwaan R, Verkoijen P, eds. *Collabra Psychol* 5:18.
- Salazar I, Sanchez-Quintero P, Barrios AW, López Amado M, Vega JA (2019) Anatomy of the olfactory mucosa. *Handb Clin Neurol* 164:47–65.
- Santos DV, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM (2004) Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130:317–319.
- Sara SJ (2009) The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci* 10:211–223.
- Sara SJ, Bouret S (2012) Orienting and reorienting: the locus coeruleus mediates cognition through arousal. *Neuron* 76:130–141.
- Sarrafcchi A, Odhammer AME, Hernandez Salazar LT, Laska M (2013) Olfactory sensitivity for six predator odors in CD-1 mice, human subjects, and spider monkeys. *PLoS One* 8:e80621.
- Sasaki M, Shibata E, Tohyama K, Takahashi J, Otsuka K, Tsuchiya K, Takahashi S, Ehara S, Terayama Y, Sakai A (2006) Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport* 17:1215–1218.
- Scarmeas N, Levy G, Tang M-X, Manly J, Stern Y (2001) Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's Disease. *Neurology* 57:2236–2242.
- Schäfer L, Mehler L, Hähner A, Walliczek U, Hummel T, Croy I (2019) Sexual desire after olfactory loss: Quantitative and qualitative reports of patients with smell disorders. *Physiol Behav* 201:64–69.
- Schiffman SS, Warwick ZS (1993) Effect of flavor enhancement of foods for the elderly on nutritional status: food intake, biochemical indices, and anthropometric measures. *Physiol Behav* 53:395–402.
- Schlosser RJ, Desiato VM, Storck KA, Nguyen SA, Hill JB, Washington BJ, Noonan TE, Lamira J, Mulligan JK, Rowan NR, Yoo F, Matthews LJ, Dubno JR, Soler ZM (2020) A Community-Based Study on the Prevalence of Olfactory Dysfunction. *Am J Rhinol Allergy* 34:661–670.
- Schriever VA, Lehmann S, Prange J, Hummel T (2014) Preventing olfactory deterioration: olfactory training may be of help in older people. *J Am Geriatr Soc* 62:384–386.
- Schubert CR, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang G-H, Klein BEK, Klein R, Pankow JS, Nondahl DM (2012) Olfactory impairment in an adult population: the Beaver Dam Offspring Study. *Chem Senses* 37:325–334.
- Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM (2011) Olfactory impairment in older adults: five-year incidence and risk factors. *The Laryngoscope* 121:873–878.
- Schwarz LA, Miyamichi K, Gao XJ, Beier KT, Weissbourd B, DeLoach KE, Ren J, Ibanes S, Malenka RC, Kremer EJ, Luo L (2015) Viral-genetic tracing of the input–output organization of a central norepinephrine circuit. *Nature* 524:88–92.
- Schwob JE (2002) Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec* 269:33–49.
- Schwob JE, Youngentob SL, Mezza RC (1995) Reconstitution of the rat olfactory epithelium after methyl bromide-induced lesion. *J Comp Neurol* 359:15–37.
- Scott AE (1989) Caution urged in treating “steroid-dependent anosmia.” *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 115:109–110.
- Segura B, Baggio HC, Solana E, Palacios EM, Vendrell P, Bargalló N, Junqué C (2013) Neuroanatomical correlates of olfactory loss in normal aged subjects. *Behav Brain Res* 246:148–153.
- Shargorodsky J, Garcia-Esquinas E, Galán I, Navas-Acien A, Lin SY (2015) Allergic Sensitization, Rhinitis and Tobacco Smoke Exposure in US Adults. *PLoS One* 10:e0131957.
- Sharma Y, Xu T, Graf WM, Fobbs A, Sherwood CC, Hof PR, Allman JM, Manaye KF (2010) Comparative Anatomy of the Locus Coeruleus in Humans and Non-Human Primates. *J Comp Neurol* 518:963.
- Shawky MA, Hadeya AM (2023) Platelet-rich Plasma in Management of Anosmia (Single Versus Double Injections). *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 75:1004–1008.
- Shibata E, Sasaki M, Tohyama K, Kanbara Y, Otsuka K, Ehara S, Sakai A (2006) Age-related changes in locus ceruleus on neuromelanin magnetic resonance imaging at 3 Tesla. *Magn Reson Med Sci MRMS Off J Jpn Soc Magn Reson Med* 5:197–200.
- Shiga H, Yamamoto J, Kitamura M, Nakagawa H, Matsubasa T, Seo A, Miwa T (2014) Combinations of two odors of smell identification test for screening of olfactory impairment. *Auris Nasus Larynx* 41:523–527.
- Ship JA, Pearson JD, Cruise LJ, Brant LJ, Metter EJ (1996) Longitudinal changes in smell identification. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 51:M86-91.
- Shirai T, Takase D, Yokoyama J, Nakanishi K, Uehara C, Saito N, Kato-Namba A, Yoshikawa K (2023) Functions of human olfactory mucus and age-dependent changes. *Sci Rep* 13:971.
- Shoup M, Streeter S, Mcburney D (2008) Olfactory Comfort and Attachment Within Relationships. *J Appl Soc Psychol* 38:2954–2963.
- Shu C-H, Hummel T, Lee P-L, Chiu C-H, Lin S-H, Yuan B-C (2009) The proportion of self-rated olfactory dysfunction does not change across the life span. *Am J Rhinol Allergy* 23:413–416.

- Siegrist M (1997) Test–retest reliability of different versions of the Stroop test. *J Psychol Interdiscip Appl* 131:299–306.
- Singh S A, Suresh S, Vellapandian C (2023) Ozone-induced neurotoxicity: In vitro and in vivo evidence. *Ageing Res Rev* 91:102045.
- Sivam A, Wroblewski KE, Alkorta-Aranburu G, Barnes LL, Wilson RS, Bennett DA, Pinto JM (2016) Olfactory Dysfunction in Older Adults is Associated with Feelings of Depression and Loneliness. *Chem Senses* 41:293–299.
- Smeets MAM, Veldhuizen MG, Galle S, Gouweloos J, de Haan A-MJA, Vernooij J, Visscher F, Kroeze JHA (2009) Sense of smell disorder and health-related quality of life. *Rehabil Psychol* 54:404–412.
- Smith TD, Bhatnagar KP (2019) Anatomy of the olfactory system. *Handb Clin Neurol* 164:17–28.
- Snodgrass JG, Corwin J (1988) Pragmatics of measuring recognition memory: applications to dementia and amnesia. *J Exp Psychol Gen* 117:34–50.
- Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Macchi C (2011) Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 269:107–117.
- Soler ZM, Sauer DA, Mace J, Smith TL (2009) Relationship between clinical measures and histopathologic findings in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 141:454–461.
- Soltani M, Knight RT (2000) Neural origins of the P300. *Crit Rev Neurobiol* 14:199–224.
- Soo MLM, Stevenson RJ (2007) The moralisation of body odor. *Mank Q* 47:25–56.
- Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T (2017) Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology* 55:17–26.
- Steffens Y, Le Bon S-D, Lechien J, Prunier L, Rodriguez A, Saussez S, Horoi M (2022) Effectiveness and safety of PRP on persistent olfactory dysfunction related to COVID-19. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 279:5951–5953.
- Stelmach-Mardas M, Kleiser C, Uzhova I, Peñalvo JL, La Torre G, Palys W, Lojko D, Nimptsch K, Suwalska A, Linseisen J, Saulle R, Colamesta V, Boeing H (2016) Seasonality of food groups and total energy intake: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 70:700–708.
- Stern Y (2002) What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 8:448–460.
- Stern Y (2012) Cognitive reserve in ageing and Alzheimer’s disease. *Lancet Neurol* 11:1006–1012.
- Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Mayeux R (1992) Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer’s disease. *Ann Neurol* 32:371–375.
- Stern Y, Barnes CA, Grady C, Jones RN, Raz N (2019) Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiol Aging* 83:124–129.
- Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R (1994) Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer’s disease. *JAMA* 271:1004–1010.
- Stevens JC, Cain WS, Schiet FT, Oatley MW (1989) Olfactory adaptation and recovery in old age. *Perception* 18:265–276.
- Stevens JC, Plantinga A, Cain WS (1982) Reduction of odor and nasal pungency associated with aging. *Neurobiol Aging* 3:125–132.
- Sultan S, Lefort JM, Sacquet J, Mandairon N, Didier A (2011) Acquisition of an Olfactory Associative Task Triggers a Regionalized Down-Regulation of Adult Born Neuron Cell Death. *Front Neurosci* 5:52.
- Sumowski JF, Chiaravalloti N, DeLuca J (2009) Cognitive reserve protects against cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 31:913–926.
- Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, Talavera-López C, Maatz H, Reichart D, Sampaziotis F, Worlock KB, Yoshida M, Barnes JL, HCA Lung Biological Network (2020) SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 26:681–687.
- Suzukawa K, Kondo K, Kanaya K, Sakamoto T, Watanabe K, Ushio M, Kaga K, Yamasoba T (2011) Age-related changes of the regeneration mode in the mouse peripheral olfactory system following olfactotoxic drug methimazole-induced damage. *J Comp Neurol* 519:2154–2174.
- Swick D, Pineda JA, Schacher S, Foote SL (1994) Locus coeruleus neuronal activity in awake monkeys: relationship to auditory P300-like potentials and spontaneous EEG. *Exp Brain Res* 101:86–92.
- Tan BKJ, Han R, Zhao JJ, Tan NKW, Quah ESH, Tan CJ-W, Chan YH, Teo NWY, Charn TC, See A, Xu S, Chapurin N, Chandra RK, Chowdhury N, Butowt R, von Bartheld CS, Kumar BN, Hopkins C, Toh ST (2022) Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with covid-19: meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves. *The BMJ* 378:e069503.

- Temmel AFP, 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* 128:635–641.
- Tennen H, Affleck G, Mendola R, Tennen H, Affleck G, Mendola R (1991) Coping with smell and taste disorders. Getchell T V Al Ed *Smell Taste Health Dis* Xxi883p Raven Press:New York, New York, Usa Illus 787-802.
- Terrier C, Greco-Vuilloud J, Cavelius M, Thevenet M, Mandairon N, Didier A, Richard M (2024) Long-term olfactory enrichment promotes non-olfactory cognition, noradrenergic plasticity and remodeling of brain functional connectivity in older mice. *Neurobiol Aging* 136:133–156.
- Terry RD, Katzman R (2001) Life span and synapses: will there be a primary senile dementia? *Neurobiol Aging* 22:347–348; discussion 353-354.
- Tholin L, Rumeau C, Jankowski R, Gallet P, Wen Hsieh J, Nguyen DT (2024) Experience of French patients with olfactory disorders. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879729624000267> [Accessed April 25, 2024].
- Thomas-Danguin T, Roubey C, Sicard G, Vigouroux M, Farget V, Johanson A, Bengtson A, Hall G, Ormel W, De Graaf C, Rousseau F, Dumont J-P (2003) Development of the ETOC: a European test of olfactory capabilities. *Rhinology* 41:142–151.
- Tomlinson BE, Blessed G, Roth M (1968) Observations on the brains of non-demented old people. *J Neurol Sci* 7:331–356.
- Totah NKB, Logothetis NK, Eschenko O (2019) Noradrenergic ensemble-based modulation of cognition over multiple timescales. *Brain Res* 1709:50–66.
- Townsend JR, Kirby TO, Marshall TM, Church DD, Jajtner AR, Esposito R (2023) Foundational Nutrition: Implications for Human Health. *Nutrients* 15:2837.
- Troade JD, Marien M, Darios F, Hartmann A, Ruberg M, Colpaert F, Michel PP (2001) Noradrenaline provides long-term protection to dopaminergic neurons by reducing oxidative stress. *J Neurochem* 79:200–210.
- Turner GR, Hewan P, Wearn A, van Dooren R, Wyatt L, Leppert IR, Baracchini G, Hughes C, Williams KM, Sylvain E, Tremblay-Mercier J, Poirier J, Villeneuve S, Tardif C, Spreng RN, PREVENT-AD Research Group (2024) Locus coeruleus integrity is related to an exploitation-based decision-making bias in older adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 121:e2322617121.
- Uddin LQ (2021) Cognitive and behavioural flexibility: neural mechanisms and clinical considerations. *Nat Rev Neurosci* 22:167–179.
- Ueha R, Shichino S, Ueha S, Kondo K, Kikuta S, Nishijima H, Matsushima K, Yamasoba T (2018) Reduction of Proliferating Olfactory Cells and Low Expression of Extracellular Matrix Genes Are Hallmarks of the Aged Olfactory Mucosa. *Front Aging Neurosci* 10:86.
- United Nations (2023) World Social Report 2023: Leaving No One Behind In An Ageing World | DESA Publications. Available at: <https://desapublications.un.org/publications/world-social-report-2023-leaving-no-one-behind-ageing-world> [Accessed July 30, 2024].
- Vaira LA, Hopkins C, Sandison A, Manca A, Machouchas N, Turilli D, Lechien JR, Barillari MR, Salzano G, Cossu A, Saussez S, De Riu G (2020) Olfactory epithelium histopathological findings in long-term coronavirus disease 2019 related anosmia. *J Laryngol Otol* 134:1123–1127.
- Van Regemorter V, Dollase J, Coulie R, Stouffs A, Dieu A, de Saint-Hubert M, Mouraux A, Huart C (2022) Olfactory Dysfunction Predicts Frailty and Poor Postoperative Outcome in Older Patients Scheduled for Elective Non-Cardiac Surgery. *J Nutr Health Aging* 26:981–986.
- Vandersteen C, Dubrulle C, Manera V, Castillo L, Payne M, Gros A (2023) Persistent post-COVID-19 dysosmia: Practices survey of members of the French National Union of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Specialists. CROSS analysis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*:S1879-7296(23)00052-2.
- Vargas-Gandica J, Winter D, Schnippe R, Rodriguez-Morales AG, Mondragon J, Escalera-Antezana JP, Trelles-Thorne M del P, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez-Morales AJ, Paniz-Mondolfi A (2020) Ageusia and anosmia, a common sign of COVID-19? A case series from four countries. *J Neurovirol* 26:785–789.
- Vazey EM, Moorman DE, Aston-Jones G (2018) Phasic locus coeruleus activity regulates cortical encoding of salience information. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115:E9439–E9448.
- Vent J, Robinson AM, Gentry-Nielsen MJ, Conley DB, Hallworth R, Leopold DA, Kern RC (2004) Pathology of the olfactory epithelium: smoking and ethanol exposure. *The Laryngoscope* 114:1383–1388.
- Veyrac A, Sacquet J, Nguyen V, Marien M, Jourdan F, Didier A (2009) Novelty Determines the Effects of Olfactory Enrichment on Memory and Neurogenesis Through Noradrenergic Mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 34:786–795.
- Viglione A, Mazziotti R, Pizzorusso T (2023) From pupil to the brain: New insights for studying cortical plasticity through pupillometry. *Front Neural Circuits* 17:1151847.
- Vijayashankar N, Brody H (1979) A quantitative study of the pigmented neurons in the nuclei locus coeruleus and subcoeruleus in man as related to aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 38:490–497.

- Villar PS, Vergara C, Bacigalupo J (2021) Energy sources that fuel metabolic processes in protruding finger-like organelles. *FEBS J* 288:3799–3812.
- Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, Szoek C, Macaulay SL, Martins R, Maruff P, Ames D, Rowe CC, Masters CL, Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle (AIBL) Research Group (2013) Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 12:357–367.
- von Bartheld CS, Wang L (2023) Prevalence of Olfactory Dysfunction with the Omicron Variant of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. medRxiv:2022.12.16.22283582.
- Vowles RH, Bleach NR, Rowe-Jones JM (1997) Congenital anosmia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 41:207–214.
- Wagner S, Helmreich I, Dahmen N, Lieb K, Tadic A (2011) Reliability of three alternate forms of the trail making tests a and B. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol* 26:314–321.
- Walderhaug E, Lunde H, Nordvik JE, Landrø NI, Refsum H, Magnusson A (2002) Lowering of serotonin by rapid tryptophan depletion increases impulsiveness in normal individuals. *Psychopharmacology (Berl)* 164:385–391.
- Walker A, Hopkins C, Surda P (2020) Use of Google Trends to investigate loss-of-smell-related searches during the COVID-19 outbreak. *Int Forum Allergy Rhinol* 10:839–847.
- Wang H-X, Karp A, Winblad B, Fratiglioni L (2002) Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Am J Epidemiol* 155:1081–1087.
- Wang J, Eslinger PJ, Smith MB, Yang QX (2005) Functional magnetic resonance imaging study of human olfaction and normal aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60:510–514.
- Wang J, Sun X, Yang QX (2017) Early Aging Effect on the Function of the Human Central Olfactory System. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 72:1007–1014.
- Wang L, Chen L, Jacob T (2004) Evidence for peripheral plasticity in human odour response. *J Physiol* 554:236–244.
- Warren CM, Tona KD, Ouwerkerk L, van Paridon J, Poletiek F, van Steenbergen H, Bosch JA, Nieuwenhuis S (2019) The neuromodulatory and hormonal effects of transcutaneous vagus nerve stimulation as evidenced by salivary alpha amylase, salivary cortisol, pupil diameter, and the P3 event-related potential. *Brain Stimulat* 12:635–642.
- Wegener B-A, Ilona C, Antje H, Hummel T (2018) Olfactory training with older people. *Int J Geriatr Psychiatry* 33:212–220.
- Whitcroft KL, Cuevas M, Haehner A, Hummel T (2017) Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. *The Laryngoscope* 127:291–295.
- Whitcroft KL, Gunder N, Cuevas M, Andrews P, Menzel S, Haehner A, Hummel T (2021) Intranasal sodium citrate in quantitative and qualitative olfactory dysfunction: results from a prospective, controlled trial of prolonged use in 60 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 278:2891–2897.
- Whitcroft KL, Hummel T (2019) Clinical Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg* 145:846–853.
- Whitcroft KL, Merkonidis C, Cuevas M, Haehner A, Philpott C, Hummel T (2016) Intranasal sodium citrate solution improves olfaction in post-viral hyposmia. *Rhinology* 54:368–374.
- WHO COVID-19 (2024) COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard. datadot Available at: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases> [Accessed May 15, 2024].
- Williams RH, Tibbitts C, Donohue W (2008) *Process of Aging: Social and Psychological Perspectives*. Transaction Publishers.
- Wilson RS (2009) Elderly women with larger social networks are less likely to develop dementia. *Evid Based Ment Health* 12:22.
- Wilson RS, Arnold SE, Tang Y, Bennett DA (2006) Odor identification and decline in different cognitive domains in old age. *Neuroepidemiology* 26:61–67.
- Windom MJ, Kim SJ, Oh ES, Lin SY (2020) Predictive value of olfactory impairment for cognitive decline among cognitively normal adults. *The Laryngoscope* 130:840–847.
- Wisdom NM, Mignogna J, Collins RL (2012) Variability in Wechsler Adult Intelligence Scale-IV subtest performance across age. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol* 27:389–397.
- Woo CC, Miranda B, Sathishkumar M, Dehkordi-Vakil F, Yassa MA, Leon M (2023) Overnight olfactory enrichment using an odorant diffuser improves memory and modifies the uncinate fasciculus in older adults. *Front Neurosci* 17:1200448.
- World Health Organization (2019) *Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines*. Geneva: World Health Organization. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/312180> [Accessed July 25, 2024].

- Wright AA, Todorovic M, Tello-Velasquez J, Rayfield AJ, St John JA, Ekberg JA (2018) Enhancing the Therapeutic Potential of Olfactory Ensheathing Cells in Spinal Cord Repair Using Neurotrophins. *Cell Transplant* 27:867–878.
- Wysocki CJ, Dorries KM, Beauchamp GK (1989) Ability to perceive androstenone can be acquired by ostensibly anosmic people. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86:7976–7978.
- Wysocki CJ, Gilbert AN (1989) National Geographic Smell Survey. Effects of age are heterogenous. *Ann N Y Acad Sci* 561:12–28.
- Xie F, Fang C, Schnittke N, Schwob JE, Ding X (2013) Mechanisms of permanent loss of olfactory receptor neurons induced by the herbicide 2,6-dichlorobenzonitrile: effects on stem cells and noninvolvement of acute induction of the inflammatory cytokine IL-6. *Toxicol Appl Pharmacol* 272:598–607.
- Xu L, Liu J, Wroblewski KE, McClintock MK, Pinto JM (2020) Odor Sensitivity Versus Odor Identification in Older US Adults: Associations With Cognition, Age, Gender, and Race. *Chem Senses* 45:321–330.
- Ye R, Rua C, O’Callaghan C, Jones PS, Hezemans FH, Kaalund SS, Tsvetanov KA, Rodgers CT, Williams G, Passamonti L, Rowe JB (2021) An in vivo probabilistic atlas of the human locus coeruleus at ultra-high field. *Neuroimage* 225:117487.
- Yee KK, Costanzo RM (1998) Changes in odor quality discrimination following recovery from olfactory nerve transection. *Chem Senses* 23:513–519.
- Yee KK, Pribitkin EA, Cowart BJ, Vainius AA, Klock CT, Rosen D, Feng P, McLean J, Hahn C-G, Rawson NE (2010) Neuropathology of the Olfactory Mucosa in Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 24:110–120.
- Yeomans MR, Boakes S (2016) That smells filling: Effects of pairings of odours with sweetness and thickness on odour perception and expected satiety. *Food Qual Prefer* 54:128–136.
- Yeomans MR, Re R, Wickham M, Lundholm H, Chambers L (2016) Beyond expectations: the physiological basis of sensory enhancement of satiety. *Int J Obes* 2005 40:1693–1698.
- Yi Y-J, Lüsebrink F, Ludwig M, Maaß A, Ziegler G, Yakupov R, Kreißl MC, Betts M, Speck O, Düzel E, Hämmerer D (2023) It is the locus coeruleus! Or... is it?: a proposition for analyses and reporting standards for structural and functional magnetic resonance imaging of the noradrenergic locus coeruleus. *Neurobiol Aging* 129:137–148.
- Ying X (2019) An Overview of Overfitting and its Solutions. *J Phys Conf Ser* 1168:022022.
- Youngentob SL, Kent PF (1995) Enhancement of odorant-induced mucosal activity patterns in rats trained on an odorant identification task. *Brain Res* 670:82–88.
- Zasler ND et al. (2023) *Brain Injury Medicine*. Springer Publishing Company. Available at: <https://connect.springerpub.com/content/book/978-1-6170-5057-2> [Accessed September 2, 2024].
- Zecca L, Stroppolo A, Gatti A, Tampellini D, Toscani M, Gallorini M, Giaveri G, Arosio P, Santambrogio P, Fariello RG, Karatekin E, Kleinman MH, Turro N, Hornykiewicz O, Zucca FA (2004) The role of iron and copper molecules in the neuronal vulnerability of locus coeruleus and substantia nigra during aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:9843–9848.
- Zhang C, Wang X (2017) Initiation of the age-related decline of odor identification in humans: A meta-analysis. *Ageing Res Rev* 40:45–50.
- Zhao S, Tian H, Ma L, Yuan Y, Yu CR, Ma M (2013) Activity-Dependent Modulation of Odorant Receptor Gene Expression in the Mouse Olfactory Epithelium. *PLoS ONE* 8:e69862.
- Ziaei M, Salami A, Persson J (2017) Age-related alterations in functional connectivity patterns during working memory encoding of emotional items. *Neuropsychologia* 94:1–12.
- Zimnik NC, Treadway T, Smith RS, Araneda RC (2013) α (1A)-Adrenergic regulation of inhibition in the olfactory bulb. *J Physiol* 591:1631–1643.
- Zoon HFA, de Graaf C, Boesveldt S (2016) Food Odours Direct Specific Appetite. *Foods Basel Switz* 5:12.
- Zou L-Q, Hummel T, Otte MS, Bitter T, Besser G, Mueller CA, Welge-Lussen A, Bulut OC, Goktas O, Negoias S, Li S-B, Haehner A (2021) Association between olfactory function and quality of life in patients with olfactory disorders: a multicenter study in over 760 participants. *Rhinology* 59:164–172.
- Zusho H (1982) Posttraumatic anosmia. *Arch Otolaryngol Chic Ill* 1960 108:90–92.

Original Article

Recovery From COVID-19-Related Olfactory Disorders and Quality of Life: Insights From an Observational Online Study

Camille Ferdenzi[○], Christophe Bousquet[○], Pierre-Emmanuel Aguera, Morgane Dantec, Christelle Daudé, Lesly Fornoni, Arnaud Fournel, Aurélien Kassan, Marylou Mantel[○], Maëlle Moranges, Erwan Moussy, Stéphane Richard Ortegón, Catherine Rouby[○] and Moustafa Bensafi[○]

Lyon Neuroscience Research Center, CNRS UMR5292, INSERM U1028, University Claude Bernard Lyon 1, CH Le Vinatier, Bât. 462 Neurocampus, 95 boulevard Pinel, 69675 Bron Cedex, France

Correspondence to be sent to: Camille Ferdenzi, Lyon Neuroscience Research Center, CNRS UMR5292, INSERM U1028, University Claude Bernard Lyon 1, CH Le Vinatier, Bât. 462 Neurocampus, 95 boulevard Pinel, 69675 Bron Cedex, France.
e-mail: camille.ferdenzi@cnrs.fr

Editorial Decision 31 May 2021.

Abstract

Although olfactory disorders (OD) are among the most significant symptoms of COVID-19, recovery time from COVID-19-related OD and their consequences on the quality of life remain poorly documented. We investigated the characteristics and behavioral consequences of COVID-19-related OD using a large-scale study involving 3111 French respondents (78% women) to an online questionnaire over a period of 9 months covering different epidemic waves (from 8 April 2020 to 13 January 2021). In the patients who subjectively recovered from COVID-19-related OD ($N = 609$), recovery occurred on average after 16 days and most of the time within 1 month ("normal" recovery range); 49 subjectively recovered in 1–2.5 months, and several cases took up to 6.5 months. Among the patients with ongoing OD ($N = 2502$), 974 were outside the "normal" recovery range (persistent OD) and reported OD for 1–10 months. Developing a persistent OD was more likely with increasing age and in women and was more often associated with parosmia and phantosmia. The deleterious impact of COVID-19-related OD on the quality of life was significantly aggravated by OD duration and was more pronounced in women. Because persistent OD is not infrequent after COVID-19, has deleterious consequences on the quality of life, and receives few solutions from the health practitioners, it would be beneficial to implement screening and treatment programs to minimize the long-term behavioral consequences of COVID-19-related OD.

Key words: COVID-19, mental health, quality of life, self-report, smell loss

Introduction

Disturbances of smell and taste perception are among the most significant symptoms of the recently emerged COVID-19 disease. Several studies based on self-reports recorded a relatively high prevalence in many countries: 46–47% of COVID-19 patients were

found to have olfactory disorders (OD) in France (Bénézit et al., 2020; Klopfenstein et al., 2020), 32% in Spain (Beltrán-Corbellini et al., 2020), 19–24% in Italy (Giacomelli et al., 2020; Vaira et al., 2020), 49–65% in Germany (Haehner et al., 2020; Hornuss et al., 2020), 59% in the United Kingdom (Menni et al., 2020), 59% in the

United States (Yan et al., 2020), 28% in Iran (Moein et al., 2020), and 36% in Israël (Levinson et al., 2020). This prevalence was significantly higher in patients than in COVID-19-negative controls (Beltrán-Corbellini et al., 2020; Bénézit et al., 2020; Hornuss et al., 2020; Menni et al., 2020; Moein et al., 2020). The actual prevalence may even be higher because studies relying on subjective assessments of OD typically produce lower estimates of prevalence than studies relying on objective assessments (Desiato et al., 2021).

So far, the characteristics of COVID-19-related OD have been described as follows. They appear suddenly rather than gradually (Bagheri et al., 2020), total loss of olfactory perceptions (anosmia) is more frequent than hyposmia (decreased olfactory perceptions) (Beltrán-Corbellini et al., 2020; Lechien et al., 2020; Moein et al., 2020; but see Giacomelli et al., 2020; Hornuss et al., 2020), and OD are often concomitant with taste disorders (Bénézit et al., 2020; Giacomelli et al., 2020; Levinson et al., 2020; Moein et al., 2020; Parma et al., 2020). Investigation of gender and age differences yielded heterogeneous conclusions, with female patients being more frequently affected by OD in some studies (Giacomelli et al., 2020; Haehner et al., 2020; Lechien et al., 2020), but not in others (Beltrán-Corbellini et al., 2020; Moein et al., 2020), and patients with OD being younger than those without (Beltrán-Corbellini et al., 2020; Giacomelli et al., 2020), which is however not confirmed in other studies involving younger samples (Haehner et al., 2020; Hornuss et al., 2020). Finally, although first reports indicated that COVID-19-related OD last about 7–9 days on average (Beltrán-Corbellini et al., 2020; Klopfenstein et al., 2020; Lechien et al., 2020; Levinson et al., 2020), more recent evidence shows that 37% of the patients report persistent OD at 1.5 month after the first consultation and 14% report a partial (not total) recovery (Chiesa-Estomba et al., 2020). At 6-month follow-up, 5–11% of patients were found to still suffer from OD (Huang et al., 2021; Lechien, Chiesa-Estomba, Beckers et al., 2021).

Past studies performed before the COVID-19 pandemics have shown that OD can have serious consequences on quality of life (Vennemann et al., 2008; Keller and Malaspina, 2013; Croy et al., 2014; Philpott and Boak, 2014; Manesse et al., 2017; Drareni et al., 2019). Patients with impaired sense of smell are more likely to experience domestic accidents, report feelings of insecurity in their social relationships, as well as report alterations of eating behavior, which can lead to a tendency to isolation and depression (Croy et al., 2014; Philpott and Boak, 2014). Furthermore, women (Philpott and Boak, 2014) and current smokers (Vennemann et al., 2008) seem to have more severe impacts of OD on their quality of life.

How COVID-19 patients with OD recover their perceptual abilities on the longer term, and how this relates to individual characteristics, are currently poorly documented. The first aim of this observational study was to describe the various forms of OD reported by the participants, using online self-reports of patients who declared having been diagnosed with COVID-19 and having lost their sense of smell between February 2020 and January 2021. The second aim was to investigate the temporal dynamics of subjective recovery from OD due to COVID-19, and the factors involved in the cases of slower recovery. Persistent OD have been examined more thoroughly, given their anticipated deleterious consequences for the patients. The third aim was to investigate the consequences of COVID-19-related OD on patients' behavior, by linking the characteristics of a participant and of his/her OD to the quality of life assessed with a 16-item questionnaire. Finally, the fourth aim of this study was to describe how ODs were managed by the medical staff in the context of the COVID-19 pandemic. The impact of

COVID-19-related OD on quality of life as a function of recovery dynamics is an important societal concern, which has clinical implications regarding whether and how these sensory disorders require medical care.

Materials and methods

Participants

The online questionnaire was advertised at the national level in France and intended for people with OD, be it caused by COVID-19 or not. In this article, we included participants who 1) reported OD and 2) were diagnosed COVID-19 positive by a health practitioner from 1 February 2020 onwards and based on a laboratory test (74%: PCR test after nasal swab 62%, chest radio 0.2%, other, e.g., blood test 11.4%, unknown 0.4%) or based on their symptoms (26%). Although the diagnosis based only on the symptoms has a higher rate of uncertainty, we used it as an inclusion criterion because at the beginning of the pandemic many patients were diagnosed this way due to very limited access to PCR tests. Note that the conclusions of this article remain the same if only participants reporting a PCR test are included. Other inclusion criteria were as follows: 3) responding to the full questionnaire (i.e., no drop out before the end of the questionnaire), 4) completing the questionnaire for the first time, 5) aged over 18 years old, 6) answering between 8 April 2020 (questionnaire release) and 13 January 2021, and 7) providing usable data on OD duration and declaring OD onset maximum 1 week prior to COVID-19 onset. In total, responses of 3111 individuals were used. Participants were mostly women (78.1%) and were aged 40.5 ± 12.5 years (range 18–85). Men and women did not differ on age (mean \pm SD: 40.2 ± 13.1 and 40.6 ± 12.4 years, respectively; $t_{3109} = 0.751$, $P = 0.453$). The study was approved by the ethics committee of the Institute of Biological Sciences of the CNRS on 3 April 2020. All individuals provided informed consent when participating in the survey.

Questionnaire

The online questionnaire was accessible from a French information website dedicated to the sense of smell (<https://project.crnlf.fr/odorat-info/>). It was advertised at the national level in France through different channels (numerous audio-visual media communications, authors' professional and personal networks, advertisements posted in local health centers and pharmacies). The call was directed to people who noticed a change in their sense of smell, be it caused by COVID-19 or not, and be it still present or not. The stated purpose of the study was to help us better understand how OD manifest themselves and what impact they have on quality of life, especially in the context of the COVID-19 crisis. The questionnaire comprised 4 sections (see details in [Supplementary Appendix](#) and in Data Analysis section for the relevant variables we used in this article): 1) chemosensory disorders (smell, taste, trigeminal): characteristics and management by health practitioners, 2) incapacitating character of chemosensory disorders and impact on quality of life (QoL) on 16 items related to food, social interactions, danger detection and enjoyment of the environment, 3) sociodemographic information, and 4) information related with COVID-19. The questionnaire was completed only once by the participants (not meant for a follow-up), providing information at a single timepoint. Participants responded at varied times after the onset of the disease (and after the onset of their COVID-19-related OD), as illustrated in [Supplementary Figure S1](#).

Data analysis

Variables

For data analysis, we calculated the duration of a participant's OD, based on the reported date of OD onset and the reported date of OD disappearance, for individuals who subjectively recovered. Age, gender, height and weight (from which we computed body mass index [BMI]), smoking status (yes or no), type of OD (total, i.e., anosmia, or partial, i.e., hyposmia), speed of OD onset (sudden or progressive), and constancy of OD (fluctuating or constant) were also included. For the quality of life, 3 variables were used. First, the response to the question whether OD was incapacitating for a participant's personal life (yes/no). Second, the 16 QoL item scores (-1, 0, 1 corresponding to the answers "less than usual," "neither more nor less than usual," "more than usual"). Third, a variable called TotalImpact (ranging from 0 to 16) summarizing the 16 QoL items and which is equal to the number of times a respondent answered either "less than usual" or "more than usual" (i.e., deviated from "neither more nor less than usual").

Analyses

Analyses were performed in R 4.0.3 (R Core Team, 2021) and the level of significance was set at $\alpha = 0.05$. To facilitate the interpretation of the regression coefficients, all numerical variables were centered and scaled prior to inclusion in all models (Schielzeth, 2010).

First, we aimed at identifying the factors associated with OD duration for participants who subjectively recovered from OD. We used a generalized linear model with the positive negative binomial family (vglm function from the R package VGAM, Yee, 2021) and participant's 1) age, 2) gender, 3) BMI, 4) smoking status, 5) OD type, 6) OD onset speed, 7) OD constancy, and 8) age by gender interaction as explanatory variables. Age by gender interaction was included because such interactions may occur in olfaction (e.g., Manesse et al., 2021). A backward model selection, based on likelihood ratio tests (LRTs) and using the lrtest function from the R package lrtest (Zeileis and Hothorn, 2002), allowed us to obtain a minimal model containing only variables having a significant effect.

Second, we aimed at identifying the factors influencing the probability to report a persistent OD or to have subjectively recovered. We started by focusing on defining the "normal" duration range of recovery from OD in our sample. To do so, rules using the interquartile range (IQR) of the distribution are routinely used (Rousseeuw and Hubert, 2011). With this technique, points outside the range [first quartile - $1.5 \times \text{IQR}$, third quartile + $1.5 \times \text{IQR}$] are considered as outliers. In our case, the "normal" range is thus $[7 - 1.5 \times 10, 17 + 1.5 \times 10]$ or $[-8, 32]$ and OD durations longer than 32 days are considered as outliers. Then, we filtered out respondents with ongoing OD but who were still within the "normal" range (1–32 days) because our approach does not allow us to know whether in the future these participants will be recovering within the "normal" range or whether they will develop longer-lasting OD. We defined a new independent binary variable—persistence of OD—which is equal to 1 when respondents had persistent OD (>32 days, not recovered yet, $N = 974$) and 0 when respondents had subjectively recovered from their OD ($N = 609$). This variable was modeled by a logistic regression with the same 8 explanatory variables described above. Again, model selection allowed us to only retain the significant explanatory variables (stepwise model selection based on Akaike information criteria (AIC) with the step function from the R package stats).

Third, we aimed at identifying the variables that predicted the impacts of OD on the quality of life of all participants ($N = 3111$). We ran a linear regression on the composite variable TotalImpact with 9 explanatory variables, which are the same 8 already described

to which we added (9) the duration of OD, and a stepwise model selection based on AIC was conducted. Then, we analyzed the 16 QoL item scores. To determine whether the impact was significant, we compared the distribution of the answers "neither more nor less than usual" versus "less than usual" and "more than usual" grouped together, using raw numbers converted in percentage rounded to the nearest whole number, with the theoretical distribution if OD induced no change (i.e., 100/0), using χ^2 tests. To describe the direction of the impact (reduction or increase), we compared with χ^2 tests the number of respondents who answered "More than usual" to the number of "Less than usual" responses (irrespective of how many respondents answered "Same as usual"). P -values were Bonferroni corrected for repeated testing (significant at $\alpha = 0.05/16$ items = 0.003125). To determine the variables explaining the variations in responses to each quality of life item, we performed multivariate ordinal regressions (MORs) using the mvord function in the R package mvord (Hirk et al., 2020), including the same 9 explanatory variables described just before. Due to computation time constraints, it was not possible to run a single MOR for the 16 QoL items: 4 MORs were therefore run on 4 subgroups of items that were identified with a factor analysis (see details in Supplementary Method and Supplementary Figure S2). Again, model selection using LRT was performed to only retain the significant explanatory variables. As 4 MORs were conducted instead of 1, a Bonferroni correction was applied to the P -values, reported as significant at $\alpha = 0.05/4 = 0.0125$.

Results

Self-reported characteristics of COVID-19-related ODs

COVID-19-related ODs were often associated with taste disorders (71.0% of the 3111 included respondents) and in 25.5% of the cases with a dysfunction of the trigeminal sensitivity. Only 15.0% of the COVID-19 patients with OD reported having a blocked nose when they underwent the dysfunction. All included participant had decreased olfactory perceptions (quantitative OD), but qualitative disorders were also described: parosmia (odors smelling different from what they usually do) in 55.8% of the respondents, and phantosmia (olfactory hallucinations, see detailed descriptions in Supplementary Results) in 34.6%. Note that 26.6% reported having both parosmia and phantosmia. The quantitative alterations were characterized by 1) type of OD: a clear predominance of anosmia (86.4% vs. 13.6% hyposmia), 2) onset speed of OD: a sudden onset (86.8% vs. 13.2% progressive onset), and 3) constancy of OD: a constant alteration (67.4% vs. 32.6% fluctuating). How the frequency of these characteristics were affected by age and gender was analyzed using logistic regressions: Women had a higher probability than men to report a fluctuating rather than constant OD ($\beta = 0.22 \pm 0.10$, $z = 2.36$, $P = 0.02$; no gender differences for type or speed of OD: $\beta = 0.02 \pm 0.13$, $z = 0.15$, $P = 0.881$ and $\beta = 0.24 \pm 0.14$, $z = 1.76$, $P = 0.08$, respectively). Moreover, increasing age was associated with an increased probability to report a sudden rather than progressive onset ($\beta = 0.29 \pm 0.06$, $z = 5.12$, $P < 0.001$) and a fluctuating rather than constant OD ($\beta = 0.14 \pm 0.04$, $z = 3.66$, $P < 0.001$) (no effect of age on OD type: $\beta = 0.003 \pm 0.052$, $z = 0.06$, $P = 0.955$).

Self-reported timing of recovery from COVID-19-related OD

Participants who subjectively recovered from OD

Among the 3111 COVID-19 patients with OD who completed the online questionnaire, 609 (19.6%) reported that they had recovered

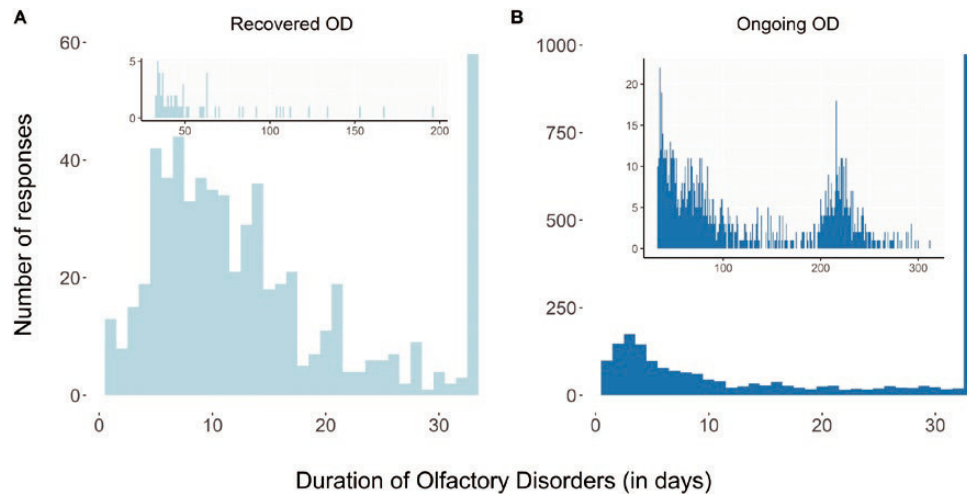


Figure 1. (A) Distribution of the self-reported OD duration by participants who recovered their sense of smell ($N = 609$, 90.5% recovered within 32 days or less). (B) Distribution of the self-reported OD duration by the participants who still suffer from OD ($N = 2502$; 974 participants have persistent OD, i.e. they have not recovered after 32 days). The insets display the distributions of OD durations longer than 32 days. On the inset of (B), the distribution between 200 and 300 days corresponds to respondents who contracted COVID-19 during the first wave of the disease in spring 2020 ($N = 329$). Note the different scales on the x and y axes between the main panels and the insets.

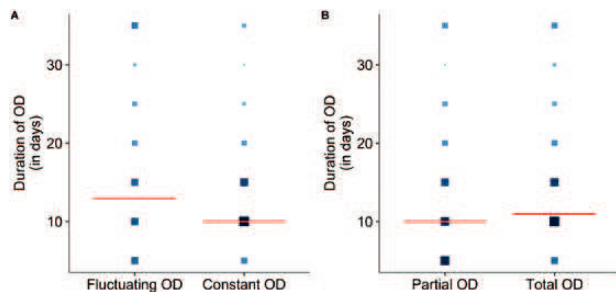


Figure 2. Effects of (A) constancy of OD on OD duration (longer duration for participants reporting fluctuating OD) and (B) type of OD on OD duration (longer duration for participants reporting total OD) ($N = 609$). The size and the color darkness of the squares are proportional to the number of participants reporting fluctuating, constant, partial, or total OD; the horizontal red lines represent the median OD duration (in days). For illustration purposes, the days have been grouped by 5 (however, the median and the analysis take the whole distribution of durations into account).

their smell. In these patients, subjective recovery took 16.3 ± 19.3 days on average (median: 11 days), ranging from 1 (appears and disappears the same day) to 196 days (Figure 1A). This recovery duration was significantly predicted by constancy and type of OD (but not gender, age, BMI, smoking status, or onset speed of OD). Patients with fluctuating (vs. constant) OD (Figure 2A) and with a total (vs. partial) OD (Figure 2B) took longer to subjectively recover from their OD (zero-truncated negative binomial minimal model: $\beta = 0.26 \pm 0.07$, $z = 3.65$, $P < 0.001$ and $\beta = 0.33 \pm 0.14$, $z = 2.30$, $P < 0.05$, respectively).

Persistent OD

Among the COVID-19 patients with OD who had not subjectively recovered their smell at the time they completed the questionnaire ($N = 2502$), 1528 were within what could be called the “normal” range of recovery time, that is, from 1 to 32 days (see Materials and methods). Nine hundred and seventy-four were outside this range and thus considered as displaying persistent COVID-19-related OD (Figure 1B). These patients represent almost one third (31.3%)

of the 3111 participants spontaneously responding to our online questionnaire. They reported OD durations of up to 312 days (i.e., ~10 months). Four factors significantly differentiated this subgroup (persistent OD) from the group who subjectively recovered (Figure 3A). The participants with persistent OD were much more likely to have partial compared to total olfactory loss (logistic regression minimal model: $\beta = 1.63 \pm 0.18$, $z = 8.82$, $P < 2e-16$, OR = 5.01 [3.59–7.41], Figure 3B). Women were more likely to report persistent OD compared to men (logistic regression minimal model: $\beta = 0.65 \pm 0.13$, $z = 5.10$, $P < 0.001$, OR = 1.92 [1.50–2.48], Figure 3C). Furthermore, persistent OD were more likely to have a sudden onset rather than a progressive one (logistic regression minimal model: $\beta = 0.61 \pm 0.17$, $z = 3.50$, $P < 0.001$, OR = 1.84 [1.31–2.60], Figure 3D). Finally, older respondents reported persistent OD more frequently (logistic regression minimal model: $\beta = 0.32 \pm 0.05$, $z = 5.75$, $P < 0.001$, OR of each additional year = 1.38 [1.24–1.54], Figure 3E). The constancy of OD, smoking status, BMI, and the interaction between gender and age were not retained in the minimal model. Finally, participants with persistent OD were much more likely to declare a parosmia or a phantosmia ($\chi^2 = 68.1$, $df = 1$, $P < 0.001$ and $\chi^2 = 67.6$, $df = 1$, $P < 0.001$, respectively, χ^2 test comparing patients with persistent OD vs. patients who subjectively recovered; Figure 4A and B).

COVID-19-related OD and self-reported quality of life

Disabling character

When asked whether losing their smell was incapacitating for their personal life, 73.1% ($N = 2275$ of 3111) of the COVID-19 patients with OD considered that it was.

QoL questionnaire: total impact and factors of variation.

The total impact was significantly greater than 0 (intercept in the minimal model: $\beta = 4.35 \pm 0.18$, $t = 23.85$, $P < 2e-16$). Six factors were found to significantly influence the TotalImpact of OD on a respondent's quality of life (i.e., number of situations where the respondents reported behaving differently than usual). OD disturbed more facets of quality of life when it lasted longer (minimal model: $\beta = 0.67 \pm 0.06$, $t = 12.14$, $P < 2e-16$, Figure 5A). Younger respondents

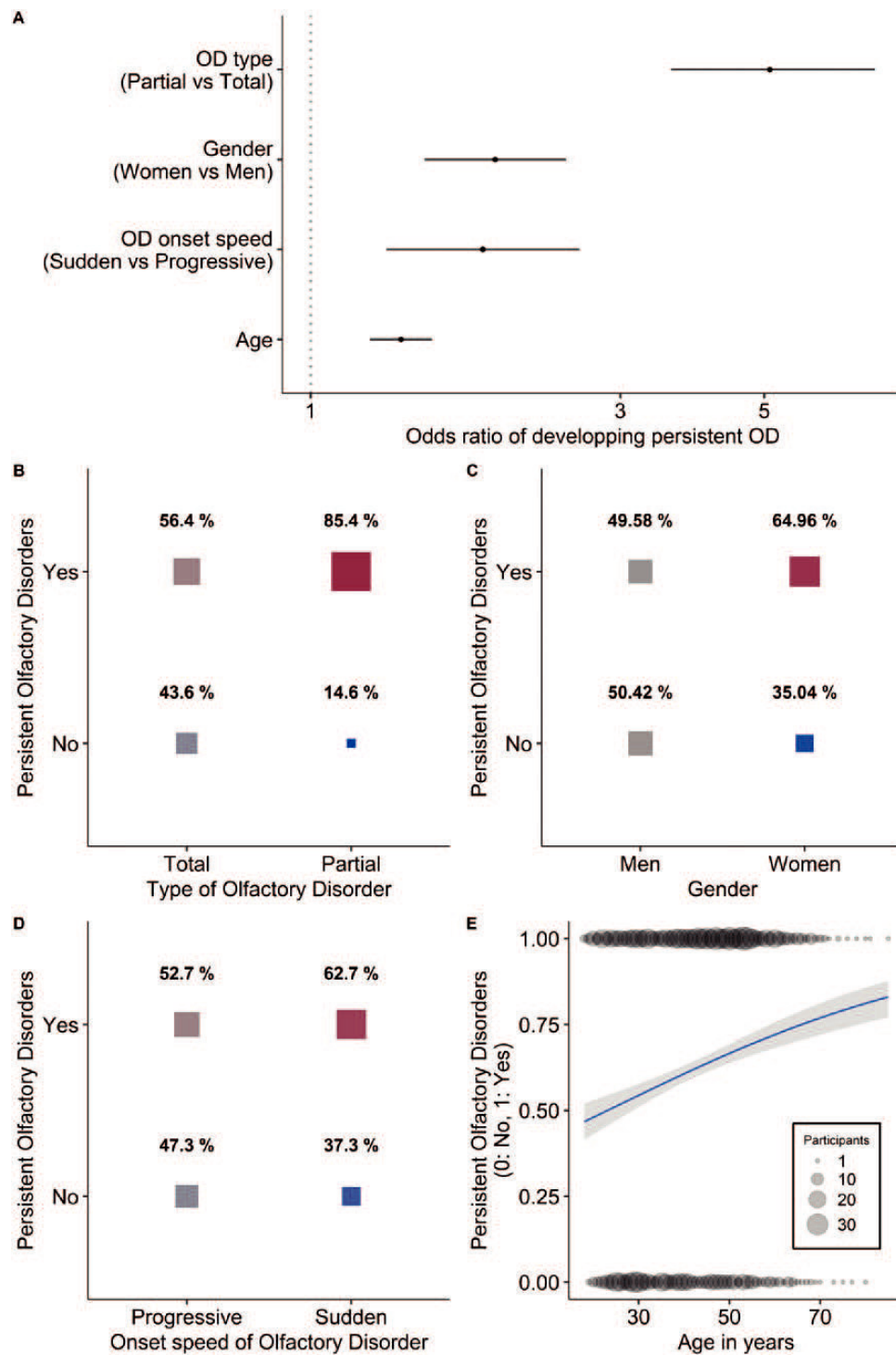


Figure 3. Four factors linked to the development of persistent OD (versus recovered). (A) Odds ratios of the 4 factors (of 8) that were retained in the minimal model of the logistic regression explaining persistent OD (vs. recovered); logarithmic scale. Percentage of cases of persistent OD versus recovered as a function of (B) OD type (total, partial), (C) gender (men, women), (D) OD onset speed (progressive, sudden), and (E) age. The color and size of squares are proportional to the reported proportions. The blue line and gray-shaded area correspond to the predicted values and their 95% confidence interval.

reported higher total impact than older respondents did (minimal model: $\beta = -0.45 \pm 0.05$, $t = -8.58$, $P < 2e-16$, Figure 5B). Women reported a broader impact of OD on their quality of life than men (minimal model: $\beta = 1.48 \pm 0.12$, $t = 11.96$, $P < 2e-16$, Figure 5C). Total OD had stronger effects on quality of life than partial OD (minimal model: $\beta = 1.27 \pm 0.15$, $t = 8.22$, $P = 3e-16$, Figure 5D). Similarly,

constant OD had stronger effects on quality of life than fluctuating OD (minimal model: $\beta = 0.50 \pm 0.12$, $t = 4.28$, $P = 2e-05$, Figure 5E). Finally, smokers reported a stronger impact of OD on their quality of life than nonsmokers (minimal model: $\beta = 0.44 \pm 0.13$, $t = 3.40$, $P = 0.0007$, Figure 5F). Onset speed of OD, BMI, and the interaction between gender and age were not retained in the minimal model.

QoL questionnaire: impact per item and factors of variation.

Considering the 16 quality of life items separately, the distribution of the answers (“neither more nor less than usual” versus “less than usual” + “more than usual”) significantly differed from theoretical distribution (no change: 100/0) for all items (all P s < 0.001) except Burn clothes ($P = 0.1552$), indicating significant impact of OD for 15 of 16 items. To describe the main direction of these changes, we compared the frequency of displaying each behavior “more” versus “less” than before losing the sense of smell (see [Supplementary](#)

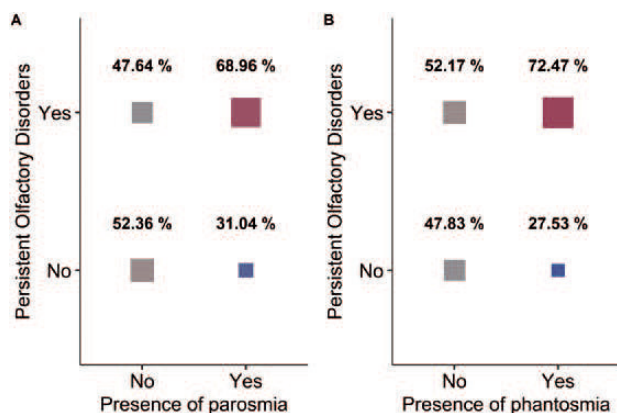


Figure 4. Frequency of (A) parosmia and (B) phantosmia in patients with persistent COVID-related OD (ongoing OD for more than 32 days, $N = 974$) and in patients who recovered from their COVID-related OD ($N = 609$). The color and size of squares are proportional to the reported proportions.

[Figure S3](#)). Participants more frequently reported an increase than a decrease for 11 items (Seek close ones’ odor, Control own body odor, Add salt, Burn meals, Add spices, Prefer to eat alone, Eat rotten food, Take showers, Have domestic accidents, Add sugar and Add fat; χ^2 tests, all P s < 0.001, items in green in [Figure 6](#)). For the remaining 5 items, participants more frequently reported a decrease than an increase (Wear perfume, Detect smokes/gas, Enjoy smelling flowers, Enjoy eating; χ^2 -tests, all P s < 0.001, items in blue in [Figure 6](#)) or no difference (Burn clothes, $P = 0.018$ which is higher than the Bonferroni corrected alpha, item in black in [Figure 6](#)).

Among the most salient results obtained when considering each item of the quality of life questionnaire separately ([Supplementary Figures S4–S7](#)), we found that OD duration as well as gender and age had significant effects on many items (see summary of the effects in [Figure 6](#)). Specifically, a long-lasting OD increased the probability to report 1) adding salt, sugar, spices and fat to dishes, 2) experiencing domestic accidents, burning meals and eating rotten food, and 3) controlling one’s body odor, taking showers and seeking the smell of loved ones, more than usual. In addition, women, compared to men, reported 1) adding salt, 2) having domestic accidents and burning meals, 3) controlling body odor of self and the loved ones, and taking showers, more than usual, but also 4) having less pleasure smelling flowers and wearing perfume less often. Finally, younger participants reported eating rotten food more often than older ones, and displayed more variation (i.e., answering either “more” or “less”) in salting habits and eating pleasure. Results involving the other explanatory variables (age by gender interaction, BMI, smoking status and OD characteristics) can be found in [Supplementary Results](#).

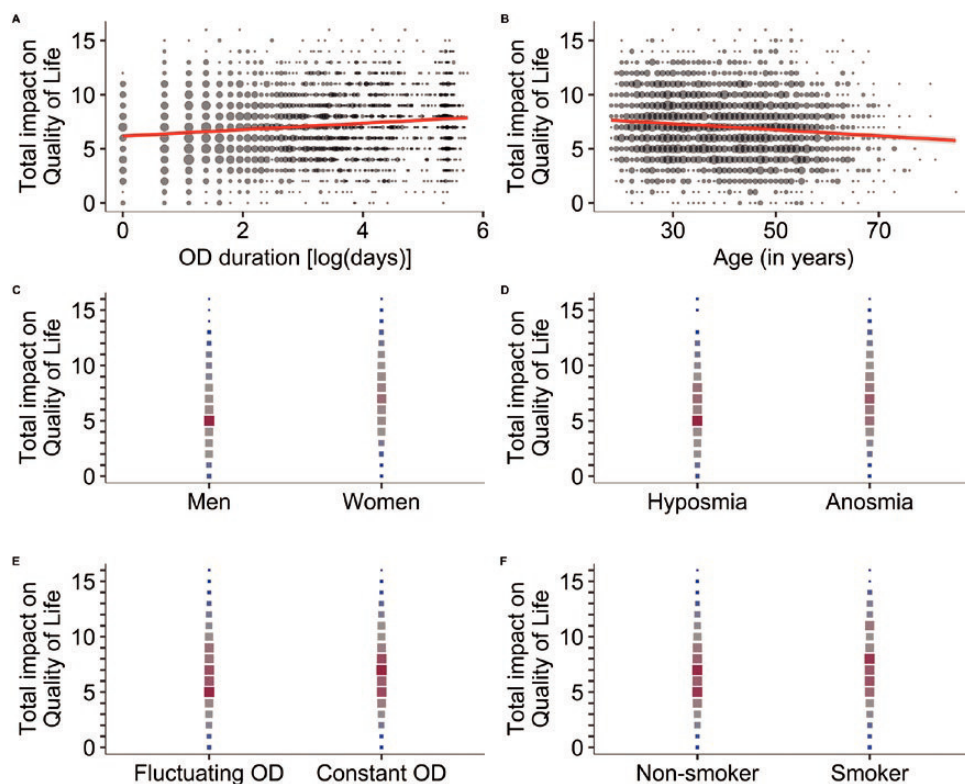


Figure 5. Six factors influencing significantly the impact of COVID-related OD on the patients’ quality of life: (A) OD duration, (B) age, (C) gender, (D) OD type, (E) OD frequency, and (F) smoking status ($N = 3111$). The blue line and gray-shaded area correspond to the predicted values and their 95% confidence interval. The color and size of squares are proportional to the number of participants reporting a specific number of impacts on quality of life.

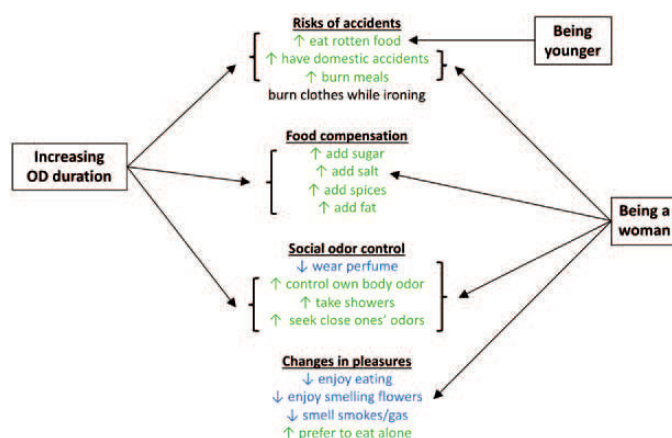


Figure 6. Effects of OD duration, gender, and age on each of the 16 items of the quality of life questionnaire ($N = 3111$). Items in green received more “more than usual” than “less than usual” answers, and items in blue had the reverse pattern (significant χ^2 tests; no difference for the item in black; see frequencies in Supplementary Figure S2).

Self-reported management of COVID-19-related OD

When questioned about the management of their OD in the context of COVID-19, less than half of the COVID-19 patients with OD (41.5%, $N = 1292$) reported that they consulted specifically for their sensory loss. Most of them (87.5%) were examined by a general practitioner (GP). Some patients (19.0%) consulted a specialist (ENT physician in 88.6% of the cases). In most cases, OD only served to orient the health practitioner toward a diagnosis of COVID-19 without considering them as a symptom to treat, despite the concern many patients had regarding their sensory loss. Treatment of olfactory loss was rarely evoked, but when it was, the practitioner's most frequent answers were either to just wait for a spontaneous recovery (18.3% of the consultations) or to try olfactory training (among other even more anecdotal options such as nasal sprays, nasal wash or vitamins). Olfactory training has been recommended by only 3.6% of the GP consultations and 18.4% of the ENT consultations, and took very heterogeneous forms (no standard protocol).

Discussion

Using self-reports of more than 3100 respondents collected over a period of 9 months covering different epidemic waves in France (from 8 April 2020 to 13 January 2021), this study showed that COVID-19-related OD 1) last longer than initially thought (several months) in many patients, 2) have significant impacts on the quality of life and that this impact is increasingly deleterious with OD duration, and 3) receive very few treatment options from the health practitioners despite their behavioral consequences.

From a methodological point of view, it must be kept in mind that this approach inevitably has limits compared with an experimental setting controlled by an experimenter. In particular, there might be some imprecision 1) in how participants self-evaluated their sense of smell (it is well known that we are poorly able to do so: Landis et al., 2003; Manesse et al., 2021), although we tried to minimize this imprecision by asking very specific and detailed questions (see Supplementary Appendix A), and 2) in how participants reported dates, especially for those who answered several months after the onset of their OD (see Supplementary Figure S1). For long-lasting OD, this questionnaire was not designed to allow for a systematic description of the variations of OD that could have occurred over time. Another source of imprecision is that we had to

trust participants with the positivity of their Covid test, or with their diagnosis when it was based on symptoms alone. There might be a selection bias such that the respondents are people willing to participate in scientific research and probably the most affected by their olfactory loss (as suggested also by the greater proportion of female participants, who are known to be more affected by smells and smell disorders; Martin et al., 2001; Nordin et al., 2004). Finally, this is not a follow-up study since the information is collected once at a single timepoint over the course of the disease, and no prevalence data can be extracted from this study. Bearing this in mind, we can however rely on the validity of our results, which are fully in line with previous studies: we found that COVID-19-related OD is characterized by a more frequent anosmia than hyposmia, with a sudden onset mostly, association with taste and trigeminal disorders, and with infrequent blocked nose as reported elsewhere (Lechien et al., 2020; Parma et al., 2020; Speth et al., 2020) and descriptions of the phantom smells are very similar to what has been found in other studies (burned, foul, rotten; Leopold, 2002). Moreover, the way we conducted our analyses allow us to draw valid conclusions in the sample we considered, especially by investigating the factors of variation of OD characteristics and OD consequences on the quality of life within the respondents.

Analysis of the COVID-19-related OD duration, limited to the patients who said that they recovered their sense of smell, indicated that subjective recovery occurred most of the time within a month (1–32 days for 90% of the healed patients) with an average of 16 days and a median of 11 days. The remaining 10% took more time to subjectively recover, mostly between 1 and 2.5 months, but sometimes more (up to 6 months). These numbers are slightly higher than those published earlier during the pandemic (7–9 days on average; Beltrán-Corbellini et al., 2020; Klopfenstein et al., 2020; Levinson et al., 2020), probably because these earlier studies did not have sufficient hindsight to examine longer healings. Indeed, more recent reports provide duration ranges that are consistent with our findings (most of the patients recovered by 30 days in D'Ascanio et al., 2021) and there is increasing evidence that part of the patients who lost their sense of smell following SARS-CoV-2 infection are slower to recover (Chiesa-Estomba et al., 2020; Huang et al., 2021). Our data sheds an additional light on those persistent ODs and reveals that many patients (one third of the respondents in our study) have not recovered within the first month, and report subjective OD durations up to 312 days (10 months). Although our study does not

allow us to establish the prevalence of these persistent ODs, this proportion is consistent with other reports on long-term sequelae (33–36% of incomplete recovery of olfactory and gustatory function, [Willi et al., 2021](#)). We noticed that several hundreds of respondents ($N = 329$) still suffered from OD since they contracted the virus during the first wave (spring 2020). Here, we must acknowledge that it is difficult to state with certainty that all patients who reported to be cured are really cured: Indeed, recurring testimony in open-ended questions of the survey revealed that patients can recover from total anosmia, spend several weeks with a seemingly normal sense of smell before experiencing qualitative disorders (parosmia, phantosmia).

Mechanistically, the discrepancies of recovery times (from a few days to several months) between individuals could be partly explained by how severely the SARS-CoV-2 virus has damaged the olfactory system ([Cooper et al., 2020](#)), even though the mechanisms are still discussed ([Lechien, Chiesa-Estomba, Hans, et al. 2021](#)). In the most benign cases, SARS-CoV-2 induces inflammatory processes in the nasal cavity that prevent odorants from reaching the olfactory epithelium ([Eliezer et al., 2020](#)). Concomitantly, olfactory neurons may be dysfunctional due to the local inflammation ([Bryche et al., 2020](#)). In such cases, recovery time should be less than 1 month ([Eliezer et al., 2020](#); [Bryche et al., 2020](#)). In the most severe scenarios, cells of the olfactory epithelium are infected by the virus because they possess ACE2 receptors which are gateways to the cells. When sustentacular (supporting) cells are infected, structure damage and ionic imbalance cause the inactivation and eventually the death of the olfactory neurons ([Cooper et al., 2020](#)). When basal cells are infected, the consequences are likely to be even more severe because neural regeneration is heavily compromised. In the current state of knowledge, it seems that olfactory neurons themselves cannot be infected ([Brann et al., 2020](#), but see [Satarker and Nampootheri, 2020](#); [Meinhardt et al., 2021](#)) although a very recent study contradicts this hypothesis ([de Melo, 2021](#)).

When investigating the parameters of the disease and the individual characteristics of the patients, we were able to identify which factors were the best predictors of the speed of subjective recovery. First, in the subjectively recovered group, total loss is associated with longer recovery, which could be due to a more severe damage/inflammation in the olfactory cleft and olfactory epithelium area. Longer subjective recovery times were also associated with more fluctuating OD. Second, the probability to develop a persistent OD (>32 days; compared with successful subjective recovery) was increased by increasing age and by gender, namely by being a woman. One can hypothesize that peripheral damage of the olfactory epithelium takes longer to spontaneously be repaired in the elderly, due to slower neural regeneration processes ([Watabe-Rudolph et al., 2011](#)), although this would need further testing. Regarding the gender differences, it cannot be excluded that the well-known higher awareness of women regarding smells in general make them better able to detect alterations of their perceptions, and to report them in such a study. Also, we found that partial OD and sudden onset were associated more with a persistent OD than with subjective recovery. Although sudden onset is difficult to interpret, partial OD is corroborated by the higher frequency of parosmia and phantosmia in persistent OD. Indeed, it seems that OD characteristics vary during the recovery process (which could unfortunately not be apprehended here since we did not repeat the measures for each respondent). Namely, after a period of severe loss of smell (quantitative loss), patients regain olfactory perceptions, but in some of them, these sensations are still not fully normal (qualitative alterations). Parosmia can be due to the fact that only some olfactory receptors are functional but not

all, thereby distorting the usual pattern of activation ([Parker et al., 2021](#)); Phantosmia is associated with disordered growth of olfactory axons ([Leopold, 2002](#)). Both mechanisms are likely to occur during recovery and neural regeneration.

The fact that 1) COVID-19-related OD can be particularly long-lasting, 2) it does not concern only several isolated cases but hundreds of people, and 3) we still do not have enough hindsight to formulate a prognosis for recovery/recovery time (which may therefore be underestimated in our study), should draw attention to the consequences for the patients' quality of life. Altogether, participants in our study very frequently reported that COVID-19-related OD are incapacitating (73%), and we found that their quality of life was significantly impacted in almost all tackled domains (food, social, alarm). Although we cannot fully exclude that it could have been worsened by the impact of the pandemic/lockdowns themselves since we did not compare with a control group, this is in accordance with previous studies on smell loss ([Keller and Malaspina, 2013](#); [Croy et al., 2014](#); [Philpott and Boak, 2014](#); [Manesse et al., 2017](#); [Drareni et al., 2019](#)). Most importantly, the impact on the quality of life is all the more so deleterious that duration of OD is long. More specifically, when OD is prolonged, food compensation by adding ingredients possibly harmful for nutritional balance (sugar, fat, salt) is increasing, therefore posing a threat to health. Longer ODs were also associated with a higher likelihood of domestic accidents (in general, but also ingesting spoiled food or letting a dish burn), which constitute a significant source of danger. Finally, behaviors related to own body odor and the odor of the loved ones were also increasingly disturbed with increasing OD duration. This probably reflects the decreasing ability to cope with the OD as it develops over time. Besides this significant modulation of the quality of life by OD duration, we found that age and gender were also significantly influential. Namely, women were more affected than men in several domestic and social contexts, in accordance with their higher attention to smells in such situations ([Martin et al., 2001](#); [Franselli and Hummel, 2005](#)). Younger individuals' quality of life was more impacted than in the older ones: Although again we cannot fully exclude an effect of the pandemic/lockdowns, which could be more pronounced on the youngest, the decrease in olfactory capacities with age ([Doty et al., 1984](#); [Hummel et al., 1997](#)) could also make the oldest less sensitive to the deleterious effects of olfactory alterations. Total and constant OD were found to be more deleterious on quality of life as well, which is understandable given the lack of respite associated with these forms of OD. Finally, smokers were more impacted as well, which is difficult to explain since they are known to have diminished olfactory functioning ([Vennemann et al., 2008](#)), but could be an indirect effect of more severe forms of the disease (as smoking leads to more severe forms of COVID-19: [Engin et al., 2020](#); [Li et al., 2021](#)) rather than a direct effect of OD per se.

These deleterious consequences of OD for the COVID-19 patients' quality of life are important findings for the management of COVID-19-related smell disorders. This may affect the mental health of the patients by leading to mood disorders and depression ([Kohli et al., 2016](#)). In the current context, marked by the fear of the virus and of its new variants and by the feeling that this health crisis is unending, the management of mental health is crucial for public health ([Fiorillo and Gorwood, 2020](#); [Pfefferbaum and North, 2020](#)). However, the management of OD by health practitioners remains clearly insufficient. Knowledge about smell disorders is poor in the general population (although it probably recently increased due to media coverage during the COVID-19 pandemic). In addition, smell loss is generally believed—also by medical staff—to be less disabling

than other sensory losses, and medical advice consequently is often insufficient (Landis et al., 2009). Our study confirmed this. When patients consulted about their olfactory loss, this symptom helped health practitioners to make the diagnosis of COVID-19 without being considered as a symptom to treat most of the time. A lack of knowledge about the treatment options was also noticed, since only 4% of general practitioners (18% of ENT specialists) recommended olfactory training, an interesting and easy-to-implement option to help recover olfaction (Hummel et al., 2009; Manesse et al., 2018).

To conclude, despite some limitations (possible aggravation of OD impact on quality of life by the pandemic/lockdowns themselves, women disproportionately represented in the studied samples, some degree of imprecision in the participants responses due to long delays between questionnaire completion and OD onset), our study provides pieces of evidence for the following. COVID-19-related smell disorders appear to be quite severe, can be reported as long-lasting, and seem to significantly degrade the patients' quality of life thereby constituting a potential threat to their mental and physical health. These disorders should thus be considered seriously by health practitioners and public health decision-makers in a context which is currently highly stressing and socially isolating. Careful screening of COVID-19-related smell disorders and the development of treatment programs are highly encouraged to minimize the long-term cognitive and behavioral consequences of COVID-19.

Supplementary material

Supplementary data are available at *Chemical Senses* online.

Funding

This work was carried out with the financial support of the IDEXLYON Project of the University of Lyon as part of the Future Investments Program (ANR-16-IDEX-0005, CORODORAT project to CF and MB), and the Fondation Fyssen Paris (grant no. 173867 to C.F.).

Acknowledgments

The authors thank all the people who helped disseminate the questionnaire.

References

- Bagheri SH, Asghari A, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava SK, Jalessi M, Mohebbi A, Alizadeh R, Honarmand AA, et al. 2020. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med J Islam Repub Iran*. 34:62.
- Beltrán-Corbellini Á, Chico-García JL, Martínez-Poles J, Rodríguez-Jorge F, Natera-Villalba E, Gómez-Corral J, Gómez-López A, Monreal E, Parra-Díaz P, Cortés-Cuevas JL, et al. 2020. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. *Eur J Neurol*. 27:1738–1741.
- Bénézit F, Le Turnier P, Declerck C, Paillé C, Revest M, Dubée V, Tattevin P, Arvieux C, Baldeyrou M, Chaplain J-M, et al. 2020. Utility of hyposmia and hyposmia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 20:1014–1015.
- Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, den Berge KV, Gong B, Chance R, Macaulay IC, Chou H-J, Fletcher RB, et al. 2020. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv*. 6:eabc5801.
- Bryche B, St Albin A, Murri S, Lacôte S, Pulido C, Ar Gouilh M, Lesellier S, Servat A, Wasniewski M, Picard-Meyer E, et al. 2020. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun*. 89:579–586.
- Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Radulesco T, Michel J, Sowerby LJ, Hopkins C, Saussez S. 2020. Patterns of smell recovery in 751 patients affected by the COVID-19 outbreak. *Eur J Neurol*. 27:2318–2321.
- Cooper KW, Brann DH, Farruggia MC, Bhutani S, Pellegrino R, Tsukahara T, Weinreb C, Joseph PV, Larson ED, Parma V, et al. 2020. COVID-19 and the chemical senses: supporting players take center stage. *Neuron*. 107(2):219–233.
- Croy I, Nordin S, Hummel T. 2014. Olfactory disorders and quality of life – an updated review. *Chem Senses*. 39(3):185–194.
- D'Ascanio L, Pandolfini M, Cingolani C, Latini G, Gradoni P, Capalbo M, Frausini G, Maranzano M, Brenner MJ, Di Stadio A. 2021. Olfactory dysfunction in COVID-19 patients: prevalence and prognosis for recovering sense of smell. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 164(1):82–86.
- de Melo G, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C, Michel V, Larrous F, Verillaud B, Aparicio C, Wagner S, Gheusi G, et al. 2021. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med*. 13:eabf8396.
- Desiato VM, Levy DA, Byun YJ, Nguyen SA, Soler ZM, Schlosser RJ. 2021. The prevalence of olfactory dysfunction in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 35(2):195–205.
- Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Sikorski L, Rosenberg L. 1984. Smell identification ability: changes with age. *Science*. 226(4681):1441–1443.
- Drareni K, Dougkas A, Giboreau A, Laville M, Souquet PJ, Bensafi M. 2019. Relationship between food behavior and taste and smell alterations in cancer patients undergoing chemotherapy: a structured review. *Semin Oncol*. 46(2):160–172.
- Eliez M, Hamel A-L, Houdart E, Herman P, Housset J, Jourdaine C, Eloit C, Verillaud B, Hautefort C. 2020. Loss of smell in COVID-19 patients: MRI data reveals a transient edema of the olfactory clefts. *Neurology*. 95(23):e3145–e3152.
- Engin AB, Engin ED, Engin A. 2020. Two important controversial risk factors in SARS-CoV-2 infection: Obesity and smoking. *Environ Toxicol Pharmacol*. 78:103411.
- Fiorillo A, Gorwood P. 2020. The consequences of the COVID-19 pandemic on mental health and implications for clinical practice. *Eur Psychiatry*. 63(1):e32.
- Frasnelli J, Hummel T. 2005. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 262(3):231–235.
- Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, Rusconi S, Gervasoni C, Ridolfo AL, Rizzardini G, et al. 2020. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. 71:889–890.
- Haehner A, Draf J, Dräger S, de With K, Hummel T. 2020. Predictive value of sudden olfactory loss in the diagnosis of COVID-19. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 82(4):175–180.
- Hirk R, Hornik K, Vana L. 2020. mvord: an R package for fitting multivariate ordinal regression models. *J Stat Softw*. 93:1–41.
- Hornuss D, Lange B, Schröter N, Rieg S, Kern WV, Wagner D. 2020. Anosmia in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*. 26(10):1426–1427.
- Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, et al. 2021. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 397(10270):220–232.
- Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink KB. 2009. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope*. 119(3):496–499.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 22(1):39–52.
- Keller A, Malaspina, D. 2013. Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 13:1–20.

- Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, Zayet S. 2020. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect.* 50(5):436–439.
- Kohli P, Soler ZM, Nguyen SA, Muus JS, Schlosser RJ. 2016. The association between olfaction and depression: a systematic review. *Chem Senses.* 41(6):479–486.
- Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. 2003. Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses.* 28(8):691–694.
- Landis BN, Stow NW, Lacroix JS, Hugentobler M, Hummel T. 2009. Olfactory disorders: the patients' view. *Rhinology.* 47(4):454–459.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, Mustin V, Ducarme M, Journe F, Marchan A, Jouffe L, Barillari MR, Cammaroto G, Circiu MP, Hans S, Saussez S. 2021. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *J Intern Med.* doi: [10.1111/joim.13209](https://doi.org/10.1111/joim.13209).
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Blecic S, El Afia F, Distinguin L, et al. 2020. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 277(8):2251–2261.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Saussez S. 2021. Pathophysiological mechanisms and management of patients with long-time anosmia related to COVID-19. *J Intern Med.* doi: [10.1111/joim.13257](https://doi.org/10.1111/joim.13257).
- Leopold D. 2002. Distortion of olfactory perception: diagnosis and treatment. *Chem Senses.* 27(7):611–615.
- Levinson R, Elbaz M, Ben-Ami R, Shasha D, Levinson T, Choshen G, Petrov K, Gadoth A, Paran Y. 2020. Time course of anosmia and dysgeusia in patients with mild SARS-CoV-2 infection. *Infect Dis (Lond).* 52(8):600–602.
- Li J, Long X, Zhang Q, Fang X, Li N, Fedorova B, Hu S, Li J, Xiong N, Lin Z. 2021. Tobacco smoking confers risk for severe COVID-19 unexplainable by pulmonary imaging. *J Intern Med.* 289(4):574–583.
- Manesse C, Bellil D, Ferdenzi C, Rouby C, Faure F, Bensafi M. 2018. *A new training protocol to improve olfaction and quality of life in patients with dysosmia: a proof of concept study.* Paris (France).
- Manesse C, Ferdenzi C, Mantel M, Sabri M, Bessy M, Fournel A, Faure F, Bellil D, Landis BM, Hugentobler M, et al. 2021. The prevalence of olfactory deficits and their effects on eating behavior from childhood to old age: a large-scale study in the French population. *Food Qual Prefer.* 93:104273.
- Manesse C, Ferdenzi C, Sabri M, Bessy M, Rouby C, Faure F, Bellil D, Jomain S, Landis B, Hugentobler M, et al. 2017. Dysosmia-associated changes in eating behavior. *Chemosens Percept.* 10:104–113.
- Martin GN, Apena F, Chaudry Z, Mulligan Z, Nixon C. 2001. The development of an attitudes towards the Sense of Smell Questionnaire (SoSQ) and a comparison of different professions' responses. *North Am J Psychol.* 3:491.
- Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, Laue M, Schneider J, Brünink S, Greuel S, et al. 2021. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 24(2):168–175.
- Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, Ganesh S, Varsavsky T, Cardoso MJ, El-Sayed Moustafa JS, et al. 2020. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med.* 26(7):1037–1040.
- Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. 2020. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 10(8):944–950.
- Nordin S, Bende M, Millqvist, E. 2004. Normative data for the chemical sensitivity scale. *J Environ Psychol.* 24:399–403.
- Parker JK, Kelly CE, Gane SB. 2021. Molecular mechanism of parosmia. *MedRxiv*, preprint: not peer reviewed. doi: [10.1101/2021.02.05.21251085](https://doi.org/10.1101/2021.02.05.21251085).
- Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, Niv MY, Kelly CE, Bakke AJ, Cooper KW, Bouysset C, Pirastu N, Dibattista M, et al. 2020. More than smell – COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chem Senses.* 45:609–622.
- Pfefferbaum B, North CS. 2020. Mental health and the COVID-19 pandemic. *N Engl J Med.* 383:510–512.
- Philpott CM, Boak D. 2014. The impact of olfactory disorders in the United Kingdom. *Chem Senses.* 39(8):711–718.
- R Core Team. 2021. *R: a language and environment for statistical computing.* Vienna (Austria): R Foundation for Statistical Computing.
- Rousseeuw PJ, Hubert M. 2011. Robust statistics for outlier detection. *WIREs Data Mining Knowl Discov.* 1:73–79.
- Satarker S, Nampoothiri M. 2020. Involvement of the nervous system in COVID-19: the bell should toll in the brain. *Life Sci.* 262:118568.
- Schielzeth, H. 2010. Simple means to improve the interpretability of regression coefficients. *Methods Ecol Evol.* 1:103–113.
- Speth MM, Singer-Cornelius T, Oberle M, Gengler I, Brockmeier SJ, Sedaghat AR. 2020. Olfactory dysfunction and sinonasal symptomatology in COVID-19: prevalence, severity, timing, and associated characteristics. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 163(1):114–120.
- Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. 2020. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope.* 130(7):1787.
- Vennemann MM, Hummel T, Berger K. 2008. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol.* 255(8):1121–1126.
- Watabe-Rudolph M, Begus-Nahrman Y, Lechel A, Rolyan H, Scheithauer MO, Rettinger G, Thal DR, Rudolph KL. 2011. Telomere shortening impairs regeneration of the olfactory epithelium in response to injury but not under homeostatic conditions. *PLoS One.* 6(11):e27801.
- Willi S, Lüthold R, Hunt A, Hänggi NV, Sejdiu D, Scaff C, Bender N, Staub K, Schlagenhauf P. 2021. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: a systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 40:101995.
- Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrander BT, DeConde AS. 2020. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 10(7):821–831.
- Yee TW. 2021. *VGAM: vector generalized linear and additive models. R package version 1.1–5.* Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=VGAM>.
- Zeileis A, Hothorn, T. 2002. Diagnostic checking in regression relationships. *R News.* 2:7–10.