

COMMUNICATION

Approche diagnostique, pronostique et thérapeutique des troubles olfactifs liés à l'âge

MOTS-CLÉS : ODORAT. VIEILLISSEMENT. MALADIE D'ALZHEIMER

Diagnosis, prognosis and treatment of olfactory disorders related to age

KEY-WORDS : SMELL. AGING. ALZHEIMER DISEASE

Pierre BONFILS *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

INTRODUCTION

Les systèmes sensoriels vieillissent et l'odorat n'est pas épargné. Bien que de nombreux sujets âgés de plus de 60 ans ne se plaignent pas de déficit olfactif, les études menées depuis une trentaine d'années mettent clairement en évidence que le sens olfactif diminue de façon importante avec l'âge, avec des conséquences importantes aussi bien sur l'alimentation que le risque de ne pas dépister une fuite de gaz ou un incendie. Bien qu'un nombre non négligeable de ces pertes olfactives liées à l'âge puissent être attribuées aux diverses maladies pouvant affecter le neuroépithélium olfactif durant toute la vie, l'effet intrinsèque du vieillissement est néanmoins particulièrement net. À partir des années 1980, devant l'émergence du problème de la maladie d'Alzheimer, le système olfactif a été particulièrement étudié chez les patients ayant des troubles cognitifs. Ces travaux ont permis de souligner l'importante dégradation de cette fonction sensorielle dans la maladie d'Alzheimer mais également chez les patients ayant des troubles cognitifs légers. Il s'est alors posé la question de l'utilité d'une étude clinique de l'odorat chez les patients âgés ayant des troubles cognitifs afin de suspecter, de façon précoce, la possible évolution vers une

* Service d'ORL et Chirurgie Cervico-Faciale, Hôpital Européen Georges Pompidou et Hôpital Cochin, Faculté de Médecine Paris Descartes, Université Paris V, Paris.

Tirés à part : Professeur Pierre BONFILS, même adresse.
Article reçu le 6 septembre 2016, accepté le 10 octobre 2016

maladie d'Alzheimer. Le but de cet article est de faire une synthèse des données de la littérature sur le vieillissement normal et pathologique du système olfactif chez l'homme.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE ET EXPLORATION DEVANT UN TROUBLE DE L'ODORAT

Les consultations pour perte de l'odorat (ou de la flaveur) sont courantes après l'âge de 60 ans. Les possibilités thérapeutiques varient considérablement en fonction du diagnostic.

Dans un premier temps, le diagnostic doit être topographique afin de différencier une hyposmie (ou une anosmie) de transmission, d'une hyposmie (ou une anosmie) de perception. Les hyposmies de transmission sont liées à une pathologie nasale ou sinusienne : rhinosinusite diffuse, rhinite chronique allergique ou non allergique, tumeur naso-sinusienne. Il n'y a jamais de parosmie associée. Outre l'examen fibroscopique réalisé lors de la consultation initiale, un examen tomodensitométrique des cavités naso-sinusiennes, en coupes axiales et coronales, sans injection de produit de contraste, sera réalisé. Le traitement des hyposmies de transmission repose sur la corticothérapie (locale et/ou générale en fonction du diagnostic retenu) qui permet d'obtenir une amélioration de l'odorat. En l'absence de pathologie transmissionnelle, le diagnostic est celui d'une hyposmie de perception. Dans ce cadre, deux étiologies dominent : les séquelles de traumatisme crânien et la dysosmie post-rhinitique. Une parosmie est souvent associée à l'hyposmie. Ces deux diagnostics sont des diagnostics d'interrogatoire. Les autres étiologies des dysosmies de perception sont rares (<1 %). En l'absence d'étiologie devant une hyposmie de perception, notamment après 60 ans, deux problèmes se posent : (i) dépister un éventuel méningiome olfactif d'évolution lente : une imagerie cérébrale (IRM) est alors indiquée, (ii) en l'absence de tumeur intra-crânienne, il est licite de se poser la question d'un vieillissement normal ou surtout pathologique débutant (trouble cognitif léger, maladie d'Alzheimer). Il n'y a aucun traitement des hyposmies de perception [1].

L'exploration de l'odorat lors du vieillissement normal ou pathologique repose sur les tests olfactifs dont il existe deux types : les tests objectifs et les tests subjectifs. Les tests olfactifs objectifs sont des tests électrophysiologiques. L'électro-olfactogramme (EOG) enregistre l'activité électrique du neuroépithélium olfactif en réponse à une stimulation olfactive. Les potentiels évoqués olfactifs (PEO) enregistrent l'activité électrique cérébrale induite par une stimulation olfactive. Ces deux techniques nécessitent un appareillage très complexe visant à délivrer une stimulation olfactive de courte durée, en tenant compte de la respiration naturelle du sujet, avec une fréquence élevée permettant une sommation des potentiels induits. Un tel matériel n'est à disposition que de quelques laboratoires de recherche dans le monde et n'est pas accessible en clinique.

Mais la plupart des travaux publiés sur le vieillissement du système olfactif ont utilisé des tests subjectifs. Ces tests comportent (i) un système de délivrance des molécules odorantes (*i.e.*, les systèmes sont variés comme des flacons ou des sticks) et (ii) une gamme plus ou moins étendue d'odeurs (adaptées à la culture locale) et à des concentrations calibrées variables. Aux Etats-Unis, le test le plus souvent utilisé est le test UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) [1] ; en Europe, il s'agit du « Sniffin Sticks » [2, 3]. Différentes mesures peuvent être pratiquées avec ces olfactomètres. La recherche du seuil de détection consiste à déterminer, pour une molécule donnée (souvent le n-butanol), la concentration la plus faible pour laquelle un sujet détecte une odeur sans pouvoir l'identifier : « je sens quelque chose ». Ce principe de mesure ne met pas en jeu la mémoire olfactive. La recherche du seuil de discrimination consiste à déterminer la concentration la plus faible pour laquelle le sujet est capable, devant trois flacons contenant pour d'eux d'entre eux les mêmes molécules odorantes, de montrer correctement le flacon qui sent différemment des deux autres. Ce principe de mesure ne met pas en jeu la mémoire olfactive. La recherche du seuil d'identification consiste à déterminer la concentration la plus faible pour laquelle le sujet est capable d'identifier l'odeur perçue : « je sens telle odeur que je nomme ». Ce principe de mesure met en jeu la mémoire olfactive. Outre ces mesures liminaires, des approches psycho-olfactives supraliminaires peuvent être pratiquées : soit des tests de mémorisation, soit des tests permettant de déterminer les courbes entrée-sortie pour une molécule odorante.

ODORAT ET ÂGE

Une altération de l'odorat est un symptôme usuel chez les sujets âgés [4-7]. Pourtant de nombreux sujets âgés ne reconnaissent pas leur altération olfactive, sous-estimant son intensité. Ce déficit olfactif n'est souvent pas la première plainte du patient âgé qui consulte avant tout pour une perte de la saveur (définie comme l'ensemble des sensations ressenties lors de la dégustation d'un produit alimentaire), induisant des distorsions dans le comportement alimentaire, sans pourtant relier cette altération de la saveur à un trouble d'origine olfactive. Plus de cent cinquante publications relatent les altérations de l'odorat liées à l'âge, à la fois sur le plan clinique mais également à partir de modèles expérimentaux [4-7]. Quel que soit le mode d'exploration de l'odorat dans ces publications (tests olfactifs subjectifs ou objectifs), l'ensemble des résultats est cohérent : l'âge affecte le fonctionnement du système olfactif. Cette altération de l'odorat a été observée lors de l'emploi de tests subjectifs utilisant aussi bien les seuils de détection et de discrimination (n'utilisant pas la mémoire) que les seuils d'identification.

Données cliniques

Peu d'études comprenant un large échantillon de sujets ont été réalisées afin d'approcher la prévalence des troubles de l'odorat liés à l'âge. Sur un échantillon de

2491 sujets âgés de 53 à 97 ans examinés sur une période de 5 ans dans le Wisconsin (USA), un test olfactif d'identification des odeurs a été réalisé. La prévalence des troubles olfactifs était de 24,5 % sur l'ensemble de la population mais il atteignait 62,5 % dans le sous-groupe des sujets âgés de 80 à 97 ans. Seulement 9,5 % des sujets se plaignaient de déficit olfactif ; ce taux de plainte spontanée n'était que de 12 % chez les hommes et 18 % chez les femmes pour le sous-groupe des sujets âgés de 80 à 97 ans. Le déficit olfactif était plus important chez les hommes que chez les femmes [8].

La figure 1 montre les scores d'identification des odeurs obtenus avec le test américain UPSIT [1] chez 1955 sujets âgés de 5 à 89 ans. Les seuils olfactifs obtenus sont plus mauvais chez les enfants avant 10 ans, avec un écart interquartile important, du fait des difficultés d'identification des substances odorantes avant 5 à 6 ans: l'enfant a des difficultés à nommer l'odeur perçue. À partir de l'âge de 10 ans, les possibilités d'identification sont acquises et les seuils d'identification ne varient pas, aussi bien chez les hommes que chez les femmes, jusqu'à l'âge de 60 ans. L'écart interquartile est faible et constant entre les âges de 20 et de 60 ans. Entre 60 et 70 ans, les seuils d'identification s'altèrent très modérément mais on observe une nette augmentation de l'écart interquartile. À partir de l'âge de 70 ans, les seuils d'identification s'effondrent et les écarts interquartiles augmentent considérablement (d'un facteur supérieur à 3). La figure 2 montre les scores de détection, de discrimination et d'identification des odeurs avec le test européen « Sniffin Sticks » [2]. On note, pour chaque tranche d'âge (5-15 ans, 16-35 ans, 36-55 ans, plus de 55 ans), que le seuil de détection est plus bas que le seuil de discrimination, lui-même plus bas que le seuil d'identification. Les trois types de seuils chutent après l'âge de 55 ans. Le seuil d'identification est particulier par le fait qu'il peut être altéré lorsque le sujet a des difficultés d'associer un nom à une odeur (mémorisation), même si l'odeur semble reconnue [9].

Parmi les tests supraliminaires, l'étude de la courbe entrée-sortie de la réponse psycho-olfactive en fonction de différentes concentrations de stimuli a permis de montrer que les courbes entrée-sortie des sujets jeunes et des sujets âgés ont la même pente. Il ne se produit donc pas de phénomène de distorsion à forte intensité de stimulation comme on peut le voir dans le système auditif [10]. Parmi les explorations objectives du système olfactif, l'étude des PEO en fonction de l'âge a mis en évidence une augmentation de la latence (onde N1) et une diminution de l'amplitude des PEO (ondes N1 et P2) avec l'âge [11].

L'étude de l'effet du vieillissement sur la mémorisation olfactive est rendue difficile du fait des interactions possibles avec le vieillissement des mécanismes intrinsèques de la mémoire. Le système olfactif a une structure neuroanatomique unique par rapport aux autres systèmes sensoriels car la transmission corticale ne se fait pas via un relais thalamique. L'information olfactive atteint, via le bulbe olfactif et le cortex olfactif piriforme, deux structures importantes vis-à-vis de la gestion de la mémoire et des émotions : l'amygdale (émotions) et l'hippocampe (mémoire) [12]. Ces données expliquent le fort lien existant entre odorat et émotion [13], mais aussi

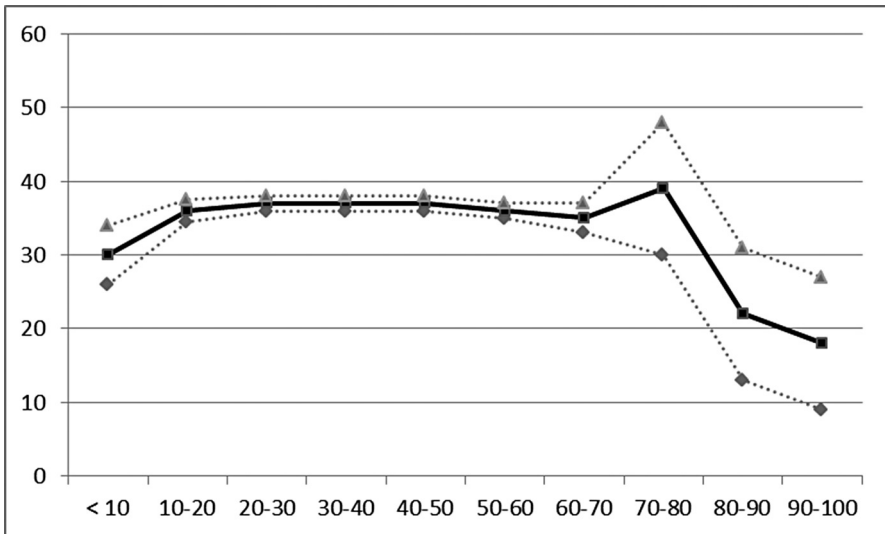


FIG. 1. — Scores d'identification des odeurs obtenus avec le test américain UPSIT (en ordonnées) en fonction de l'âge (en abscisse) chez 1955 sujets âgés de 5 à 89 ans [à partir des données de l'article réf. 5]. Le score moyen est en trait plein, l'écart interquartile est en traits pointillés. On observe un très important élargissement de la distribution du score d'identification des odeurs après l'âge de 70 ans.

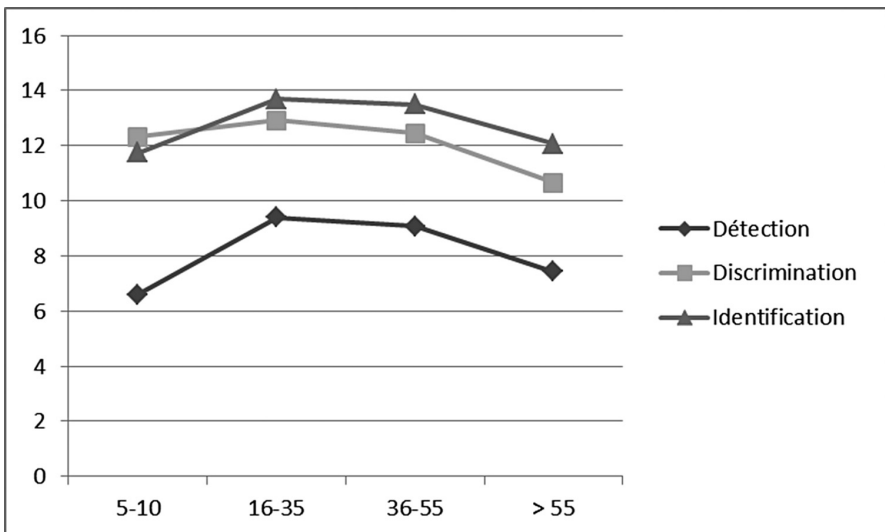


FIG. 2. — Seuils de détection, de discrimination et d'identification (Sniffin Sticks) chez 3 282 sujets selon quatre tranches d'âge (5-10 ans, 16-35 ans, 36-55 ans, plus de 55 ans) [à partir des données de l'article réf. 6].

l'association au monde des odeurs d'une forte mémoire autobiographique [14]. Les tests explorant la mémoire olfactive peuvent consister à demander au sujet soit de nommer l'odeur sans aucune aide extérieure (méthode 1), soit de retrouver parmi 3 ou 4 propositions verbales laquelle caractérise l'odeur perçue (méthode 2). La seconde méthode facilite le travail de mémoire du patient et donne donc de meilleurs résultats [15]. Le vieillissement de la mémoire olfactive se traduit par une difficulté aussi bien à nommer l'odeur sans aide (méthode 1) qu'à identifier l'odeur parmi 3 ou 4 propositions verbales (méthode 2). Ainsi, entre 60 et 66 ans, seulement 26 % des sujets peuvent nommer une odeur perçue sans aide (méthode 1) et 81 % des sujets peuvent retrouver le nom de l'odeur parmi plusieurs propositions verbales (méthode 2). Ces taux chutent à 18 % (méthode 1) et 73 % (méthode 2) entre 72 et 78 ans. Ils sont à 12 % (méthode 1) et 65 % (méthode 2) entre 81 et 87 ans, et finalement à 8 % (méthode 1) et 18 % (méthode 2) après 90 ans. Ces altérations de la mémorisation olfactive sont beaucoup plus sévères que les altérations de la mémorisation obtenue avec d'autres systèmes sensoriels comme la vision et l'audition [15].

Est-ce que cette altération de la fonction olfactive avec l'âge varie en fonction de paramètres annexes ? Plusieurs études ont été réalisées en ce sens. Ces travaux suggèrent qu'un traitement hormonal substitutif (THS) prescrit chez des femmes en période post-ménopausique améliore les résultats des tests de discrimination, d'identification et de mémorisation olfactive (test UPSIT) par rapport aux femmes sans THS [16]. Une importante étude (3005 sujets âgés de 57 à 85 ans) a été menée aux USA afin d'étudier les altérations olfactives liées à l'âge en fonction du profil ethnique des sujets. Il a été clairement mis en évidence que les américains d'origine africaine ou hispanique avaient une plus forte altération de leur odorat avec l'âge que les américains blancs ($p < 0,001$). Dans une analyse multifactorielle, il a clairement été mis en évidence que cette différence n'était pas liée à des facteurs d'éducation, des facteurs cognitifs ou physiques ou de santé mentale. Une susceptibilité génétique différente selon les origines ethniques pourrait être une cause essentielle [17].

Une importante étude a été menée sur l'impact de la taille des molécules odorantes sur le vieillissement olfactif. Les altérations olfactives liées à l'âge varient selon la taille des molécules odorantes. Des molécules odorantes de petite taille (poids moléculaire < 150 g/mol) et de grande taille (poids moléculaire > 150 g/mol) ont été testées à la fois chez des sujets jeunes (18-30 ans, âge moyen : 25 ± 3 ans) et des sujets plus âgés (50-70 ans, âge moyen : 59 ± 7 ans). Dans son ensemble, le groupe des sujets plus âgés avait des scores olfactifs plus mauvais que le groupe des sujets jeunes. Les sujets jeunes avaient de très bons scores olfactifs pour les molécules de petite et de grande taille ; les sujets plus âgés avaient des scores particulièrement altérés pour les molécules de grande taille. La perte de l'odorat liée à l'âge serait donc différente en fonction du poids moléculaire des molécules odorantes testées [18].

Conséquences de l'altération de l'odorat

Il est unanimement admis qu'une perte de l'odorat affecte la qualité de vie des sujets [19], en particulier chez les sujets âgés [20]. Les conséquences observées sont des troubles du comportement alimentaire avec une diminution de l'appétit, des modifications dans les habitudes alimentaires et une perte de poids [21]. Ce retentissement de la perte de l'odorat sur une activité alimentaire — et non sur la perception propre des odeurs — explique que nombre de sujets ne relie pas « perte de la flaveur » et « perte de l'odorat » ce qui conduit à une sous-estimation de l'importance du déficit olfactif. L'absence de pouvoir de détection lié à l'odorat majore le risque d'intoxication alimentaire et conduit à l'absence de détection d'une fuite de gaz ou d'un incendie pouvant générer des accidents domestiques graves. Enfin, dans des analyses multivariées, il apparait un lien entre perte de l'odorat du sujet âgé et dépression [22]. Il en résulte un risque de surmortalité chez les sujets âgés ayant des troubles olfactifs [23].

Bases physiopathologiques

La physiopathologie des déficits olfactifs du sujet âgé n'est pas univoque ; en effet, outre les effets de l'âge sur ce système sensoriel, de nombreux événements de la vie du sujet âgé ont pu modifier la physiologie olfactive périphérique ou centrale [24]. C'est le cas des pathologies naso-sinusiennes, particulièrement fréquentes à tout âge (12,5 % de la population, [25]), des traumatismes crâniens, des dysosmies post-rhinitiques etc. Néanmoins, il apparait clairement que l'âge *per se* affecte le fonctionnement du système olfactif. Ces modifications olfactives liées à l'âge affectent toutes les structures neurologiques du système olfactif, aussi bien périphériques (le neuroépithélium olfactif) que centrales [4, 6, 24].

La propriété unique dans l'économie neurosensorielle du neuroépithélium olfactif est sa capacité de neurogenèse permanente [12]. Les neurones olfactifs primaires sont constamment renouvelés à partir de protoneurones : les cellules basales. Une telle neurogenèse est affectée par le vieillissement du système olfactif comme en témoignent les modèles expérimentaux chez la souris : le nombre de cellules basales quiescentes augmente tandis que le nombre de neurones olfactifs primaires diminue avec l'âge [26]. Les conséquences de ce défaut de renouvellement cellulaire sont un amincissement du neuroépithélium olfactif, la colonisation de la lame criblée par un épithélium respiratoire banal, une diminution de la vascularisation du neuroépithélium olfactif et la diminution de la taille et du nombre des orifices de la lame criblée de l'ethmoïde [4,24]. Les mécanismes cellulaires à la base de ces changements sont actuellement mal élucidés [27].

Les mécanismes de défense enzymatique et immunologique du neuroépithélium olfactif sont altérés avec l'âge. C'est le cas de la synthèse des enzymes métabolisant des substances xénobiotiques (xenobiotic metabolizing enzymes, XME) qui est

diminuée avec l'âge. Or, les XME [3, 5] appartiennent à une large famille d'enzymes permettant d'éliminer les molécules xénobiotiques. Les possibilités de pénétration de molécules xénobiotiques vers le cerveau par voie olfactive expliqueraient l'importance des XME au niveau de l'organe de l'odorat. Des XME ont été mises en évidence dans de nombreuses espèces animales ; chez l'homme, certains enzymes sont spécifiquement humains comme le CYP2G1 (un cytochrome P450) ou l'UDG-glucuronosyltransferase UGT2A1 [28, 29]. Une altération de ces capacités de défense pourrait ainsi expliquer la diminution du nombre de neurones olfactifs primaires.

Au niveau cellulaire, l'expression des gènes des récepteurs olfactifs situés sur les dendrites des neurones olfactifs primaires diminue également avec l'âge mais les conséquences fonctionnelles d'une telle diminution semblent relativement limitées [30].

Le premier relais neuronal du système olfactif est le bulbe olfactif. Que ce soit chez l'animal ou chez l'homme, le volume du bulbe olfactif diminue avec l'âge, dès la quatrième décennie, par une diminution de l'épaisseur de chacune des couches du bulbe olfactif [31]. Cette diminution est liée à une atrophie neuronale et une augmentation de l'astroglie. Le volume moyen du bulbe olfactif humain passe de 50 mm³ à l'âge de 20 ans, à 43 mm³ à 60 ans et 36 mm³ à 95 ans. Parallèlement, le nombre moyen de cellules mitrales bulbaires passe, pour les mêmes âges, de 51 000 à 33 000 puis à 14 000. Il a été mis en évidence depuis les années 1940 que les pertes cellulaires dans le bulbe olfactif étaient directement liées aux pertes cellulaires dans le neuroépithélium olfactif dans toutes les étiologies de l'atteinte périphérique [4]. Ainsi, plusieurs auteurs concluent que le volume du bulbe olfactif est un marqueur général du dysfonctionnement olfactif sans préjuger de l'étiologie [32]. L'étude des centres olfactifs supérieurs a été réalisée chez des hommes entre 50 ans et 77 ans grâce à l'imagerie IRM 3-Tesla. Le volume de la substance grise des cortex entorhinal et périrhinal ainsi que de l'amygdale droite diminuent avec l'âge ; cette diminution est corrélée aux résultats cliniques des tests olfactométriques [33]. Ces données morphologiques ont été confirmées sur le plan fonctionnel. L'IRMf après une stimulation olfactive met en évidence une activation importante du cortex olfactif primaire, du cortex entorhinal, de l'hippocampe, du cortex orbitofrontal. Cette activation diminue de façon significative avec l'âge [34].

ODORAT ET MALADIE D'ALZHEIMER

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative d'apparition progressive conduisant à une dégradation globale des fonctions cognitives. Un intérêt tout particulier est actuellement porté aux personnes présentant un trouble cognitif léger (*i.e.*, « *mild cognitive impairment* ») ; ce syndrome, avec plusieurs sous-groupes sémiologiques, se traduit par une détérioration d'une ou de plusieurs fonctions cognitives sans perturbation des activités de la vie quotidienne. Les données épidé-

miologiques rapportent un taux d'évolution annuel moyen vers une maladie d'Alzheimer de 10 % à 20 % pour les sujets présentant un trouble cognitif léger, et 1 % à 2 % dans la population normale. L'odorat a été très étudié à la fois dans la maladie d'Alzheimer et dans les troubles cognitifs légers, en particulier afin de savoir si une expertise de la fonction olfactive pouvait apporter des renseignements cliniques visant à prédire un passage du trouble cognitif léger vers la maladie d'Alzheimer.

Données cliniques

Le vieillissement normal s'accompagne d'un déficit olfactif qui s'aggrave avec l'âge. La figure 1 met clairement en évidence une forte augmentation de l'écart interquartile après l'âge de 70 ans. Une telle augmentation de l'écart interquartile, initialement attribuée seulement à l'âge, a permis de suggérer que ces grandes variations de déficit olfactif selon les individus pourraient également être liées au développement de maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer ou le trouble cognitif léger. Les premières publications rapportant une altération des capacités olfactives dans la maladie d'Alzheimer datent d'une trentaine d'années [35]. Depuis la publication princeps de 1987, de très nombreuses études ont été publiées confirmant une diminution importante de tous les seuils olfactifs (détection, identification, mémorisation) dans cette maladie [36].

Le problème s'est alors posé du pattern temporel entre l'apparition des déficits olfactifs et l'apparition des troubles cognitifs. Chez les patients âgés ayant un trouble cognitif léger, l'atteinte du système olfactif est un élément prédictif important de la conversion vers une maladie d'Alzheimer [37]. Dans cette récente étude de la Mayo Clinic, 1430 sujets sans trouble cognitif, dont l'âge moyen était de 79 ans (49 % d'hommes), ont été examinés (tests olfactifs et cognitifs) tous les 15 mois durant 10 ans. 17 % des sujets ont développé des troubles cognitifs légers dans un délai moyen de 3 ans et demi. Les altérations des tests olfactifs étaient associées aussi bien au développement de ces troubles cognitifs légers que du passage ultérieur de ces troubles cognitifs légers vers une maladie d'Alzheimer. Ainsi, il semble donc exister un lien étroit entre le déficit olfactif et le déficit cognitif chez les sujets âgés [38]. Une altération de l'identification des odeurs a une valeur prédictive supérieure à une altération de la mémoire épisodique verbale afin de prédire un déclin cognitif chez des sujets âgés sans altération de la cognition [39]. De nombreuses autres études ont également pu mettre en évidence que le déficit olfactif précède les troubles cognitifs de plusieurs années [36].

On peut résumer cette assertion en deux points : (i) l'importance du déficit olfactif chez des patients sans trouble cognitif est un marqueur du développement d'un trouble cognitif léger, (ii) l'importance du déficit olfactif chez des patients ayant un trouble cognitif léger est un marqueur du développement d'une maladie d'Alzheimer. Il est important de noter que si ces études ont une valeur statistique sur d'importantes séries de sujets, il est essentiel, au niveau individuel, de pouvoir

affirmer que la perte olfactive est bien liée à une maladie neurodégénérative et non pas à d'autres pathologies, que ces pathologies soient périphériques (*i.e.*, rhinite, rhinosinusite etc.) ou centrales (*i.e.*, anosmie post-rhinitique, trauma crânien, radiothérapie etc.) [12]. L'ensemble de ces données suggère que les tests olfactifs devraient être plus largement utilisés dans le cadre de l'expertise des troubles cognitifs du sujet âgé. Néanmoins, il faut rester prudent dans l'analyse des résultats des tests olfactifs : un déficit ne signe pas forcément une atteinte liée à une maladie neurodégénérative ; le résultat doit être interprété en fonction de l'état clinique, notamment rhinologique, du patient.

Données anatomopathologiques

De nombreuses études anatomopathologiques ont été effectuées sur le système olfactif dans le cadre de la maladie d'Alzheimer. Rappelons que le système nerveux central olfactif [12] comprend un premier relais : le bulbe olfactif dont les cellules princeps sont les cellules mitrales regroupées dans les glomérules bulbaires. Les neurones issus des glomérules (cellules mitrales et neurones à panache) se projettent directement et homolatéralement vers le cortex olfactif primaire en passant par le tractus olfactif latéral. De rares connections décussent par la commissure antérieure. Ce cortex olfactif primaire comprend le cortex piriforme, le noyau olfactif antérieur, la tenia tecta, le tubercule olfactif, le noyau cortical antérieur de l'amygdale, le cortex périamygdalien et le cortex entorhinal [12]. Toutes ces structures reçoivent des projections directes du bulbe olfactif. Ainsi, les voies olfactives centrales sont marquées par une projection directe, via deux neurones, des neurones sensoriels sur le cortex sans le relais thalamique. Le cortex piriforme est l'élément majeur du cortex olfactif. Le cortex entorhinal appartient à la région parahippocampique richement connectée avec l'hippocampe qui joue un rôle majeur dans les processus mnésiques. L'amygdale joue un rôle important dans l'attribution au stimulus olfactif d'une dimension émotionnelle. Il existe également une projection efférente, centrifuge, de toutes les structures centrales (excepté le tubercule olfactif) sur le bulbe olfactif.

Les plaques amyloïdes (peptide bêta amyloïde) et la dégénérescence neurofibrillaire (protéine tau phosphorylée) affectent l'ensemble du système sensoriel olfactif, aussi bien périphérique [40] que central [36, 41].

Dans le neuroépithélium olfactif, de nombreuses études ont mis en évidence des plaques amyloïdes et des lésions de dégénérescence neurofibrillaire beaucoup plus importantes chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer que chez des sujets de même âge sans trouble cognitif [36]. En outre, cette distribution des lésions dans le neuroépithélium olfactif est proportionnelle à la distribution observée dans le bulbe olfactif et le cortex olfactif [36]. Ces marqueurs de la maladie d'Alzheimer présents dans le neuroépithélium olfactif ont conduit certains auteurs à suggérer que des biopsies du neuroépithélium — du fait de leur accessibilité — pourraient être utilisées dans l'exploration des patients ayant des troubles cognitifs ; néanmoins, de

telles biopsies ne sont pas sans danger compte-tenu de la finesse de la lame criblée sur laquelle le neuroépithélium olfactif repose.

Dans le bulbe olfactif, la dégénérescence neurofibrillaire a été retrouvée aussi bien chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer que chez les patients ayant un trouble cognitif léger ou, plus rarement, chez des sujets âgés sans trouble cognitif [36]. Ces lésions du bulbe olfactif, liées à la protéine tau, sont proportionnelles aux lésions observées dans le cortex entorhinal. L'étude la plus aisée du bulbe olfactif consiste à mesurer son volume par une imagerie par résonance magnétique. Une étude comparant les résultats des tests olfactifs et le volume du bulbe olfactif dans trois populations (un groupe témoin d'âge moyen de 69 ans, un groupe de patients ayant un trouble cognitif léger d'âge moyen de 74 ans, et un groupe de patients ayant une maladie d'Alzheimer d'âge moyen de 73 ans) a permis de montrer l'absence de corrélation entre le volume du bulbe olfactif, les résultats des tests olfactifs et la présence d'une pathologie cognitive. L'IRM du bulbe olfactif ne semble donc pas avoir actuellement d'intérêt clinique dans l'expertise d'un trouble cognitif du sujet âgé [42].

Les plaques amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire sont fortement présentes dans le cortex olfactif, en particulier dans le cortex entorhinal. Plusieurs études ont montré l'existence d'une forte corrélation entre l'importance des lésions neuropathologiques dans le cortex olfactif et les capacités d'identification des odeurs chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer [36]. Ces lésions affectent précocement le cortex entorhinal comme le montre l'étude de la distribution de la pathologie tau par le ¹⁸F-AV-1451, un radiotracteur tau-sélectif pour imagerie TEP. Dans une étude récente réalisée sur trois groupes de sujets d'âge moyen voisin de 72 ans (un groupe témoin, un groupe de patients ayant un trouble cognitif léger, et un groupe de patients ayant une maladie d'Alzheimer), le marquage au ¹⁸F-AV-1451 était significativement augmenté seulement dans le cortex entorhinal chez les sujets ayant un trouble cognitif léger tandis qu'il s'étend à de nombreuses régions corticales chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer [43]. Ces lésions du cortex entorhinal sont donc présentes très précocement, dès le stade de trouble cognitif léger [36].

Données génétiques

Nous avons pu observer la grande variabilité des résultats des tests olfactifs chez le sujet âgé (les écarts interquartiles augmentent considérablement d'un facteur supérieur à 3 au-delà de l'âge de 70 ans). De nombreux travaux ont cherché à mettre en évidence des facteurs génétiques liés à ce déficit olfactif. De nombreuses études ont montré que les résultats des tests olfactifs sont moins bons chez les sujets ayant des antécédents familiaux de démence ou de maladie d'Alzheimer [44]. Cette approche génétique de la maladie d'Alzheimer a permis de mieux comprendre la physiopathologie de cette pathologie. Certains gènes sont impliqués dans le métabolisme du peptide amyloïde comme les gènes codant pour l'apolipoprotéine E (APOE). Ainsi, le fait d'être porteur respectivement d'un ou de deux allèles 4 du gène de l'APOE

multiplie le risque d'être affecté par la maladie d'Alzheimer d'un facteur 2 (un allèle) à 15 (2 allèles). Dans une étude récente comprenant le suivi de 1087 sujets âgés de 45 à 90 ans sur une période de 10 à 20 ans, couplant des tests olfactifs et une évaluation de la mémoire épisodique, il a été détecté 324 porteurs de l'allèle 4 du gène de l'APOE. Seuls les sujets porteurs de cet allèle 4 ont eu une altération concomitante de leur mémoire épisodique et de leur capacité olfactive. Chez les sujets n'ayant pas cet allèle 4, il n'y avait pas de lien entre l'altération de la mémoire épisodique et de leur capacité olfactive. Ces données suggèrent que les porteurs de l'allèle 4 du gène de l'APOE développent un profil d'atrophie corticale plus développé sur les régions du lobe temporal médio-latéral qui supporte à la fois les fonctions de mémoire épisodique et de l'olfaction [45].

ASPECTS THÉRAPEUTIQUES DES TROUBLES DE L'ODORAT DU SUJET ÂGÉ

Il n'existe au traitement des déficits neurosensoriels olfactif.

Chez les patients ayant un trouble cognitif, le système olfactif est parfois utilisé dans le cadre des procédés de stimulation multisensorielle. L'analyse de la littérature avec les mots-clés : « odorat », « traitement » et « Alzheimer » ou « vieillissement » ou « trouble cognitif » ne permet de retrouver que de très rares articles centrés sur les effets de la stimulation multisensorielle, comprenant une stimulation olfactive parmi d'autres stimulations auditives, visuelles, tactiles, gustatives et vestibulaires, chez les personnes démentes [46]. La part de la stimulation olfactive dans ce cadre n'est pas étudiée. Les rares données sur les effets de l'aromathérapie et de la stimulation olfactive ne permettent d'apporter aucune conclusion.

L'un des importants problèmes liés à la perte de l'odorat avec l'âge est la perte de la fonction de détection d'un incendie, d'une fuite de gaz ou même d'aliments avariés [19]. Récemment, des sociétés innovantes ont développé des « nez artificiels » qui permettent d'analyser les molécules odorantes présentes dans l'air et d'informer les sujets de la teneur olfactive du contenu aérien. De tels analyseurs seront probablement à l'avenir d'intéressants compléments thérapeutiques permettant d'éviter des accidents ménagers.

CONCLUSION

Les nombreux travaux réalisés, aussi bien sur le plan clinique qu'anatomopathologique, sur le système olfactif dans le vieillissement normal et pathologique, soulignent que l'altération de la fonction olfactive est probablement un important marqueur des processus physiopathologiques précoces devant conduire à l'apparition d'une maladie d'Alzheimer. L'exploration du système olfactif, couplé à d'autres marqueurs (imagerie, génétique etc.) pourrait être donc utilisée avec succès dans la détection précoce des sujets évoluant vers une maladie d'Alzheimer.

RÉFÉRENCES

- [1] Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, et al. Smell identification ability: changes with age. *Science*. 1984;226:1441-3.
- [2] Hummel T, Kobal G, Gudziol H, et al. Normative data for the “ Sniffin’ Sticks ” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2007;264:237-43.
- [3] Sorokowska A, Schriever VA, Gudziol V, et al. Changes of olfactory abilities in relation to age: odor identification in more than 1400 people aged 4 to 80 years. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2015;272:1937-44.
- [4] Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Front. Psychol.*, 2014;5:1-20.
- [5] Wysocki CJ, Gilbert AN. National Geographic Smell Survey. Effects of age are heterogenous. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1989;561:12-28.
- [6] Mobley AS, Rodriguez-Gil DJ, Imamura F. et al. Aging in the olfactory system. *Trends Neurosci*. 2014;37:77-84.
- [7] Biacabe B, Nores JM, Bonfils P. Analyse des troubles olfactifs liés à l’âge. *Presse Med*. 1999;28:1729-35.
- [8] Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, et al. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* ; 2002;288:2307-12.
- [9] Larsson M, Oberg C, Bäckman L. Recollective experience in odor recognition: influences of adult age and familiarity. *Psychol. Res*. 2006;70:68-75.
- [10] Stevens JC, Plantinga A, Cain WS. Reduction of odor and nasal pungency associated with aging. *Neurobiol. Aging*. 1982;3:125-32.
- [11] Morgan CD, Murphy C. Differential effects of active attention and age on event-related potentials to visual and olfactory stimuli. *Int. J. Psychophysiol*. 2010;78:190-9.
- [12] Bonfils P. Olfaction : du nez au cortex. *Bull. Acad. Natl. Med*. 2014;198:1109-20.
- [13] Willander J, Larsson M. Olfaction and emotion: the case of autobiographical memory. *Mem. Cognit*. 2007;35:1659-63.
- [14] Larsson M, Willander J. Autobiographical odor memory. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2009;1170:318-323.
- [15] Larsson M, Hedner M, Papenberg G, et al. Olfactory memory in the old and very old: relations to episodic and semantic memory and APOE genotype. *Neurobiol. Aging*. 2016;38:118-26.
- [16] Doty RL, Tourbier I, NG V, et al. Influences of hormone replacement therapy on olfactory and cognitive function in postmenopausal women. *Neurobiol. Aging*. 2015;36:2053-9.
- [17] Pinto JM, Schumm LP, Wroblewski KE, et al. Racial disparities in olfactory loss among older adults in the United States. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 2014;69:323-9.
- [18] Sinding C, Puschmann L, Hummel T. Is the age-related loss in olfactory sensitivity similar for light and heavy molecules? *Chem. Senses*. 2014;39:383-90.
- [19] Bonfils P, Faulcon P, Tavernier L, et al. Home accidents associated with anosmia. *Presse Med*. 2008;37:742-5.
- [20] Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life-an updated review. *Chem. Senses*. 2014;39:185-94.
- [21] Wysokiński A, Sobów T, K_ozewska I, Kostka T. Mechanisms of the anorexia of aging-a review. *Age (Dordr)* ; 2015;37:9821.

- [22] Gopinath B, Anstey KJ, Kifley A, Mitchell P. Olfactory impairment is associated with functional disability and reduced independence among older adults. *Maturitas*. 2012;72:50-5.
- [23] Gopinath B, Sue CM, Kifley A, Mitchell P. The association between olfactory impairment and total mortality in older adults. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2012;67:204-9.
- [24] Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfaction and Aging: A Mini-Review. *Gerontology*. 2015; 61:485-90.
- [25] Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;128:693-707.
- [26] Suzukawa K, Kondo K, Kanaya K, et al. Age-related changes of the regeneration mode in the mouse peripheral olfactory system following olfactotoxic drug methimazole-induced damage. *J. Comp. Neurol.*, 2011;519:2154-74.
- [27] Mobley AS, Rodriguez-Gil DJ, Imamura F, Greer CA. Aging in the olfactory system. *Trends Neurosci.* 2014;37:77-84.
- [28] Heydel JM, Coehlo A, Theibaud N, et al. Odorant-binding proteins and xenobiotic metabolizing enzymes: implications in olfactory perireceptor events. *Anat. Rec.* 2013;296:1333-45.
- [29] Krishna NS, Getchell TV, Dhooper N, et al. Age- and gender-related trends in the expression of glutathione S-transferases in human nasal mucosa. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1995; 104:812-22.
- [30] Khan M, Vaes E, Mombaerts P. Temporal patterns of odorant receptor gene expression in adult and aged mice. *Mol. Cell Neurosci.* 2013;57:120-9.
- [31] Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Doty RL. Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes. Normative data across decades. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1998;855:546-55.
- [32] Rombaux P, Huart C, Deggouj N, et al. Prognostic value of olfactory bulb volume measurement for recovery in postinfectious and posttraumatic olfactory loss. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2012;147:1136-41.
- [33] Segura B, Baggio HC, Solana E, Palacios EM, et al. Neuroanatomical correlates of olfactory loss in normal aged subjects. *Behav. Brain Res.* 2013;246:148-53.
- [34] Wang J, Eslinger PJ, Smith MB, Yang QX. Functional magnetic resonance imaging study of human olfaction and normal aging. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2005;60:510-4.
- [35] Doty RL, Reyes PF, Gregor T. Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. *Brain Res. Bull.* 1987;18:597-600.
- [36] Albers MW, Gilmore GC, Kaye J, et al. At the interface of sensory and motor dysfunctions and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015;11:70-98.
- [37] Roberts RO, Christianson TJ, Kremers WK, et al. Association between olfactory dysfunction and amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia. *JAMA Neurol.* 2016;73:93-101.
- [38] Yoon JH, Kim M, Moon SY, et al. Olfactory function and neuropsychological profile to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A 5-year follow-up study. *J. Neurol. Sci.* 2015;355:174-9.
- [39] Devanand DP, Lee S, Manly J, et al. Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer dementia in an urban community. *Neurology.* 2015;84:182-9.
- [40] Yamagishi M, Ishizuka Y, Seki K. Pathology of olfactory mucosa in patients with Alzheimer's disease. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1994;103:421-7.
- [41] Mandler M, Walker L, Santic R, et al. Pyroglutamylated amyloid- β is associated with hyperphosphorylated tau and severity of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2014;128:67-79.

- [42] Servello A, Fioretti A, Gualdi G, et al. Olfactory Dysfunction, Olfactory Bulb Volume and Alzheimer's Disease: Is There a Correlation? A Pilot Study. *J. Alzheimers. Dis.* 2015;48:395-402.
- [43] Cho H, Choi JY, Hwang MS, et al. Tau PET in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology.* 2016;87(4):375-83.
- [44] Schiffman SS, Graham BG, Sattely-Miller EA, et al. Taste, smell and neuropsychological performance of individuals at familial risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2002; 23:397-404.
- [45] Olofsson JK, Josefsson M, Ekström I, et al. Long-term episodic memory decline is associated with olfactory deficits only in carriers of ApoE- ϵ 4. *Neuropsychologia.* 2016;85:1-9.
- [46] Bianchi AJ, Guepet-Sordet H, Manckoundia P. Modifications de l'olfaction au cours du vieillissement et de certaines pathologies neurodégénératives : mise au point. *Rev. Med. Int.* 2015;36:31-37.

DISCUSSION

M. Jean-Marc LÉGER

Les relations entre troubles olfactifs et maladie de Parkinson sont anciennement connues. En revanche l'évaluation d'un déficit olfactif chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer me paraît liée à la compréhension de vos tests, dont vous avez expliqué qu'ils étaient le seul moyen diagnostique. Que pensez-vous de cet obstacle à l'évaluation qui va augmenter avec l'aggravation du déficit cognitif ?

Les tests olfactifs, notamment d'identification des odeurs, sont extrêmement difficile à réaliser chez un patient ayant un trouble cognitif avancé. Les seuls tests, les plus simples, que l'on peut réaliser dans de tels cas sont des tests de détection. Si le trouble cognitif est très sévère, aucun test ne peut être réalisé.

M. Jean-Louis WEMEAU

Il y a une grande évidence dans le règne animal d'interrelations entre olfaction et comportement sexuel. Chez les humains existe le modèle pathologique génétiquement transmis de la dysphasie olfacto-génitale du syndrome de Kallman de Morsier responsable d'anosmie et d'hypogonadisme. Le niveau d'imprégnation par les hormones gonadiques (œstrogènes, androgènes) influence-t-il les capacités olfactives des individus ?

Le sexe influence les capacités olfactives: il est reconnu, sur de grandes cohortes de sujets sains, que l'odorat des femmes est meilleur que l'odorat des hommes. Après la ménopause, les altérations olfactives liées à l'âge semblent moins sévères chez les patients sous traitement hormonal substitutif que chez les femmes sans ce traitement.

M^{me} Monique ADOLPHE

Avez-vous dans vos consultations des cas d'augmentation de l'odorat ?

Ce sont des motifs de consultation exceptionnels. Ils ne représentent moins de 10 cas dans notre consultation sur une durée de près de 25 ans.

De même avez-vous des patients appelés des « nez » soit en parfumerie soit en œnologie ?

Nous n'avons pas en consultation de sujets appelés « nez » en parfumerie sauf s'ils ont dans leur vie une pathologie olfactive qui, bien entendu, va entraîner des conséquences professionnelles considérables. C'est également le cas chez les œnologues et les cuisiniers.

M. Jacques ROCHEMAURE

L'anosmie, fréquente chez les asthmatiques, est souvent très invalidante. La corticothérapie la fait régresser transitoirement. Quelle place garde la chirurgie dans ce domaine ?

L'anosmie est le marqueur de la polypose naso-sinusienne qui associée à l'asthme et à une intolérance aux AINS, à l'aspirine et aux sulfites représente la triade de Widal (Samster aux USA). La chirurgie ne vit que des échecs d'un traitement médical bien mené, contrôlé chez les patients ayant une polypose naso-sinusienne invalidante. Cela représente environ 20 % des patients ayant une polypose naso-sinusienne.

M. Yves GROSGOGEAT

Les facteurs iatrogènes sont importants dans l'anosmie de la senescence. Quelles sont les molécules le plus souvent incriminées ?

Il existe peu de lésions olfactives liées à des médicaments. Les médicaments sont beaucoup plus en cause dans les troubles de la gustation. Nous avons interrogé la base de données des accidents des médicaments il y a une dizaine d'années : moins de 20 cas étaient répertoriés.