



NNT : AAAAUBFCYXXX

**THÈSE DE DOCTORAT DE L'ÉTABLISSEMENT UNIVERSITÉ BOURGOGNE FRANCHE-COMTE
PRÉPARÉE A L'UNIVERSITÉ de BOURGOGNE**

École doctorale n° 554

École Doctorale "Environnement et Santé"

Doctorat de Neurosciences

Par

Clovis FOGUEM

L'olfaction chez le patient gériatrique.

Constantes et spécificités pathologiques des interactions olfacto-trigéminales dans une population porteuse de synucléinopathies

Thèse présentée et soutenue à Dijon, le 19 décembre 2017

Composition du Jury :

Mr BENSAFI Moustafa	Directeur de Recherche au CNRS	Lyon	Président
Mr SICARD Gilles	Directeur de Recherche au CNRS	Marseille	Examineur
Mme GRANIER-DEFERRE Carolyn	Maître de Conférences Emérite, HDR	Paris	Examineur
Mr LEMDANI Mohamed	Professeur des Universités	Lille	Codirecteur de thèse
Mme HUART Caroline	MD, PhD	Bruxelles	Codirecteur de thèse
Mr SCHAAL Benoist	Directeur de Recherche au CNRS	Dijon	Directeur de thèse

Résumé

CONTEXTE: La maladie de Parkinson idiopathique (MPI), la démence à corps de Lewy (DCL) et la démence parkinsonienne (DP) sont des synucléinopathies. La dysfonction olfactive est reconnue comme étant une caractéristique principale de ces maladies. L'objectif de ce travail était d'évaluer et de comparer les seuils de détection olfactifs dans ces trois synucléinopathies (MPI, DP, DCL) chez des sujets âgés de plus de 65ans. Dans cette optique, trois études ont été menées utilisant des substances odorantes stimulant variablement les systèmes trigéminal et olfactif.

MÉTHODES: les tests de détection des seuils olfactifs ont été réalisés chez (1) 89 patients ayant une MPI versus témoins sains, (2) 17 PD versus MPI et (3) 20 DCL versus PD versus témoins sains appariés, en utilisant l'alcool phényléthylique, le n-butanol et la pyridine comme stimuli. Les seuils de détection de ces 3 odorants ont été évalués à l'aide d'une série de dilution de facteur 2 et une procédure ascendante de choix forcé.

Les données ont été analysées en utilisant des tests de Mann-Whitney-Wilcoxon ou Kruskal-Wallis, la corrélation de Spearman et des analyses de covariance. Des analyses discriminantes ont également été réalisées.

RÉSULTATS: (1) Les seuils de détection olfactifs sont capables de discriminer les patients MPI des témoins sains et les patients ayant une MPI bénigne de ceux avec autonomie déficiente. De plus, nous avons trouvé une subtile interaction entre les systèmes olfacto-trigéminal. (2) Nos résultats mettent en évidence, une absence de différence significative des seuils de détection des odorants entre MPI et PD appariés.

(3) Nous avons constaté des différences significatives des seuils olfactifs entre patients ayant une DCL, une DP et témoins sains ($p < 0,001$), avec une altération majeure de la sensibilité olfactive chez les patients atteints de DCL par rapport à ceux ayant une DP.

Au travers des 3 études, une corrélation significative a été trouvée entre les seuils de détection des trois odorants.

CONCLUSION: Ce travail souligne que la DCL peut être distinguée de la DP, la DP des sujets sains et la MPI des sujets sains en évaluant les seuils de détection des trois odorants. Cependant, l'absence de différence significative entre les seuils de détection olfactifs entre les MPI et DP soulève des doutes sur l'importance des tests de seuils de détection olfactive dans le suivi cognitif dans la MPI. D'autres recherches sur le dysfonctionnement olfactif dans les synucléinopathies sont nécessaires pour conforter nos résultats.

MOTS CLÉS: Principales synucléinopathies (maladie Parkinson idiopathique, Démence parkinsonienne, Démence à corps de Lewy); seuils de détection des odorants; interactions des systèmes olfacto-trigéminal ; diagnostics positif et différentiel.

Abstract:

BACKGROUND: Idiopathic Parkinson disease (IPD), Dementia with Lewy bodies (DLB) and Parkinson's disease dementia (PDD) are synucleinopathies. Olfactory impairment is recognized as a characteristic feature of some synucleinopathies. The aim of this study was to assess and compare olfactory detection thresholds in these three synucleinopathies (IPD, PDD and DLB). For that purpose three studies were conducted: (1) Elderly with IPD matched to healthy controls, (2) IPD versus PDD and (3) between DLB, PDD and healthy controls using odor stimuli that variably trigger nasal trigeminal and olfactory systems.

METHODS: Olfactory thresholds tests were performed in 89 IPD patients aged over 65 compared to paired matched healthy controls, in 17 IPD versus and matched PDD patients and in 20 DLB patients versus PDD patients versus matched healthy controls, using Phenyl-ethyl alcohol, n-Butanol and Pyridine as stimuli. Detection thresholds for these 3 odorants were assessed using an ascending staircase factor-2 odor dilutions series and a binary forced-choice procedure. Participants were priority evaluated by experimented physicians.

Data were analyzed using Mann-Whitney-Wilcoxon or Kruskal-Wallis tests, Spearman correlation and covariance analyses. Discriminant analyses were also carried out to predict and classify the three participants' groups in the third study.

RESULTS: (1) Olfactory detection thresholds are able to discriminate elderly IPD from healthy controls, with a fair detection thresholds performance for pyridine compared to the two other odorants; and the ability to distinguish benign IPD patients with good autonomy from those with impaired autonomy (malign IPD). Moreover, we found subtle olfacto-trigeminal systems interaction.

(2) Our results highlight no significant difference on odor detection threshold between elderly IPD compared with matched PDD patients.

(3) We found significant odor thresholds differences between DLB patients, PDD patients and healthy controls (all p-values < 0.001), with also a significant poor sense of smell in DLB patients compared to moderate PDD patients. A plain differentiation between the three groups was confirmed by standardized canonical discriminant analyses.

Through the 3 studies, a significant correlation was found between the odor detection thresholds.

CONCLUSION: This work highlights that DLB can be distinguished from PDD, PDD from healthy controls and IPD from healthy controls by assessing odors (PEA, n-butanol, pyridine) detection thresholds. However, the lack of difference between olfactory thresholds between IPD and PDD raises doubts on the importance of olfactory thresholds tests in the cognitive follow-up of patients with IPD.

Further investigations of olfactory dysfunction in patients with synucleinopathies are needed to confirm our results.

KEYWORDS: synucleinopathies (idiopathic Parkinson disease, Parkinson's disease dementia, Dementia with Lewy bodies); odor detection thresholds; chemosensory trigeminal and olfactory systems interactions; clinical diagnosis.

REMERCIEMENTS

Je tiens particulièrement à remercier mes Co-directeurs de thèse pour la conduite et l'encadrement de ce travail de thèse :

- Mr Benoist SCHAAL, ancien Directeur du Centre Européen des Sciences du Goût et de l'Alimentation (CSGA) et Directeur de recherche en Neurosciences au CNRS, votre leadership et votre compétence scientifique ont été pas seulement été inspirant mais ont enthousiasmé mon travail.
- Mr Mohamed LEMDANI, ancien Polytechnicien (Paris), Professeur des Universités de Bio-mathématiques, votre regard sur les aspects statistiques du travail ont été un ancrage et permis de conforter nos résultats; et surtout votre sollicitude a contribué à l'amélioration globale du travail.
- Mme Caroline HUART, Médecin ORL (Oto-Rhino-Laryngologie), chercheur en Neurosciences et ayant des travaux portant sur l'Olfaction, votre perpiscacité et votre imprégnation du travail ont contribué à son amélioration.

Vos conseils scientifiques et vos compétences respectives, en matière de neurosciences, d'olfaction et de bio-statistiques m'ont donné la confiance nécessaire pour travailler et grandir en tant que chercheur.

Nous tenons à remercier le Dr Gerard BRAND avec qui ce travail et les tests olfactifs ont commencé; et le Pr Blaise NSOM, le Pr Patrick MANCKOUNDIA, le Dr Bernard KAMUSU FOGUEM, le Dr Donatien CHEDOM FOTSO, le Dr Henry ABANDA et le Dr Ibrahim MOUNCHETROU NJOYA et Mme Germaine TCHUENTÉ FOGUEM pour leur contribution, leurs analyses des données et leur soutien.

Merci à tous les participants (sujets témoins ou patients malades d'avoir accepté la réalisation des tests olfactifs et Merci également à tous les collègues Médecins qui y ont contribué.

A la Fondation d'Entreprise 'Groupe Pasteur Mutualité', Merci pour la Bourse de Recherche dont j'ai été Lauréat en 2011, et qui a contribué à la réalisation du début des travaux de thèse.

Merci aux Dr Moustafa BENSAFI, Directeur de Recherche au CNRS (*Lyon*) et Dr Gilles SICARD, Directeur de Recherche au CNRS (*Marseille*), d'avoir accepté de rapporter de ce travail et pour le regard que vous y porterez.

Merci également au Dr Carolyn GRANIER-DEFERRE, Maître de Conférences Emérite, HDR (*Paris*) d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Mes hommages appuyés à Certains de mes professeurs de Médecine Interne, Gériatrie et anciens chefs de Service qui m'ont inspiré et ont été des modèles : les Prs Bernard DEVULDER, Pierre-Yves HATRON et Eric HACHULLA à Lille, Pr Jean-Louis DUPOND, Dr Michèle BECKER-SCHNEIDER à Besançon, Prs Jean- Luc NOVELLA et François BLANCHARD à Reims, Dr Philippe GRENIER à Epernay et Pr Fabien HOUNGBÉ à Cotonou.

Au Pr Duk-Lyul NA – *Departement de Neurologie et Neurosciences – Samsung Medical Center –Seoul – Corée du Sud* et au Dr Basile LANDIS – *Departement de Neurosciences Cliniques –Service d'ORL – Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) – Suisse*, Merci de m'avoir accueilli dans vos unités et d'avoir partagé aimablement avec moi vos compétences et expériences. Ces remerciements vont également à vos collaborateurs.

Je souhaiterai remercier le Pr Philippe CASTEL et les représentants des doctorants - Université de Bourgogne Mlle Anaïs PLAQUET et Mlle Jessica SAIAG, pour leurs soutiens et actions pendant les périodes difficiles.

A toute l'Equipe 7 : Éthologie développementale et psychologie cognitive du CSGA - Dijon (Jean-yves, Karine, Bruno, Mme Martin...) ainsi qu'à l'équipe administrative du CSGA, Merci pour votre accueil et les aides apportées tout au cours de ce travail.

Je tiens à remercier tout particulièrement ma merveilleuse petite famille: Cécile, Célia-Mylie Régina pour votre amour, votre tendresse, et pour votre compréhension.

A mes sœurs Clarisse, Alice, cousin Léopold, autres cousins et beaux-frères et amis Merci pour votre sollicitude.

A mon père Mr Alphonse FOGUEM et à ma mère Régine, Merci pour vos encouragements à la persévérance et au sérieux

Et enfin Merci aux oubliés ... Et excuses de vous n'avoir pas nommément cités.

TABLE DES MATIÈRES

	<u>Pages</u>
RÉSUMÉ	<i>page i</i>
ABSTRACT	<i>page ii</i>
REMERCIEMENTS	<i>page iii</i>
Table des figures	<i>page vii</i>
Annexes : Liste de quelques Tableaux	<i>page viii</i>
Liste des abréviations	<i>page ix</i>
INTRODUCTION GÉNÉRALE	<i>page 01</i>
<u>Chapitre I</u> : CADRE THÉORIQUE	<i>page 03</i>
I-1 – Les maladies neurodégénératives	<i>page 03</i>
I-1-1- Généralités	<i>page 03</i>
I-1-2 - Maladie de Parkinson	<i>page 05</i>
I-1-3 - Démence Parkinsonienne	<i>page 09</i>
I-1-4 - Démence à Corps de Lewy	<i>page 12</i>
I-2 – La perception des odeurs	<i>page 15</i>
I-2-1 – L’odorat	<i>page 15</i>
I-2-2- Système trigéminal et son interaction avec le système olfactif	<i>page 20</i>
I-3 - Association entre troubles olfactifs et les maladies neurodégénératives	<i>page 25</i>
I-4 – Objectifs du travail de Thèse	<i>page 32</i>
<u>Chapitre II</u> : MATÉRIELS ET MÉTHODES	<i>page 34</i>
II-1 - Sujets	<i>page 34</i>
II-2 - Critères et échelles utilisés dans l’étude	<i>page 35</i>
II-3 - Comité d’éthique	<i>page 41</i>
II-4 - Évaluation des capacités olfactives et trigéminales	<i>page 42</i>
II-5 - Procédures de réalisation des tests de détection des seuils olfactifs	<i>page 44</i>
II-6 - Recueil des données	<i>page 46</i>
II-7 – Analyse des données	<i>page 47</i>
<u>Chapitre III</u> : RÉSULTATS	<i>page 55</i>
III-1-Comparaison des moyennes de seuils de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) entre les patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique sans démence et témoins sains :	<i>page 56</i>
III-1-1 –Étude descriptive	<i>page 56</i>
III-1-2– Analyses statistiques	<i>page 58</i>

	<u>Pages</u>
III-2- Comparaison des moyennes de seuils de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) entre patients ayant une démence parkinsonienne et témoins parkinsoniens sans démence :	<i>page 66</i>
III-2-1 –Étude descriptive	<i>page 66</i>
III-2-2– Analyses statistiques	<i>page 67</i>
III-3- Comparaison des moyennes de seuils de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) entre patients ayant une démence à corps de Lewy, patients ayant une démence parkinsonienne (modérée) et témoins sains	<i>page 69</i>
III-3-1– Étude descriptive	<i>page 69</i>
III-3-2– Analyses statistiques	<i>page 70</i>
 <u>Chapitre IV</u> : DISCUSSION	 <i>page 81</i>
IV-1- Comparaison des seuils de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) entre les patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique sans démence et témoins sains	<i>page 81</i>
IV-2- Comparaison des seuils de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) entre patients ayant une démence Parkinsonienne et patients Parkinsoniens sans démence	<i>page 89</i>
IV-3- Comparaison des seuils de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) entre patients ayant une démence à corps de Lewy, patients ayant une démence Parkinsonienne (modérée) et témoins sains	<i>page 93</i>
IV-4- Discussion générale	<i>page 96</i>
IV-4-1 - Interactions éventuelles entre la sensibilité trigéminal (médiée par CNV) et la sensibilité olfactive (médiée par CN I) dans notre travail.	<i>page 96</i>
IV-4-2 – Perspectives	<i>page 99</i>
 CONCLUSION	 <i>page 101</i>
RÉFÉRENCES	<i>page 103</i>
ANNEXES	<i>page 118</i>
 BIBLIOGRAPHIE DE L'IMPÉTRANT en rapport avec le manuscrit	 <i>page 129</i>

Table des figures

	<u>Pages</u>
Figure I-1 : Le spectre clinicopathologique de certaines Tauopathies et Synucléinopathies [Kurtz et Kaufer. 2011]	page 14
Figure I-2 : Structures anatomiques, voies olfactives et situation anatomique de l'épithélium du bulbe et nerf olfactifs (en jaune)	page 17
Figure I-3 : Innervation de la face par le nerf trijumeau (ganglion trigéminal et les branches du nerf trijumeau)	page 21
Figure II : Photo d'un patient parkinsonien s'apprêtant à passer des tests de détection des odorants	page 46
Figure III-1-1 : Comparaison des scores de seuils de détection des odorants (PEA, BUT et PYR) entre patients ayant une MPI (89 sujets) [couleur bleue] et Sujets témoins sains (89 sujets) [couleur rouge]	page 59
Figure III-1-2 : - Comparaison des seuils (scores de seuils) de détection médians des odorants entre patients parkinsoniens appartenant aux stades 1 et 2 de l'échelle de Hoehn et Yahr ou période de « lune de miel ou MPI bénigne » (couleur rouge) et ceux appartenant aux stades 3, 4 et 5 « MPI maligne » (couleur bleu).	page 61
Figure III-1-3 : Courbe ROC :	page 64
Figure III-3-1 : - Comparaison des moyennes de seuils de détection des odorants (PEA, BUT et PYR) dans les trois groupes : patients ayant une démence à corps de Lewy [DCL], patients atteints de démence Parkinsonienne [DP] et témoins appariés en fonction des seuils de détection des odorants.	page 72
Figure III-3-2 : diagrammes centroïdes, résultant de la représentation des groupes centroïdes (barycentres) regroupant les Fonctions discriminantes canoniques	page 77

Annexes

Pages

<u>Annexe 1</u> : Tableau I-1 : Inclusions filamenteuses intra-neuronales dans des pathologies neurodégénératives.	<i>page</i> 118
<u>Annexe 2</u> : Tableau I-2 : Les signes non moteurs de la maladie de Parkinson et localisations supposées des atteintes cérébrales	<i>page</i> 119
<u>Annexe 3</u> : Tableau I-3 : Objectifs et items de l'Echelle UPDRS (surtout section III)	<i>page</i> 120
<u>Annexe 4</u> : Tableau I-4 : Les facteurs de risque de survenue d'une démence chez un Parkinsonien	<i>Pages</i> 121- 122
<u>Annexe 5</u> : Tableau I-5 : Les critères diagnostiques positifs de la démence Parkinsonien utilisés pour le diagnostic de Démence Parkinsonienne probable [<i>Dubois et al.2007</i>]	<i>page</i> 123
<u>Annexe 6</u> : Tableau I- 6 : Critères diagnostiques révisés de maladie à corps de Lewy – Mc Keith <i>et al</i> , 2005	<i>page</i> 124
<u>Annexe 7</u> : Tableau I-7 : variations attendues des biomarqueurs en fonction du diagnostic	<i>page</i> 125
<u>Annexe 8</u> : Tableau II-1 : Mini Mental State Examination (MMSE ou MMS)	<i>page</i> 126
<u>Annexe 9</u> : Tableau II-2 : Stades de la maladie de Parkinson selon l'échelle modifiée de Hoehn et Yahr	<i>page</i> 127
<u>Annexe 10</u> : Tableau II-5 : Tableau de dilution des odorants	<i>page</i> 128

Liste des abréviations (ou d'équivalences abréviations)

AVC : Accident vasculaire cérébral ;	MPI (ou MP) : Maladie de Parkinson idiopathique (ou maladie de Parkinson) ;
ACh : acétylcholine ;	MIBG = méta-iodobenzylguanidine ;
ACP : analyse en Composantes Principales ;	MPTP/MPP ⁺ : 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine/1-méthyl-4-phénylpyridinium ;
ASC : ataxie spino-cérébelleuse ;	PEA : Phenethyl alcohol pour 'alcool phényléthylique' ;
ADRPL : atrophie dentato-rubro-pallido-luisienne ;	PEO : Potentiels évoqués olfactifs ;
AMS : atrophies multi-systématisées ;	PSP : Paralyse supranucléaire progressive ou maladie de Steele-Richardson-Olszewski ;
AMSB : atrophie musculaire spinale et bulbaire ;	SPECT : single-photon emission computed tomography (tomographie d'émission monophotonique) ;
Aβ : beta (β)-amyloïde ;	REM : rapid eye movement ;
BO : bulbe olfactif ;	RBD : REM-sleep Behavior Disorder: Troubles du sommeil paradoxal ;
COF : cortex orbitofrontal bilatéral ;	TEP : tomographie par émission de positons ;
COMT (inhibiteurs): inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (ex : entacapone, tolcapone...); freinent le métabolisme de la lévodopa et prolongent son action ;	TESP : tomographique par émission de simples photons ; Tomodensitométrie : scanner ;
COP : cortex olfactif primaire ;	UKPDSBB : United Kindom Parkinson's Disease Brain Bank ;
CP : cortex piriforme ;	VPP : valeur prédictive positive = Vrais positifs ÷ ensemble (Total) des positifs d'un test ;
DCB : dégénérescence corticobasale ;	VPN : valeur prédictive négative = Vrais négatifs ÷ ensemble (Total) des négatifs d'un test
DNF : dégénérescences (ou enchevêtrements) neurofibrillaires	
DCL : démence à corps de Lewy diffus ;	
DFT : démence fronto-temporale ;	
DFT-DP-17 : démence fronto-temporale et démence parkinsonisme liée au chromosome 17	
DP : démence parkinsonienne ;	
EEG : électro-encéphalogramme ;	
FDG : fluorodéoxyglucose (sucre rendu radioactif ; un des principaux agents radiopharmaceutiques)	
ITD : imagerie du tenseur de diffusion ;	
IRM : imagerie par résonance magnétique ;	
IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle;	
L-Dopa : Levodopa (médicament le plus fréquemment utilisé dans la prise en charge de la maladie de Parkinson) ;	
MA : Maladie d'Alzheimer ;	

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le vieillissement est un défi pour les organismes vivants. Chez l'humain, il est estimé que le métabolisme et la division cellulaire se produisent de façon exubérante jusqu'à environ 25 ans. Au-delà de cet âge, les produits subsidiaires du métabolisme cellulaire comprenant les radicaux libres s'accumulent et commencent à endommager les molécules cellulaires en s'accaparant des électrons. Secondairement les phénotypes du vieillissement apparaissent.

Parmi les maladies liées au vieillissement, les maladies neurodégénératives suscitent chez les médecins et les chercheurs un intérêt depuis plusieurs décennies. Cela s'explique principalement par l'absence actuelle de traitement curatif pour ces maladies irréversibles, évoluant vers une perte d'autonomie, avec des lourds tributs émotionnels et sociaux pour les malades et leurs proches. A cela s'ajoute un enjeu majeur de santé publique puisque l'allongement progressif de l'espérance de vie aura pour conséquence dans les années futures une augmentation de la prévalence et de l'incidence de ces pathologies, avec un impact socio-économique important [Hung et al. 2010, Checkoway et al. 2011].

Il est clairement reconnu que les principales maladies neurodégénératives s'accompagnent d'un dysfonctionnement olfactif, de façon omniprésente mais à des degrés variables, allant d'une hyposmie plus ou moins marquée dans la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson, à une perte olfactive relativement minimale dans la paralysie supranucléaire progressive [Doty. 2017]. Ceci a contribué à susciter davantage d'intérêt de la communauté scientifique sur le lien entre les troubles de la perception des odeurs et les maladies neurodégénératives.

Par ailleurs le déclin de la sensibilité olfactive en fonction de l'âge est bien établi. Les déficits olfactifs peuvent engendrer chez la personne âgée, une baisse de l'estime de soi, de l'appétence, de nombreuses conséquences sur les relations au monde extérieur (repli sur soi, manque d'attention, ...) et dépression. Très peu d'études ont été réalisées sur la sensibilité trigéminale chez le sujet âgé.

La plupart des odeurs activent non seulement le nerf olfactif, mais également le nerf trijumeau. S'il est bien établi que ces deux systèmes entretiennent des interactions étroites ; de

nombreuses questions restent toujours en suspens [*Jacquot et al. 2010*]. En particulier, très peu d'études ont exploré ces interactions dans les synucléinopathies.

Dans le cadre de cette thèse, nous souhaitons évaluer si l'étude des sensibilités olfactive et trigéminal intranasales et de leur interaction, pourrait contribuer aux diagnostics positifs ou différentiels des trois principales synucléinopathies ci-dessus citées chez des patients âgés de plus de 65 ans. Dans cette optique, 3 études comparant les seuils de détection des odorants seront réalisées :

- (1) entre sujets âgés de plus de 65 ans ayant une maladie de Parkinson idiopathique et témoins sains, indemnes de pathologies neurodégénératives ;
- (2) entre les sujets âgés de plus de 65 ans ayant une démence Parkinsonienne et sujets ayant une maladie de Parkinsonien idiopathique (sans démence) appariés;
- (3) entre les sujets ayant une démence à corps de Lewy, des sujets ayant une démence Parkinsonienne et des sujets sains, indemnes de pathologies neurodégénératives, appariés.

Chapitre I : CADRE THEORIQUE

I-1- LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

I-1-1- GÉNÉRALITÉS

Les maladies dégénératives du système nerveux central sont caractérisées par la dégénérescence, la perte graduelle et progressive de cellules nerveuses (neuronales ou gliales) du cerveau ou de la moelle épinière. Ces cellules malades développent des inclusions filamenteuses avant la dégénérescence [Goedert. 1999], entraînant leur dysfonctionnement voire leur apoptose. Cliniquement, il en résulte une apparition progressive de troubles cognitifs, moteurs et/ou sensitifs favorisant une perte d'autonomie et, à plus ou moins long terme, le décès.

D'un point de vue neuropathologique, il semblerait que les différentes pathologies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson idiopathique, la démence à corps de Lewy, la sclérose latérale amyotrophique ou encore la démence fronto-temporale (DFT), aient des mécanismes cellulaires et moléculaires communs ; comprenant l'aggrégation de protéines et la formation de corps d'inclusion [Ross et Poirier. 2004]. Ces protéines pathologiques, se propageraient de cellule en cellule au sein du tissu cérébral, contribuant à la dégénérescence de proche en proche des neurones entrepris [Freundt et al. 2012, Brettschneider et al. 2015, Lee et al. 2011].

Chacune de ces pathologies se caractérise par une signature pathologique et moléculaire qui lui est propre. Par exemples, la maladie d'Alzheimer se caractérise par le dépôt de plaques neurales, essentiellement constituées de beta (β)-amyloïde (A β), et de dénégérescence neurofibrillaire. La caractéristique pathologique de la maladie de Parkinson idiopathique est la présence de corps de Lewy, composés essentiellement d'alpha (α)-synucléine. La démence fronto-temporale, quant à elle, a pour caractéristique pathologique la présence de corps de Pick, et est liée à la mutation de la protéine tau. La connaissance des protéines pathologiques impliquées et l'identification de mutations sur les gènes responsables du codage de ces protéines ont été une

avancée majeure afin de mieux comprendre la pathogénèse de ces maladies (Annexe 1 : Tableau I-1).

Les trois principaux groupes de maladies constituant la majorité des maladies neurodégénératives sont les tauopathies, les synucléinopathies (ou alpha-synucléinopathies ou synucléopathies) et les maladies dues à des répétitions de la glutamine (dont la maladie de Huntington) (Annexe 1 : Tableau I-1). Les tauopathies (comprenant majoritairement la maladie d'Alzheimer, les démences fronto-temporales et la paralysie supra-nucléaire progressive) et les synucléinopathies (maladie de Parkinson idiopathique, démence Parkinsonienne, démence à corps de Lewy, atrophies multisystématisées et hypotension orthostatique idiopathique) [*Kamsu-Foguem et al. 2015*] représentent la majorité des maladies neurodégénératives d'apparition tardive chez l'homme [*Foguem et Kamsu-Foguem. 2016*].

L'alpha-synucléine, protéine impliquée dans la pathogénèse des synucléinopathies, est le constituant protéique principal des corps de Lewy (inclusions cytoplasmiques éosinophiles se formant à l'intérieur des cellules nerveuses) ou des neurites de Lewy [prolongements de la cellule nerveuse (dendrite et axone) anormaux dans des neurones malades ou cellules nerveuses immatures [*Spillantini et al. 2000*]]. Ces formations protéiques sous forme d'inclusions filamenteuses intracellulaires seraient toxiques et conduiraient à la disparition des cellules cérébrales atteintes [*Goedert. 1999*].

L'étiologie des maladies neurodégénératives est souvent multifactorielle. L'âge est certainement le facteur risque le plus important des maladies neurodégénératives. Il a également été proposé que des agents environnementaux (i.e. pesticides) puissent constituer un autre facteur de risque, en engendrant des modifications épigénétiques, menant au développement de maladies neurodégénératives [*Modgil et al. 2014*]. Cependant, certaines données épidémiologiques d'association entre l'exposition à certains de ces agents et les maladies neurodégénératives ne sont pas toujours concluantes [*Hancock et al. 2008*]. Les autres facteurs de risque connus comprennent certaines pathologies endocriniennes, le genre, le statut socio-économique ou professionnel, le stress oxydatif ou l'inflammation, les carences en vitamines [surtout B9 (acide folique) et B12], certains polymorphismes génétiques, des conditions immunitaires, métaboliques, et des facteurs environnementaux (exposition chimique, ...). Le processus dégénératif des cellules cérébrales survient de manière dite «primaire» lorsqu'aucun facteur causal n'a pu être identifié; le processus est dit «secondaire» lorsque des facteurs déclenchant ont

été démontrés (facteurs inflammatoires, toxiques, métaboliques ou traumatiques etc...). Ces facteurs étiologiques des pathologies neurodégénératives demeurent, pour la plupart, encore inconnus rendant difficile le diagnostic rapide et précis en *ante-mortem* de plusieurs de ces affections [Emard et al. 1995] ; même si dans environ 80% des cas, le diagnostic fait par un clinicien est confirmé en *post-mortem* lors de l'examen anatomopathologique. Pour la majorité de ces maladies, le diagnostic de certitude ne peut être effectué que lors de l'examen anatomopathologique des tissus cérébraux.

Les maladies neurodégénératives primaires donnant lieu à l'apparition d'un syndrome démentiel présentent des caractéristiques communes qui en font un ensemble assez cohérent : (1) le processus neurodégénératif est lent et peut évoluer pendant une vingtaine d'années avant la survenue des premières manifestations cliniques, rendant difficile la détermination précise du début de la maladie, (2) les lésions cérébrales sont irréversibles, (3) la symptomatologie de la démence y est souvent prépondérante, (4) l'évolution est inexorable vers la perte d'autonomie.

Les trois principales pathologies ayant un processus dégénératif dit primaire sont : la maladie d'Alzheimer (qui ne fera pas partie de nos travaux car n'étant pas une synucleinopathie), la maladie de Parkinson idiopathique et la démence à corps de Lewy.

I-1-2- MALADIE DE PARKINSON

La maladie de Parkinson idiopathique (MPI), appelée ainsi par convention, est une affection neurodégénérative engendrant une déplétion plus ou moins sévère des neurones dopaminergiques nigro-striés et caractérisée sur le plan anatomopathologique par des inclusions cytoplasmiques d'agrégats protéiques insolubles (les corps de Lewy et des inclusions d'alpha-synucléines) qui entraînent des troubles moteurs progressifs comprenant : l'hypertonie extrapyramidale, les tremblements de repos, la bradykinésie associée à un caractère asymétrique. D'autres symptômes de la MPI ont été décrits en plus des signes cardinaux moteurs cités ci-dessus. Des spécificités cliniques et thérapeutiques de la MPI chez le sujet âgé existent; elles engendrent un nouveau cadre nosographique.

La MPI du sujet âgé concerne en théorie des patients de 70 ans et plus. Deux formes cliniques de la MPI du sujet âgé ont été identifiées. Premièrement, il s'agit de la MPI à début tardif, survenant après 70 ans, caractérisée par un syndrome akinéto-hypertonique bilatéral

apparaissant d'emblée et par la rareté des tremblements, souvent atypiques et parfois mixtes, associée à une moins bonne sensibilité à la lévodopa (L-dopa). La deuxième forme clinique est la MPI vieillie, dont les premiers signes cliniques sont apparus avant 70 ans : elle est marquée par l'apparition des signes de dopa-résistance générant une perte d'autonomie.

On note une augmentation constante du taux d'incidence en fonction de l'âge avec une tendance plus marquée avec l'avancée en âge. En France, la prévalence de la MPI atteindrait 1,9% chez les sujets de plus de 65 ans, constituant un problème de santé publique [Tison *et al.* 1994]. Il est mis en évidence un sexe ratio H/F égal à 1.

I-1-2-1- Anatomo-physiopathologie

La MPI est caractérisée par la dégénérescence des neurones dopaminergiques nigro-striataux engendrant un déficit en dopamine dans le Striatum (noyau caudé + Putamen), responsable de la symptomatologie motrice. Cette dégénérescence prédomine au niveau de la *Pars compacta* de la substance noire (*Locus niger*), mais existe également dans les neurones dopaminergiques de la macula (dénervation rétinienne) et du bulbe olfactif. En revanche, il n'y a pas d'atteinte des neurones dopaminergiques hypothalamiques. D'un point de vue neuropathologique, la MPI se caractérise par d'amas intra ou extraneuronaux de corps de Lewy (agrégation de corps de Lewy) dans le mésencéphale et parfois dans le cortex, ainsi que de neurites de Lewy, tous deux formés essentiellement d'alpha-synucléine. Les neurites de Lewy, l'alpha-synucléine ainsi que les corps de Lewy sont également mis en évidence dans les systèmes nerveux périphériques et autonomes; ils induisent la mort des neurones dopaminergiques affectés dans la MPI et la DCL.

Les stades pathologiques évolutifs de la maladie de Parkinson proposés par Braak *et al.* (2003) [Braak *et al.* 2003], suivent une séquence prévisible en six étapes avec une progression ascendante à partir du tronc cérébral et du bulbe olfactif vers le néocortex et le cortex dans la quasi-totalité des cas. Les mécanismes de la dégénérescence des neurones dopaminergiques ne sont pas cependant totalement élucidés. Cette dégénérescence résulte probablement de la conjonction de plusieurs facteurs :- (1) le premier est l'atrophie cérébrale (attrition) liée à l'âge et la perte d'environ 450000 neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* [Foguem *et Novella.* dec 2011- jan 2012] ; (2) le second est la neurotoxicité de certains facteurs

environnementaux accélérant le processus de mort neuronale dopaminergique des noyaux gris centraux [exemple : MPTP/MPP⁺ (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine/1-méthyl-4-phénylpyridinium), métaux neurotoxiques (tels que le plomb, le mercure, l'aluminium, le cadmium et l'arsenic) ou nanoparticules à base de métaux [*Chin-Chan et al. 2015*]; (3) enfin, le troisième facteur est la prédisposition génétique contribuant à la survenue de la MPI.

Il est utile de noter que les lésions neuronales dans la MPI sont multifocales, affectant également des neurones non dopaminergiques (Annexe 2 : Tableau I-2) [*Foguem et Novella. dec 2011- jan 2012*].

I-1-2-2 - Signes, symptômes et diagnostic

Des critères de diagnostic clinique ont été proposés suite à une étude clinico-anatomo-pathologique rétrospective menée par l'UKPDSBB (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank ou *Banque de Cerveaux de la « Société de la Maladie de Parkinson du Royaume- Uni »*), qui a confronté systématiquement les différents critères cliniques à la vérification neuro-pathologique. Les critères proposés rendent le diagnostic de MPI possible dans 80% des cas [*Hughes et al. 1992*]. Ils reposent sur la présence de 3 signes moteurs cardinaux de la MPI [la bradykinésie, le tremblement de repos (82% à 91%), la rigidité (57% à 82%)], auxquels s'ajoutent l'asymétrie des symptômes (85%), l'absence de signe atypique ainsi que d'étiologie connue de syndrome extrapyramidal. La valeur prédictive positive (VPP) augmente à 88 % lorsque les 3 signes cardinaux sont présents et à 90 % si ces 3 signes sont associés à un début asymétrique et à l'absence de signes atypiques pour la MPI. La réponse clinique à la L-Dopa aurait une VPP de 78 % en cas d'efficacité marquée sur les symptômes.

Les signes non moteurs (Annexe 2 : Tableau I-2) [*Foguem et Novella. dec 2011- jan 2012*], longtemps restés ignorés, sont fréquents et méritent d'être recherchés minutieusement, puisqu'il a été décrit qu'ils peuvent précéder, parfois de plusieurs années les signes moteurs. Ils comprennent : les troubles de l'olfaction, du comportement, du sommeil paradoxal, la constipation, la dépression, parfois des troubles cognitifs... Les signes négatifs sont également recherchés, il s'agit de l'absence de signes pyramidaux (réflexes ostéo-tendineux non vifs, pas de signe de Babinski), de troubles sensitifs et d'amyotrophie (en dehors de la dénutrition par carence d'apport). Certains auteurs préconisent également des caractéristiques cliniques, autres que le

syndrome parkinsonien, permettant d'évoquer la MPI : chute précoce, hallucinations, anomalies du regard (fixité).

Outre l'anamnèse soigneuse et un examen neurologique précis et complet, la réponse clinique à la L-Dopa, les examens paracliniques et le suivi évolutif sont des outils précieux permettant d'éliminer les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs ou secondaires. La réponse à la L-dopa (critère pharmacologique) peut varier selon le stade de la maladie : elle est non significative au stade dit '*de novo*'; mais après un délai de 3 à 5 ans, la réponse pharmacologique (à la L-Dopa et/ou un agoniste dopaminergique) devient un critère utilisable si l'amélioration des symptômes est supérieure à 50 % (score UPDRS: *Fahn et al. 1987*). Après une dizaine d'années d'évolution de la MPI, avec réponse pharmacologique positive, peuvent apparaître et de façon fréquente, de dyskinésies ou de fluctuations d'efficacité et dans certaines formes tardives, l'efficacité thérapeutique est moindre.

Le diagnostic de certitude de la MPI reste, pour l'instant, apportée par l'examen neuropathologique *post-mortem* qui met en évidence une perte massive des neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* (SnpC) et une infiltration des structures dopaminergiques (noyaux gris centraux et bulbes olfactifs,...) par des corps de Lewy, signe anatomopathologique indispensable au diagnostic [*Conférence de consensus : La Maladie de Parkinson. 2002*].

I-1-2-3 - Examens complémentaires et diagnostics différentiels

Même si le diagnostic de certitude de la MPI est anatomopathologique, l'apport d'autres investigations paracliniques, plus particulièrement des techniques d'imageries morphologiques [tomodensitométrie (scanner) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébraux], fonctionnelles ou encore les explorations électrophysiologiques, permettent de différencier la MPI d'autres syndromes parkinsoniens, dégénératifs ou non. Les examens biologiques sont utiles afin d'éliminer entre autres une maladie de Wilson. L'imagerie cérébrale fonctionnelle permet de visualiser la voie dopaminergique nigro-striée, soit par la TESP (tomographie par émission de simples photons) ou par la TEP (tomographie par émission de positons). L'imagerie du tenseur de diffusion (ITD), imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et du FDG (fluorodéoxyglucose - un sucre rendu radioactif) – TEP peuvent également fournir de l'aide dans le diagnostic différentiel des démences dégénératives.

Les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs posant souvent un problème diagnostique différentiel en début d'évolution avec la MPI sont la paralysie supranucléaire progressive (PSP ou maladie de Steele-Richardson-Olszewski), les atrophies multi-systématisées (AMS), de la dégénérescence corticobasale (DCB) et la DCL.

I-1-2-4 – Traitement

Le traitement de la MPI devrait être régi par au moins trois principes : (1) l'éducation thérapeutique du patient et de sa famille, (2) l'individualisation du traitement (tenant compte des comorbidités du patient et du stade évolutif de la maladie) et (3), la prise en compte des effets secondaires, surtout psychiques, des traitements antiparkinsoniens.

Le traitement de la MPI du sujet âgé, symptomatique, est essentiellement basé sur la dopa-thérapie, plus ou moins associée aux inhibiteurs de la COMT (entacapone). Celle-ci se montre rapidement bénéfique sur le plan moteur mais pas directement sur les symptômes non moteurs. Le stade évolutif de la maladie, ainsi que l'efficacité du traitement, qu'il soit médicamenteux (test à la L-Dopa) ou neurochirurgical, sont évalués grâce à des échelles comprenant des tests multidimensionnels (neuro-moteurs, thymiques et/ou neuropsychologiques). Dans le cadre d'une MPI débutante, l'UPDRS (en anglais *Unified Parkinson Disease Rating Scale*, échelle d'évaluation unifiée de la maladie de Parkinson) est l'échelle la plus utilisée (Annexe 3 : Tableau I-3) [*Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. 2003*].

I-1-3 - DÉMENCE PARKINSONIENNE

La démence parkinsonienne (DP) se définit comme un syndrome démentiel survenant chez un patient atteint d'une MPI. Elle altère principalement l'attention et les fonctions exécutives. L'intensité des troubles de la mémoire est moindre que dans la maladie d'Alzheimer, et qualitativement différente [on constate surtout une lenteur, des difficultés de rappel (amélioré par l'indiciage et parfois normalisée par la reconnaissance) et d'évocation dans la DP]. La prévalence de la DP est estimée à 0,3-0,5% dans la population générale de plus de 65 ans; et représenterait 3 à 4% des patients déments. L'intervalle moyen entre le début de la MPI et le

développement d'une démence est approximativement de 10 ans [Emre et al. 2007], mais il peut y avoir de grandes variations. D'autres auteurs constatent qu'une démence apparaît chez environ 80% des patients après 20 ans d'évolution de la MPI [Halliday et al. 2008]. On estimait traditionnellement que la prévalence de la démence dans une population de patients parkinsoniens était de 22 à 48 %, cependant une étude longitudinale a retrouvé une prévalence cumulée de la démence de 78 % à 8 ans [Aarsland et al. 2003]. En 2007, la «Movement Disorder Society» a défini des critères cliniques précis permettant à la fois de développer les études cliniques et thérapeutiques et également de mieux comprendre l'histoire naturelle de la DP [Emre et al. 2007]. La DP grève le pronostic de la MPI, puisqu'elle augmente le taux d'institutionnalisation et de décès.

I-1-3-1 - Anatomico-physiopathologie

Les études neuropathologiques de cohortes de patients parkinsoniens suivis longitudinalement indiquent que la démence peut être déterminée par trois grands substrats neuropathologiques qui ne sont pas nécessairement étanches [Halliday et al. 2008] : (1) la progression des lésions neuropathologiques vers le cortex cérébral (corps de Lewy ou neurites de Lewy corticaux), (2) une atteinte pathologique sévère de noyaux profonds du cerveau (notamment cholinergiques) qui envoient des projections vers le cortex cérébral produisant ainsi une «démence sous-corticale», (3) une maladie d'Alzheimer coexistant avec la MPI.

Une démence qui survient précocement sera préférentiellement associée à un phénotype neuropathologique de type cortical tandis que la démence sous-corticale se rencontrera plus volontiers chez les patients dont la maladie a évolué longtemps avant le début de la démence.

I-1-3-2 - Facteurs de risque de survenue d'une démence chez un patient Parkinsonien et critères diagnostiques

Bien qu'une évolution vers la démence soit inéluctable chez la majorité des patients parkinsoniens, les études longitudinales ont également identifié un sous-groupe de patients qui ne développent pas de démence malgré une évolution de plusieurs décennies. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés pour expliquer ces variations interindividuelles. Sept facteurs de risque ont été identifiés qui sont : l'âge, le phénotype moteur, le phénotype cognitif global, le ralentissement des fluences verbales sémantiques, les troubles neuropsychiatriques

(hallucinations visuelles), le génotype et l'ictonographie cérébrale [Aarsland et al. 2007, Williams-Gray et al. 2009, Alves et al. 2006, Santangelo et al. 2007, Williams et Lees. 2005, Healy et al. 2004, Goris et al. 2007, Hosokai et al. 2009] (Annexe 4 : Tableau I-4).

Les critères diagnostiques positifs de la DP utilisés pour le diagnostic de DP probable décrits par Dubois et al. [Annexe 5 : Tableau I-5 ; Dubois et al. 2007] sont :

- (1) L'existence d'une MPI diagnostiquée selon les critères de «Queen Square Brain Bank Criteria» ; (2) diagnostic de MPI précédant celui de la démence ;
- (3) la MPI devrait être associée à un déficit global des capacités cognitives ;
- (4) altérant la qualité de vie et (5) touchant plus d'un domaine (attention, fonctions exécutives, capacités visuo-constructives ; troubles mnésiques).

I-1-3-3 - Traitements

Deux classes thérapeutiques sont souvent utilisées soit isolément ou en association pour la prise en charge des troubles cognitifs parfois associés aux troubles du comportement : les anticholinestérasiques (ex : *rivastigmine (Exelon®)*...) [Emre et al. 2004], et les neuroleptiques atypiques [ex : *clozapine (Léponex®)* ou *quiétapine (Séroquel®)*...] [Frieling et al. 2007]. Le syndrome dysexécutif peut répondre partiellement à la L-dopa. Cependant, l'impact global de la dopathérapie sur les troubles cognitifs reste très modeste, et va surtout dans le sens d'un effet motivationnel et pas dans le sens d'une vraie amélioration du syndrome dysexécutif. Le syndrome dysexécutif de la DP serait surtout la conséquence de l'atteinte cholinergique.

Des effets indésirables des anticholinestérasiques, principalement digestifs (nausées, vomissements) et cardiologiques (risque de syncope par brady-arythmie favorisée par l'effet vagotonique), et des neuroleptiques, accentuation des tremblements, devraient être pris en compte. Les médicaments anticholinergiques (scopolamine, par exemple) devraient être proscrits dans la DP car ils provoquent ou majorent le syndrome dysexécutif [Dubois et al. 1987].

Les options de prises en charge nonpharmacologiques apparaissent également primordiales. Elles comportent des explications des différentes facettes du syndrome démentiel au patient et à son entourage, des adaptations de l'environnement, une stimulation à participer aux activités de la vie quotidienne et pratiquer de l'exercice physique. Des études non randomisées suggèrent que la pratique régulière d'exercices physiques pourrait diminuer le risque d'aggravation des troubles

cognitifs (principalement, les fonctions exécutives) des patients parkinsoniens [*Cruise et al. 2010*].

I-1-4 - DÉMENCE À CORPS DE LEWY

La démence à corps de Lewy (DCL) est le deuxième type de démence neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer [*Geser et al. 2005, McKeith et al. 2004*]. La DCL représenterait jusqu'à 15 à 35% des cas de démence dans la population âgée. Elle survient généralement entre 50 et 85 ans avec une discrète prédominance masculine.

La DCL est en pratique clinique de diagnostic difficile, à cause du chevauchement de certains symptômes avec d'autres démences (dont la maladie d'Alzheimer) et la maladie de Parkinson. Malgré la révision en 2005 des critères diagnostiques, la DCL reste sous-diagnostiquée. Nelson *et al.* trouvaient en 2010 une sensibilité diagnostique clinique inférieure à 50% [*Nelson et al. 2010*].

I-1-4-1 - Anatomo-physiopathologie

Sur le plan anatomopathologique, il est mis en évidence des corps de Lewy [inclusions glycoprotéiques intra-neuronales constituées principalement par l'alpha-synucléine (protéine pré-synaptique)] et des neurites de Lewy (contenant également l'alpha-synucléine) dans les régions et structures cérébrales impliquées dans la pensée (zones corticales) et le mouvement (zones majoritairement sous-corticales) [*McKeith et al. 2004, Okazaki et al. 1961, Fujishiro et al. 2013, Buraccio et al. 2005*]; les premiers sites affectés sont le bulbe olfactif, le noyau moteur dorsal du nerf vague, le système nerveux autonome périphérique, y compris le système nerveux entérique, et le tronc cérébral [*Donaghy et McKeith. 2014*]. Chez les patients ayant une DCL, il est mis en évidence des corps de Lewy et des neurites de Lewy à travers tout le cerveau tandis que dans la MPI ceux-ci, ont tendance à se limiter au niveau du tronc cérébral au stade initial des diagnostics des deux pathologies. Il est parallèlement mis en évidence une perte des neurones produisant la dopamine au niveau des noyaux gris centraux (*locus niger*) (comme dans la MPI) et une diminution des neurotransmetteurs comme l'acétylcholine (ACh) au niveau du noyau basal de Meyer et ailleurs (à l'instar de la maladie d'Alzheimer). Les séries autopsiques révèlent parfois au niveau de l'hippocampe des plaques séniles (dépôts de protéines beta-amyloïdes) et une dégénérescence granulo-vacuolaire. La dégénérescence neuro-fibrillaire ainsi que les anomalies

astrocytaires sont moins fréquentes dans la DCL que dans la maladie d'Alzheimer [Metzler-Baddeley. 2007]. Cette association des plaques séniles, alphasynucléines, corps de Lewy, parfois objectivée et évocatrice d'une forme de syndrome de chevauchement entre la MPI et maladie d'Alzheimer qui serait la DCL (Figure I-1) [Kurtz et Kaufer. 2011].

I-1-4-2 - Diagnostic

Les symptômes initiaux de la DCL comprennent un syndrome confusionnel, une perte de mémoire et des troubles du jugement. Des symptômes non cognitifs tels que la constipation, les troubles du sommeil paradoxal (ou RBD pour "Rem-sleep Behavior Disorder"), l'hyposmie et des vertiges posturaux (hypotension orthostatique) peuvent précéder le déficit mnésique (démence) jusqu'à une dizaine d'années environ (de 1,2 à 9,3 années) dans la DCL [Fujishiro et al. 2013, Donaghy et McKeith. 2014]. Les critères diagnostiques révisés de Mc Keith contribuent au diagnostic de la DCL (Annexe 6 : Tableau I-6) [McKeith et al. 2005].

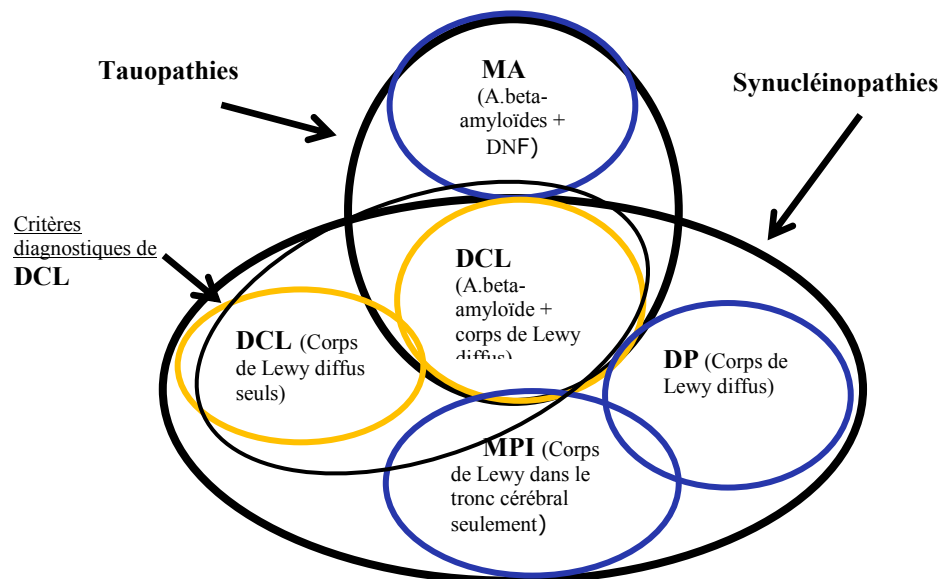
Les déficits des cognitifs retrouvés dans la DCL sont similaires à ceux retrouvés dans la DP. De ce fait, les tests neuropsychologiques ne sont pas des outils fiables pour différencier la DCL de la DP. Depuis quelques années, un intérêt croissant est porté sur le rôle des biomarqueurs, tels que les concentrations des protéines tau et bêta (β) amyloïde dans le liquide cérébro-spinal comme aide au diagnostic différentiel des démences (Annexe 7 : Tableau I-7) [Blennow et Hampel. 2003, Bibl et al. 2010]. Cependant, le recours au dosage de ces biomarqueurs dans le diagnostic de DCL n'est pas recommandé par l'Académie Américaine de Neurologie [Knopman et al. 2001, Bibl et al. 2010]. Actuellement, les marqueurs cliniques précoces les plus fiables de la DCL comprennent la mise en évidence de troubles de sommeil paradoxal (RBD), d'une dysautonomie ou d'une hyposmie, l'hypocaptation cardiaque de la MIBG lors de l'évaluer de l'innervation sympathique cardiaque post-ganglionnaire par la scintigraphie cardiaque au ^{123}I -métaiodobenzylguanidine (MIBG) [Yoshita et al. 2001], l'hypométabolisme plus marquée des noyaux gris centraux affectés et du cortex occipital (grâce à l'imagerie fonctionnelle) [Colloby et al. 2002] et la biopsie cutanée (pour mettre en évidence l'alpha-synucléine dans les nerfs périphériques autonomes) [Donaghy et McKeith. 2014].

Malgré ces marqueurs, le diagnostic de certitude reste neuropathologique, établi en *post-mortem* par autopsie mettant en évidence les lésions décrites ci-dessus.

I-1-4-3 - Diagnostiques différentiels

La DCL et la DP sont deux entités presque similaires, ce qui reflète au niveau du cerveau par des modifications biologiques et histo-immunochimiques quasi-identiques. La précocité des symptômes permet de différencier les deux maladies. La DCL est suspectée quand la démence précède ou apparaît en même temps que le syndrome parkinsonien et la DP quand la démence survient dans un contexte bien établi de MPI (la plupart des patients MPI développant une démence au bout de 10 ans d'évolution). Mais la 'règle de 1 an' qui était une généralisation, précédemment admise, n'est plus d'actualité. Dans des cas particuliers, le diagnostic de DCL, peut être évoqué même si les signes cognitifs sont apparus plus de douze mois après les signes moteurs alors que dans la DP, les troubles cognitifs apparaissent plusieurs années voire des décennies après la survenue des troubles moteurs.

Il est important de différencier la DCL de la maladie à corps de Lewy (de l'anglais 'Lewy body disease'), qui est une entité ayant un spectre plus vaste englobant la MPI, la DP ('Parkinson's disease dementia') et la DCL ('dementia with Lewy bodies') [Donaghy et McKeith. 2014]



Corrélation clinico-pathologique [d'après Kurtz et Kaufer. 2011]

Figure I-1 : Le spectre clinico-pathologique de certaines Tauopathies et Synucléinopathies [Kurtz et Kaufer. 2011] : corrélations entre la maladie d'Alzheimer (MA), démence à corps de Lewy (DCL), démence Parkinsonienne (DP), maladie de Parkinson idiopathique (MPI).

I-1-4-4 - Traitements

La prise en charge de la DCL doit être globale comprenant l'aspect médicamenteux, une psychothérapie de soutien pour le patient et son entourage, un soutien social afin d'éviter l'épuisement des aidants principaux et, si nécessaire, de l'orthophonie et la kinésithérapie. Les troubles du comportement et les troubles moteurs imposent une grande prudence dans le choix des médicaments. La prise en charge parfois difficile à cause des effets secondaires de certains médicaments (neuroleptiques...) nécessite un diagnostic précoce. La prise en charge devrait être globale, voire parfois multidisciplinaire.

I-2 - PERCEPTION DES ODEURS

I-2-1 - L'ODORAT

I-2-1-1 - Généralités sur l'odorat

L'olfaction est une modalité sensorielle qui permet d'analyser les substances chimiques volatiles présentes dans l'air. L'olfaction diffère de la vision, de l'audition et du toucher, et agit, de façon similaire au goût, par une interaction de nature chimique plutôt que physique entre le stimulus et les organes sensoriels.

Malgré l'importance de l'olfaction dans la perception des saveurs des aliments et des boissons, dans la communication non verbale, ainsi que dans la détection des dangers environnementaux, ce système sensoriel primaire a été longtemps méconnu par les médecins [Doty. 2007]. Cependant, depuis quelques années, on assiste à un regain d'intérêt pour ce sens de la part de la communauté scientifique et médicale [Chu et Downes. 2000]. L'un des moteurs de l'accélération de la recherche sur le fonctionnement du système olfactif est sans conteste la découverte des récepteurs olfactifs au début des années 1990 et la description d'une grande famille de gènes codant des récepteurs olfactifs exprimés dans les neurones situés uniquement dans l'épithélium olfactif (environ 1% du génome) par Linda Buck et Richard Axel (1991), ce qui leur a valu le prix Nobel de Médecine, qui leur a été décerné en 2004 [Buck et Axel. 1991]. Parallèlement à cela, de nombreuses publications ont pu démontrer le rôle majeur que jouait l'odorat dans notre vie quotidienne et l'impact des troubles olfactifs sur la qualité de vie. De plus,

il a été établi que les troubles olfactifs avaient une prévalence bien plus importante qu'on ne le pensait, atteignant près de 20% de la population et que l'âge était un facteur majeur de dysfonction olfactive, puisque l'odorat diminue de manière physiologique avec l'âge. Cette prévalence des troubles de l'odorat est estimée à 3,8% chez les adultes entre 21 et 84 ans, et est croissante avec l'âge (de 0,6% chez les sujets âgés de moins de 35 ans à 13,9% chez les sujets âgés de plus de 65 ans), avec une prévalence plus élevée chez les hommes [Schubert et al. 2012]. Enfin, la découverte d'une association entre les troubles de l'odorat et les maladies neurodégénératives et le fait qu'ils puissent devancer de plusieurs années l'apparition des troubles cognitifs et/ou moteurs n'ont fait qu'accroître l'intérêt que les scientifiques porte à ce sens.

I-2-1-2 - Traitement de l'information olfactive

Les molécules odorantes atteignent l'épithélium olfactif situé dans la portion supérieure de la cavité nasale de deux façons : premièrement, par la voie orthonasale (olfaction orthonasale) : les molécules pénètrent dans le nez grâce à une source olfactive extracorporelle qui relâche des molécules odorantes diffusées dans l'air (Figure I-2 [Foguem. 2016]) ; secondairement par la voie rétro-nasale (olfaction rétro-nasale qui est la composante principale de la perception des arômes). Dans cette dernière voie, les molécules odorantes n'accèdent pas à la cavité nasale par les narines, mais via le pharynx et les choanes (Figure I-2 [Foguem. 2016]). Par ailleurs de façon subsidiaire, la troisième façon de percevoir les odeurs est la voie hématogène (l'injection d'une substance en intra-veineux peut générer des perceptions olfactives).

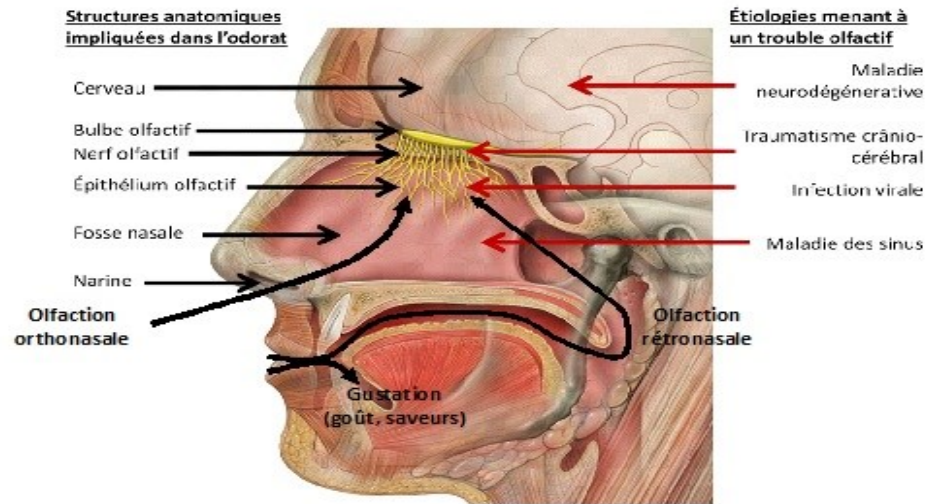


Figure I-2 : Structures anatomiques, voies olfactives et situation anatomique de l'épithélium du bulbe et nerf olfactifs (en jaune) [Foguem. 2016]

Sur ce schéma sont représentées les principales structures impliqués dans l'olfaction ; les deux voies d'accès aux structures olfactives [orthonasale (voie nasale) et rétronasale (voie transitant par la bouche)] et les localisations potentielles des principales étiologies de dysfonction olfactive.

Les odeurs sont acheminées par voie ortho- ou rétronasale, vers le sommet des fosses nasales, au niveau de la fente olfactive. A ce niveau se trouve l'épithélium olfactif. Il s'agit d'un neuro-épithélium pseudo-stratifié constitué de quatre types cellulaires : les cellules réceptrices olfactives, les cellules de soutien, les cellules basales et les cellules glandulaires. Cet épithélium olfactif, également appelé tache jaune en raison de sa coloration jaune orange visible à l'endoscopie (Figure I-2), est l'organe périphérique du système olfactif. Il s'étend sur une surface de 1 à 2,5 cm² (versus 17 cm² chez le chien) [Plailly. 2015], recouvrant la partie haute du septum, une partie de la convexité du cornet nasal supérieur, la majeure partie de la lame criblée et de manière variable la tête du cornet moyen. L'épithélium est recouvert d'une couche de mucus, que les odeurs traversent grâce à des protéines liant les odeurs afin d'aller se fixer sur les cellules réceptrices olfactives. Ces dernières sont des neurones bipolaires, dont l'extrémité dendritique est dirigée vers la fente olfactive et dont l'axone rejoint le bulbe olfactif. Les axones se regroupent afin de former des nerfs olfactifs et font un premier relais synaptique au niveau du bulbe olfactif.

Le bulbe olfactif (BO) est une structure paire, essentielle pour le système olfactif. Plus qu'un simple relais entre la périphérie et les structures centrales, le BO réalise déjà un premier

traitement de l'information olfactive. Les axones provenant des cellules olfactives réceptrices font synapse avec le 2^{ème} neurone, appelé cellule mitrale, au sein des glomérules olfactifs. Les axones provenant des cellules mitrales se projettent ensuite vers le cortex olfactif primaire (notamment cortex piriforme (CP) et entorhinal, à la base du cerveau). Le cortex olfactif primaire (COP) joue un rôle de mémoire associative [Chrea et al. 2004]. Du COP, le message nerveux est adressé vers le cortex limbique, l'amygdale, les corps mamillaires et l'hippocampe impliqués dans les processus "plaisir-mémoire-émotion" puis vers le cortex orbito-frontal qui est souvent considéré comme le cortex olfactif secondaire [Zatorre et al. 1992]. On comprend ainsi le rôle inconscient de l'olfaction dans de nombreux comportements fondamentaux dépendant de l'hypothalamus et du système limbique (sexualité, faim, sociabilité,..). Deux voies connectent le cortex olfactif primaire au cortex orbito-frontal : une voie directe (non-thalamique), cortico-corticale, vers les régions latérale et ventrolatérale, et une voie qui fait relais dans le noyau médiodorsal du thalamus. Le cortex orbito-frontal, réel intégrateur sensoriel, reçoit non seulement des afférences olfactives mais également des informations en provenance des autres aires sensorielles (goût, vision, audition, tact). La stimulation olfactive engendre donc une activation de nombreuses aires cérébrales. Parmi elles, plusieurs sont connues pour leur implication dans l'élaboration, par apprentissage, de la valence affective des stimuli et de la préparation à l'action [Chrea et al. 2004].

Trois traits majeurs de la perception des odeurs sont traditionnellement reconnus : la qualité, l'intensité et la valeur hédonique ou affective. Ces attributs dépendent à la fois des propriétés physicochimiques des substances odorantes et de celles du système perceptif, c'est-à-dire de l'organe sensoriel et des ensembles neuronaux qui transmettent et utilisent l'information. En ce qui concerne les seuils et l'intensité, l'explication se trouve dans la variété génétique, notamment des récepteurs. Concernant la valence affective ou hédonique, l'opinion qui prévaut est qu'elle est surtout affaire d'apprentissage [Chrea et al. 2004]. Des conditionnements ou mécanismes associatifs influencent la perception olfactive.

I-2-1-3 - Exploration des troubles olfactifs

L'exploration ou investigation des troubles olfactifs doit commencer par une anamnèse fouillée et un examen clinique, en particulier ORL [Allis et al. 2012].

Ensuite, il convient de réaliser un bilan olfactif complémentaire. En particulier, une évaluation de l'odorat par des méthodes psycho-physiques est essentielle afin d'objectiver le trouble olfactif, étant donnée la mauvaise fiabilité de l'auto-évaluation. Ces tests psycho-physiques permettent une évaluation quantitative, semi-objective, de l'odorat et explorent différentes composantes de la fonction olfactive : l'identification, la discrimination, le seuil de détection et la reconnaissance des odeurs [Rahayel et al. 2012]. Ils mesurent une source de variance commune de la perception olfactive [Doty et al. 1994]. Leur durée de réalisation, parfois longue, les rend contraignants lors d'une consultation médicale courante. Les tests simples de détermination des seuils olfactifs ou les tests d'identification des odorants avec des réponses à choix multiple forcé sont souvent préférés aux batteries de tests plus précis mais bien plus contraignants. Les tests de détection des seuils olfactifs utilisent typiquement une série de dilutions d'un stimulus dans un diluant sans odeur, tels que l'eau ou une huile minérale. Les stimuli sont présentés par le biais de petits flacons ou bouteilles souples, ou feutres (ressemblant à des stylos), en utilisant des séries de concentration croissante ou décroissante. La réponse à choix forcé entre odorants et des essais à blanc est nécessaire. La réalisation de ces tests de façon bilatérale explorerait mieux les troubles olfactifs que les tests unilatéraux.

Dans la littérature, on retrouve de nombreux tests psychophysiques. Les deux tests les plus couramment utilisés sont les Sniffin' Sticks test et les UPSIT. Les Sniffin' Sticks test se déclinent en deux versions : une version large, classique, comprenant une évaluation des capacités de détection, de discrimination et d'identification des odeurs ; et une version de dépistage évaluant les capacités d'identification des odeurs marqueurs [Hummel et al. 1997]). L'UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) est un test standard basé sur l'identification de 40 odorants [Doty et al. 1984]. Plusieurs variantes des UPSIT ont été développées, telles que le "Brief Smell Identification Test" (B-SIT) comprenant 12 odorants et utilisé en guise de test de dépistage. D'autres tests psychophysiques permettent également d'apprécier ces fonctions olfactives tels que le CCCRC (Connecticut Chemosensory Clinical Research Center) [Cain et al. 1988], le Zürcher Geruchstest [Briner et al. 1999], les tests olfactifs rétro-nasaux [Landis et al. 2009] ou encore l'odoratest.

Outre les tests olfactifs, d'autres tests sont utilisés pour le bilan des patients présentant des troubles olfactifs. D'une part, les tests électrophysiologiques, comprenant les potentiels évoqués olfactifs (PEO) et l'électro-olfactogramme. D'autre part, l'évaluation par imagerie

cérébrale, notamment l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomодensitométrie (scanner) et l'imagerie neuro-fonctionnelle [Foguem. 2016]. L'IRM est certainement la modalité d'imagerie de choix pour l'évaluation des voies olfactives. Elle permet, entre autres de visualiser le bulbe olfactif et d'en mesurer le volume. Ces examens complémentaires ont non seulement une utilité diagnostique, afin de déterminer ou de confirmer la cause du trouble olfactif ; mais également une valeur pronostique [Foguem. 2016, Hummel et al. 2017].

I-2-2 - LE SYSTÈME TRIGÉMINAL ET SON INTERACTION AVEC LE SYSTÈME OLFACTIF

I-2-2-1 - Le système trigéminale

La plupart des substances odorantes activent chez l'homme, non seulement le nerf olfactif (I^{ème} paire crânienne ou CNI), mais aussi le nerf trijumeau, (V^{ème} paire crânienne ou CNV. Seules certaines odeurs sont selectives de l'un ou l'autre des systèmes. Le système olfactif médie les sensations olfactives proprement dites (détection, identification, reconnaissance des odeurs) ; le système trigéminale est chargé de la perception somatosensorielle et nociceptive, médiant des sensations telles que le piquant, brûlant, chaud, froid). Il est impliqué dans la détection de substances potentiellement dangereuses pour l'organisme et évite ou limite l'absorption de ces substances en générant une série de réflexes de protection [Hummel et Livermore. 2002]. Les systèmes olfactif et trigéminale interagissent pour donner la perception nasale chimiosensorielle globale [Foguem et Brand. 2014].

Le système trigéminale est actuellement bien décrit, depuis les investigations initiales de Fröhlich le concernant dès 1851 [Silver et al. 1991] ; et l'étude de sa fonction a fait l'objet de nombreux travaux [Hummel et Livermore. 2002]. Le système trigéminale est le troisième des systèmes chimiosensoriels et se compose de neurones polymodaux nociceptifs, dont les axones empruntant le nerf trijumeau (CNV). Le nerf trijumeau (étymologie : *trois + geminus* ; « *trois fois jumelés* ») est en fait composé de 3 branches. Les trois branches issues du ganglion trigéminale (dit aussi ganglion de Gasser ou semi-lunaire) innervent les tissus périphériques (Figure I-3). Ces trois branches sont : le **V1**, ou nerf ophtalmique ou *Nerf ophtalmique de Willis* ou *Nervus ophtalmicus* (sensitif) ; le **V2**, ou nerf maxillaire (sensitif) ; le **V3**, ou nerf mandibulaire (à la fois

sensitif et moteur). Le nerf trijumeau contient par ailleurs des neurones du système nerveux sympathique.

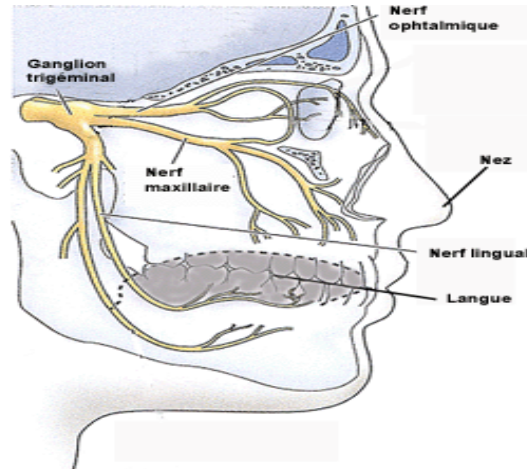


Figure I-3 : Innervation de la face par le nerf trijumeau (ganglion trigéminal (ou de Gasser) et les branches du nerf trijumeau) [adaptée de Carter et Gray. 1918]

Le nerf trijumeau est donc un nerf « mixte » somato-sensoriel : il possède une fonction motrice d'une part, pour mordre, mâcher, avaler et une fonction sensitive d'autre part, via l'innervation des téguments de la face et d'une partie de la sphère ORL. Les neurones sensitifs sont les plus nombreux.

- Au niveau périphérique

La muqueuse recouvrant la cavité nasale reçoit une riche innervation sensorielle trigéminal, provenant des nerfs ophtalmique (V1) et maxillaire (V2). Grâce à différents récepteurs, les afférences du trijumeau transmettent les sensations de toucher, pression, température et nociception [Kelly et Dodd. 1991].

Ces sensations somesthésiques provoquées par la majorité des molécules odorantes, participent à la reconnaissance des odeurs [Doty et al. 1978] et contribuent à leur perception même chez des sujets anosmiques (sans fonction olfactive). Les récepteurs des ramifications trigéminales sensibles aux irritants alertent l'organisme de la présence des stimuli chimiques potentiellement dangereux, ingérés, respirés ou entrés en contact avec eux et sont étroitement liés

au système nociceptif trigéminal. Les informations véhiculées par le système chimiosensoriel trigéminal à la suite d'une exposition aux substances irritantes, engendrent des réactions physiologiques diverses ayant majoritairement pour objectif la protection de l'organisme. Ainsi, quand les sensations trigéminales sont fortes, l'organisme réagit proportionnellement en assurant un ensemble de réflexes physiologiques tels que l'éternuement, la bradycardie, la diminution du rythme respiratoire et la fermeture de la glotte, la constriction des bronches, la vasodilatation, l'accentuation de la salivation, les sécrétions nasales, les pleurs, la sudation [Plailly. 2005]. Elles diluent les stimuli et empêchent des grandes inhalations, absorptions ou contacts des stimuli irritants.

Les récepteurs trigéminaux sont principalement situés sur les terminaisons de neurones récepteurs polymodaux similaires aux systèmes nociceptif et thermique. Bien que ces récepteurs répondent à des stimuli dont certains sont les mêmes que ceux auxquels répondent les neurones récepteurs olfactifs (aldéhydes, alcools), ils ne sont probablement pas activés par le même mécanisme; par exemple, les récepteurs des odorants couplés aux protéines G ne sont trouvés que dans les neurones des récepteurs olfactifs.

- Les voies du trijumeau

Les différentes sensibilités trigéminales en provenance des muqueuses des cavités nasale et buccale, de la cornée, du visage et du cuir chevelu qui sont transmises à l'amygdale à partir des noyaux sensitifs trigéminiques via le complexe parabranchial latéral [Bernard et al. 1989]. Les neurones du noyau trigéminal spinal relaient les informations vers les noyaux ventro-postero-médians du thalamus et, de là, vers le cortex somesthésique et les autres aires cérébrales participant au traitement des informations chimio-sensorielles.

Contrairement aux récepteurs des neurones olfactifs qui projettent directement vers le bulbe olfactif, dans le système chimiosensoriel trigéminal, l'information (influx nerveux) est transmise par l'intermédiaire des axones de cellules du ganglion trijumeau vers le noyau trigéminé dans le tronc cérébral. Chacune de ces structures projette à son tour dans de nombreux sites du cerveau, y compris (via des relais thalamiques) des zones spécifiques du néocortex frontal et du lobe temporal.

Les fibres chimiosensorielles de la branche ophtalmique du nerf trijumeau et les fibres des branches maxillaires (et linguales pour la cavité buccale) véhiculent la sensibilité chimique. D'un point de vue neurophysiologique, les afférences primaires chimiosensorielles du système trigéminal nasal appartiennent à deux catégories de fibres, l'une amyélinique (*C-fibers*) et l'autre myélinisée (*Adelta-fibers*) [Anton et Peppel. 1991; Sekizawa et Tsubone. 1994]. Les fibres C interviennent préférentiellement dans les sensations de brûlure et les fibres Adelta dans les sensations piquantes (ou cuisantes). Les mécanismes exacts de transduction des stimuli irritants et les traitements corticaux qui leur sont associés sont mal connus.

I-2-2-2 - Interaction entre les systèmes olfactif et trigéminal

Les systèmes olfactif et trigéminal ont une relation étroite [Finger et al. 1990, Frasnelli et al. 2007]. La plupart des substances odorantes ont la propension d'activer concomitamment ou de manière différentielle les systèmes olfactif et trigéminal [Doty et al. 1978, Wysocki et al. 2003].

Les interactions entre les deux systèmes semblent complexes et se déroulent aussi bien aux niveaux périphérique ou perceptif [Schaefer et al. 2002, Frasnelli et al. 2007] que central [Brand. 2006, Laing et Willcox. 1987]. Depuis trois décennies, de nombreuses études (neurobiologique, électrophysiologique, psychophysique ou d'imagerie fonctionnelle) ont été entreprises dans l'optique de mieux appréhender les interactions des systèmes olfactif et trigéminal [Brand. 2006].

- Sur le plan anatomique :

Au niveau de la muqueuse nasale, la densité et la distribution des récepteurs trigéminaux pourraient jouer un rôle sur les interactions possibles entre les canaux sensoriels olfactifs et trigéminaux. Certaines de ces interactions olfacto-trigéminales se font via un mécanisme axonal réflexe ne nécessitant pas de transmission synaptique [Finger et al. 1990, Silver et Finger. 2009], ou peuvent avoir lieu dans le noyau médiodorsal du thalamus où la convergence entre les afférences olfactives et trigéminales pourrait se produire ; quoique les afférences olfactives et trigéminales diffèrent à l'égard de leurs projections centrales et du degré de projections de leurs afférences contralatérales ou ipsilatérales [Doty et al. 1997]. En effet, au sein du système olfactif les informations suivent principalement une voie ipsilatérale avec seulement quelques connexions

afférentes et efférentes entre les deux côtés (via la commissure antérieure, le corps calleux et éventuellement la commissure hippocampique). Tandis que la plupart des fibres ascendantes du système trigéminal passe du côté controlatéral alors que seulement quelques-unes des fibres empruntent la voie ipsilatérale.

L'existence de collatérales du nerf trijumeau dans le bulbe olfactif peut également conduire à l'hypothèse de la présence de sites d'interactions entre les systèmes trigéminal et olfactif [Schaefer et al. 2002]. De même, le cortex piriforme antérieur, reçoit à l'instar des signaux olfactifs, les projections du nerf trijumeau [Brand. 2006] et cette convergence peut influencer la perception des odeurs. Par ailleurs, la stimulation du nerf trijumeau engendre l'activation neuronale dans le cortex orbitofrontal (COF), le gyrus temporal supérieur, l'insula rostrale et le noyau caudé [Hummel et al. 2005a, Frasnelli et al. 2007] ; ces zones sont impliquées dans le traitement des sensations olfactives [Savic et al. 2000].

- Sur le plan neurobiologique :

En plus des interactions anatomiques entre les deux systèmes, il a été également mis en évidence des interactions neurobiologiques entre les systèmes olfactif et trigéminal. Au sein du système somatosensoriel, ces interactions peuvent se produire sur une même dendrite à travers l'activation de plusieurs types de récepteurs, parfois même par un seul composé odorant (mono-aromatique). Il a été montré que l'application de la capsaïcine pouvait induire une augmentation de la perméabilité vasculaire nasale [Kitajiri et al. 1993] favorisant une vasodilatation de la muqueuse nasale engendrant un œdème et la congestion nasale (altération de la perméabilité nasale) ou le changement de l'uniformité et de la couche muqueuse couvrant l'épithélium respiratoire résultant de la stimulation des glandes et des cellules sécrétoires [Finger et al. 1990]. Ainsi, l'activation du trijumeau peut indirectement influencer la perception olfactive. Par conséquent, en plus d'une altération directe de l'activité du récepteur cellulaire, la libération des peptides à partir des fibres du trijumeau dans l'épithélium peut influencer les réponses des récepteurs de substances odorantes en changeant les conditions physiques dans l'environnement du récepteur [Hummel et Livermore. 2002].

- Les types ou mécanismes possibles d'interaction :

Les interactions entre les systèmes olfactif et trigéminal se déclinent sous plusieurs formes. Au moins quatre mécanismes possibles ont été identifiés par Hummel et Livermore (2002), par lesquels l'activité du trijumeau peut influencer le traitement olfactif des odorants [Hummel et Livermore. 2002] :

- premièrement, il existe une interaction centrale. Par exemple, le blocage du système trigéminal facilite l'activité du potentiel évoqué olfactif dans le thalamus médiodorsal du rat [Inokuchi et al. 1993];
- Deuxièmement, le système trigéminal peut moduler l'activité du bulbe olfactif à la fois en présence ou en l'absence de stimulation olfactive ;
- Troisièmement, des études électrophysiologiques indiquent que les réponses des récepteurs olfactifs aux stimuli chimiques peuvent être modifiées par la libération de la substance P et éventuellement d'autres peptides des fibres du trijumeau innervant l'épithélium olfactif [Finger et al. 1990] ;
- Quatrièmement, l'activation du trijumeau peut influencer la perception olfactive indirectement via les réflexes du trijumeau nasal conçu pour minimiser l'exposition potentiellement dangereuse aux substances nocives. Ce réflexe est si bien développé qu'il est utilisé pour étudier les mécanismes chimio-sensoriels à l'intérieur des cavités nasales [Hoshino. 1987].

Par ailleurs, une composante fonctionnelle de l'interaction entre les systèmes olfactif et trigéminal a également été décrite. En effet, il a été objectivé des mécanismes dynamiques d'adaptation/compensation sensorielle mixte dans l'interaction entre les systèmes olfactif et trigéminal, où l'activation trigéminal augmente au niveau de l'épithélium nasal chez des sujets atteints d'anosmie acquise et amplifiée au niveau central chez les sujets ayant un système olfactif fonctionnel [Frasnelli et al. 2007].

Ces mécanismes mixtes d'adaptation/compensation sensorielle des systèmes olfactif et trigéminal seraient fortement dépendantes de la qualité des stimuli olfactifs (odorants) (hédonicité, familiarité, intensité ...) et des méthodes de stimulation. Elles sont également d'interprétations difficiles car la majorité des odorants stimulent les deux systèmes olfactif et trigéminal. C'est pour cela qu'il est préférable d'utiliser comme dans notre étude des odorants qui

stimulent préférentiellement l'un des systèmes (trigéminal ou olfactif pur) [Laing et Willcox. 1987].

I-3 - ASSOCIATION ENTRE TROUBLES OLFACTIFS ET PRINCIPALES SYNUCLÉINOPATHIES

La dysfonction olfactive est un symptôme fréquent et précoce de nombreuses maladies neurodégénératives. Elle a été décrite dans certaines synucléinopathies. La dysfonction olfactive est actuellement considérée comme un signe précurseur de la MPI [Doty et al. 2003]. Les troubles de la sensibilité olfactive ont été également décrites dans la DCL [Mc Shane et al. 2001]. Cependant, très peu d'études ont été réalisées sur les troubles olfactifs chez les patients ayant une DCL [Attems et al. 2014].

Dans les synucléinopathies, les changements neuropathologiques objectivés au niveau du système olfactif (épithélium olfactif, bulbe olfactif / voies, cortex olfactif primaire, et leurs cibles secondaires) sont en majorité liés aux dépôts d'agrégats fibrillaires de protéines alpha-synucléïnes, corps ou neurites de Lewy dans le cytoplasme des populations sélectives de structures nerveuses et tissus de soutien (cellules gliales) [Martí et al. 2003]. Ces lésions pathologiques induisent une cascade complexe de processus moléculaires, oxydatifs, neuro-inflammation et cytosolique conduisant à la mort cellulaire. Les atteintes des systèmes cholinergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques sont probablement également impliquées dans la dysfonction olfactive, car leurs lésions sont plus marquées dans les maladies avec anosmie sévère [Attems et al. 2014].

I-3-1 – MALADIE DE PARKINSON ET TROUBLES OLFACTIFS

La dysfonction olfactive a été reconnue comme une caractéristique précoce, très souvent asymptomatique et quasi-universelle de la MPI [Duda. 2010], précédant de plusieurs années les signes moteurs, et constituant alors généralement un marqueur préclinique ou prodromique des symptômes moteurs de la MPI de plusieurs années [Kranick et Duda. 2008, Doty. 2008]. Comme le montre la classification neuropathologique Braak et Braak sur la MPI, les populations neuronales du système olfactif dont le bulbe olfactif, le noyau olfactif antérieur ou

rhinencéphale limbique [*Silveira-Moriyama et al. 2009*], sont parmi les premières à être affectées par les corps de Lewy ou les neurites de Lewy [*Kranick et Duda. 2008*]. Dans la MPI, il existe également une altération olfactive souvent asymptomatique chez plus de 80 % à 90% des patients [*Bianchi et al. 2015*]. Cette hyposmie est le plus souvent non liée à des odeurs spécifiques et est une caractéristique non motrice des plus typiques de la MPI. L'atteinte olfactive apparaît relativement stable dans le temps, souvent latente, et non liée au stade de la maladie ni à sa durée d'évolution [*Bianchi et al. 2015, Doty. 2012, Kranick et Duda. 2008*]. Les traitements dopaminergiques (anti-parkinsonniens) n'auraient pas d'impact sur la dysfonction olfactive dans la MPI [*Kranick et Duda. 2008, Doty. 2008*].

Les déficits de la fonction olfactive dans la MPI sont décrits dans l'identification des odorants, la discrimination des odorants, le seuil de détection et la mémoire de reconnaissance des odorants [*Meshulam et al. 1998*], mais les tests utilisés dans les différentes études varient considérablement entre eux [*Doty et al. 1994*]. Il semble que l'identification et la discrimination des odorants peuvent être altérées indépendamment du seuil de détection des odeurs dans la MPI [*Boesveldt et al. 2009*].

Outre son intérêt sur le plan diagnostique, l'étude des capacités olfactives s'avère également intéressante sur le plan physiopathologique. En effet, il existe plusieurs hypothèses pouvant expliquer les déficits olfactifs dans la MPI. Il est possible que des toxines environnementales pénètrent dans l'organisme via l'épithélium olfactif pour ensuite altérer les neurones de la voie nigrostriée mais aussi que le dysfonctionnement olfactif puisse résulter d'un processus neurodégénératif lié à la maladie elle-même et entraîner une dégénérescence rétrograde des bulbes olfactifs et de l'épithélium.

Sur le plan anatomo-pathologique, les corps de Lewy, décrits dans la MPI, apparaissent très précocement dans le système olfactif (bulbe olfactif (BO), noyau olfactif antérieur (NOA), noyau moteur dorsal des nerfs vague et glosso-pharyngien, amygdale, cortex cérébral), expliquant l'atteinte olfactive précoce dans cette pathologie [*Doty. 2012, Kranick et Duda. 2008*]. Les corps de Lewy ne sont pas retrouvés dans les neurones des récepteurs olfactifs [*Doty. 2012, Kranick et Duda. 2008*].

La perte neuronale dans le NOA est corrélée au nombre de corps de Lewy et à la durée d'évolution de la maladie reflétant le rôle important du NOA dans la dysfonction olfactive [*Doty.*

2012]; la protéine tau y est également retrouvée [Doty. 2012]. Toutefois, il est difficile d'incriminer seulement les corps de Lewy, dans l'étiologie de la dysfonction olfactive car les corps de Lewy ne sont pas clairement la cause de la souffrance neuronale. Par ailleurs, les personnes atteintes de syndromes parkinsoniens d'origine vasculaire ou induites par le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (neurotoxine utilisée expérimentalement et dont l'injection provoque un syndrome parkinsonien), qui ne sont donc pas d'origine neurodégénérative, ne présentent ni de troubles olfactifs, ni de corps de Lewy ; les régions olfactives y sont préservées [Duda. 2010]. Enfin, les personnes atteintes d'une MPI associée au gène Parkine, caractérisée par l'absence de corps de Lewy, présenteraient une meilleure fonction olfactive que celles atteintes d'une MPI [Kranick et Duda. 2008]. Cependant, contrairement à cette dernière, la maladie de Parkinson associée au gène Parkine touche des sujets nettement plus jeunes, l'affection débutant le plus souvent avant l'âge de 30 ans, d'où un biais lié à l'âge sur la présence ou non de troubles olfactifs. La plupart des cas de MPI sont sporadiques et les rares formes familiales monogéniques présentent une hétérogénéité dans la dysfonction olfactive sans différence néanmoins, au niveau des tests olfactifs, par rapport aux formes sporadiques. Dans les MPI sporadiques, il est décrit des facteurs de risque de perte olfactive, tels que l'âge avancé, le sexe masculin ou le traumatisme crânien [Doty. 2012]. L'exposition à un certain nombre d'agents environnementaux dont ceux qui peuvent directement endommager le système olfactif est également un facteur de risque de la MPI, tout comme certains virus, les métaux ionisés, les solvants, les herbicides et les pesticides, ces derniers étant aussi des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer [Doty. 2012, Doty. 2008]. La pénétration de ces toxines environnementales ou xénobiotiques dans le cerveau via le système olfactif serait une autre hypothèse explicative des déficits olfactifs dans la MPI [Bianchi et al. 2015, Doty. 2012].

Les systèmes de neurotransmetteurs sont considérés comme également impliqués dans la physiopathologie de la dysfonction olfactive ; c'est le cas des neurotransmetteurs cholinergiques [Doty. 2008, Bianchi et al. 2015, Doty. 2012]. La dopamine semble impliquée dans le dysfonctionnement olfactif de la MPI par le biais de la tyrosine hydroxylase qui est augmentée dans la région péri-glomérulaire du bulbe olfactif [Doty. 2012]. Toutefois, ce mécanisme est à l'heure actuelle mal élucidé [Doty. 2012]. D'autres neurotransmetteurs, notamment la norépinephrine ou la sérotonine, pourraient être impliqués dans le dysfonctionnement olfactif observé dans la MPI [Doty. 2012].

L'hyposmie est relativement rare dans les syndromes parkinsoniens atypiques ou dans le tremblement essentiel. La dysfonction olfactive présente donc une réelle valeur ajoutée en raison de son pouvoir discriminant pour différencier les maladies neurodégénératives. Les tests olfactifs seraient sensibles et spécifiques pour distinguer la MPI d'autres troubles du mouvement.

I-3-2 - DÉMENCE PARKINSONNIENNE ET TROUBLES OLFACTIFS

L'hyposmie, l'une des caractéristiques typiques non motrices de la MPI, est également une caractéristique prédictive de la DP [Takeda. 2013]. Environ 40% des patients Parkinsoniens ayant une hyposmie sévère développent une DP dans les 3 ans suivant la mise en évidence de l'hyposmie [Braak et al. 1994]. L'hyposmie sévère serait, à l'instar de l'altération visuo-perceptive, l'un des facteurs prédictifs les plus sensibles de DP.

Takeda et al. (2012), ont mis en évidence une association entre une hyposmie sévère et un hypométabolisme cérébral principalement dans les régions postérieures [spécifiquement, le cortex cingulaire postérieur, précuneus (ou lobule quadrilatère de Foville), les zones pariéto-occipito-temporale et occipitale médiane. Cette distribution caractéristique d'hypométabolisme cérébral objectivée est identique à celle observée dans la DP [Baba et al. 2012]. La même équipe a également mis en évidence des relations étroites entre la dysfonction olfactive sévère et une atrophie à l'imagerie par résonance magnétique (analyse volumétrique) de certaines structures cérébrales focales, liées à la fonction olfactive, notamment l'amygdale et d'autres structures limbiques [Takeda et al. 2014, Wattendorf et al. 2009] ; d'où la suggestion que les régions du cerveau liées à la fonction olfactive sont étroitement associées à un déclin cognitif [Baba et al. 2012].

L'amygdale est une structure importante dans la perception et l'analyse olfactive d'ordre supérieur (mnésique) et est également le siège des lésions anatomopathologiques de corps et neurites à corps de Lewy dans les pathologies à corps de Lewy (MPI, DP et DCL...) [Silveira-Moriyama et al. 2009, Braak et al. 1994]. Halliday et al. (2008) ont démontré que la DP était associée à des lésions anatomopathologiques limbiques et néocorticales, alors que dans la MPI sans démence l'atteinte limbique est tardive dans le cours de la maladie. Selon ces études pathologiques, les changements précoces dans les régions limbiques et néocorticales semblent être associés avec le développement ultérieur de la démence dans la MPI [Halliday et al. 2008].

L'évaluation de la fonction olfactive et une interprétation correcte des tests olfactifs (détermination des seuils, identification, discrimination, mémoire...) nécessitent une distinction entre les processus cognitifs impliqués dans une tâche olfactive et l'élément olfactif physiologique de cette tâche surtout s'il existe des troubles cognitifs associés (comme dans la DP, la DCL et la maladie d'Alzheimer ...). L'identification des odeurs nécessite de reconnaître ou nommer l'odeur, une fonction de la mémoire à long terme, alors que les tests de détection de seuil par choix forcé sollicite les processus de mémoire à court terme. Ces processus opérationnels des tests olfactifs dépendent en partie de l'intégrité des structures impliquées dans les fonctions cognitives supérieures ou du traitement de la mémoire telles que le cortex limbique. Les tests ou tâches de discrimination des odorants font intervenir préférentiellement l'hippocampe, reflétant peut-être son rôle dans la mémoire de travail, composante intervenant dans ces tâches [Kareken *et al.* 2003].

I-3-3 - DÉMENCE À CORPS DE LEWY ET TROUBLES OLFACTIFS

Certains symptômes non cognitifs tels que l'hyposmie, les troubles du sommeil paradoxal, la constipation, l'hypotension orthostatique parfois les symptômes psychiatriques peuvent précéder l'apparition de troubles de la mémoire de plusieurs années voire des décennies chez les patients ayant une DCL. A l'instar de la MPI, les patients atteints de la DCL présentent des troubles olfactifs liés à la présence de corps de Lewy au niveau du bulbe olfactif, du noyau olfactif antérieur et des structures corticales impliquées dans l'olfaction [Bianchi *et al.* 2015, Kranick *et Duda.* 2008, Mc Shane *et al.* 2001, Olichney *et al.* 2005, Williams *et al.* 2009]. Des études anatomopathologiques de la maladie à corps de Lewy ont constaté que les premiers sites affectés sont le bulbe olfactif, le noyau moteur dorsal du nerf vague, le système nerveux autonome périphérique, y compris le système nerveux entérique, et le tronc cérébral [Donaghy *et McKeith.* 2014, Fujishiro *et al.* 2015]. Cette atteinte olfactive est décrite comme massive dans la DCL pouvant aller jusqu'à l'anosmie complète [Bianchi *et al.* 2015]. Certains résultats suggèrent une relation entre la sévérité de l'atteinte anatomopathologique (densité et distribution) de corps de Lewy et de la fonction olfactive. Il n'y a pas d'atteinte olfactive quand les corps de Lewy sont confinés au mésencéphale ; une légère déficience olfactive est objectivée lorsque l'atteinte est limbique ou en phase transition, et l'atteinte olfactive est plus marquée lorsque des corps ou neurites de Lewy sont objectivés au niveau du néocortex ou ont une répartition cérébrale diffuse.

L'absence de déficience olfactive au stade nigral doit être interprétée avec une certaine prudence cependant.

Par ailleurs, les corps de Lewy sont couramment observés lors de l'examen *post-mortem* du cerveau des personnes âgées décédées indemnes de DCL, de DP ou de maladie à corps de Lewy diagnostiquées [Jellinger. 2004]. Cette situation pouvant représenter un stade préclinique d'une pathologie à corps de Lewy [Delledonne et al. 2008, Frigerio et al. 2011]. Cependant, il y a peu d'informations sur l'effet des corps de Lewy sur le fonctionnement olfactif chez les personnes n'ayant pas de signes cliniques de maladies à corps de Lewy [Ross et al. 2006]. Toutefois d'après Mahlkecht et al., (2015) l'évaluation de la fonction olfactive, en particulier l'identification des odeurs, peut aider à prédire le développement d'une maladie à corps de Lewy chez les patients ayant des troubles du sommeil paradoxal idiopathique (un autre signe prodromique de la DCL) sur une période de temps relativement courte [Mahlkecht et al. 2015]. La connaissance des signes prodromiques de la DCL, dont l'hyposmie parfois sévère, pourrait être d'une certaine utilité pour son diagnostic ou son diagnostic différentiel, dans le cas où le diagnostic de DCL est incertain; notamment lorsque les pathologies à discriminer, partagent certains de ces signes cliniques comme c'est le cas avec la MPI ou la maladie d'Alzheimer [Serby et al. 2001]. Dans la maladie d'Alzheimer dont l'une des caractéristiques anatomopathologiques précoces est l'atteinte hippocampique et entorhinale, le déficit d'identification des odeurs se produit tôt dans le cours de la maladie. Les troubles olfactifs dans la maladie d'Alzheimer reflètent les déficits dans le processus cognitif d'analyse des odeurs plutôt que dans la détection des odeurs, qui n'est altérée qu'à un stade tardif de la maladie d'Alzheimer. Ceci est susceptible de refléter l'atteinte des fonctions cognitives verbales spécifiques impliquées dans l'identification d'odeurs [Wilson et Sullivan. 2011].

Plusieurs travaux étudiant majoritairement l'identification, la discrimination et la mémorisation ou reconnaissance des odeurs ont été entrepris dans la MPI, la principale des synucléinopathies. Cependant à notre connaissance aucun travail évaluant de façon concomitante les seuils de détection des odorants chez les sujets âgés atteints de la MPI, de DP et de DCL, n'a encore été entrepris.

I-4 - OBJECTIFS DE CETTE THÈSE

Ce travail de thèse a pour ambition de distinguer les altérations de la sensibilité olfactive liées au vieillissement de celles consécutives aux principales synucléiopathies à partir de tests de détection des seuils olfactifs (test olfactif le plus approprié dans l'évaluation de l'odorat dans la MPI, la principale synucléinopathie), élargis aux tests évaluant les performances mnésiques, l'estime de soi, la dépression. Dans le cadre de notre travail de thèse nous nous intéressons aux trois synucléiopathies les plus fréquentes : la MPI, la DP et la DCL. Les deux autres pathologies (l'atrophie multisystématisée et l'hypotension orthostatique idiopathique) n'ont pas été étudiées car leur diagnostic est plus rare et leur prévalence plus faible.

Nous émettons l'hypothèse que la sensibilité trigéminal serait moins affectée dans chacune des trois synucléinopathies étudiées (MPI, DP et DCL) par rapport à la sensibilité olfactive pure. Trois odorants pouvant stimuler électivement ou à des degrés différents les deux systèmes olfactif ou trigéminal : le PEA (médié principalement par le système olfactif), le n-Butanol (médié par les systèmes chimio-sensoriels olfactif et trigéminal), la pyridine (médié par le système trigéminal principalement), ont été utilisés lors de tests psycho-physiques de détection de seuils des odorants pour :

-(1) premièrement la réalisation des tests de détection des seuils olfactifs afin de déterminer s'ils peuvent aider à discriminer les trois principales synucléiopathies (MPI, DP et DCL) entre eux et des sujets sains. Ainsi cet objectif premier était de:

- dans l'étude # 1 : rechercher une différence significative des seuils de détection des 3 odorants (PEA, n-butanol et pyridine) entre les sujets ayant une MPI et les témoins sains, compléter par le calcul de l'aire sous la courbe ROC des odorants ;
- dans l'étude # 2 : apprécier la comparaison des seuils de détection des 3 odorants ci-dessus cités entre les sujets ayant une DP (débutante à modérée) et ceux ayant une MPI sans démence ;
- dans l'étude # 3 : apprécier les comparaisons des seuils de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) entre les patients ayant une DCL, patients ayant une DP modérée et témoins sains ; compléter par les analyses factorielles et discriminantes.

-(2) Deuxièmement, rechercher des interactions éventuelles entre le système olfactif et le système trigéminal pouvant être déduites des analyses statistiques effectuées, en appréciation entre autres la corrélation entre les trois odorants : ces éventuelles interactions pourraient permettre à terme de construire un outil de diagnostic précoce ou différentiel des trois principales synucléiopathies étudiées.

-(3) Les objectifs tertiaires de notre travail ont été de rechercher les facteurs annexes ou éléments contigus discriminants chez les patients ayant une MPI (type de MPI, stade évolutif, genre et âge), une DP et une DCL (valeurs du score MMS) lors de la réalisation des tests de détection des seuils olfactifs.

Chapitre II : Matériels et Méthodes

Notre travail s'intègre dans le cadre d'une étude transversale, évaluant les seuils de détection des odorants (PEA, n-Butanol et pyridine) dans quatre groupes de participants : des sujets témoins en bonne santé apparente (sains) indemnes de pathologies neurodégénératives et des patients atteints d'une des trois principales synucleïnopathies : la maladie de Parkinson idiopathique (MPI), la démence Parkinsonienne (DP) ou la démence à corps de Lewy (DCL). La durée de recueil des données s'est étendue d'octobre 2011 à fin mai 2014.

II-1- SUJETS

Les patients ont été recrutés en consultation ou hospitalisation dans les services de Gériatrie ou de Neurologie de plusieurs hôpitaux, en Etablissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD) et dans des '*lieux de réunion*' ou sièges d'associations de patients atteints de MPI. Les patients et parfois les sujets témoins ont été recrutés dans le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Reims, le Centre Hospitalier (CH) Auban Moët d'Eprenay, le CH de Verdun, l'Unité Parkinson de l'hôpital Georges Clemenceau de l'Assistance Publique-Hôpitaux (AP-HP) de Paris, et des patients venant d'autres hôpitaux de la Marne, ainsi que les membres de l'association '*Comité 51 (Marne)-France-Parkinson*' (dont le siège est à Châlons-en-Champagne).

L'échantillon des sujets témoins comprenant des sujets volontaires 'sains' âgés de 65 ans et plus, a été recruté parmi soit les personnes inscrites à '*l'Université Ouverte de Franche-Comté*' à Besançon, soit des résidents des villes de Besançon, Reims et Eprenay ayant été sollicités 'de bouche-à-oreille' à travers un réseau de connaissances et amis, soit des accompagnants (en bonne santé apparente) des patients hospitalisés dans les services de Médecine Interne-Gérontologie Clinique du CHU de Reims et du Court Séjour Gériatrique du CH d'Eprenay. Tous les témoins étaient autonomes pour les activités de la vie quotidienne ;

aucun d'entre eux ne résidait en *institution*. L'appariement des patients et des sujets témoins s'est fait en fonction du sexe et de l'âge +/- 4 ans.

II-2- CRITÈRES ET ÉCHELLES UTILISÉS DANS L'ÉTUDE

II-2-1 – Critères d'inclusion

- Degré des troubles mnésiques et syndrome dépressif non traité : Préalablement à la réalisation des tests olfactifs, des évaluations mnésiques puis thymiques ont été entreprises. Les participants ayant un tableau démentiel modéré à sévère (score MMS inférieur à 15/30) ou un tableau dépressif non traité et avec un score au mini-Geriatric Depression Scale ou mini-GDS [Clément *et al.* 1997] supérieur à 1, ont été exclus de l'étude.

- Tabagisme sévère ou actif : Les sujets ne devaient pas avoir d'antécédents de tabagisme sévère ou actif, le tabagisme étant reconnu comme pouvant induire des troubles de l'odorat [Doty *et al.* 1997]. Cependant, les patients ayant un tabagisme sevré depuis plus de dix ans ou ayant une consommation tabagique inférieure à 20 paquets/année pouvaient être inclus.

- Pathologies ORL et voies respiratoires supérieures non traitées : Les patients et les témoins inclus dans le travail n'avaient pas d'antécédents de pathologies de la sphère rhinologique (maladies des cavités nasales, sinus, carrefour aéro-digestif et gorge) et devaient être indemnes d'affections aiguës des voies respiratoires supérieures.

- Accident vasculaire cérébral ou Traumatisme crânien sévère récents : En outre, les participants ne devaient avoir ni de traumatisme crânien, ni d'accident vasculaire cérébral (AVC) dans les 6 mois précédant la réalisation des tests olfactifs dans la mesure où une lésion cérébrale traumatique peut être responsable de troubles olfactifs dans 5-30 % des cas [Iannilli *et al.* 2007].

Les examens cliniques neurologique, thymique et mnésique chez les sujets inclus, ont été réalisés par des médecins neurologues, internistes ou gériatres expérimentés dans la prise en charge des patients ayant les synucléïnopathies étudiées dans notre travail. Une recherche de syndrome dépressif symptomatique et non traité a été réalisée chez tous les participants (patients et sujets témoins). Un examen physique nasal sommaire a été aussi entrepris afin de ne pas inclure en cas d'anomalies certains sujets prédisposés à participer aux études. Il comprenait : (i) l'examen de la pyramide nasale de face, de profil puis de l'auvent nasal afin de mieux apprécier

la perméabilité des deux narines et de la filière nasale jusqu'au niveau des cornets inférieurs ; (ii) la pression digitale vers le haut de la pointe nasale afin d'apprécier la position septale antérieure par rapport à la columelle.

II-2-2 – Bilan des troubles cognitifs et de l'humeur

- Evaluation cognitive

Tous les participants inclus dans notre travail, ont bénéficié des 2 tests neuropsychologiques suivants : le 'Mini Mental Status' (MMS) ou *Mini Mental State Examination (MMSE) de Folstein* évaluant l'efficacité cognitive et le test de l'Horloge évaluant les capacités visuo-perceptuelles.

Le 'Mini Mental Status' (MMS) (Annexe 8 : Tableau II-1) [Folstein et al. 1975] évaluant les performances cognitives globales contribue au diagnostic de DP [Emre. 2003] et à celui de DCL. Certaines composantes du MMS explorent également l'attention [soustraction par 7 à partir de 100 (échec si le nombre de mauvaises réponses > 2)] et les capacités visuo-constructives [une mauvaise copie des deux pentagones entrecroisés] Cependant, le MMS peut sous-estimer relativement l'atteinte cognitive dans la démence parkinsonienne, par exemple.

Afin d'être inclus, le score MMS des participants devait être égal ou supérieur à : (i) 20/30 pour les sujets participant à l'étude 1 ; (ii) 15/30 pour les sujets participants aux études 2 et 3. Cependant, il est important de rappeler que l'interprétation définitive du score MMS tient compte de l'âge, du statut affectif, de la situation culturelle et de l'examen neurologique [Bertram et al. 2005]. Par ailleurs, en fonction du score MMS, des sous-groupes ont été individualisés chez des patients ayant une DCL ou des patients ayant une DP.

Le *Test du cadran de l'horloge* permet d'apprécier globalement une atteinte sous-corticale. Il était demandé au sujet de dessiner une horloge indiquant 2 heures et 10 minutes. On évalue sa capacité à inscrire les bons chiffres au bon endroit ainsi que d'orienter les aiguilles convenablement. Il s'agit également d'un test de planification. Les participants témoins ne devaient pas avoir d'erreurs lors de la réalisation du 'test de l'horloge'.

Pour certains patients ayant une démence, nous avons exploité les résultats des tests suivants, dont nous disposons dans leurs dossiers : *Test de Gröber et Buschke* (permettant

d'identifier les étapes défaillantes de l'apprentissage : encodage, stockage ou récupération, et de dénomination), *Trail Making Test* (permettant d'apprécier les capacités visuo-motrices), *Batterie Rapide d'Efficienc e Frontale (BREF)* et l'*Epreuve des 5 mots de Dubois*.

- Evaluation des troubles dépressifs

Le syndrome dépressif est fréquemment associé à la MPI et est un des signes non moteurs de la maladie. Deux échelles de dépression ont été utilisées pour évaluer les sujets inclus dans nos travaux :

- (1) le mini-GDS [*Thomas et Hazif-Thomas. 2003*] pour le dépistage du syndrome dépressif.

- (2) En cas de probabilité de dépression (score du mini-GDS ≥ 1) et de symptomatologie dépressive non tranchée, l'échelle de dépression 'Mongomery and Åsberg Depression Rating Scale' (MADRS) était parfois utilisée. Le MADRS serait mieux adapté pour les synucléïnopathies et moins faussé par les syndromes parkinsoniens [*Montgomery et Asberg. 1979 ; Ketharanathan et al. 2014*]. En raison de sa simplicité d'utilisation par rapport au MADRS, le mini-GDS a été appliqué à la majorité des patients inclus dans l'étude et a été retenu comme paramètre principal d'évaluation de la dépression dans notre travail.

Des 275 participants à cette étude, patients et sujets témoins inclus, 40 participants dont les dossiers étaient incomplets ont été exclus de notre travail. Finalement, 235 sujets âgés de plus de 65 ans ont effectivement été inclus dans l'étude.

II-2-3 – Critères diagnostiques et d'évaluation de la MPI

II-2-3 -1 – Critères diagnostiques

Les critères de l'UKPDSBB ont été utilisés [*Hughes et al. 1992*] pour retenir le diagnostic de MPI s'appuyant sur les signes cardinaux de la maladie [bradykinésie et début d'akinésie, tremblement de repos, rigidité (ou hypertonie)], auxquels s'ajoutent l'asymétrie et les signes non moteurs. La spécificité de MPI du sujet âgé a été également prise en compte ; elle concerne en théorie des patients âgés de 70 ans et plus. Deux formes cliniques de la MPI du sujet âgé ont été identifiées [*Foguem et Novella. dec 2011- jan 2012*] :

- la MPI vieillie dont les premiers signes cliniques sont apparus avant l'âge de 70 ans, chez des patients de 70 ans et plus. Elle est marquée par l'apparition des signes de dopa-résistance générant une perte d'autonomie. Dans notre étude, ce groupe correspond au *groupe MPI₁*.

- la MPI à début tardif, survenant après 70 ans, est caractérisée par un syndrome akinéto-hypertonique bilatéral apparaissant d'emblée et par la rareté des tremblements, souvent atypiques et parfois mixtes, associés à une moins bonne sensibilité à la lévodopa (L-dopa) qui correspond dans notre étude au *groupe MPI₂*.

- Dans notre étude, les patients ayant une MPI et âgés entre 65 ans et 70 ans, constituent le *groupe MPI₀*.

II-2-3 -2 – Échelles d'évaluation de la MPI utilisées

Échelle de Hoehn et Yahr

L'évaluation du degré de sévérité de l'atteinte de l'autonomie de la MPI a été faite à l'aide de l'échelle de Hoehn et Yahr (1967) qui évalue la MPI en 8 stades (stade 0 : normal au stade 5 : grabataire en passant par les stades intermédiaires : 1 ; 1,5 ; 2 ; 2,5 ; 3 et 4) (Annexe 9 : Tableau II-2) [Hoehn et Yahr. 1967, Zhao et al. 2010]. C'est une échelle fiable et rapide d'utilisation permettant un classement simple des patients ; elle est cependant pas très sensible. Dans notre étude les 8 stades de l'échelle de Hoehn et Yahr, ont été adaptés en 5 stades, seuls les stades entiers positifs ont été retenus. Ils ont permis de classer les patients ayant une MPI : stade 1, stade 2, stade 3, stade 4 et stade 5. Aucun des patients n'avait un stade 0 à l'échelle de Hoehn et Yahr ; les patients ayant un stade 1,5 ont été considérés comme ayant un stade 1 et ceux ayant un stade 2,5 ont été inclus dans le groupe des patients ayant un stade 2 de l'échelle de Hoehn et Yahr.

UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale)

L'évaluation de la sévérité de l'atteinte motrice de la maladie de Parkinson des patients inclus dans l'étude a été faite à travers la composante motrice ou partie III de l'UPDRS : UPDRS III. L'UPDRS (*Unified Parkinson Disease Rating Scale pour 'échelle d'évaluation unifiée pour la maladie de Parkinson'*) (Annexe 3 : Tableau I-3) [Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. 2003] est une échelle d'évaluation globale du

retentissement de la MPI recouvrant la majorité des situations cliniques observées [retentissement sur l'état mental, comportemental et thymique, retentissement sur les activités de la vie quotidienne (autonomie), retentissement moteur et évaluation des complications des traitements]. C'est l'échelle la plus couramment utilisée dans le monde. Cette échelle nous a permis dans ce travail d'établir 3 groupes : (1)- les patients ayant un UPDRS moteur (simplifié en UPDRS dans notre travail) compris entre 6 et 12 : UPDRS₆₋₁₂; (2)- les patients ayant un UPDRS moteur compris entre 13 et 30 : UPDRS₁₃₋₃₀; (3) - les patients ayant un UPDRS moteur compris entre 31 et 80 : UPDRS₃₁₋₈₀.

II-2-4 – Critères diagnostiques de la démence parkinsonienne utilisés

Les critères diagnostiques proposés par Dubois *et al*, 2007 ont été utilisés pour le diagnostic de démence parkinsonienne (DP) probable. C'est un outil clinique simple qui peut être utilisé en consultation ou au chevet du patient (Annexe 5 : Tableau I-5) dont la forme succincte se trouve ci-dessous (Tableau II-3) [Dubois *et al*. 2007].

- Tableau II-3: Forme succincte de critères diagnostiques proposés par Dubois *et al*. (Feuille de cotation) pour établir un diagnostic de démence parkinsonienne (DP) probable [Dubois *et al*. 2007].

-
1. Diagnostic de maladie Parkinson selon les critères de «*Queen Square Brain Bank Criteria*»
 2. La maladie de Parkinson débute avant la démence
 3. Score au MMS < 26
 4. La démence a un impact sur la qualité de vie (ex : anamnèse et/ou prise médicamenteuse)
 5. Atteinte cognitive; les performances du patient sont déficitaires dans au minimum 2 des 4 domaines cognitifs :
 - attention : épreuve de soustraction de «7» au MMS ou énumération des mois de l'année à l'envers ;
 - fonctions exécutives : fluences verbales phonémiques ou test de l'horloge ;
 - capacités visuo-spatiales : épreuve des pentagones du 'MMS' ;
 - mémorisation : rappel libre différé à l'épreuve de mémorisation des 3 mots du 'MMS'.
 6. Pas de dépression majeure
 7. Pas de troubles délirants
 8. Pas d'autres anomalies ou étiologies pouvant rendre le diagnostic de démence parkinsonienne douteux (infection, ...)

Le diagnostic de DP est probable si une réponse «oui» est apportée à chacun des 8 items

Lorsque le diagnostic de DP est douteux alors que les tests neuropsychologiques (MMS et *test de l'horloge*) sont normaux, une évaluation neuropsychologique plus complète est réalisée pour mettre en évidence des troubles des fonctions exécutives, de la mémoire de travail et de la mémoire à long terme entrant dans le cadre de DP. Les épreuves utilisées sont variées, allant des échelles globales du type Dementia Rating Scale de Mattis aux épreuves plus analytiques combinant différents tests (Trail Making Test A et B, etc...). L'échelle de Mattis est un instrument pertinent pour évaluer les capacités cognitives globales dans la MPI [Llebaria et al. 2008]. Mais dans notre travail de thèse, le MMS a été choisi pour sa rapidité et sa simplicité d'utilisation.

Des examens complémentaires peuvent être éventuellement demandés en fonction de l'examen clinique et de l'hétéro-anamnèse afin d'exclure d'autres causes ou diagnostics ressemblant à la démence parkinsonienne sans l'être : biologie (dosage de la vitamine B12, TSH, ...), scanner cérébral ou IRM cérébrale (afin d'exclure des lésions vasculaires, l'hydrocéphalie à pression normale (HPN) de l'adulte,...).

- Diagnostic différentiel de la démence parkinsonienne (DP)

Quoiqu'établi suivant un continuum physiopathologique, le diagnostic différentiel principal de la DP est la DCL. Les critères diagnostiques révèlent deux pathologies discriminables. L'un des critères les plus souvent utilisés pour les différencier est la chronologie de l'apparition des troubles cognitifs par rapport aux symptômes moteurs : dans la DP, le diagnostic de maladie de Parkinson précède celui de la démence de plus d'une année.

- Des étiologies iatrogènes devraient être exclues : médicaments aux propriétés anticholinergiques, traitement par agonistes dopaminergiques, des benzodiazépines et autres psychotropes.

- Toutes les autres causes de confusion du sujet âgé devraient être également exclues : infection, déshydratation, fécalome, globe vésical, désordre endocrinien, ...

Par ailleurs, en général, le diagnostic de démence n'est pas posé en cas de dépression. Cependant, ce symptôme est inhérent à la DP. Il est donc recommandé de tenir compte d'une éventuelle altération des tests neuropsychologiques et, au besoin, de débiter une thérapie antidépressive avant de diagnostiquer la démence.

II-2-5 – Critères diagnostiques de la démence à corps de Lewy (DCL)

Le diagnostic de DCL est évoqué en présence des troubles cognitifs associés à des hallucinations surtout visuelles, un syndrome parkinsonien et des fluctuations cognitives, une dysautonomie, des troubles du sommeil et une sensibilité aux neuroleptiques. Les premiers critères diagnostiques révisés de la DCL [Annexe 6 : Tableau I-6] ont permis d'établir le diagnostic [McKeith et al. 2005].

II-2-6 – Caractéristiques thérapeutiques anti-parkinsoniennes et socio-professionnelles des sujets inclus

Les traitements antiparkinsoniens des patients inclus ont été regroupés en 4 principaux groupes : les agonistes dopaminergiques, la L-dopa (dopothérapie), les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT) (Entacapone ou Tolcapone; ils freinent le métabolisme de la lévodopa et prolongent son action), l'électrostimulation cérébrale profonde qui est une chirurgie fonctionnelle correspondant au groupe 'Stimulation' dans notre travail.

Ayant constaté dans notre population une prévalence plus marquée d'agriculteurs, d'ouvriers et artisans, deux catégories socio-professionnelles ont été identifiées : (i) les artisans retraités ou actifs et (ii) les agriculteurs ou ouvriers (retraités ou actifs).

II-3- COMITÉ D'ETHIQUE

Le protocole d'étude de l'ensemble du travail de recherche a été soumis au *comité d'éthique de la Délégation à la Recherche Clinique et aux Innovations* ou *Institutional Review Board* (IRB) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Reims. L'IRB a donné son accord et n'a relevé aucune objection à sa réalisation.

II-3-1 – Information et consentement éclairé du patient

Les sujets ont été informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs et des contraintes des études, des risques éventuels encourus lors de réalisation de ces tests; risques exceptionnels en raison des très faibles dilutions utilisées dans ce travail.

Cependant des cas d'irritations conjonctivales et des muqueuses pharyngées ou nasales, des céphalées, des vertiges et des sensations de malaises sont les effets secondaires éventuellement rapportés en aigu lors de l'utilisation du Butanol ou de la Pyridine. Ils ont également été informés de leur droit de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment, quelle qu'en soit la raison et sans avoir à la motiver. Un consentement libre et éclairé a été obtenu de 'vive voix' de chaque patient ou témoin.

Des numéros d'anonymat ont été générés lors de la collecte des données (basés sur le nom, le prénom, la date de naissance et l'adresse) afin d'assurer la confidentialité des informations.

II-3-2 – Respect des lois bioéthique, information et liberté

Les sujets ou leurs représentants légaux ont accepté de participer librement et volontairement à l'étude après avoir reçu une information concernant le projet de l'étude et son déroulement. Ils ont donné l'autorisation pour que les données recueillies à l'occasion de cette étude fassent l'objet d'un traitement informatisé rendu anonyme. Ils autorisaient également les personnes qui avaient collaboré à l'étude à consulter les données de patients inclus. Les données concernant les sujets inclus resteront strictement confidentielles. Ces données ne justifiaient pas l'accord de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Les investigateurs étaient soumis au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal). Les données ne devaient en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes incluses dans l'étude, ni leurs adresses.

L'avis favorable de l'*Institutional Review Board* (IRB) ou *Comité d'examen et d'éthique institutionnel* du CHU de Reims à la réalisation de ce travail, à l'unanimité de ces membres a été donné le 14 février 2012.

II-4 – ÉVALUATION DES CAPACITÉS OLFACTIVES ET TRIGÉMINALES

Les tests de détection olfactive explorent les seuils de perception des odorants qui est la concentration minimale nécessaire au déclenchement d'une réponse de détection ou d'identification. Plusieurs techniques évaluent cette composante de la fonction olfactive dont la plus recommandée méthodologiquement consiste à présenter un odorant à une concentration très

faible et à l'augmenter jusqu'à ce que celui-ci puisse être identifié plusieurs fois de suite (le critère de 6 (2 x 3) bonnes réponses de suite était utilisé dans notre étude).

Nous utiliserons dans notre travail, pour évaluer les sensibilités trigéminales et olfactives, le test de détection des seuils des odorants utilisant trois substances odorantes ayant la particularité de stimuler différemment ces deux systèmes chimio-sensoriels : l'alcool phényléthylique (PEA), le n-Butanol et la Pyridine. PEA, n-butanol [Croy *et al.* 2009] et pyridine ont été largement utilisés comme stimuli dans les tests de détection des seuils des odorants.

II-4-1 – L'alcool phényléthylique (PEA) :

L'alcool phényléthylique ou PEA a une odeur florale agréable. Il active préférentiellement le nerf olfactif et ne stimule pas la sensation trigéminal intra-nasale à concentrations faibles ou modérées [Doty *et al.* 1978, Chu et Downes. 2000, Ross *et al.* 2008].

II-4-2 – Le n-Butanol :

Le n-butanol présente une note olfactive neutre sur le plan hédonique. Ce n'est pas une odeur familière (odeur de feutre à écrire, chimique) qui présente une faible rémanence [Brand. 2006]. Il active conjointement les nerfs olfactif (CNI) et trijumeau (CNV) [Brand. 2006]. Le n-butanol, comme la majorité des solvants organiques, est extrêmement irritant pour les yeux; les contacts répétés avec la peau peuvent également provoquer une irritation. Par contre l'irritation des voies respiratoires se produit uniquement à des concentrations très élevées (> 2400 ppm) [Bunc *et al.* 2006].

II-4-3 – La Pyridine

La pyridine a souvent été utilisée pour les tests de détection de seuil olfactif et présente des caractéristiques similaires à celles du THT, une substance qui odorise le gaz de ville [Alfonso Collado et Vallés Varela. 2008]. Elle est facilement détectable par son odeur et peu susceptible d'être consommée en raison de son goût très amer. A forte dose, elle est toxique : par contact ou par projection, elle peut provoquer une irritation de la peau et des muqueuses, voire des brûlures.

Elle a été à l'origine de quelques cas de sensibilisation cutanée ou de manifestations respiratoires de type asthme ou laryngite. Au niveau oculaire, la pyridine induit des lésions sévères avec opacification cornéenne et cicatrisation de la conjonctive [INRS. 2001]. Toutefois, les faibles concentrations mises en œuvre dans notre travail, et leur mode de présentation évitaient tous ces inconvénients.

II-5 – PROCÉDURES DE RÉALISATION DES TESTS DE DÉTECTION OLFACTIVE

Une série de dilutions de facteur 2 de chaque odorant a été effectuée avec de l'eau distillée (solvant) pour obtenir des seuils de détections olfactifs. Chaque tube (7,5 cm de hauteur et 1 cm de diamètre à l'ouverture) contient 5 ml du mélange stimulus /eau distillée. Les dilutions ont été préparées dans une série géométrique à partir de solutions de n-butanol pur, de PEA pur et de Pyridine pure [Foguem et Brand. 2014].

Des dilutions pour le PEA s'échelonnant de la dilution 2 (la plus concentrée à 50 % v/v après la solution de PEA pur) à la dilution 23 (la moins concentrée à $2,384 \times 10^{-5}$ % v/v), pour le n-Butanol s'échelonnant de la dilution 2 (la plus concentrée à 50 % v/v après la solution de n-Butanol pur) à la dilution 20 (la moins concentrée à $1,907 \times 10^{-4}$ % v/v) et pour la Pyridine s'échelonnant de la dilution 2 (la plus concentrée à 50 % v/v) à la dilution 26 (la moins concentrée à $2,980 \times 10^{-6}$ % v/v) ont été effectuées. Pour les trois odorants des dilutions de facteur 2 ont été réalisées jusqu'à obtention d'une dilution pour laquelle l'odorant était indétectable par tous les sujets incluant les sujets témoins (sains). De ce fait, le nombre de dilutions était différent pour chaque odorant.

Ces scores de dilution se comportaient comme des données de survie. Les scores les plus élevés ont été retenus, à partir de la série des dix premiers sujets sains normosmiques [Kern et al. 2015] et basés sur le fait qu'ils n'étaient pas en mesure de discriminer entre la dilution n et la dilution $n + 1$. La procédure de passation (par la méthode de choix forcé, ascendante) a consisté à présenter à chaque participant 2 tubes dans un portoir afin d'éviter toute interférence olfactive ou thermique avec la main de l'expérimentateur; le 'blanc' (5 ml d'eau distillée) et un autre tube contenant 5 ml d'une dilution de l'odeur cible. Les tubes étaient présentés aux sujets pendant une période de 3 secondes environ, à une distance de 1 cm des narines. Le sujet signalait ensuite lequel des deux tubes (qui lui étaient présentés dans un ordre aléatoire) contenait l'odorant. Pour

cela, chaque tube était senti, de façon bilatérale, aucun aller et retour n'étant toléré. Si aucune sensation ou aucune différence entre les deux tubes n'était perçue, le participant devait tout de même choisir l'un ou l'autre des tubes, puisque la détection inconsciente des odorants (odeurs) a été démontrée, même si les mécanismes sous-jacents sont encore peu élucidés [Jacquot et al. 2004]. Chaque concentration était testée 3 fois par sujet. Un mauvais choix conduisait à la présentation d'une concentration plus accrue lors du prochain essai.

De façon à éviter la saturation des récepteurs olfactifs, pour chaque odorant, les essais étaient débutés à la plus faible concentration. Les concentrations des odorants ont été augmentées progressivement. Par ailleurs, pour que les résultats puissent être considérés comme homogènes et qu'il n'y ait pas de phénomène d'adaptation, un intervalle de 90 secondes environ était observé entre 2 essais comme démontré dans des précédentes études [Olichney et al. 2005, Berglund et al. 1978]. Pour chaque palier, l'ordre des tubes dans le portoir était randomisé et pour chaque niveau de concentration 3 essais étaient réalisés. La manipulation des tubes était visible uniquement par l'examineur. Les sujets et témoins ne voyaient pas le contenu des tubes pour éviter qu'ils puissent, le cas échéant, reconnaître les tubes. En effet, les tubes contenant les odorants dilués pourraient à des concentrations élevées ne pas être aussi clairs que le tube témoin ou 'blanc' (5 ml d'eau distillée).

La durée de passation des tests olfactifs par la méthode classique (méthode de choix forcé) dans notre étude durait entre 20 et 40 minutes environ. Le seuil de détection est obtenu si trois réponses justes sont données consécutivement pour deux (2) dilutions successives : la valeur du seuil utilisée dans les résultats est celle correspondant à la plus faible des 2 concentrations (tableau II-4).

Tableau II-4 : Exemple de notation lors d'un test à choix forcé.

		<u>Dilution</u>	<u>Test 1</u>	<u>Test 2</u>	<u>Test 3</u>
		n + 2	O	X	X
		n + 1	X	O	X
<u>SEUIL</u>	→ → →	n	O	O	O
		n - 1	O	O	O

O : Réponse juste ; X : Réponse fausse.

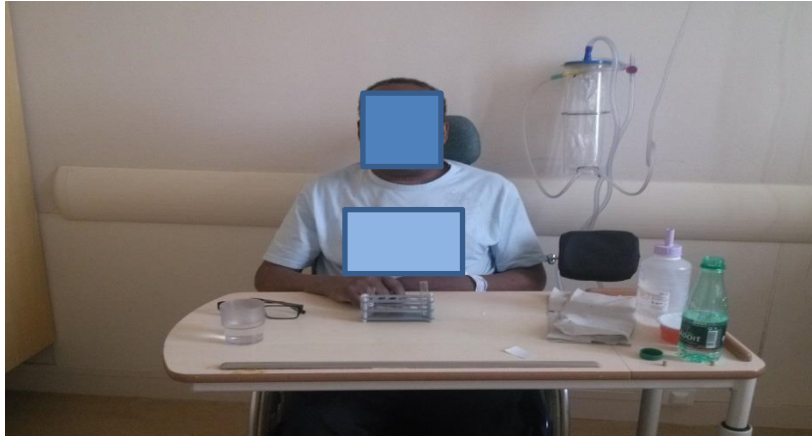


Figure II : Photo d'un patient parkinsonien s'apprêtant à passer des tests de détection des odorants.

II-6 – RECUEIL DES DONNÉES

Les différents éléments du recueil de données sont :

Le numéro attribué aux patients ou témoins (appariés à un sujet donné sur des critères épidémiologiques) dans le tableau de recueil des données.

Des numéros d'inclusion généraux ont été attribués à chaque patient ainsi que des numéros d'inclusion dans chacune des trois études comparatives :

- pour les seuils de détection des odorants entre patients ayant une MPI versus sujets témoins (étude #1) et entre patients ayant une MPI versus patients ayant une DP (étude #2). Les patients ont été appariés avec des témoins en fonction du sexe et de l'âge ± 5 ans ;

- pour les patients ayant une DCL versus les patients ayant une DP et versus les témoins sains (étude #3), des triplets appariant un patient ayant une DCL, un patient ayant une DP et un sujet témoin appariés) ont été réalisés à cette fin.

Le Mini Mental State (MMS) a servi de critère discriminant d'inclusion pour les sujets ayant participé à nos études comparatives.

Dans l'étude #3, le MMS est une variable explicative. Il a également permis dans cette étude comparative de distinguer des sous-groupes en termes de sévérité des troubles cognitifs.

Les odorants : PEA, n-Butanol et Pyridine [**Annexe 10** : Tableau II-5 de dilutions des odorants] : les concentrations des seuils de détection des odorants varient de : (i) de la dilution 2 (C_2) à la dilution 23 (C_{23}) pour PEA ; (ii) de la dilution 2 (C_2) à la dilution 20 (C_{20}) pour le n-Butanol ; (iii) de la dilution 2 (C_2) à la dilution 26 (C_{26}) pour la Pyridine.

Nous serons appelés à utiliser, parfois et quand le contexte le permettra, le terme '*seuil de détection des odorants*' à remplacement de '*score de seuil de détection des odorants*'.

Traitements antiparkinsoniens : 1 : agonistes dopaminergiques ; 2 : Levodopa ; 3 : Entacapone ; 4 : Neurostimulation (chirurgie fonctionnelle ou électrostimulation cérébrale profonde) chez des patients ayant une MPI.

L'évaluation de la durée d'évolution de la maladie (DEV) : dans la MPI ou DP ou DCL.

L'évaluation de la sévérité de l'atteinte de l'autonomie du patient affecté par la MPI a été faite par l'Echelle de Hoehn et Yahr (1967) qui évalue le stade de la MPI (stade 0 : normal au stade 5 : grabataire) (Tableau II-2) [Hoehn et Yahr. 1967] et par l'UPDRS III (*partie III de l'UPDRS ou UPDRS moteur*). Dans notre travail, seuls les cinq (05) stades de Hoehn et Yahr ont été pris en compte pour déterminer les stades de Hoehn et Yahr (du stade 1 au stade 5) et l'UPDRS III a été reparti en 3 groupes : $UPDRS_{6-12}$, $UPDRS_{13-30}$ et $UPDRS_{31-80}$.

Parmi les catégories socioprofessionnelles tirées de la nomenclature des catégories socioprofessionnelles de l'INSEE datant de 1982, trois professions ont été retenues : les agriculteurs, les ouvriers ou les artisans en retraite ou en activité pour former les groupes socio-professionnels : Agriculteurs et Ouvriers; Artisans (en retraite ou en activité).

II-7– ANALYSE DES DONNÉES

Dans le cadre de cette étude transversale analytique, le nombre de sujets nécessaires n'a pas été préalablement calculé. Tous les sujets respectant les critères d'inclusion ont été intégrés dans l'étude ; cependant, certains dossiers, incomplets, de sujets ou patients n'ont pas été intégrés dans les calculs statistiques.

Les résultats statistiques se répartiront en deux catégories principales : étude descriptive des données, suivie d'une étude analytique comparant les différents groupes.

II-7-1 - Étude descriptive

Dans l'optique de faire un appariement correct des patients et sujets témoins des 235 participants âgés de plus de 65 ans inclus dans le travail de thèse, 178 participants [patients et sujets témoins (contrôles sains)] ont pris part à la comparaison entre patients ayant une MPI versus sujets témoins appariés, 34 ont participé à la comparaison appariée entre les patients ayant une MPI (indemnes de démence) versus patients ayant une DP et 60 ont participé à la comparaison appariée entre les patients ayant une DCL, ceux ayant une DP et des sujets témoins indemnes de pathologies neurodégénératives ; soit 20 sujets par groupe.

II-7-1-1 - Étude #1 - Patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique (MPI) sans démence et témoins :

L'ensemble des 178 participants inclus dans la comparaison des seuils (scores de seuils) de détection des odorants entre patients parkinsoniens (ayant une MPI) et participants témoins sains, avait un âge moyen de $77,30 \pm 8,21$ [âges extrêmes : 65 - 93] ans. Ces 178 sujets étaient répartis en 94 femmes (âge moyen de $77,90 \pm 7,43$ [âges extrêmes : 65 - 93] ans) et 84 hommes (âge moyen de $76,62 \pm 9,02$ [âges extrêmes : 65 - 92] ans). Quarante-neuf patients ayant une MPI (âge moyen : $74,80 \pm 6,76$ [âges extrêmes : 65 - 90] ans) et 89 participants témoins (âge moyen : $79,80 \pm 8,82$ [âges extrêmes : 65 - 93] ans) ont été inclus dans cette comparaison. Les deux groupes étaient similaires en termes de genre, mais différaient de façon significative en fonction de l'âge chronologique ($p < 0,001$). Les groupes de patients et les participants témoins ont néanmoins été considérés comme ayant des âges physiologiques moyens quasi-semblables [Wahlin *et al.* 2006], cependant c'est l'âge chronologique qui a été pris en compte dans les analyses statistiques.

Les patients parkinsoniens avaient une durée d'évolution moyenne de la maladie (DEV) de $12,37 \pm 8,20$ ans variant de 0 à 35 ans avec une durée d'évolution médiane de 10 ans. Les caractéristiques de cet échantillon et ses données épidémiologiques [âge, sexe, durée d'évolution de la maladie] figurent sur le tableau II-6 ci-dessous.

Tableau II-6: Caractéristiques et données épidémiologiques des patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique (MPI) sans démence et témoins

Groupes	Âge (moyenne ± écart-type et valeurs extrêmes ; années)	Sexe		Durée d'évolution de la maladie (moyenne ± écart-type et valeurs extrêmes ; années)
		Hommes	Femmes	
Sujets ayant une MPI	74,80 ± 6,76 [65 - 90]	42 (47,19%)	47 (52,81%)	12,37 ± 8,20 [0 - 35]
Sujets Témoins	79,80 ± 8,82 [65 - 93]	42 (47,19%)	47 (52,81%)	

Dans notre étude, les patients ayant une MPI et âgés entre 65 ans et 70 ans, constituaient le *groupe MPI₀* comprenant 21 patients dont 9 femmes (âge moyen : 66,11 ± 1,10 ans [âges extrêmes : 65 - 68]) et 12 hommes (âge moyen 66,25 ± 0,92 ans [âges extrêmes : 65 - 68]). Le *groupe MPI₁* (MPI vieillie) incluait 45 patients dont 24 femmes (âge moyen : 75,42 ± 4,26 ans [âges extrêmes : 70 - 89]) et 21 hommes (âge moyen : 75,71 ± 5,54 ans [âges extrêmes : 70 - 88]). Le troisième groupe (*groupe MPI₂*) comprenait 23 patients dont 14 femmes (âge moyen 79,36 ± 3,35 ans [âges extrêmes : 73 - 83]) et 9 hommes (âge moyen : 84 ± 3,71 ans [âges extrêmes : 76 - 90]).

Les données concernant le type de maladie de Parkinson (MPI₀, MPI₁, MPI₂), la sévérité de l'atteinte motrice de la maladie (UPDRS moteur) et l'autonomie des patients parkinsoniens inclus (score de Hoehn et Yahr) figurent dans le tableau II-7 ci-dessous :

Tableau II-7: Données concernant le type de maladie de Parkinson (MPI₀, MPI₁, MPI₂), l'atteinte motrice de la maladie (évaluée par l'UPDRS moteur) et l'autonomie des patients parkinsoniens (évaluée par le score de Hoehn et Yahr*)

	Type de MPI			Sévérité globale et autonomie [score de Hoehn et Yahr (HY)]					Sévérité motrice [UPDRS moteur]		
	MPI ₀	MPI ₁	MPI ₂	HY ₁	HY ₂	HY ₃	HY ₄	HY ₅	U ₆₋₁₂	U ₁₃₋₃₀	U ₃₁₋₈₀
Sujets ayant une MPI (89 sujets)	21 (23,60%)	45 (50,56%)	23 (25,84%)	5 (5,68%)	26 (29,55%)	25 (28,41%)	21 (23,86%)	11 (12,50%)	19 (21,35%)	49 (55,06%)	21 (23,59%)

*Le total des patients ayant eu l'évaluation de l'autonomie à l'aide de l'échelle (score) de Hoehn et Yahr est de 88 ; ce score n'a pas été défini chez un patient.

Les données relatives aux principales catégories socio-professionnelles et aux thérapeutiques antiparkinsoniennes administrées aux patients parkinsoniens figurent dans le tableau II-8 ci-dessous:

Tableau II-8 : données relatives aux principales catégories socio-professionnelles et aux thérapeutiques antiparkinsoniennes des sujets

Groupes	Traitements				catégorie socio-professionnelle		
	Agonistes	L-dopa	Entacapone	Stimulateur	Agriculteur ou Ouvrier	Artisan	autre
Sujets ayant une MPI	43 (48,31%)	83 (93,26%)	39 (43,82%)	7 (7,95%)	17 (19,10%)	14 (15,73%)	58 (65,17%)
Sujets Témoins (sains)					30 (33,71%)	11 (12,36%)	48 (53,93%)

II-7-1-2- Étude #2 - Patients ayant une démence parkinsonienne (DP) et témoins parkinsoniens (MPI) sans démence :

Un échantillon de 17 patients ayant une DP débutante à modérée ayant une moyenne d'âge : $77,35 \pm 7,47$ [âges extrêmes : 65 - 90] ans, a été comparé à un échantillon de sujets témoins parkinsoniens (MPI) sans démence appariés en âge et en genre [moyenne d'âge : $76,82 \pm 6,42$ [âges extrêmes : 65 - 96] ans]. La durée d'évolution était de $13,18 \pm 9,32$ [âges extrêmes : 2 - 35] ans chez les patients ayant une MPI sans démence; et de $12,18 \pm 8,90$ [âges extrêmes : 3 - 34] ans chez les patients ayant une DP.

Les caractéristiques de l'échantillon comparant les sujets ayant une DP et ceux ayant une MPI sans démence et leurs données épidémiologiques [âge, sexe, durée d'évolution des maladies et profession] figurent dans le tableau II-9 ci-dessous.

Tableau II-9: caractéristiques de l'échantillon comparant les sujets ayant une démence parkinsonienne (DP) et ceux ayant une maladie de Parkinson idiopathique (MPI) sans démence et leurs données épidémiologiques [âge, sexe, durée d'évolution des maladies et profession].

Groupes	Âge (moyenne ± écart-type et valeurs extrêmes ; années)	Sexe		Durée d'évolution de la maladie (moyenne ± écart-type et valeurs extrêmes ; années)	catégorie socio-professionnelle		
		Hommes	Femmes		Agriculteur ou Ouvrier	Artisan	Autre
Sujets ayant une DP	77,35 ± 7,47 [65 - 90]	7 (41,18%)	10 (58,82%)	12,18 ± 8,90 [3 - 34]	4 (23,53%)	2 (11,76%)	11 (64,71%)
Témoins ayant une MPI sans démence	76,82 ± 6,42 [65 - 96]	7 (41,18%)	10 (58,82%)	13,18 ± 9,32 [2 - 35]	2 (11,76%)	1 (5,88%)	14 (82,36%)

Chez onze patients, la maladie (DP) était apparue avant 70 ans. Deux de ces patients ayant une DP avaient moins de 70 ans et neuf avaient plus de 70 ans. Six patients avaient présenté la maladie après 70 ans. Les patients ayant une MPI sans troubles mnésiques patents étaient respectivement répartis ainsi : un dans le sous-groupe 'MPI₀', dix dans le sous-groupe 'MPI₁' et six dans le sous-groupe 'MPI₂'.

Les caractéristiques de ces deux groupes de patients figurent sur le tableau II-10 ci-dessous :

Tableau II-10: Caractéristiques des patients ayant la démence parkinsonienne (DP) et la maladie de Parkinson (MPI) sans démence

Groupes	Type de MPI			Sévérité globale et autonomie [score de Hoehn et Yahr (HY)]					Sévérité motrice [UPDRS moteur]			Traitements			
	MPI ₀	MPI ₁	MPI ₂	HY ₁	HY ₂	HY ₃	HY ₄	HY ₅	U ₆₋₁₂	U ₁₃₋₃₀	U ₃₁₋₈₀	Agonistes	L-dopa	Entacapone	Stimulateur
DP (17 sujets)	2	9	6	1	5	3	6	2	1	12	4	7	16	7	1
MPI sans démence (17 sujets)	1	10	6	1	4	2	5	5	3	9	5	7	17	8	1

II-7-1-3 - Étude #3 - Patients ayant une démence à corps de Lewy, une démence parkinsonienne et témoins sains :

Vingt patients ayant une DCL débutante à modérée (diagnostiquée d'après les critères de diagnostic révisés de Mac Keith et al. [McKeith et al. 2005]) ont été inclus dans cette troisième

étude. Ils avaient tous plus de 65 ans et avaient un âge moyen de $86,00 \pm 6,32$ [valeurs extrêmes : 69 - 97] ans. Ils étaient répartis en 12 femmes et 8 hommes.

Le MMS a été utilisé pour apprécier le degré d'atteinte mnésique. Les patients ayant une DCL avaient un score MMS moyen de $17,50 \pm 2,70$ [valeurs extrêmes : 15 - 23] sur 30 et la durée moyenne d'évolution de la maladie (DCL) était de $2,09 \pm 2,38$ ans variant de 0 à 11 ans.

Les patients ayant une DCL ont été comparés et appariés sur la base du sexe à des patients ayant une DP débutante à modérée (âge moyen de $77,85 \pm 7,11$ [valeurs extrêmes : 65 - 90] ans et score MMS moyen : $20,00 \pm 2,94$ [valeurs extrêmes : 16 - 27] sur 30) et des témoins sains (âge moyen de $85,65 \pm 6,19$ [valeurs extrêmes : 65 - 93] ans et score MMS moyen : $23,15 \pm 3,38$ [valeurs extrêmes : 15 - 28]). Les 3 groupes de participants inclus dans cette troisième étude comparative différaient de manière significative en fonction de l'âge ($p < 0,05$). Les patients atteints de DP étaient significativement plus jeunes que ceux ayant une DCL et les contrôles, cependant chez les patients atteints de DCL et les participants témoins sains, il n'existait pas de différence significative en fonction de l'âge ($p = 0,984$). Les données concernant les patients ayant une DCL, une DP et les sujets témoins sains inclus dans la comparaison des seuils de détection des odorants ont été résumées dans le tableau II-11 ci-dessous :

Tableau II-11 : Données épidémiologiques et caractéristiques concernant les patients ayant une DCL, une DP et les sujets témoins (indemnes de pathologies neurodégénératives) inclus

Groupes	Âge (années)	Sexe		Durée d'évolution de la maladie (années)	Score MMS moyen
		Hommes	Femmes		
DCL débutante à modérée (20 sujets).	$86,00 \pm 6,32$ [69 - 97]	8 sujets (40 %)	12 sujets (60 %)	$2,09 \pm 2,38$ [0 ; 11]	$17,50 \pm 2,70$ [15 - 23]
DP (20 sujets)	$77,85 \pm 7,11$ [65 - 90]	8 sujets (40 %)	12 sujets (60%)	$11,35 \pm 8,34$ [5 ; 34] (depuis le diagnostic de maladie de Parkinson)	$20,00 \pm 2,94$ [16 - 27]
Témoins sains (20 sujets)	$85,65 \pm 6,19$ [65 - 93]	8 sujets (40 %)	12 sujets (60%)		$23,50 \pm 3,38$ [15 - 28]

II-7-2 - Études statistiques comparatives des données

Les différentes données collectées au cours de ces approches cognitives et olfactives ont été comparées à l'aide de divers tests statistiques en utilisant *Statview* (SAS® Institute Inc.,

version 9.2) et *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*, version 19.0 (International Business Machines Corporation) [IBM Corp. 2010].

Tests de normalité

Des tests de normalité ont été réalisés afin de déterminer si la distribution des données, notamment celles concernant les seuils de détection des odorants correspond à celle d'une loi normale afin de choisir les tests statistiques adéquats. Les effectifs de nos populations d'études étant inférieurs à 2000, nous avons utilisé le test de normalité de Shapiro-Wilk [Chattopadhyay et Chattopadhyay. 2014]. L'hypothèse nulle H_0 du test statistique est : '*La distribution de la variable respecte la Loi normale*'. Si la valeur 'p' du résultat du test statistique de Shapiro-Wilk est inférieure à 0,05, on peut rejeter et estimer que notre distribution ne respecte pas la *Loi normale* et de ce fait utiliser des tests statistiques non-paramétriques.

Tests non-paramétriques

Le test non-paramétrique de Kruskal-Wallis a été utilisé pour faire des comparaisons avec un degré de liberté supérieur ou égal à 2 (comparaison de plus de 2 groupes). Pour tester l'hypothèse selon laquelle la médiane de la variable est la même dans les deux groupes, le test de Wilcoxon-Mann-Whitney a été utilisé. Ces tests d'analyses non paramétriques Kruskal-Wallis avec comparaisons en post-hoc et Wilcoxon-Mann-Whitney ont donc été utilisés pour la comparaison des seuils de détection des odorants entre les différents groupes de participants.

Dans l'optique de rechercher un éventuel effet ordre de présentation des odorants, nous avons classé, dans les études 1 et 3, les participants (patients et témoins) en deux groupes en fonction de l'ordre de présentation des stimuli odorants : les participants ayant perçu en premier l'odorant qui active de manière préférentielle le système olfactif (PEA) et ceux ayant perçu en premier les stimuli (odorants) qui activent partiellement ou massivement le système trigéminal (n-butanol et pyridine, respectivement). Ces effets d'ordre ont été évalués par des analyses multivariées.

Le test de corrélation de Spearman a été utilisé pour étudier une éventuelle corrélation et l'intensité de la liaison qui existaient entre les différents seuils de détection des odorants, et entre ces seuils et certaines variables explicatives propres aux différents groupes (MPI, DP et

DCL). Habituellement, la corrélation est considérée comme parfaite pour la valeur absolue du coefficient de corrélation $|r| = 1$, forte pour des valeurs du coefficient de corrélation 'r' comprises entre $0,7 \leq |r| < 1$, modérée pour des valeurs du coefficient de corrélation 'r' comprises entre $0,5 \leq |r| < 0,7$.

Par ailleurs les trois odorants (PEA, n-Butanol et Pyridine) n'ont pas été comparés entre eux car ils n'ont pas les mêmes propriétés et caractéristiques perceptives ainsi que les seuils de dilutions.

Analyses multivariées

Des analyses multivariées ont été réalisées afin d'étudier les interférences éventuelles de co-variables (âge, sexe, score MMS et ordre de présentation des stimuli) sur les seuils de détection des odorants selon le groupe. Cet ajustement permet d'avoir une explication plus précise de la différence, si elle existe, entre les seuils moyens des odorants.

Sensibilité et spécificité des courbes ROC

Pour chaque odorant, la sensibilité et la spécificité de cet odorant à discriminer entre les différents groupes a été évaluée. Sur la base de ces valeurs, des courbes ROC (receiver operating characteristic) ont été établies. L'aire sous la courbe ROC a été calculée à l'aide de la méthode des trapèzes (grâce au logiciel SPSS).

Les points de césure ('cut-off') des scores optimaux de seuils de détection des odorants ont été établis grâce à l'indice de Youden (indice Youden = Sensibilité + Spécificité - 1). Cette méthode est basée sur la distance verticale maximale entre un point de la courbe ROC et le point de même ordonnée sur la ligne diagonale. En fait, l'indice de Youden maximise la différence entre la sensibilité et $1 - \text{spécificité}$ (taux de faux positifs); fournissant ainsi le point 'cut-off' optimal.

Analyse factorielle

Dans l'optique de résumer les données des seuils de détection olfactive en informations aussi succinctes et pertinentes que possible, nous avons utilisé l'analyse factorielle, une approche statistique multivariée qui s'efforce de réaliser une simplification ordonnée d'un certain nombre de mesures interdépendantes [Yang et Pearce. 2013]. Plus précisément, nous avons réalisé une

analyse en composantes principales (ACP) sur l'ensemble des données. Cette méthode repose sur l'hypothèse selon laquelle l'information fournie par un certain nombre de variables corrélées peut être résumée au moyen de la construction d'un nombre plus faible de nouvelles variables indépendantes, capturant l'essentiel de cette information.

Les seuils de détection des trois odorants, pourraient avoir des co-linéarités ou interdépendances d'autant plus que ces odorants sont médiés à des proportions diverses par les voies sensorielles olfactives ou trigéminales. Dans notre troisième étude, des analyses discriminantes basées sur les données des seuils de détection olfactive ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS pour prédire et classer les participants dans l'un des trois groupes : patients atteints de DCL, patients ayant une DP, témoins sains.

Pour toutes les analyses, la probabilité significativité a été fixée à la valeur conventionnelle de 0,05.

Chapitre III : RÉSULTATS

Ce chapitre 'Résultats' se structure en 3 parties principales :

- 1^{ère} Partie (étude #1) comparant les patients ayant une MPI sans démence et témoins sains en fonction des tests de détection des seuils des odorants (PEA, n-butanol et pyridine).
- La deuxième partie (étude #2) compare les patients ayant une démence MPI et des témoins Parkinsoniens sans démence en fonction des tests de détection de seuils des trois odorants.
- La troisième partie (étude #3) compare les patients ayant une DCL, patients ayant une DP (modérée) et témoins sains en fonction des tests de détection de seuils des trois odorants.

Pour chaque étude, la présentation des résultats comprendra globalement deux parties :

- une partie descriptive dans laquelle les caractéristiques statistiques des populations des différents groupes seront présentées ;
- une seconde partie dans laquelle les principaux résultats des analyses statistiques seront présentés.

III-1 – COMPARAISON DES MOYENNES DE SEUILS DE DÉTECTION DES ODORANTS (PEA, n-Butanol et Pyridine) ENTRE LES PATIENTS AYANT UNE MPI SANS DÉMENCE ET LES TÉMOINS SAINS.

III-1-1 – Étude descriptive

Quatre-vingt-neuf patients ayant une MPI [moyenne d'âge : $74,80 \pm 6,76$ [valeurs extrêmes : 65 - 90] *ans*] et des sujets témoins sains appariés en genre [moyenne d'âge : $79,80 \pm 8,82$ [valeurs extrêmes : 65 - 93] *ans*] ont participé aux tests olfactifs comparant les seuils (scores de seuils) de détection des trois odorants : PEA, n-butanol et pyridine. Les patients parkinsoniens inclus dans notre travail représentaient tous les stades évolutifs de la maladie, évalués par

l'échelle de Hoehn et Yahr. Cette échelle mesure l'autonomie et le stade de sévérité de la maladie de Parkinson. La section III de l'échelle d'évaluation unifiée pour la maladie de Parkinson (UPDRS) ou UPDRS moteur (score maximum égal à 108), adaptée à l'évaluation analytique de la motricité (progression et sévérité de l'atteinte motrice) dans la maladie de Parkinson a également permis de classer nos patients en trois groupes :

- (i) UPDRS₆₋₁₂ comprenant 19 patients dont l'UPDRS moteur était compris entre 6 et 12 ;
- (ii) UPDRS₁₃₋₃₀ comprenant 49 patients ayant un UPDRS moteur compris entre 13 et 30;
- (iii) UPDRS₃₁₋₈₀ contenant 21 patients ayant un UPDRS moteur compris entre 31 et 80 dont celui ayant l'UPDRS moteur médian.

Les autres caractéristiques démographiques et cliniques principales des patients parkinsoniens ainsi que celles des témoins sains (appariés en fonction du sexe) sont présentées dans le Tableau III-1-1 ci-dessous.

Tableau III-1-1: Données démographiques et cliniques principales des patients atteints de MPI et témoins sains appariés.

	Patients parkinsoniens âgés de plus de 65 ans	Témoins sains	Ensemble de la population
Nombre	89	89	178
Âge (années)	74,80 ± 6,76 [65 - 90]	79,80 ± 8,82 [65 - 93]	77,30 ± 8,21 [65 - 93]
Sexe (femmes/hommes), n	47/42	47/42	94/84
Durée d'évolution (DEV en années)	12,37 ± 8,20 [0 - 35]		
Scores de seuils de détection des odorants			
PEA	13,73 ± 7,69 [0 - 23]	21,84 ± 2,07 [9 - 23]	17,74 ± 7,09 [0 - 23]
n-butanol	12,63 ± 7,25 [0 - 20]	19,34 ± 1,71 [8 - 20]	15,91 ± 6,29 [0 - 20]
Pyridine	17,22 ± 9,40 [0 - 26]*	24,88 ± 1,67 [19 - 26]**	21,56 ± 7,37 [0 - 26]***
Type			
MPI ₀ (effectif)	21		
MPI ₁ (effectif)	45		
MPI ₂ (effectif)	23		
Stade de Hoehn et Yahr			
Hoehn et Yahr ₁ (effectif)	5		
Hoehn et Yahr ₂ (effectif)	26		
Hoehn et Yahr ₃ (effectif)	25		
Hoehn et Yahr ₄ (effectif)	21		
Hoehn et Yahr ₅ (effectif)	11		
Traitements			
agonistes dopaminergiques (effectif)	45		
Ldopa (effectif)	85		
Entacapone (ou inhibiteurs de la COMT) (effectif)	45		
Stimulation (neurostimulation intracrânienne) (effectif)	7		

- Les données (scores de seuils de de détection des odorants) sont présentées sous forme de moyenne ± écarts-type et valeurs extrêmes.

- *Effectif des patients parkinsoniens ayant flairé la pyridine : 54 patients ; **effectif des témoins sains ayant flairé la pyridine : 76 sujets ; ***effectif des sujets au total ayant flairé la pyridine : 130 sujets

III-1-2– Analyses statistiques

Tests de Normalité

Les valeurs de $p_{\text{Shapiro-Wilk}}$, résultats de ce test de normalité sont inférieures à 0,001 permettant de rejeter l'hypothèse nulle H_0 ; ce qui nous a conduit à utiliser les tests statistiques non paramétriques.

Corrélations matricielles (corrélation de Spearman) entre odorants lors de la comparaison des seuils de détection olfactifs

Les coefficients de corrélation (de Spearman) entre les seuils des détections des trois odorants (PEA, n-butanol et pyridine) utilisés, sont représentés sur le Tableau III-1-2 et la Figure III-1-1. Elles mettent en évidence une très bonne corrélation (statistiquement significative) entre les trois odorants.

Tableau III-1-2 : Représentation des corrélations matricielles (corrélation de Spearman) entre odorants lors de la comparaison des seuils de détection olfactive chez les patients ayant une MPI sans démence et les sujets témoins sains appariés.

Corrélations entre odorants	PEA et n-butanol	PEA et pyridine	n-butanol et pyridine
Coefficient de corrélation : ' r_s '	0,78	0,78	0,81
valeur de p	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$

L'âge et le seuil de détection des odorants n'étaient pas corrélés au sein du groupe MPI ((âge-PEA ($p = 0,408$; $r = 0,089$); âge-n-Butanol ($p = 0,222$; $r = 0,131$); et âge-pyridine ($p = 0,463$; $r = 0,980$)). En revanche, dans le groupe des participants témoins, on a trouvé une faible corrélation positive statistiquement significative entre les seuils de détection (score de seuil) 'âge-pyridine' ($p = 0,006$; $r = 0,314$) et des faibles corrélations négatives significatives ont été trouvées entre les seuils de détection 'âge-PEA' ($p = 0,017$; $r = - 0,252$) et âge - n-Butanol ($p = 0,021$; $r = - 0,245$).

Comparaison des moyennes de seuils de détection des odorants :

- Comparaison entre patients ayant une MPI et témoins sains

Les résultats de ces tests sont présentés dans le ‘**Tableau III-1-3**’ ci-dessous. Il existe une différence significative les seuils de détection des odorants, entre les patients ayant une MPI et témoins sains.

Tableau III-1-3 : Comparaison des seuils de détection des odorants [PEA, n-butanol et pyridine] entre patients ayant une MPI et sujets témoins sains appariés : test non-paramétrique de Wilcoxon.

Comparaison seuils de détection des odorants entre MPI et témoins sains	Effectifs populations comparés : n1 (groupe 1)/ n0 (groupe 0)	Valeur médiane des scores de seuils de détection des odorants	Valeurs estimées quartiles des scores de seuils de détection des odorants (Q1 à 25% / Q3 à 75%)	Valeur de ‘p’
- PEA	89/89	21	15/23	< 0,001
- n-Butanol	89/89	19	14/20	< 0,001
- Pyridine	54/76	25	22/26	0,004

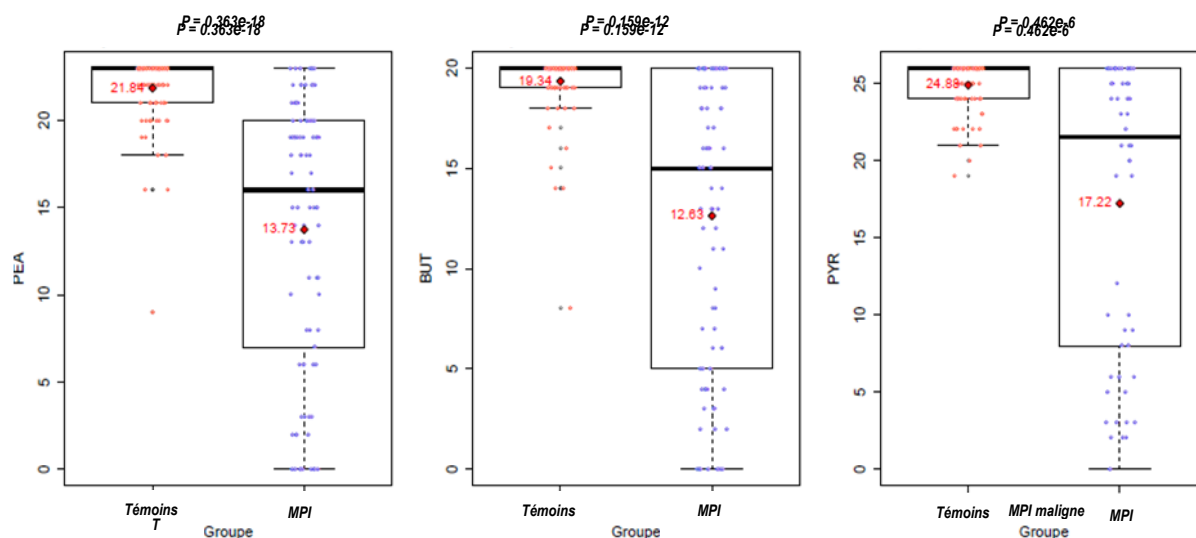


Figure III-1-1 : - *Comparaison des scores de seuils de détection des odorants (PEA, n-Butanol et Pyridine) entre patients ayant une MPI (89 sujets) [couleur bleue] et Sujets témoins sains (89 sujets) [couleur rouge] (Hommes et Femmes): boîtes à moustaches; moyenne (losange et chiffre en rouge), médiane (trait renforcé noir)*

Légendes : p (du test de Wilcoxon) : résultat du test de Wilcoxon ; valeur de significativité $p < 0,05$
 PEA : Alcool Phényl Éthylique ; BUT : n-Butanol ; PYR: Pyridine .

- Comparaison entre sous-groupes de MPI : MPI₀, MPI₁, MPI₂

Les seuils de détection des odorants ont été comparés entre les sous-groupes de MPI du sujet âgé définis au début de cette étude : (i) MPI₀ (patients âgés entre 65 ans et 70 ans), (ii) MPI₁ (MPI vieillie, dont les premiers signes cliniques sont apparus avant l'âge de 70 ans, chez des patients de plus de 70 ans) et (iii) MPI₂ (MPI à début tardif, survenant après 70 ans). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative ($p = 0,664$, $p = 0,271$, $p = 0,486$ pour le PEA, le n-butanol et la pyridine, respectivement).

- Comparaison entre genres

Aucune différence de seuil statistiquement significative n'a été observée entre les hommes et les femmes, aussi bien dans le groupe MPI ($p = 0,131$, $p = 0,119$, $p = 0,310$ pour le PEA, le n-butanol et la pyridine), que dans le groupe témoins ($p = 0,156$, $p = 0,316$ et $p = 0,751$ pour PEA, n-butanol et pyridine, respectivement).

- Comparaison entre principales catégories socio-professionnelles

Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les sujets ayant exercé un métier d'artisan et les autres ($p = 0,365$, $p = 0,632$, $p = 0,533$ respectivement pour PEA, n-butanol et pyridine), puis entre les sujets ayant exercé les métiers d'agriculteurs ou ouvriers et ceux n'ayant pas exercé ces professions ($p = 0,588$, $p = 0,459$, $p = 0,116$ respectivement pour PEA, n-butanol et pyridine).

- Comparaison des sous-groupes déduits de l'échelle de Hoehn et Yahr

La comparaison des seuils de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) entre les sous-groupes de patients parkinsoniens classés en fonction de leur degré d'autonomie évalué par l'échelle de Hoehn et Yahr tend à mettre en exergue le groupe de patients ayant une autonomie correspondant au stade 2 de l'échelle de Hoehn et Yahr (Hoehn et Yahr₂). En effet, les comparaisons des seuils de détection des odorants (PEA, pyridine et butanol) par le test de Kruskal-Wallis dans les cinq sous-groupes de patients en fonction de l'échelle de Hoehn et Yahr

(définis dans l'étude) retrouvent des valeurs statistiques p à 0,065 pour le PEA, 0,084 pour le n-butanol et 0,087 pour la pyridine. Le test de *Wilcoxon* révèle que seuls les patients ayant un stade d'autonomie Hoehn et Yahr₂ ont des résultats statistiquement différents de ceux n'ayant pas ce stade d'autonomie (stades 1, 3, 4 et 5 de Hoehn et Yahr) ($p = 0,017$, $p = 0,021$, $p = 0,016$ respectivement pour PEA, n-butanol et pyridine).

Par ailleurs, les trois principales étapes classiquement décrites dans le cours évolutif de la maladie de Parkinson ont été reclassées en deux. La première constitue la « lune de miel » et peut durer plusieurs années (2 à 6 ans). Pendant cette période, le patient reste peu gêné et peut mener une vie pratiquement normale ; il a une autonomie plus ou moins préservée. Cette période correspond aux stades 1 et 2 de l'échelle de Hoehn et Yahr : c'est la 'MPI bénigne'. Par la suite, aux stades 3, 4 et 5 de l'échelle de Hoehn et Yahr, le patient développe des symptômes handicapants plus fortement son autonomie (regroupant les phases de (i) complications motrices avec fluctuations thérapeutiques et (ii) plus handicapante avec signes axiaux et perte d'efficacité de la L-Dopa), on parle alors de 'MPI maligne'. Ici, nous observons une diminution significative des seuils de détection des odorants entre patients parkinsoniens au stade de 'MPI maligne' comparée à ceux ayant une de 'MPI bénigne' ou « lune de miel » (Figure III-1-2).

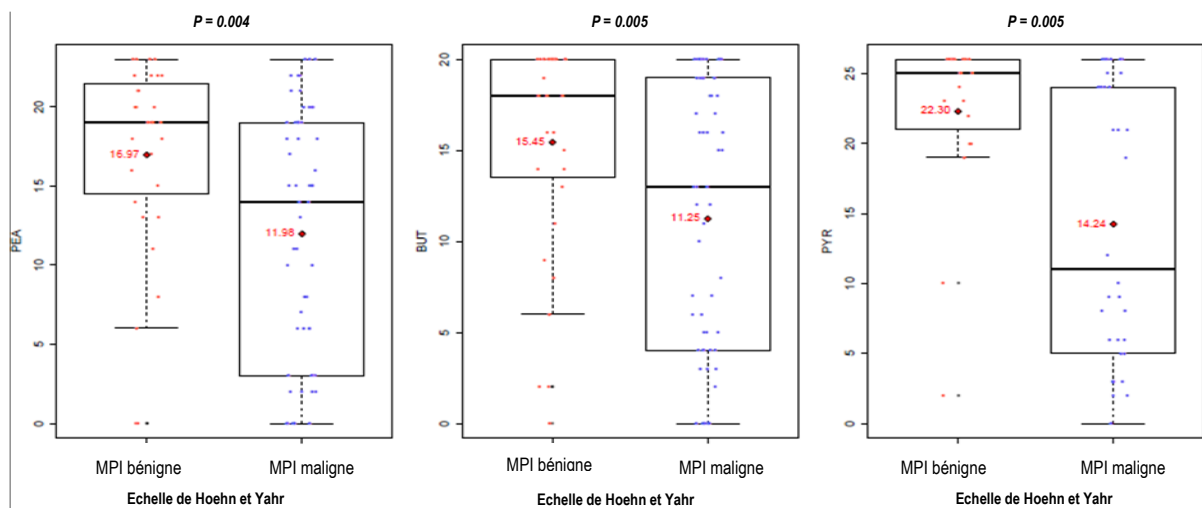


Figure III-1-2 : - Comparaison des seuils de détection médians des odorants entre patients parkinsoniens appartenant aux stades 1 et 2 de l'échelle de Hoehn et Yahr ou période de « lune de miel ou MPI bénigne » (couleur rouge) et ceux appartenant aux stades 3, 4 et 5 « MPI maligne » (couleur bleu) ; test de *Mann-Whitney-Wilcoxon*: boîtes à moustaches; moyenne (losange et chiffre en rouge), médiane (trait renforcé noir)

Légendes : p (du test de *Wilcoxon*) ; valeur de significativité $p < 0,05$
 PEA : Alcool Phényl Éthylique ; BUT : n-Butanol ; PYR: Pyridine.

Les comparaisons des médianes des seuils de détection des odorants entre sous-groupes de patients parkinsoniens en fonction des thérapeutiques antiparkinsoniennes qu'ils avaient [agonistes dopaminergiques, Ldopa, Entacapone et Stimulation (neurostimulation intracrânienne)] ont été réalisées.

Nous avons observé une différence des seuils de détection au n-butanol statistiquement significative entre les patients dont le traitement contient l'Entacapone (ou autres médicaments de la famille des inhibiteurs de la COMT) et ceux non traités par l'Entacapone (ou autres médicaments de la famille des inhibiteurs de la COMT) ($p = 0,026$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour les deux autres odorants testés ($p = 0,081$, $p = 0,513$ respectivement pour le PEA et la pyridine).

Les comparaisons des seuils de détection des odorants entre des patients traités par les agonistes dopaminergiques, la L-dopa ou la neurostimulation intracrânienne (thérapeutique considérée individuellement) et ceux non traités par la classe thérapeutique comparée, ne mettent pas en évidence de différences statistiquement significatives.

Analyses multivariées

Les analyses multivariées ont également confirmé une différence significative des capacités de détection du seuil du PEA entre les patients atteints de MPI (niveau de dilution ou score des seuils) de détection PEA = $13,73 \pm 7,69$ [âges extrêmes : 0 - 23]) et les participants témoins (score de seuils de détection PEA = $21,84 \pm 2,07$ [âges extrêmes : 9 - 23]) ($F = 88,711$; $p < 0,001$). Cette analyse multivariée a révélé une réduction statistiquement significative des performances de détection du PEA chez les participants pour lesquels les stimuli à composante trigéminal (n-butanol ou pyridine) avaient été présentés avant PEA ($n = 102$, score de seuils de détection du PEA = $16,99 \pm 7,30$ [âges extrêmes : 0 - 23]), en comparaison à ceux pour lesquels le PEA était présenté en premier ($n = 76$; score de seuils de détection du PEA = $18,86 \pm 6,40$

[âges extrêmes : 0 - 23]) ($F = 4,919$; $p = 0,028$). Cependant l'analyse de l'interaction 'l'ordre de présentation du PEA' x 'groupe' n'a pas été statistiquement significative ($F = 2,445$; $p = 0,120$).

Cette analyse multivariée indiquait également que l'âge n'avait aucun impact sur les valeurs des seuils de détection des odeurs lors de la comparaison entre les patients atteints de MPI et participants témoins ($p = 0,791$; $0,822$ et $0,207$ pour PEA, n-butanol et pyridine, respectivement).

Evaluation de la capacité de discrimination des seuils de détection des odorants : courbe ROC et points de rupture (cut off points).

En construisant les courbes ROC et en calculant l'aire sous la courbe ROC, il s'est avéré que dans notre travail les seuils de détection du PEA et du n-butanol avaient de meilleures performances de discrimination ; avec une sensibilité et spécificité respectives de 72% et 92% pour le PEA (aire sous la courbe = 0,881) ; et 66% et 89% pour le n-butanol (aire sous la courbe = 0,800). La performance de discrimination des seuils de détection de la pyridine était moindre (sensibilité = 44%, spécificité = 96%, aire sous la courbe = 0,693) (Figure III-1-3).

Les valeurs de seuil associées à une capacité de discrimination optimale entre les patients MPI et les sujets témoins (points de « cut-off ») ont été calculées par l'index de Youden (Figure III-1-3). Ces valeurs sont respectivement de 20 pour le PEA, 19 pour le n-butanol et 22 pour la pyridine.

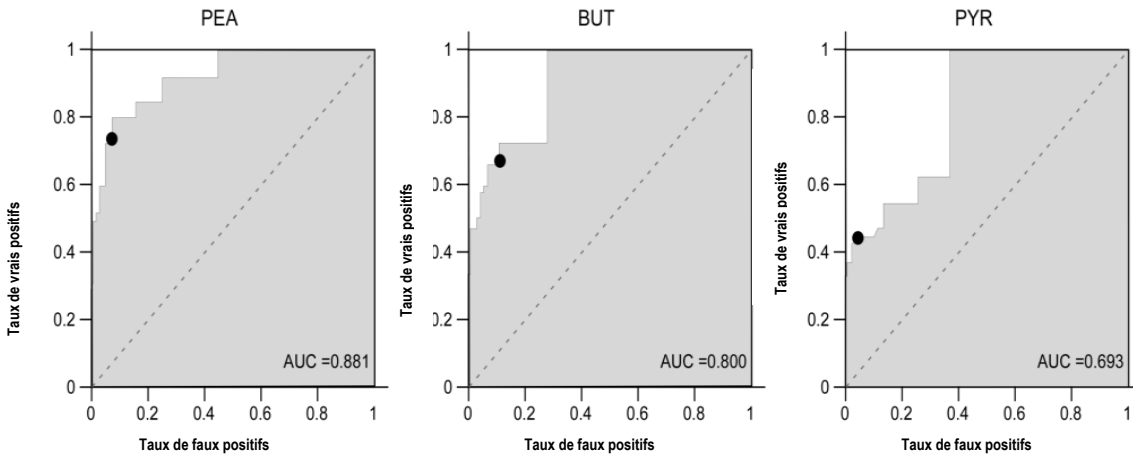


Figure III-1-3 : Courbe ROC :

Ces courbes permettent de comparer les capacités de discrimination des seuils aux différents odorants à discriminer entre des patients atteints de MPI et des sujets contrôles sains. Pour chaque odorant [PEA, n-butanol (BUT), pyridine (PYR)], l'aire sous la courbe (AUC) est indiquée. La valeur de cut-off optimale, calculée par l'index de Youden est indiquée par un *point noir*. Les valeurs *cut-off* optimales étaient (0,08; 0,72), (0,11; 0,66) et (0,04; 0,44) pour PEA, n-Butanol et Pyridine respectivement. Les scores de seuils de détection optimaux associés étaient de 20, 19 et 22 pour PEA, n-butanol et pyridine, respectivement.

- Analyse factorielle

La réalisation d'une analyse factorielle sur les données de seuils de détection des trois odorants a été effectuée. Les résultats de cette analyse exploratoire (ACP) ont réduit les données des seuils de détection des trois odorants en une combinaison linéaire de PEA, de n-butanol et de pyridine. Par conséquent, cette combinaison linéaire pourrait presque reprendre l'information sensorielle globale médiée par les systèmes chimiosensoriels nasaux (trigéminal et olfactif). En effet, le composant principal (premier) de cette analyse factorielle réalisée sur les seuils (scores des seuils) de détection des odorants englobait 84,631% (pourcentage cumulatif) des informations sensorielles nasales globales (trigéminal et olfactive) (**Tableau III-1-4**). Les coefficients de score des facteurs de ce composant principal déduit de l'analyse factorielle des seuils (scores seuils) de détection des odorants étaient respectivement de 0,360 pour le PEA, 0,366 pour le n-butanol, 0,361 pour la pyridine. L'expression résumant les 3 stimuli olfactifs (score unifié) était de $0,360 \times \text{dilution du PEA} + 0,366 \times \text{dilution du n-butanol} + 0,361 \times \text{dilution de la pyridine}$. Le point cutoff de ces nouvelles variables était de 22,1 avec une sensibilité principale à 66% et une spécificité principale à 100%.

Tableau III-1-4 : Variance totale expliquée résultant de l'analyse factorielle des données des scores de seuils de détection des odorants

Composante	Valeurs propres initiales		
	Total	% de la variance	% cumulés
1	2,539	84,631	84,631
2	0,254	8,453	93,084
3	0,207	6,916	100,000

Méthode d'extraction : Analyse en composantes principales.

SYNTHESE 1 :

- Les tests de détection des seuils (scores de seuils) des odorants permettent de discriminer de façon statistiquement significative les patients âgés de plus de 65 ans ayant une MPI et des témoins sains appariés ;

- Ces tests ne mettent pas en évidence de différence significative liée au sexe dans l'échantillon étudié ;

- Ils permettent de discriminer les patients peu symptomatiques, étant au stade évolutif 'lune de miel' de la maladie de Parkinson ou MPI bénigne des autres patients parkinsoniens de plus de 65 ans ayant une MPI maligne;

- Une différence significative émerge entre les seuils de détection du n-butanol des patients traités par l'Entacapone (en association ou non avec d'autres antiparkinsoniens) et de ceux non traités par l'Entacapone (ou autres médicaments de la famille des inhibiteurs de la COMT) ;

- Les seuils des trois odorants utilisés sont globalement très fortement corrélés dans la présente étude comparative ;

- L'analyse multivariée indiquait que la variable 'âge' n'avait aucun impact sur les comparaisons des seuils de détection des odeurs entre les participants témoins et les patients parkinsoniens ;

- L'aire sous la courbe ROC, a permis d'objectiver que les seuils de détection du PEA et du n-butanol avaient de meilleures performances de discrimination entre les patients ayant une MPI et les participants témoins que les seuils de détection de la pyridine ;

- L'expression déduite de l'analyse factorielle, résumant 84,631% de l'ensemble des 3 stimuli olfactifs s'exprime comme la combinaison linéaire suivante $0,360 \times$ dilution du PEA + $0,366 \times$ dilution du n-butanol + $0,361 \times$ dilution de la pyridine ; témoignant que les 3 odorants utilisés contribuent chacun à environ 1/3 à la perception olfacto-trigéminal globale et leurs seuils de détection sont liés.

III-2 – COMPARAISON DES MOYENNES DE SEUILS DE DÉTECTION DES ODORANTS ENTRE PATIENTS AYANT UNE DÉMENCE PARKINSONNIENNE ET PATIENTS PARKINSONNIENS SANS DÉMENCE (MPI)

III-2-1 – Étude descriptive

17 patients ayant une DP débutante à modérée [moyenne d'âge : $77,35 \pm 7,47$ ans avec des âges extrêmes de 65 et 90 ans] et 17 sujets témoins parkinsoniens sans démence appariés en âge et en genre [moyenne d'âge : $76,82 \pm 6,42$ ans avec des âges extrêmes de 65 et 96 ans] ont été inclus dans cette étude comparative.

Les caractéristiques et certaines données épidémiologiques [âge, sexe, odorants [PEA, n-Butanol et Pyridine], durée d'évolution des maladies (DEV), stades évolutifs et d'autonomie de la maladie (échelle de Hoehn et Yahr)] de cet échantillon figurent sur le tableau (Tableau III-2-1).

Tableau III-2-1: Données démographiques et cliniques principales des patients atteints de la *démence parkinsonienne (DP, 17 sujets)* et patients ayant une *maladie de Parkinson idiopathique sans démence (MPI, 17 sujets)*

		Patients atteints de DP	Patients ayant une MPI	Ensemble des sujets
Nombre		17	17	34
Âge (années)		77,35 ± 7,47 [65 - 90]	76,82 ± 6,42 [65 - 86]	77,09 ± 6,86 [65 - 90]
Sexe (femmes/hommes), n		10/7	10/7	20/14
Durée d'évolution (années)		12,18 ± 8,90 [3 - 34]	13,18 ± 9,32 [2 - 35]	12,68 ± 5,51 [2 - 35]
Scores de seuils de détection des odorants	de PEA	13,88 ± 7,34 [0 - 23]	14,71 ± 8,62 [0 - 23]	14,29 ± 7,90 [0 - 23]
	des n-butanol	11,65 ± 6,46 [0, 20]	14,65 ± 9,32 [0 - 20]	13,15 ± 7,18 [0 - 20]
	pyridine	20,33 ± 6,21 [6 - 26]*	19 ± 9,63 [3 - 26]*	19,67 ± 7,99 [2 - 26]**
Type	MPI ₀ (effectif)	2	1	3
	MPI ₁ (effectif)	9	10	19
	MPI ₂ (effectif)	6	6	12
Stade de Hoehn et Yahr	de Hoehn et Yahr ₁	1	1	2
	(effectif)			
	de Hoehn et Yahr ₂	5	4	9
	(effectif)			
	de Hoehn et Yahr ₃	3	2	5
(effectif)				
de Hoehn et Yahr ₄	6	5	11	
(effectif)				
de Hoehn et Yahr ₅	2	5	7	
(effectif)				

- Les données (scores de seuils de détection des odorants) sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type et valeurs extrêmes.

-*Effectif patients ayant flairé la pyridine : 15 patients ; **effectif Ensemble de la population ayant flairé la pyridine : 30 sujets.

III-2-2– Analyses statistiques

Tests de Normalité

Le test de normalité de Shapiro et Wilk a montré que les données de seuils des odorants ne suivaient pas la loi normale ($p < 0.05$). Nous avons donc utilisé les tests statistiques non paramétriques pour comparer les seuils de détection des odorants entre des patients ayant une MPI et patients ayant une DP (*débutante à modérée*).

Corrélations matricielles (corrélation de Spearman) entre odorants lors de la comparaison des seuils de détection olfactifs

Les analyses de corrélation (de Spearman) entre les seuils de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) sont représentées dans le Tableau III-2-2.

Tableau III-2-2 : Tableau de Corrélations matricielles (corrélation de Spearman) entre odorants lors de la comparaison des seuils de détection olfactifs concernant les patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique sans démence et patients ayant une démence Parkinsonienne.

Corrélations entre odorants	PEA et BUT	PEA et PYR	BUT et PYR
Coefficient de corrélation : 'r _s '	0,690	0,460	0,720
p	<0,001	0,027	0,025

Comparaison des moyennes de seuils de détection des odorants

Lorsque nous comparons les seuils de détection des différents odorants entre les patients MPI et DP, nous n'observons aucune différence statistiquement significative. Ces résultats sont présentés dans le *Tableau III-2-3*.

Tableau III-2-3 : Tableau d'analyse de comparaison des seuils de détection des odorants [PEA, n-butanol et pyridine] entre les patients ayant une MPI sans démence et patients atteints DP (test de Mann-Whitney-Wilcoxon).

Test de Wilcoxon : Comparaisons seuils de détection des odorants entre DP et MPI	Effectifs populations comparées : DP/ MPI	Valeur médiane des scores de seuils de détection des odorants [valeur minimale ; valeur maximale]	Valeurs estimées quartiles des scores de seuils de détection des odorants (Q1 à 25% / Q3à 75%)	Valeur de 'p' (p-value)
- PEA	17/17	16,5 [0 - 23]	11/20,75	0,630
- n-Butanol	17/17	15,5 [0 - 20]	6/20	0,075
- Pyridine	15/15	22,5 [0 - 26]	19,25/26	0,670

Par ailleurs, aucune différence significative des moyennes des seuils de détection des trois odorants n'est observée en fonction du sexe ($p = 0,551$, $p = 0,790$, $p = 455$ pour le PEA, le n-butanol et la pyridine respectivement).

SYNTHESE 2 :

-Les moyennes des seuils de détection des odorants entre les patients MPI âgés de plus de 65 ans et patients atteints de DP (débutante à modérée) appariés ne sont pas statistiquement différentes ;

-L'absence de significativité des comparaisons des moyennes des seuils de détection des odorants sur les principaux groupes de ce chapitre rend l'interprétation des analyses statistiques sur les sous-groupes difficile ;

-Les corrélations entre les seuils des trois odorants : PEA, n-butanol et pyridine sont statistiquement significatives dans cette comparaison des moyennes des seuils de détection des odorants entre patients ayant une MPI sans démence et patients atteints de DP (débutante à modérée) appariés.

III-3 – COMPARAISON DES MOYENNES DES SEUILS DE DÉTECTION DES ODORANTS ENTRE LES PATIENTS AYANT UNE DÉMENCE À CORPS DE LEWY, CEUX AYANT UNE DÉMENCE PARKINSONNIENNE (MODÉRÉE) ET LES SUJETS TÉMOINS SAINS.

III-3-1 –Étude descriptive

Un échantillon de 60 sujets comprenant 20 patients ayant une DCL débutante à modérée, 20 patients ayant une DP modérée et 20 sujets témoins sains est considéré ici. Nous avons, pour chaque sujet, mesuré leurs seuils de détection des différents odorants, et comparé les résultats observés entre les différents groupes de patients.

Les caractéristiques de cet échantillon et les données épidémiologiques correspondantes [âge, sexe, seuils de détection des odorants [PEA, n-Butanol et Pyridine], durée d'évolution des maladies (DEV)] et score MMS figurent sur le tableau (Tableau III-3-1) ci-dessous.

Tableau III-3-1: Données démographiques et cliniques principales des patients atteints de DCL (20 sujets) + les patients atteints d'une DP (20 sujets) + Contrôles sains (20 sujets) et caractéristiques métriques des odorants [PEA, n-butanol et pyridine].

	Âge	PEA	n-Butanol	Pyridine	DEV	MMS
Données totales [60 sujets : 24 Hommes et 36 Femmes]	83,17 ± 7,48 ans [65 - 97]					
Sujets ayant une DCL [20 sujets : 08 Hommes et 12 Femmes]	86,00 ± 6,32 ans [69 - 97]	1,95 ± 3,75 [0 - 13]	2,65 ± 4,09 [0 - 15]	3,65 ± 3,01 [0 - 11]	2,09 ± 2,38 [0 - 11]	17,50 ± 2,70 [15 - 23]
Sujets ayant une DP [20 sujets : 08 Hommes et 12 Femmes]	77,85 ± 7,11 ans [65 - 90]	14,20 ± 6,53 [2 - 23]	11,40 ± 6,37 [0 - 20]	20,20 ± 5,57 [6 - 26]	11,35 ± 8,34 [5 - 34]	20,00 ± 2,94 [16 - 27]
Sujets contrôles sains [20 sujets : 08 Hommes et 12 Femmes]	85,65 ± 6,19 ans [65 - 93]	21,20 ± 3,59 [0 - 23]	19,05 ± 1,90 [0 - 20]	24,45 ± 4,13 [0 - 26]		23,15 ± 3,38 [15 - 28]

- Les données (scores de seuils de détection des odorants) sont présentées sous forme de moyenne ± écarts-types et valeurs extrêmes.

III-3-2 – Analyses statistiques

Tests de Normalité

Le test de normalité de Shapiro et Wilk (Shapiro-Wilk) a démontré que les distributions des données de seuils des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) ne suivaient pas la loi normale ($p < 0.05$). Des tests non paramétriques ont été utilisés pour la réalisation des analyses statistiques.

Dans un premier temps une analyse statistique, comparant les trois groupes ci-dessus mentionnés, a été réalisée puis secondairement les comparaisons deux à deux de ces groupes ont été effectuées.

III-3-2- 1 : Comparaison des seuils de détection des odorants entre les 3 groupes [DCL, DP et les témoins sains].

Les analyses de corrélation (de Spearman) entre les seuils de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) sont représentées sur le Tableau III-3-2. Elles mettent en évidence une forte corrélation entre les odorants : PEA, n-butanol et pyridine.

Tableau III-3-2 : Significativités statistiques des Corrélations matricielles (corrélation de Spearman) *entre odorants lors de la comparaison des seuils de détection olfactifs concernant les patients ayant une DCL (20 sujets), patients ayant une DP (20 sujets) et les témoins sains (20 sujets).*

Corrélations entre odorants	PEA et n-Butanol	PEA et Pyridine	n-Butanol et Pyridine
Coefficient de corrélation : ‘r’	0,83	0,80	0,76
p	<0,001	<0,001	<0,001

Le test de Kruskal Wallis a été utilisé pour comparer les seuils de détection des odorants entre les trois groupes de patients. Les résultats obtenus sont représentés dans le ‘*Tableau III-3-3*’ et ‘*Figure III-3-1*’.

Nous observons des différences statistiquement significatives entre les 3 groupes de patients. Par contre, aucune différence statistiquement significative n’est notée selon le sexe, la durée d’évolution de la maladie, ni du degré de l’atteinte mnésique (évaluée par le score MMS).

Tableau III-3-3 : Tests statistiques des sommes de rangs Kruskal-Wallis de comparaisons des seuils de détection des odorants [PEA, n-butanol et pyridine] entre patients ayant une DCL, patients atteints de DP modérée et participants témoins sains.

Test de Kruskal-Wallis: comparaisons des odorants entre les groupes (DCL, DP et témoins sains)	Effectifs populations comparées : n2 (DCL) /n1 (DP) /n0 (témoins sains)	Valeur médiane des scores de seuils de détection des odorants [valeur minimale ; valeur maximale]	Valeurs estimées quartiles des seuils de détection des odorants (Q1 à 25% / Q3 à 75%)	Valeur de ‘p’
<i>PEA</i>	20/20/20	13,00 [0 - 23]	2,0/21,5	<0,001
<i>n-Butanol</i>	20/20/20	13,00 [0 - 20]	3,25/19,00	<0,001
<i>Pyridine</i>	20/20/20	20,50 [0 - 26]	5,75/26,00	<0,001

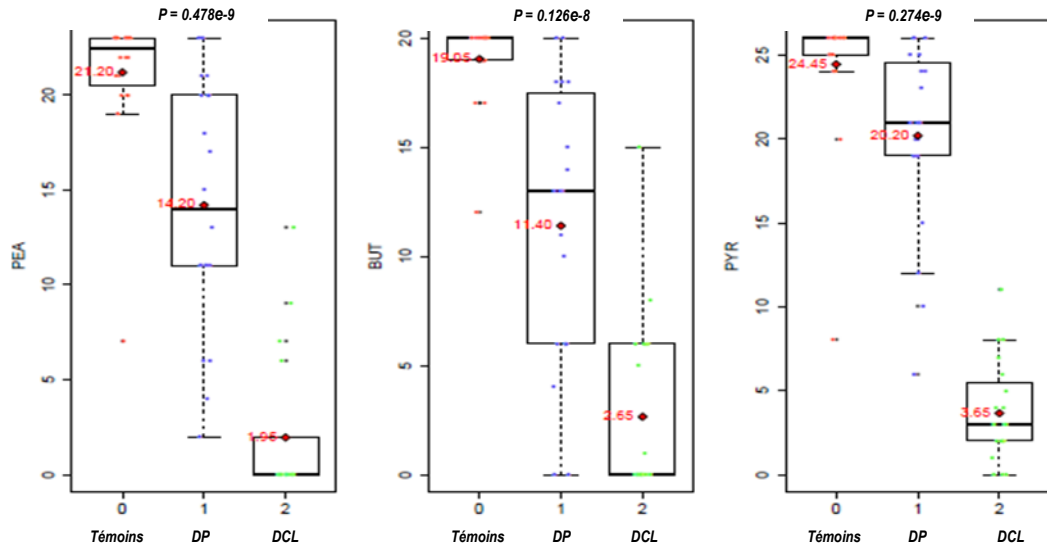


Figure III-3-1 : - *Comparaison des moyennes des seuils de détection des odorants (PEA, n-Butanol et Pyridine) chez les patients ayant une démence à corps de Lewy [DCL], les patients atteints de démence Parkinsonienne [DP] et les sujets témoins appariés [boîtes à moustaches; moyenne (losange et chiffre en rouge); médiane (trait renforcé noir)]*

Légendes : *p* (du test de Kruskal-Wallis); valeur de significativité $p < 0,05$
 PEA : Alcool Phényl Éthylique ; BUT : n-Butanol ; PYR: Pyridine.

III-3-2-2- Comparaison des moyennes des seuils de détection des odorants entre patients ayant une DCL et sujets témoins sains.

Nous avons utilisé le test de Wilcoxon afin de comparer les seuils de détection des odorants entre les patients DCL et les sujets témoins sains. Nous observons des différences statistiquement significatives entre les deux groupes. Les résultats de ces comparaisons sont représentés dans le Tableau III-3-4 ci-dessous.

L'analyse de corrélation de Spearman retrouve également une bonne corrélation statistique entre les trois odorants (PEA, n-butanol et pyridine) avec des résultats quasi-similaires à ceux obtenus lors de la comparaison des *patients ayant une DCL, patients atteints de DP modérée et patients témoins sains* ci-dessus .

Tableau III-3-4 : Tests statistiques des sommes de rangs de Wilcoxon de comparaison des seuils de détection des odorants [PEA, n-butanol et pyridine] entre patients ayant une DCL et sujets témoins sains.

<i>Test de Wilcoxon : comparaisons des odorant entre les groupes (témoins sains et DCL)</i>	<i>Effectifs populations comparées : n0 (témoins sains)/ n2 (DCL)</i>	<i>Valeur médiane des seuils (score de seuils) de détection des odorants [valeur minimale ; valeur maximale]</i>	<i>Valeurs estimées quartiles des seuils (score de seuils) de détection des odorants (Q1 à 25% / Q3 à 75%)</i>	<i>Valeur de 'p'</i>
<i>PEA</i>	20/20	11,00 [0 - 23]	0,00/22,75	0,001
<i>n-Butanol</i>	20/20	13,50 [0 - 20]	0,00/20,00	0,001
<i>Pyridine</i>	20/20	9,50 [0 - 26]	3,00/26,00	0,002

III-3-2-3- Comparaison des moyennes des seuils de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) entre patients ayant une DCL et patients ayant une DP.

Le test de *Wilcoxon* a montré une différence statistiquement significative entre les moyennes des seuils de détection des odorants entre les patients DCL et les patients DP. Les résultats de ces comparaisons sont représentés dans le Tableau III-3-5. Il existait par ailleurs une bonne corrélation statistique entre les trois odorants (PEA, n-butanol et pyridine) évaluée par le test de corrélation de Spearman.

Tableau III-3-5 : Tests statistiques des sommes de rangs Wilcoxon de comparaison des seuils de détection des odorants [PEA, n-butanol et pyridine] entre patients ayant une DCL et patients atteints de DP modérée.

<i>Test de Wilcoxon : comparaisons des odorants chez les patients DP et DCL</i>	<i>Effectifs populations comparées : n1 (DP)/ n2 (DCL)</i>	<i>Valeur médiane des scores de seuils de détection des odorants [valeur minimale ; valeur maximale]</i>	<i>Valeurs estimées quartiles des scores de seuils de détection des odorants (Q1 à 25% / Q3 à 75%)</i>	<i>Valeur de 'p'</i>
<i>PEA</i>	20/20	6,00 [0 - 23]	0,00/14,5	0,008
<i>n-Butanol</i>	20/20	6,00 [0 - 20]	0,00/13,00	0,054
<i>Pyridine</i>	20/20	9,00 [0 - 26]	3,00/21,00	0,001

III-3-2-4- Comparaison des moyennes des seuils des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) entre patients ayant une DP modérée et sujets témoins sains.

Les comparaisons des seuils de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) entre les patients ayant une DP modérée et les sujets témoins sains avec le test de *Wilcoxon* retrouvent également des différences statistiquement significatives. Les résultats de ces comparaisons sont représentés dans le Tableau III-3-6.

L'analyse de corrélation de Spearman retrouve une corrélation statistique significative entre les trois odorants (PEA, n-butanol et pyridine).

Tableau III-3-6 : Tests statistiques des sommes de rangs Wilcoxon de comparaison des seuils de détection des odorants [PEA, n-butanol et pyridine] entre patients atteints de DP modérée et sujets témoins sains, appariés.

Test de Wilcoxon : Comparaisons des odorants entre les groupes (DP et témoins sains)	Effectifs populations comparées : n1 (DP)/ n0 (témoins sains)	Valeur médiane des scores des seuils de détection des odorants [valeur minimale ; valeur maximale]	Valeurs estimées quartiles des scores des seuils de détection des odorants (Q1 à 25% / Q3 à 75%)	Valeur de 'p'
<i>PEA</i>	20/20	20,00 [2 - 23]	11,5/23	<0,001
<i>n-Butanol</i>	20/20	18,00 [0 - 20]	12,25/20	0,011
<i>Pyridine</i>	20/20	25,00 [6 - 26]	20,25/26,00	<0,001

- Analyses multivariées

Des analyses de covariance (ANCOVA) ont été réalisées. Elles comprenaient le groupe (participants témoins, patients ayant une DP, patients ayant une DCL), l'âge, le genre, le MMS, l'odorant et en ce qui concerne le PEA et la pyridine : 'l'ordre de présentation du PEA par rapport aux stimuli de type trigéminale (n-butanol ou pyridine)' ou la pyridine : 'l'ordre de présentation de la pyridine par rapport aux deux autres odorants (PEA ou n-butanol). Il est mis en évidence une différence entre les trois groupes sans impact de l'âge, le sexe ni de l'évaluation mnésique par le MMS.

Tableau III-3-7: Analyse multivariée de la variance concernant le PEA (variable dépendante) prenant en compte, l'ordre de présentation du PEA par rapport aux stimuli de type trigéminal (n-butanol ou pyridine), l'âge, le sexe, le score MMS : tests des effets inter-sujets

Variable dépendante : PEA	Somme des carrés de type III	Degré de liberté (dll)	Moyenne des carrés	F	Valeur de 'p'
Modèle corrigé	4029,218	6	671,536	32,604	<0,001
Ordonnée à l'origine	10,752	1	10,752	0,522	0,473
Sexe	0,729	1	0,729	0,035	0,852
Âge	33,326	1	33,326	1,618	0,209
Score MMS	103,201	1	103,201	5,011	0,029
Groupe	1863,626	2	931,813	45,241	<0,001
Ordre de présentation du PEA par rapport aux stimuli de type trigéminal (n-butanol ou pyridine)	88,629	1	88,629	4,303	0,043

Tableau III-3-8 : Analyse multivariée de la variance concernant le n-Butanol (variable dépendante) prenant en compte l'âge, le sexe, le score MMS : tests des effets inter-sujets

Variable dépendante : n-Butanol	Somme des carrés de type III	Degré de liberté (dll)	Moyenne des carrés	F	Valeur de 'p'
Modèle corrigé	2740,046	5	548,009	26,615	<0,001
Ordonnée à l'origine	0,463	1	0,463	0,022	0,881
Sexe	14,650	1	14,650	0,712	0,403
Âge	25,083	1	25,083	1,218	0,275
Score MMS	18,366	1	18,366	0,892	0,349
Groupe	111,888	2	751,470	36,496	<0,001

Tableau III-3-9 : Analyse multivariée de la variance concernant l'arcsinus de la Pyridine (variable dépendante) prenant en compte l'ordre de présentation de la Pyridine par rapport aux deux autres odorants (PEA ou n-butanol), l'âge, le sexe, le score MMS : tests des effets inter-sujets

Variable dépendante : Arcsinus Pyridine	Somme des carrés de type III	Degré de liberté (dll)	Moyenne des carrés	F	Valeur de 'p'
Modèle corrigé	17,128	6	2,855	37,498	<0,001
Ordonnée à l'origine	0,067	1	0,067	0,885	0,351
Sexe	0,091	1	0,091	1,197	0,276
Âge	0,144	1	0,144	1,892	0,175
Score MMS	0,606	1	0,606	7,954	0,007
Groupe	7,982	2	3,991	52,426	<0,001
Ordre de présentation de la Pyridine par rapport aux deux autres odorants (PEA ou n-butanol)	0,168	1	0,168	2,205	0,144

- Analyses discriminantes

Une analyse factorielle (analyse en composantes principales calculée sur les centres de gravité conditionnels des nuages de points avec une métrique particulière) a été réalisée afin de prédire ou classer les groupes de participants (participants témoins, patients ayant une DP, patients ayant une DCL) en fonction d'une combinaison linéaire de seuils de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine). Les résultats de l'analyse factorielle ont permis d'obtenir six coefficients discriminants canoniques non normalisés et les ordonnées à l'origine. Ils ont contribué à la construction de deux fonctions linéaires discriminantes et distinctes (scores de fonctions). Pour un participant donné, ces fonctions de score (Score1 et Score2) sont calculées en utilisant les équations suivantes:

$$\text{- Score1} = 0,760 * \text{PEA} + 0,430 * \text{n-butanol} + 0,159 * \text{pyridine} - 3,966;$$

$$\text{- Score2} = 0,029 * \text{PEA} + 0,203 * \text{n-butanol} - 0,175 * \text{pyridine} + 0,208.$$

Ces fonctions ou scores, combinaisons linéaires des seuils de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) ont permis de tracer trois groupes centroïdes (de barycentre) correspondant à nos trois groupes distincts de participants (patients ayant une DCL, patients atteints de DP, témoins en bonne santé) et sont représentés à la Figure III-3-2.

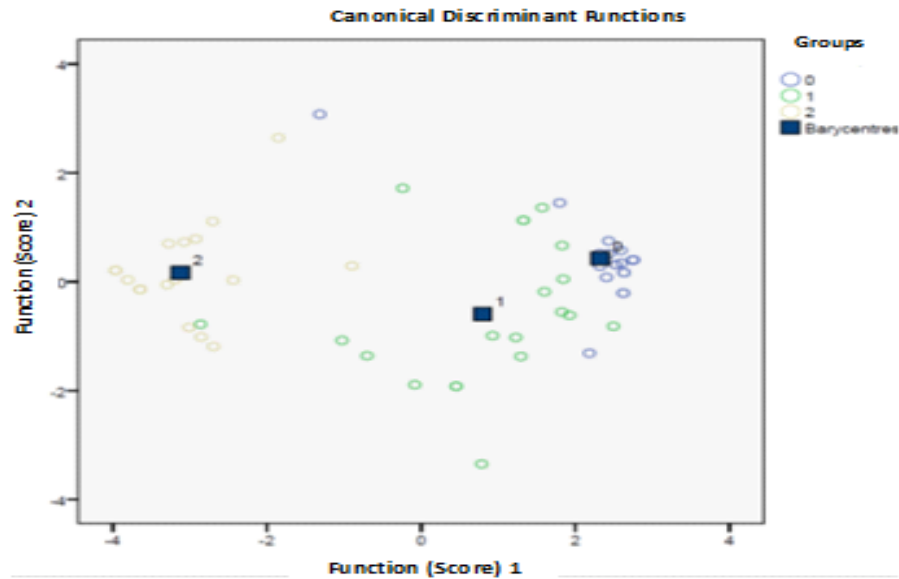


Figure III-3-2 : diagramme résultant de la représentation des groupes centroïdes (barycentres) regroupant les Fonctions discriminantes canoniques

Notes de bas de page: - Fonction [Function (score)] 1 = $0,760 * \text{PEA} + 0,430 * \text{n-butanol} + 0,159 * \text{pyridine} - 3,966$;

- Fonction [Function (score)] 2 = $0,029 * \text{PEA} + 0,203 * \text{n-butanol} - 0,175 * \text{pyridine} + 0,208$.

Groupe 2: patients ayant une démence à corps de Lewy ; Groupe 1: patients atteints de démence Parkinsonienne ; Groupe 0: participants témoins sains

SYNTHESE 3 :

-Les tests de détection des seuils de trois odorants permettaient de mettre en évidence des différences significatives entre les patients âgés de plus de 65 ans ayant une DCL (20 sujets), les patients atteints de DP modérée (20 sujets) et des témoins sains (20 sujets).

-Ces différences statistiquement significatives sont retrouvées lors des comparaisons deux à deux : °entre patients ayant une DCL et patients ayant une DP modérée. Les moyennes de scores de seuils de détection des odorants sont très altérées (voire proches de l'anosmie) chez les patients ayant une DCL par rapport à ceux des patients ayant une DP ;

-On constatait également des différences statistiquement significatives entre patients ayant une DP modérée et témoins indemnes de pathologies neurodégénératives. Ceci se traduisait par des moyennes des scores de seuils de détection des odorants modérément altérées chez les patients ayant une DP par rapport aux témoins indemnes de pathologies neurodégénératives.

- En analyse multivariée, malgré la prise en compte du MMS (différent statistiquement entre groupes : DCL, DP et témoins), de l'ordre de présentation des odorants (différence statistique pour le PEA, mais pas pour la pyridine), de l'âge et du sexe, il existait toujours une différence statistiquement significative au niveau des comparaisons des seuils des odorants entre les trois groupes des participants (DCL, DP et témoins indemnes de pathologies neurodégénératives) ($p < 0,001$).

-Il n'a pas été mis en évidence de différence significative des moyennes de seuils de détection des odorants en fonction du genre des patients inclus dans la comparaison entre patients ayant une DCL, une DP et témoins appariés;

-Les corrélations entre les trois odorants (PEA, n-butanol et pyridine) sont fortes.

-Il a été observé un effet '*ordre de présentation du PEA*' au niveau inter-groupes lors de la réalisation des analyses statistiques ; mais cependant même en prenant en compte cet effet '*ordre de présentation du PEA*', en analyse multivariée, il persiste des différences significatives des seuils de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) entre les groupes de participants dans les études #1 et #3.

-L'analyse factorielle a permis d'établir deux fonctions, combinaisons linéaires des seuils (scores de seuils) de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) et dont les tracés individualisaient trois groupes centroïdes (de barycentre) correspondant à nos trois groupes distincts de participants (patients LBD, patients atteints de PDD, témoins sains).

SYNTHESE GENERALE :

- Grâce à l'évaluation des seuils de détection d'odorants activant différemment les systèmes olfactif et trigéminal, nos résultats apportent un éclairage nouveau sur le déficit de la sensibilité olfactive globale chez des patients atteints des principales synucléinopathies (MPI, DP et DCL) par rapport aux témoins indemnes de pathologies neurodégénératives.

- Le calcul de l'aire sous la courbe ROC, a permis d'objectiver que les seuils de détection du PEA et du n-butanol avaient de meilleures performances de discrimination que les seuils de détection de la pyridine lors de la comparaison des patients ayant une MPI et les participants témoins.

-Les seuils des trois odorants utilisés sont globalement très bien corrélés dans toutes les études comparatives effectuées ; Ces corrélations étaient toutes statistiquement significatives ($p < 0,05$).

-Chez les patients parkinsoniens sans démence, âgés de plus de 65 ans, inclus dans notre première étude comparative (178 sujets), les tests de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) permettent de discriminer les patients parkinsoniens ayant une autonomie préservée (période '*lune de miel*') correspondant aux stades 1 et 2 de l'échelle de Hoehn et Yahr définie dans notre travail, des autres patients parkinsoniens commençant à avoir une perte d'autonomie (les autres stades d'autonomie évalués par cette échelle).

-Les seuils de détection des trois odorants permettent également de discriminer les patients parkinsoniens âgés de plus de 65 ans consommant l'Entacapone en association ou non avec d'autres antiparkinsoniens de ceux ne prenant pas d'Entacapone (ou d'autres inhibiteurs de la COMT).

-Les tests de détection des seuils des odorants réalisés ne permettent pas de mettre en évidence de différence entre les patients âgés de plus de 65 ans ayant une MPI sans démence et ceux atteints de DP ; cependant l'effectif global de cette comparaison n'était que de 34 sujets.

Par ailleurs, les tests de détections des odorants révèlent une altération majeure de la sensibilité olfactive chez les patients ayant une DCL, qui sont quasi-anosmiques. Ces tests semblent pouvoir discriminer les patients ayant une DCL de ceux ayant une DP [$p = 0,007$, $0,054$ et $0,054$, pour le PEA, le n-butanol et la pyridine, respectivement]. Ils permettent également de discriminer les patients ayant une DCL de témoins indemnes de pathologies neurodégénératives [$p = 0,001$, $0,001$ et $0,002$ pour le PEA, le n-butanol et la pyridine, respectivement]. L'analyse factorielle a contribué à individualiser trois groupes centroïdes avec leurs barycentres respectifs correspondant à nos trois groupes distincts de participants (patients ayant une DCL, patients atteints de PD, témoins sains) indiquant que les tests olfactifs de seuils contribuent à discriminer de façon satisfaisante les trois groupes.

-Ces tests de détection ne mettent pas en évidence des différences statistiques en fonction du sexe ; ni en fonction de la durée d'évolution des maladies, ou selon les catégories socio-professionnelles. Il existait une différence statistique d'âge entre certains groupes de participants, cependant les analyses multivariées indiquent que l'âge n'avait aucun impact sur les comparaisons des seuils (scores de seuils) de détection des odeurs entre les participants témoins et les patients parkinsoniens, ni entre participants témoins, patients ayant une démence parkinsonienne et patients ayant une DCL.

-Nos résultats seront discutés dans le prochain chapitre à la lumière de la littérature récente sur la thématique.

Chapitre IV : DISCUSSION

Dans le cadre de nos travaux de thèse, nous avons évalué les seuils de détection de trois odorants, activant de manière différentielle les systèmes olfactif et trigémeau, chez des patients souffrant d'une des trois principales synucléinopathies: MPI, DP ou DCL. Grâce à la comparaison des seuils de détection observés chez ces patients et chez des sujets contrôles sains, nous avons pu observer que l'évaluation des seuils de détection de ces odorants pourrait s'avérer utile dans les diagnostics positifs et différentiels des pathologies étudiées. En particulier, l'évaluation de l'interaction entre les sensibilités trigéminale et olfactive constituerait un plus dans la procédure diagnostique. Ce dernier point est particulièrement intéressant, puisque cela n'avait pas fait, à notre connaissance, l'objet d'études déjà publiées.

Trois études comparatives ont été effectuées, portant sur les sujets suivants : (1) des patients parkinsoniens (MPI) sans démence et des témoins sains, (2) des patients atteints de MPI sans démence et des patients ayant une DP débutante à modérée et enfin, (3) des patients ayant une DP débutante à modérée, une DCL et des témoins sains. Nous présenterons dans ce chapitre les différentes caractéristiques de nos résultats que nous interpréterons secondairement à la lumière de la littérature. Nous examinerons par la suite l'existence éventuelle d'une interaction significative de la sensibilité trigéminale et olfactive dans les études comparatives ci-dessus citées.

IV-1 : ÉTUDE#1 : COMPARAISON DES SEUILS DE DÉTECTION DES ODORANTS ENTRE LES PATIENTS AYANT UNE MPI (sans démence) ET TÉMOINS SAINS INCLUS DANS LE TRAVAIL.

Cent soixante-dix-huit sujets au total ont été inclus dans cette étude comparative entre les patients ayant une MPI, âgés de plus de 65 ans et des témoins sains appariés de la même tranche d'âge. Les deux composants de la sensibilité nasale chimio-sensorielle (trigéminale et olfactif) ont été évalués par le biais des tests permettant d'évaluer les seuils de détection à trois différents

odorants (PEA, n-butanol et pyridine), activant de manière différentielle les afférences olfactives et/ou trigéminales.

Les tests des seuils de détection des trois différents odorants réalisés dans cette étude comparative mettent en évidence une diminution statistiquement significative de la capacité à détecter les différents odorants, et donc une baisse de la sensibilité chimio-sensorielle globale (olfactive et trigéminal) chez les patients MPI en comparaisons aux contrôles sains. Nos résultats corroborent, en partie, des précédentes études sur l'olfaction chez les patients parkinsoniens jeunes. En effet, les troubles de la fonction olfactive font partie des signes non moteurs et non dopaminergiques de la maladie de Parkinson chez les plus jeunes (moins de 65 ans), au même titre que la dépression, la douleur, les troubles génito-urinaires, les troubles du sommeil [notamment ceux du sommeil paradoxal (REM pour Rapid eye movement)] et paresthésies. A l'instar des troubles du sommeil paradoxal, la dysfonction olfactive (hyposmie) précède les autres signes de la maladie de Parkinson, notamment les signes cardinaux moteurs (hypertonie extrapyramidale, bradykinésie, tremblement postural et perturbation de réflexe), de plusieurs années voire une dizaine d'années, chez l'adulte jeune [*Chaudhuri. 2006; Foguem et Novella. dec 2011- jan 2012*].

Nos résultats suggèrent donc que les tests d'évaluation des seuils de détection olfactive utilisant le PEA, le n-butanol et la pyridine peuvent être utiles dans le diagnostic de la MPI du sujet âgé. Grâce à l'établissement de courbes ROC, nous avons pu définir des valeurs « cut-off » de seuils (score de la dilution), pour lesquelles la sensibilité et la spécificité à discriminer entre les 2 populations étudiées étaient maximales. Ces valeurs étaient de 20 pour la PEA; 19 pour le n-butanol et 22 pour la pyridine. Sur la base de ces courbes ROC, nous avons aussi pu démontrer que les capacités de notre test à discriminer entre les patients MPI et les sujets contrôles sains étaient bonnes en ce qui concerne le n-butanol (AUC = 0,800) et du PEA (AUC = 0,881), tandis que la pyridine avait une faible capacité de discrimination (AUC = 0,693).

Une explication possible de cette constatation est que la sensibilité trigéminal (principalement activée par la pyridine) pourrait être moins altérée (ou plus préservée) chez les personnes âgées ayant une MPI que la sensibilité olfactive (activée par le PEA et le n-butanol) par rapport aux témoins sains. Ces résultats corroborent ceux d'une précédente étude [*Foguem et Brand. 2014*].

A l'instar de Suchowersky O. *et al.* et de certains autres auteurs qui proposent que les tests de détection des seuils olfactifs soient systématiquement utilisés dans la prise en charge des patients parkinsoniens [Suchowersky. 2006], nous suggérons à la lumière de nos résultats que l'évaluation non seulement de la fonction olfactive (utilisant les odorants, ayant un effet principalement olfactif pur, à l'exemple du PEA), mais aussi de la fonction trigéminal (en utilisant des stimuli à effet trigéminal pur, comme CO₂ ou pyridine) serait utile pour le diagnostic différentiel des patients ayant une MPI.

Dans notre étude, les seuils de détection observés pour les trois odorants sont fortement corrélés ($p \leq 0,001$). Ces bonnes corrélations entre seuils de détection aux différents odorants peuvent s'expliquer du moins en partie, par l'existence de liens étroits ou d'une interaction fonctionnelle entre les systèmes trigéminaux et olfactifs; cependant les mécanismes sous-jacents ne sont pas encore totalement élucidés [Frasnelli *et al.* 2007].

Au vu des bonnes corrélations entre les trois seuils de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) et du fait que les seuils de détection de la pyridine sont moins discriminants que ceux du n-butanol et de la pyridine, on serait tenté de prime abord, de ne pas prendre en compte des données de seuils de détection de la pyridine. Cependant, une telle approche négligerait de façon importante l'appréciation de la composante trigéminal de la perception des odeurs. C'est dans cette optique de prendre en compte les différentes composantes de la perception des odeurs qu'une analyse factorielle a été réalisée. Elle permet de simplifier les différentes données en réduisant le nombre de variables dans des modèles de régression prédictive, pour ne retenir que les facteurs principaux et éliminer les problèmes de multicollinéarité. Grâce à cette analyse, l'expression résumée (ou score) des trois seuils de détection des odorants était de $0,360 \times \text{seuils_PEA} + 0,366 \times \text{seuils_n-butanol} + 0,361 \times \text{seuils_pyridine}$ et permettait d'évaluer 84,63% de la perception chimiosensorielle nasale globale (sensibilités olfactive et trigéminal). Le score ci-dessus, comme n'importe quel modèle ou expression mathématique, prendra d'autant plus d'importance pratique que le nombre de données à analyser sera important.

Dans cette étude, nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative des seuils de détection des odorants en fonction du sexe, tant au niveau du groupe de patients ayant une MPI ($p = 0,131, 0,119, 0,310$ pour le PEA, le n-butanol et la pyridine respectivement) que chez les sujets contrôles sains ($p = 0,156, 0,316, 0,751$ pour le PEA, le n-butanol et la

pyridine respectivement). Il est néanmoins clairement établi dans la littérature que les femmes ont une fonction olfactive supérieure à celle des hommes [Hummel et al. 1997; Hummel et Livermore. 2002]. Il en serait de même pour la sensibilité trigéminal [Hummel et Livermore. 2002]. Il est possible que le manque de différence significative des seuils de détection des odorants entre les sexes objectivé dans notre travail soit en rapport avec l'âge de notre cohorte de population d'étude (âgée de plus de 65 ans) et le fait que les sensibilités olfactive et trigéminal diminuent avec la sénescence [Nakayasu et al. 2000] ou certaines maladies neurodégénératives.

Classiquement la MPI du sujet âgé concerne les patients de 70 ans et plus. En outre, dans la littérature médicale deux formes cliniques de la MPI du sujet âgé ont été identifiées : (i) la MPI à début tardif, survenant après 70 ans et (ii) la MPI vieillie, dont les premiers signes cliniques sont apparus avant 70 ans. Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons étudié un troisième groupe de parkinsoniens dont l'âge est compris entre 65 et 70 ans. Aucune différence statistiquement significative des seuils de détection aux odorants n'a été observée entre ces trois sous-groupes de patients.

Bien que la dysfonction olfactive dans la MPI ait été considérée lors des précédentes décennies comme un processus statique n'ayant pas de corrélation avec la durée de la maladie ou son stade d'évolution, des études récentes ont montré que, dans des échantillons sélectionnés attentivement avec des intervalles de suivi étroits, il existerait une tendance à la progression de la dysfonction olfactive en fonction du temps, au cours de la maladie de Parkinson [Kranick et Duda. 2008, Foguem et Brand. 2014]. Dans notre première étude, il nous a semblé également entrevoir une diminution plus marquée des performances de détection de seuils des odorants chez les patients parkinsoniens en fonction de la durée d'évolution de leur maladie. Cependant, la réalisation des analyses multivariées sur les données des patients parkinsoniens et témoins appariés, intégrant entre autres les variables 'âge' et 'tests de détection des seuils des odorants', révèle que l'âge n'a aucun impact sur les seuils (scores de seuils) de détection des odorants lors de leurs comparaisons entre les patients parkinsoniens et les témoins appariés ($p = 0,791$; $0,822$ et $0,207$ pour PEA, n-butanol et pyridine, respectivement).

La cinétique des troubles olfactifs dans la MPI chez les sujets âgés est probablement non linéaire, plus marquée au début de la maladie [Haehner et al. 2007; Sommer et al. 2004] et pendant la période pré-symptomatique motrice avec une progression moins marquée par la suite.

Cette cinétique de l'évolution de la sensibilité olfactive dans la MPI est différente de celle des autres symptômes de la MPI parmi lesquels ses signes cardinaux moteurs [tremblement de repos, rigidité extrapyramidale, bradykinésie (lenteur du mouvement), instabilité posturale ; qui ont fréquemment un caractère asymétrique]. Par ailleurs, la dysfonction olfactive est parfois objectivée dans certaines situations dans la population générale. Elle serait en partie chez les sujets âgés en rapport avec la sénescence ou le vieillissement non pathologique [Deems et al. 1991, Jacquot et al. 2004]. La régénération des différents types de tissu, plus faible chez la personne âgée, concerne également le système olfactif. En effet, l'épithélium olfactif des personnes âgées n'est plus un tissu continu et ressemble davantage à des « îlots » d'épithélium olfactif entourés d'épithélium respiratoire, en ayant remplacé graduellement les dommages de l'épithélium olfactif survenus ou acquis depuis la naissance [Jafek. 2002]. Une réduction du nombre des glandes productrices du mucus au niveau de l'épithélium olfactif, et la réduction de la quantité de ce mucus (permettant aux molécules odorantes d'atteindre les récepteurs olfactifs) qui s'ensuit, contribuent à l'altération de la perception des odeurs. Ces changements causés par la sénescence dans la physiologie du système olfactif, et d'autres non mentionnés ci-dessus, contribuent à la diminution de la sensibilité olfactive chez les personnes âgées. En plus de ces changements périphériques, d'autres surviennent dans le système nerveux central et induisent également une réduction de l'efficacité du traitement olfactif [Frasnelli et Rahayel. 2013]. Après l'âge de 80 ans, il est estimé qu'environ 70 pour cent des personnes sont affectées par une déficience marquée des fonctions olfactives et entre 65 et 80 ans, environ 50 pour cent ont un déficit olfactif quantifiable [Murphy et al. 2002]. Par ailleurs, il a également été montré une diminution de la sensibilité trigéminal avec l'avancée en âge [Hummel et al. 2003].

Un résultat très intéressant de notre étude réside dans la mise en évidence d'une différence statistiquement significative des performances de détection olfactive en fonction du niveau d'autonomie des patients. Les stades d'autonomie Hoehn et Yahr₁ et Hoehn et Yahr₂ s'intègrent dans la première partie évolutive de la maladie de Parkinson durant laquelle les patients sont peu gênés par les symptômes de la maladie. Cette période est encore appelée 'lune de miel'. La comparaison des seuils de détection des trois odorants entre les patients MPI ayant un stade d'autonomie Hoehn et Yahr inférieur ou égal à 2 et ceux ayant un stade d'autonomie Hoehn et Yahr supérieur ou égal à 3 a montré que les premiers avaient des scores de détection de

seuil significativement supérieurs aux derniers ($p \leq 0,005$, pour les 3 odorants). En revanche, la comparaison des seuils de détection des trois odorants des patients MPI classés selon les 5 groupes d'autonomie (Hoehn et Yahr₁, Hoehn et Yahr₂, Hoehn et Yahr₃, Hoehn et Yahr₄, Hoehn et Yahr₅) ne montrait pas de différence statistiquement significative, bien que les résultats tendaient vers la significativité ($p = 0,065$, $p = 0,085$, $p = 0,087$ pour le PEA, le n-butanol et la pyridine, respectivement) ; il existait cependant, un point d'infection au niveau du stade Hoehn et Yahr₂. Par extrapolation et en comparaison avec les corrélations anatomo-cliniques de la MPI décrites par Braak et al. [Braak et al. 2004], l'hypothèse d'un parallélisme entre l'atteinte olfactive, la classification anatomopathologique de Braak et al. dans la MPI et le stade d'autonomie de Hoehn et Yahr peut-elle être émise ? Braak et al. décrivent aux stades 1-2, présymptomatiques, de la MPI qui incluent la phase lune de miel de la MPI (stades d'autonomie Hoehn et Yahr₁ et Hoehn et Yahr₂), des atteintes d'alpha-synucléines limitées au niveau du bulbe olfactif et du noyau olfactif antérieur. Les manifestations motrices de la MPI commenceraient à partir des stades 3-4 et les formes évoluées (malignes) de la MPI s'intégrant dans les stades 5-6 de Braak et al. [Braak et al. 2004]. Plus la maladie évolue, plus l'importance de l'atteinte du système olfactif périphérique et du bulbe olfactif, primordiales pour la détection des odeurs, se ferait. Ceci pourrait expliquer le point d'infection des seuils de détection des odorants objectivé au niveau du stade Hoehn et Yahr₂ et la discrimination par les tests des seuils de détection olfactifs de la MPI bénigne et de la MPI maligne que nous avons trouvés.

Stern et al. [Stern et al. 1994] ont également trouvé que la dysfonction olfactive, évaluée par le test d'identification des odorants UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test), était corrélée à la progression de la maladie de Parkinson et la perte d'autonomie dans cette maladie évaluée par le score de Hoehn et Yahr. Ils mettaient en évidence que les troubles olfactifs étaient beaucoup moins marqués chez ceux du stade de Hoehn et Yahr₂ et moins (autonomie plus ou moins préservée). Tissingh et al. [Tissingh et al. 2001] ont trouvé que l'atteinte de la discrimination des odorants chez des patients Parkinsoniens était corrélée à la sévérité de la maladie de Parkinson. Bien qu'il soit difficile d'établir une comparaison directe entre ces deux études et la nôtre, puisque les modalités olfactives évaluées diffèrent (seuil pour notre étude, discrimination et identification pour les deux autres), ces études confortent nos

résultats sur l'existence d'un lien entre l'aggravation de la perte d'autonomie dans la maladie de Parkinson et la dysfonction olfactive.

Cependant, l'appréciation de la progression fine de l'aggravation de la perte d'autonomie semble difficile à déterminer, puisque dans notre travail les seuils de détection olfactifs n'ont pu discriminer les patients avec des stades de Hoehn et Yahr₄ et de ceux Hoehn et Yahr₅, stades les plus avancées de perte d'autonomie dans notre cohorte. A ces stades avancés de perte d'autonomie de la maladie de Parkinson, des problèmes de flairage pourraient influencer les tests de détection des seuils et contribuer à mauvaise discrimination des groupes de patients sus-cités. Wiederkehr S *et al.* [Wiederkehr *et al.* 2008] ont en effet mis en évidence qu'une diminution de l'amplitude du flairage en raison des troubles moteurs chez des patients parkinsoniens était à elle seule responsable d'une perte de 2 à 3 points sur 40 lors de la réalisation des tests olfactifs à l'aide de l'UPSIT. Sobel, N *et al.* alléguaient que l'altération de l'inspiration chez les patients diagnostiqués d'une maladie de Parkinson, avec une réduction du débit d'entrée air moyen et maximal [Sobel *et al.* 2001], pouvait augurer les déficits olfactifs plus marqués en périphérie.

Les tests utilisant les potentiels évoqués olfactifs permettent d'apprécier la dysfonction olfactive indépendamment des problèmes engendrés par le flairage (notamment le volume d'odorant flairé) [Hummel. 1999]. L'enregistrement de potentiels évoqués olfactifs chez des patients atteints de MPI a montré une corrélation entre l'aggravation de la MPI évaluée par l'échelle Webster et la progression de la dysfonction olfactive [Hummel. 1999]. Dans une autre étude incluant cinq patients ayant une maladie de Parkinson *de novo*, Muller *et al* [Muller *et al.* 2002] ont effectué des tests psychophysiques au moyen du "Sniffin' Sticks" test, trois fois dans la première année suivant le diagnostic de la maladie de Parkinson. Trois des cinq patients parkinsoniens chez qui il a été objectivé une hyposmie lors du premier test ont montré lors des tests suivants une aggravation de la dysfonction olfactive. L'ensemble de ces études conforte l'idée nouvelle que la dysfonction olfactive dans la maladie de Parkinson ne serait plus statique comme on l'avait cru antérieurement. Cependant, d'autres études incluant un plus grand nombre de sujets sont nécessaires pour consolider cette théorie de la majoration progressive de l'hyposmie dans la maladie de Parkinson idiopathique en corrélation avec l'aggravation de la maladie, du moins à des stades précoces [Berendse *et al.* 2011].

L'évaluation de l'influence des principales classes de thérapeutiques [agonistes dopaminergiques, Levodopa (L-dopa), Entacapone (Inhibiteur enzymatique de la COMT (catéchol-O-méthyl transférase) et Stimulation (neurostimulation intracrânienne)] qu'avaient les patients parkinsoniens sur les capacités de détection olfactive a mis en évidence une différence statistiquement significative des seuils de détection du n-butanol entre les patients traités par l'Entacapone et ceux ne prenant pas ce médicament (indifféremment du fait qu'ils puissent être traités avec un autre médicament antiparkinsonien) ($p = 0,023$), avec les patients traités par Entacapone ayant un score de seuil significativement plus bas que ceux ne recevant pas ce traitement. En ce qui concerne le PEA, la différence des seuils de détection entre les deux groupes tendait vers la significativité ($p = 0,077$). Aucune différence significative n'a été observée avec la pyridine ($p = 0,504$). L'Entacapone est un médicament indiqué dans la prise en charge de la MPI et fait partie des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT). Les inhibiteurs de la COMT limitent la dégradation de la dopamine dans l'organisme. Ils sont toujours administrés en association avec la levodopa, car ils évitent qu'elle ne soit dégradée avant d'atteindre le cerveau, où elle est transformée en dopamine. L'Entacapone est de ce fait toujours administré à des patients parkinsoniens dont l'évolution est marquée et chez qui une monothérapie ou une bithérapie antiparkinsonienne n'est plus suffisante. Les résultats des tests de seuils de détection olfactifs ci-dessus obtenus ont pour principal biais le stade évolutif voire le degré de perte d'autonomie plus marqué des patients recevant l'Entacapone. L'effet propre de l'Entacapone seul sur les résultats de tests olfactifs trouvés ci-dessus ne peut donc pas être démontré.

Les tests de détection olfactifs utilisés dans notre étude n'ont pas pu discriminer les patients recevant les autres classes thérapeutiques antiparkinsoniennes ci-dessus mentionnées, hormis l'Entacapone, de ceux ne recevant pas ces autres médicaments (agonistes dopaminergiques, L-dopa et Stimulation). Le traitement médicamenteux antiparkinsonien (par exemple, la L-dopa, les agonistes dopaminergiques, les anticholinergiques...) semble n'avoir aucun effet sur les troubles olfactifs dans la maladie de Parkinson et n'affecterait pas le système chimio-sensoriel trigéminal intra-nasal [Barz *et al.* 1997, Quinn *et al.* 1987]. Cependant, un effet positif de la stimulation cérébrale profonde sur certains aspects du processus cognitif olfactif a été démontré en utilisant le test "Sniffin' Sticks" en phase ON et OFF de la stimulation cérébrale profonde dans le noyau subthalamique [Hüttenbrink *et al.* 2013, Hummel *et al.* 2005b]. En effet,

chez 11 patients parkinsoniens ayant une stimulation cérébrale profonde, il a été observé une *discrimination* des odeurs significativement plus élevée pendant la période ON comparée à la période OFF ; cependant la stimulation cérébrale profonde n'a eu aucun effet sur les seuils de détection des odeurs (odorants) [Hummel et al. 2005b]. Dans notre étude, il n'a pas été également trouvé de différence statistiquement significative entre les patients ayant eu une stimulation intracrânienne et ceux ne l'ayant pas eue, mais les moyennes des scores de seuils de détection des odorants étaient plutôt plus basses chez des patients parkinsoniens ayant une stimulation intracrânienne que chez ceux ne l'ayant pas.

L'entraînement olfactif consistant à renifler régulièrement des échantillons d'odorants différents serait une nouvelle approche thérapeutique de la dysfonction olfactive dans la maladie de Parkinson [Hummel et al. 2009]. D'autres études sont en cours, dans l'optique d'améliorer la dysfonction olfactive dans la maladie de Parkinson, ce qui permettrait d'améliorer par ricochet la qualité de vie de ces patients.

IV-2 : ÉTUDE#2 : COMPARAISON DES SEUILS DE DÉTECTION DES ODORANTS ENTRE LES PATIENTS AYANT UNE DÉMENCE PARKINSONNIENNE ET PARKINSONIENS (MPI, sans démence) INCLUS DANS LE TRAVAIL.

La démence est l'une des complications sévères de la maladie de Parkinson. La prévalence de la démence Parkinsonienne (DP) est en augmentation ; elle est en partie due à l'augmentation de l'espérance de vie des patients parkinsoniens et paradoxalement favorisée par la meilleure prise en charge des symptômes moteurs de la maladie. À l'instar de la MPI, la dysfonction olfactive est admise comme étant un symptôme prépondérant de la DP. La reconnaissance de la dysfonction olfactive comme symptôme précoce de la MPI [Ross et al. 2008] et de la maladie d'Alzheimer [Rahayel et al. 2012], laisse présager une atteinte au moins similaire des troubles olfactifs dans la DP d'autant plus que les nouvelles études sur les troubles olfactifs dans la MPI, mettent en évidence une aggravation progressive de la dysfonction olfactive (hyposmie) quoique lente avec l'évolution de la MPI [Hummel. 1999, Muller et al. 2002, Berendse et al. 2011]. Cependant très peu d'études ont été réalisées sur les troubles olfactifs dans la DP. Anang et al. (2014) évaluant les indicateurs précoces de survenue de démence dans la maladie de Parkinson ou DP, retrouvaient que le dysfonctionnement olfactif, comme les dysfonctionnements autonomes cardiovasculaires, les troubles du sommeil paradoxal,

la capacité à discriminer les couleurs et les troubles de la démarche, étaient les éléments fortement prédictifs de développement de démence [Anang et al. 2014]. Takeda et al. ont également constaté que l'hyposmie était l'une des caractéristiques importantes de la DP. Ils ont trouvé dans l'un de leurs travaux que l'hyposmie sévère et les troubles visuo-constructifs mis en évidence au stade de début de la MPI présageraient de façon indépendante de la survenue ultérieure d'une DP. Celle-ci surviendrait environ 3 ans après l'objectivation de l'hyposmie [Takeda et al. 2014]. Les patients parkinsoniens, présentant une hyposmie sévère au stade précoce de la maladie, avaient, dans cette étude, un risque de développer une démence augmenté de 18,7 fois par rapport aux témoins [Takeda et al. 2014].

Dans notre étude, nous comparons 17 patients ayant une DP débutante à modérée et des sujets témoins parkinsoniens (MPI) sans démence appariés en âge et en genre, en utilisant des tests de détection des seuils des odorants considérés comme les tests olfactifs les plus intéressants dans la mise en évidence des troubles olfactifs chez les parkinsoniens [Rahayel et al. 2012]. Nous ne trouvons pas de différence significative entre les deux groupes ci-dessus cités après évaluation de la sensibilité perceptive chimio-sensorielle nasale (sensibilités trigéminal et olfactive) en comparant les médianes des seuils de détection des différents odorants ($p=0,616$, $p=0,078$, $p=0,657$, pour le PEA, le n-butanol et la pyridine respectivement). Toutefois les scores de seuils de détection du PEA et du n-butanol étaient plus élevés chez les patients ayant une MPI sans démence comparés à ceux ayant une DP ; ils étaient par contre inférieurs chez les MPI comparés aux DP pour la pyridine, sans atteindre la significativité dans les deux cas.

Dans une méta-analyse comparant les troubles olfactifs par des tests de détection des seuils des odorants entre les patients ayant une maladie d'Alzheimer et ceux ayant une maladie de Parkinson, Rahayel et al., trouvaient que les patients parkinsoniens avaient tendance à avoir des tests de détection des odorants plus perturbés que ceux ayant une maladie d'Alzheimer [Rahayel et al. 2012]. Ils suggéraient ainsi que l'étiologie du dysfonctionnement olfactif dans les deux maladies était fondamentalement différente [Rahayel et al. 2012]. Pour eux, chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer, il était plus pertinent d'intégrer les tests olfactifs de reconnaissance et d'identification des odorants dans les batteries de tests permettant de discriminer les sous-groupes cliniques de la maladie d'Alzheimer. Parallèlement, les seuils de détection semblaient être plus appropriés pour différencier les sous-groupes des patients ayant une maladie de Parkinson. Ce dernier résultat pourrait-il être extrapolé à l'évaluation des troubles

olfactifs entre patients ayant une DP et les patients ayant une MPI (sans démence) ? En effet, malgré la présence sur le plan anatomopathologique des lésions de type amyloïde (de la maladie d'Alzheimer) en plus des lésions d'alphasynucléines et de corps de Lewy dans la DP, la DP nous a semblé sur le plan anatomo-clinique, plus proche de la MPI que de la démence de type Alzheimer. Ainsi, nous avons utilisé les tests de détection des odorants pour évaluer les troubles olfactifs chez les patients ayant une MPI et ceux ayant une DP. Nous n'avons pas réalisé des tests de reconnaissance ni d'identification des odorants.

Notre étude a également documenté une absence de différence entre les seuils de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) en fonction du genre dans l'étude comparative entre patients âgés de plus de 65 ans ayant une MPI sans démence et patients ayant une DP ($p=0,551$, $p=0,790$, $p=0,455$ pour le PEA, le n-butanol et la pyridine, respectivement). Les seuils de détection des 3 odorants utilisés étaient corrélés entre eux de manière significative, au niveau de tout le groupe de sujets (PEA versus (vs) n-butanol : $r = 0,57$, $p < 0,001$; PEA vs pyridine : $r=0,40$, $p=0,027$; n-butanol vs pyridine : $r=0,68$, $p=0,025$).

Par ailleurs, Takeda *et al.* ont constaté, dans un de leurs travaux, une association entre hyposmie sévère [évaluée par le test d'identification des odeurs pour les japonais ou odor stick identification test for Japanese (OSIT-J)] chez des parkinsoniens et un aspect spécifique du déficit du métabolisme cérébral à l'imagerie fonctionnelle, qui était identique aux résultats observés dans la DP. Leurs résultats suggèrent que les régions du cerveau liées à la fonction olfactive sont étroitement associées à certaines structures cérébrales focales contribuant à la cognition (l'amygdale et d'autres structures limbiques) et que l'hyposmie sévère est une caractéristique clinique de premier plan et l'une des plus marquantes pouvant prévoir le développement ultérieur de la DP [Takeda *et al.* 2014]. Cependant les tests utilisés dans cette étude sont des tests d'identification des odeurs reconnus comme peu spécifiques pour évaluer les sous-groupes de patients parkinsoniens [Rahayel *et al.* 2012].

Malgré son importance clinique, le développement de la démence est encore difficile à prévoir à un stade précoce de la MPI. Cependant, comme les troubles cognitifs sont connus pour être associés à un mauvais pronostic de la maladie de Parkinson, il semble donc légitime d'évaluer si les tests olfactifs constituent un outil utile, permettant de prédire quels patients sont à risque de développer une DP.

Par ailleurs, la théorie du schéma évolutif des lésions anatomopathologiques d'alpha-synucléine et des neurites ou corps de Lewy dans la MPI décrits par Braak *et al.* [Braak *et al.* 2003] aurait pu également plaider pour au moins une aggravation des troubles olfactifs dans la DP par rapport aux troubles olfactifs objectivés dans la MPI. Braak *et al.* ont proposé dans la maladie de Parkinson que les atteintes anatomopathologiques dans le système nerveux central concernent initialement les structures non-dopaminergiques du tronc cérébral inférieur ou le bulbe olfactif. La progression de l'atteinte par l'alpha-synucléine et/ou les corps de Lewy du tronc cérébral est postulée se faire de façon rostrale de la périphérie vers les noyaux gris centraux ou d'autres structures cérébrales centrales et le cortex pouvant affecter la cognition dans la maladie de Parkinson. La symptomatologie majeure de la maladie (akinésie ou bradykinésie, hypertonie extrapyramidale, tremblements) ne se manifesterait pas avant le stade 3 de Braak *et al.* et les troubles cognitifs n'apparaissent que lors des stades ultérieurs de la classification de Braak *et al.* de la maladie de Parkinson [Braak *et al.* 2003]. En effet, les atteintes d'alphasynucléines et de corps de Lewy se limitent au bulbe rachidien, tegmentum pontique et structures olfactives antérieures (noyaux et bulbe olfactifs) dans les stades 1 – 2 sur les 6 stades évolutifs séquentiels d'atteintes anatomopathologiques décrits par Braak *et al.* dans la maladie de parkinson [Del Tredici *et Braak.* 2004]. Cependant, cette théorie de Braak *et al.* est actuellement remise en cause [Burke *et al.* 2008]. Les stades anatomopathologiques de Braak *et al.* ne sont pas toujours corrélés au stade d'évolution clinique de la maladie. Dans le travail de Burke *et al.*, certains patients ayant une maladie Parkinson clinique évoluée ne présentaient à l'examen anatomopathologique qu'un stade 2 de Braak et des sujets indemnes de pathologies avaient à l'examen anatomopathologique cérébral un stade 6 de Braak [Burke *et al.* 2008]. D'autres études sur le sujet restent donc nécessaires.

Dans la DP, par contre, sur le plan anatomopathologique cérébral, il est mis en évidence une combinaison des lésions d'alpha-synucléines, corps de Lewy et lésions trouvées dans la maladie d'Alzheimer (protéines β -amyloïdes, phospho-tau et lésions de dégénérescences neurofibrillaires). Compta *et al.*, ont montré que l'évaluation semi- quantitative et quantitative des lésions d'alpha-synucléines ou de corps de Lewy étaient plus informatives que les critères topographiques des stades actuellement utilisés pour prédire la surveillance de troubles cognitifs dans la MPI dont la DP [Compta *et al.* 2011]. Ils assuraient que les lésions de type amyloïde augmentaient le taux de démence chez les parkinsoniens. D'où l'idée que les lésions de type

Alzheimer ainsi que les lésions d'alphasynucleines ou de corps de Lewy et leurs interactions synergiques potentielles sont d'une importance capitale dans la survenue de la DP [Compta et al. 2011]. Aarsland et al. allèguent que les atteintes limbiques et néo-corticales par les corps de Lewy ou l'alphasynucléine seraient les principaux déterminants de démence chez les patients parkinsoniens [Aarsland et al. 2005].

D'après les données de notre étude et celles de la littérature, il semble que la démence est encore difficile à prédire à un stade précoce de la MPI. En particulier, nos résultats révèlent que les tests de détection des seuils des odorants ne contribuent pas au diagnostic de démence. Ainsi si les tests de détection des odorants peuvent certes être un bon moyen pouvant orienter vers le diagnostic de MPI, ils seraient moins pertinents dans la prédiction de la démence chez les Parkinsoniens. Ceci pourrait conforter l'hypothèse selon laquelle, le déficit olfactif dans la MPI, exploré par les seuils de détection des odorants, serait en rapport majoritairement avec le processus olfactif périphérique. Si une atteinte néo-corticale contribuerait parfois à la survenue de la DP, on devrait s'attendre à ce que des fonctions olfactives plus complexes soient atteintes. Des études complémentaires seraient nécessaires pour conforter nos résultats, en association, les tests olfactifs explorant les fonctions olfactives d'ordre supérieur comme les tests d'identification des odorants.

IV-3 : ÉTUDE#3 : COMPARAISON DES SEUILS DE DÉTECTION DES ODORANTS ENTRE LES PATIENTS AYANT UNE DÉMENCE À CORPS DE LEWY, PATIENTS AYANT UNE DÉMENCE PARKINSONIENNE ET TÉMOINS INDEMNES DE PATHOLOGIES NEURODÉGÉNÉRATIVES (sains) INCLUS DANS LE TRAVAIL.

Dans notre troisième étude, nous avons comparé les seuils de détection du PEA, n-butanol et pyridine entre patients ayant une démence à corps de Lewy (DCL), patients ayant une démence Parkinsonienne (DP) (modérée) et témoins sains. À notre connaissance aucune étude comparable n'a encore été publiée.

Nous avons mis en évidence une diminution significative des capacités de détection des trois odorants chez les patients ayant une DCL par rapport à ceux ayant une DP modérée et par rapport aux sujets témoins sains ($p < 0,0001$ pour le PEA, le n-butanol et la pyridine,

respectivement), avec des valeurs moyennes des niveaux de dilution nettement inférieures chez les patients avec une DCL. Par la suite, lorsque nous avons comparé les 3 groupes de sujets deux à deux, nous avons noté une altération significative des seuils de détections des trois odorants : (1) chez les patients ayant une DCL par rapport à ceux ayant une DP modérée ($p = 0,007$, $p = 0,054$, $p = 0,001$ pour le PEA, le n-butanol et la pyridine, respectivement) ; (2) chez les sujets ayant une DCL, en comparaison aux témoins sains ($p = 0,001$, $p = 0,001$ et $p = 0,002$ pour le PEA, le n-butanol et la pyridine, respectivement) ; (3) entre les patients ayant une DP et les témoins sains ($p < 0,001$, $p = 0,011$, $p < 0,001$ pour le PEA, le n-butanol et la pyridine, respectivement). Ces résultats sont confirmés par l'analyse multivariée (ANCOVA), prenant en compte les variables dépendantes telles que l'âge, l'ordre de présentation des odorants et le MMS, et qui retrouve une différence significative entre les trois groupes (MPI, DP et DCL) en fonction des seuils de détection des trois odorants. L'analyse discriminante que nous avons réalisée, nous a permis de mieux illustrer la séparation et la prédiction des trois groupes (MPI, DP et DCL) sur la base de seuils (scores de seuils) de détection olfactifs (Figure III-3-2).

Mc Shane et al. [Mc Shane et al. 2001], objectivaient déjà une atteinte de la fonction olfactive chez les patients ayant une DCL par rapport à ceux ayant une maladie d'Alzheimer et aux témoins en bonne santé apparente. Nous avons mis en évidence un déficit très marqué des seuils (scores de seuils) de détection des odorants (PEA, n-butanol, pyridine) voire un niveau proche de l'anosmie chez les patients ayant une DCL. Ce déficit intéresse les deux composantes de la sensibilité olfactive : le système trigéminal et le système olfactif. Les systèmes olfactifs périphériques (épithélium olfactif, ...) et centraux sont également grandement affectés dans la DCL. Dans la présente étude de comparaison des seuils (scores de seuils) de détection des odorants entre les patients ayant une DCL, patients atteints de DP et des témoins sains appariés, il existe une bonne corrélation entre les seuils de détection des trois odorants PEA, n-butanol et pyridine pris deux à deux ($p_{\text{corrélation de Spearman}} < 0,001$, dans les différents cas).

Si elle est présente, l'atteinte olfactive périphérique reste l'un des signes principaux et précoces dans la MPI, elle devrait être également importante dans la DCL. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative des seuils médians des odorants entre les patients ayant une DP et de patients ayant une MPI dans notre précédente étude (étude 2). La mise en évidence d'une différence significative des seuils (scores de seuils) de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) entre les patients ayant une DCL et ceux ayant une DP

laisse présager d'une atteinte des voies olfactives, cérébrale et périphérique, différente en intensité et en distribution par les alpha-synucléines ou corps de Lewy dans la DCL et la DP. Notre travail corrobore l'hypothèse selon laquelle le schéma évolutif des atteintes cérébrales proposées par Braak *et al.* dans la maladie de Parkinson n'est pas transposable à la DCL.

Par ailleurs, la maladie d'Alzheimer, non étudiée dans ce travail, est l'un des diagnostics différentiels les plus fréquents de la DCL à évoquer après DP. Le déficit de la sensibilité olfactive serait moins marqué dans la maladie d'Alzheimer que dans la DCL. Dans la maladie d'Alzheimer les déficits olfactifs affectent toutes les composantes de l'olfaction mais à des stades non avancés, l'identification des odorants serait plus perturbée que leur détection.

Nous n'avons pas objectivé de différence significative par rapport au sexe des patients inclus dans l'étude comparative entre patients ayant une DCL, une DP et des témoins appariés en fonction des seuils (scores de seuils) de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine ; $p_{Wilcoxon} = 0,547, 0,765, 0,681$ pour le PEA, le n-butanol et la pyridine, respectivement). Cependant dans la littérature, plusieurs travaux sur ce sujet, chez des sujets adultes en bonne santé, révèlent que les femmes ont une meilleure sensibilité ou habilité olfactive que les hommes. Par ailleurs, le vieillissement normal affecterait les fonctions olfactives, de façon plus précoce et plus prononcée pour les hommes que pour les femmes, en raison en partie des altérations survenant au niveau de l'épithélium olfactif, de la régénération des récepteurs olfactifs (ou des dommages cumulatifs en rapport avec diverses agressions) ou de la production du mucus [Frasnelli *et Rahayel.* 2013]. D'autres étiologies possibles des déficits olfactifs chez la personne âgée comprennent l'ossification et la fermeture du foramen de la lame criblée, et les processus neurodégénératifs liés à l'âge.

Le déclin des fonctions olfactives en rapport avec la sénescence commencerait autour de 60 ans, déclin apparaissant plus tôt pour les hommes que pour les femmes, bien que celles-ci présentent un déclin similaire quelques années après [Doty *et al.* 1984]. Sur différentes classes d'âge, les femmes dépasseraient typiquement les hommes dans les tests d'évaluation de l'olfaction, surtout ceux dont la charge sémantique est davantage présente comme dans un test d'identification des odeurs. Cette différence de genre serait réduite dans les tests qui évaluent les fonctions olfactives de base comme la discrimination ou le seuil de détection [Frasnelli *et Rahayel.* 2013].

On note dans notre cohorte une différence statistique des performances mnésiques (évaluées par le test MMS) entre les différents groupes de participants (DCL, DP et témoins sains) et lors la comparaison binaire des MMS entre les patients ayant une DP légère à modérée et ceux ayant une DCL modérée ($p_{\text{Wilcoxon}} = 0,007$). Ces données ont été prises en compte dans les analyses multivariées des seuils de détection des odorants entre les différents groupes (DCL, DP et témoins sains), qui étaient tous statistiquement différents. Dans ce contexte, cette différence de performances mnésiques chez les patients ayant une de démence débutante à modérée (DP et DCL) inclus dans notre travail, ne constitue pas un biais pour nos résultats.

En résumé, ce travail permet de documenter une différence des seuils (scores de seuils) de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) entre les patients ayant une DCL et ceux ayant une DP et des témoins sains. La baisse importante de la sensibilité de détection des odorants proche de l'anosmie devrait permettre d'utiliser les tests de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) comme test de diagnostic différentiel entre les patients ayant une DP et ceux ayant une DCL. Les deux sensibilités olfactives et trigéminales de l'odorat sont affectées chez les patients ayant une DCL.

IV-4 : DISCUSSION.GÉNÉRALE

IV-4-1 - **Interactions éventuelles entre la sensibilité trigéminale (médiée par CN V) et la sensibilité olfactive (médiée par CN I) dans notre travail**

Aux côtés de l'olfaction et de la gustation, le système du trijumeau représente un troisième système chimio-sensoriel. Les molécules odorantes activent deux voies nerveuses distinctes : le nerf trijumeau, [chargé de la perception tactile : sensations de picotement, irritation, chatouillement, brûlure, chaud, froid, mentholé] et le nerf olfactif pour les sensations olfactives proprement dites (en majorité qualitatives). Les deux types d'informations se complètent pour créer la détection et l'identification des odeurs. Les systèmes olfactif et trigéminal sont donc interconnectés. La plupart des odeurs ou odorants stimulent le nerf olfactif et le trijumeau. Une forte similitude d'odeurs entre deux stimuli olfactifs ou odorants reflète très probablement le fait que les circuits neuronaux activés sont en grande partie identiques. Par ailleurs une perte de la fonction olfactive conduit également à une réduction de la sensibilité dans le système

chimiosensoriel trigéminal [Frasnelli et al. 2010]. En outre, la sensibilité du trijumeau diminue chez les sujets âgés en dehors de toute pathologie en rapport uniquement avec la sénescence [Frasnelli et al. 2010]. Cependant, en comparaison avec le système olfactif, très peu de données sont disponibles concernant la sénescence du système trigéminal [Murphy. 1983].

Dans notre travail, nous constatons que les seuils de détection des 3 odorants utilisés étaient corrélés (corrélation de Spearman) entre eux de manière significative, lors des comparaisons des principaux groupes de sujets : (i) comparaison entre patients parkinsoniens (MPI sans démence) et témoins sains ($p < 0,001$ pour les 3 odorants (PEA, n-butanol, et pyridine)) ; (ii) comparaison entre patients parkinsoniens sans démence et patients ayant une DP débutante ($r = 0,57$ et $p < 0,001$ pour le PEA ; $r = 0,4$ et $p = 0,027$ pour le n-butanol ; $r = 0,68$ et $p = 0,025$ pour la pyridine) ; (iii) comparaison entre patients ayant une DCL modérée et patients ayant une DP débutante à modérée et témoins sains ($p < 0,001$ pour les 3 odorants). Ces bonnes corrélations entre les seuils de détection des odorants (PEA, n-butanol, pyridine) suggèrent des interactions entre les systèmes olfactif et trigéminal sans pouvoir spécifier les sites d'interaction (périphériques ou centraux). En outre, les analyses factorielle (première étude) et discriminante (troisième étude), ont permis d'établir des fonctions linéaires distinctes ayant comme variables les trois scores de seuils de détection des 3 odorants utilisés avec des coefficients canoniques non nuls, accréditant l'hypothèse de l'existence d'une ou plusieurs interactions entre les systèmes olfactif et trigéminal.

Nous constatons une diminution quasi-synchrone des scores de seuils des odorants du PEA (médié par la sensibilité olfactive) et de la pyridine (médiée par la sensibilité trigéminal) chez les patients parkinsoniens par rapport aux témoins, avec les scores de seuils de détection de la pyridine moins diminués par rapport au PEA laissant suggérer une atteinte plus marquée de la sensibilité olfactive pure par rapport à la sensibilité trigéminal ; des résultats similaires ont été retrouvés par Yang et al., dans une population de sujets âgés en Chine [Yang et al. 2012]. Ces résultats sont également en cohérence avec les travaux de Frasnelli et al. [Frasnelli et al. 2007], qui ont montré qu'une dysosmie persistante engendrait une diminution de la sensibilité du nerf trijumeau. Cet effet était faible ou difficile à détecter chez la plupart des patients âgés [Frasnelli et Hummel. 2005], en raison en partie de la diminution connue de la sensibilité trigéminal liée à l'âge.

Compte tenu du fait que les caractéristiques chimio-physiques des odorants utilisés sont différentes et que le nombre de dilutions réalisé était différent pour chacun des odorants utilisés, les comparaisons deux à deux des seuils des détections des odorants utilisés étaient d'interprétation difficile.

Dans l'étude comparative entre patients parkinsoniens sans démence et patients ayant une DP débutante, la corrélation entre seuils d'odorants n'est pas assez forte. Nous observons une baisse quasi-similaire des scores de seuils des détections du PEA et du n-butanol chez les patients ayant une MPI sans démence et ceux ayant une DP. Les scores de seuils de détection de la pyridine étaient relativement préservés dans les deux groupes.

Dans cette 3^{ème} étude comparative, les valeurs des scores de seuils des odorants (PEA, n-butanol, pyridine) sont très faibles chez les patients ayant une DCL comparées aux patients ayant une DP et aux témoins sains. Nos résultats montrent donc une atteinte marquée des deux sensibilités olfactive et trigéminal dans la DCL comparées à la DP.

Dans nos travaux, l'apparition de picotements, de brûlures ou de sensations de froid inconfortables : sensations en rapport avec la stimulation du trijumeau constituaient des motifs d'arrêt de l'essai ou du test. Le schéma de la réalisation des tests dans notre travail ne permettait pas de poursuivre les tests après trois séries consécutives de bonnes réponses.

Les seuils de détection du n-butanol stimulant à la fois les systèmes trigéminal et olfactif étaient corrélés à ceux du PEA et de la pyridine dans nos trois études comparatives. Cain [Cain. 1976], a montré dans une étude dans laquelle les sujets évaluaient les sensations trigéminales (piquante ou irritante) et odorante du n-butanol que la contribution du composant odorant à sensibilité olfactive globale est diminuée avec la concentration, tandis que l'irritation (effet trigéminal) est augmentée. De même, alors que l'irritation (effet trigéminal) participe peu à la sensibilité olfactive globale à de faibles concentrations, sa contribution augmente de manière disproportionnée avec l'augmentation importante de la concentration. De même Frasnelli et al, ont constaté qu'une atteinte de la sensibilité olfactive affectait également la sensibilité trigéminal [Frasnelli et al. 2010] ; situation pouvant être similaire à celles objectivées dans nos travaux.

En vue de caractériser les interactions au niveau des neurones des récepteurs olfactifs, Duchamp-Viret *et al.*, ont étudié chez le rat l'intensité d'un mélange odorant connaissant celle, évaluée séparément, de chacun de ses constituants. Ils ont identifié plusieurs types d'interactions

selon que la réponse au mélange de deux odorants est inférieure à celle du constituant (odorant) le moins stimulant (inhibition), ou équivalente mais non supérieure (hypoadditivité) ou supérieure à la réponse du constituant (odorant) le plus stimulant (synergie ou hyperadditivité) [Duchamp-Viret et al. 2003, Rospars et al. 2008].

Et dans l'optique de mieux étudier et de comprendre les mécanismes adaptatifs et compensatoires entre le système trigéminal et le système olfactif, Frasnelli *et al.*, ont mis en évidence chez des patients ayant une anosmie acquise, une baisse de la sensibilité trigéminal due en partie à l'absence d'une interaction nerveuse centrale. Le cortex orbito-frontal et l'insula rostrale semblent avoir un rôle important dans l'amplification de l'influx trigéminal, qui fait défaut chez les patients anosmiques. Cependant, au niveau périphérique les mécanismes d'adaptation semblent produire une augmentation de la réponse trigéminal chez les patients ayant une anosmie ou une hyposmie [Frasnelli et al. 2007].

En ce qui concerne les caractéristiques perceptives, les deux systèmes trigéminal et olfactif apportent des contributions distinctes à l'intensité perçue d'un stimulus olfactif complexe. L'intensité du composant olfactif des mélanges binaires semble hypo-additive, ce qui indique que l'intensité perçue d'un mélange est inférieure à la somme de ses composants. En revanche, le composant du trijumeau peut être additif, ou même hyper-additif [Cometto-Muñiz et Hernández. 1990]. Ainsi, l'interaction entre les systèmes olfactif et trigéminal n'est pas simple, et peut être difficile à prévoir surtout lorsqu'il existe un déficit olfactif en rapport avec la sénescence ou l'une des trois principales synucleïnopathies (MPI, DP et DCL) étudiées dans nos travaux.

IV-4-2 – **Perspectives**

À la lumière de l'apparition préclinique précoce des déficits de la perception des odeurs dans de nombreuses maladies neurodégénératives [Doty. 2017], dont les principales synucleïnopathies (MPI, DP, DCL) et des résultats des trois études constituant ce travail de thèse, l'importance des tests de détection des odorants incluant des stimuli activant de façon préférentielle soit le système trigéminal (la Pyridine dans notre travail), soit le système olfactif (le PEA dans notre travail) et des molécules activant conjointement les deux systèmes (le n-butanol dans notre travail) est indéniable. Ces tests devraient être vulgarisés avec pour optique de

contribuer à la différenciation : (1) des sujets ayant un MPI et des sujets sains comme nous l'avons montré dans notre première étude voire extrapolé au sujet ayant un syndrome parkinsonien non en rapport avec l'alpha-synucléine (parkinson vasculaire) ou ayant un tremblement essentiel [Haehner et al. 2009] ; (2) entre sujets ayant DP et ceux ayant une DCL et (3) entre sujets ayant une DP et sujets sains comme nous l'avons montré dans l'étude 3.

Le processus d'automatisation de la réalisation de ces tests psychophysiques de détection des odorants (qui durent environ 30 à 45min), afin de diminuer la durée de passage des tests, serait également un atout pour la diffusion et l'utilisation de ces tests en pratique courante initialement dans des centres spécialisés associant des neuroscientifiques ou des médecins (neurologues ou gériatres) et des neuropsychologues, et puis secondairement en cabinet de ville.

La recherche de corrélation entre l'évolution ou la répartition des inclusions protéiques d'alpha-synucléines cérébrales dans les principales synucléinopathies étudiées (MPI, DP et DCL) et les résultats de tests de détection en complément d'autres techniques d'imagerie (morphologique ou fonctionnelle), de physiologie ou d'anatomopathologie pourraient être des point de recherche à développer. Les résultats de notre étude 2, ne mettant pas en évidence de différence des tests de détection des odorants entre MPI et DP, confortent l'hypothèse initialement d'une atteinte initialement et préférentiellement périphérique ou du bulbe olfactif des troubles olfactifs dans la MPI [Ubeda-Bañon et al. 2014].

Nos tests de détection olfactifs utilisant que la combinaison que de 3 odorants : PEA, la Pyridine et n-butanol, stimulant à des proportions diverses les systèmes trigéminal intranasal et olfactif, donnent des résultats similaires à ceux d'autres batteries de tests psychophysiques olfactifs utilisant des nombreuses molécules (généralement plus d'une dizaine), suscitant l'intérêt de comparer les autres tests olfactifs dans les maladies neurogénératives aux nôtres, qui présentent des avantages multiples en rapport avec le peu de stimuli utilisés.

CONCLUSION

Notre travail s'intègre dans le cadre d'une étude transversale analytique, évaluant les seuils de détection des odorants (PEA, n-Butanol et pyridine) dans quatre groupes de populations: des participants témoins sains et des patients atteints de l'une des trois principales synucléinopathies : MPI, DP ou DCL, déclinée en 3 études comparatives.

Dans la première étude comparative intéressant les 89 patients ayant une MPI sans démence et des sujets sains, les seuils de détection du PEA, du n-butanol et de la pyridine sont statistiquement différents dans les deux groupes ($p < 0,005$ pour les 3 odorants). Nos tests de détection des odorants permettent de discriminer de façon binaire les patients parkinsoniens ayant une symptomatologie bénigne (période '*lune de miel*') de ceux ayant une MPI maligne (de l'échelle de Hoehn et Yahr), corroborant quelques rares précédents travaux. Nos tests de détection des seuils des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) pourraient être extrapolés et utilisés comme élément de diagnostic différentiel de la MPI notamment en excluant les syndromes parkinsoniens atypiques ou le '*Tremblement essentiel*', pathologies dans lesquelles il n'existe pas de troubles olfactifs.

Dans la deuxième étude comparative de notre travail, concernant des patients âgés de plus de 65 ans ayant une MPI sans démence et patients ayant une DP débutante à modérée, il n'était pas mis en évidence de différence significative lors des comparaisons des seuils de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine). Ce résultat indique que les tests de détection des seuils des odorants, considérés comme les tests olfactifs les plus appropriés dans la MPI, ne serait pas un bon outil prédictif de démence dans la MPI. Nos résultats tendraient à conforter également l'hypothèse de l'importance de la composante périphérique de l'atteinte olfactive dans la MPI.

Dans la troisième étude comparative de notre travail, concernant les patients ayant une DCL, une DP modérée et des témoins sains ($n = 20/20/20$), il a été documenté une différence statistiquement significative des seuils de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) lors des comparaisons (1) entre patients ayant une DCL (quasi-anosmiques) et ceux ayant une DP et (2) entre patients ayant une DP et des témoins sains. Nos résultats devraient plaider pour l'utilisation des tests de détection des odorants (PEA, n-butanol et pyridine) comme tests de diagnostic différentiel entre les patients ayant une DP et ceux ayant une DCL.

Les seuils de détection des trois odorants utilisés dans nos études sont statistiquement bien corrélés entre eux. Nous constatons une diminution quasi-synchrone des scores de seuils de détection du PEA et de la pyridine ; avec dans la première étude une atteinte plus marquée de la sensibilité olfactive par rapport à la sensibilité trigéminal.

Les tests de détection des seuils olfactifs pourraient être considérés comme un biomarqueur et contribuer de façon efficace aux diagnostics différentiels des trois synucléinopathies étudiées : MPI, DP et DCL.

De nombreuses études translationnelles capables de créer des ponts entre les sciences fondamentales et la médecine clinique sont en train d'être entreprises sur les troubles olfactifs dans certaines maladies neurodégénératives dans un but diagnostique, sécuritaire (système d'alarme), nutritionnel ou afin d'évaluer leur impact sur la qualité de vie... ; notre travail entre dans cette lignée. Nos résultats devraient susciter la réalisation d'autres travaux (utilisant des tests olfactifs, la microbiologie, la chimio-électrophysiologie, l'imagerie fonctionnelle...) sur les troubles olfactifs chez des patients ayant des synucléinopathies, ou dans les pathologies neurodégénératives en général afin de les conforter ou le cas échéant, contribuer de fait à l'évolution de la recherche en neurosciences.

Références:

- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 2003 ; 60 : 387-392 ;
- Aarsland D, Perry R, Larsen JP, McKeith IG, O'Brien JT, Perry EK, Burn D, Ballard CG. Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and parkinsonian dementias. *J Clin Psychiatry*. 2005 ; 66(5) : 633-7 ;
- Aarsland D, Kvaløy JT, Andersen K, Larsen JP, Tang MX, Lolk A, Kragh-Sørensen P, Marder K. The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *J Neurol*. 2007 ; 254 : 38-45 ;
- Alfonso Collado JI , Vallés Varela H. Study of olfactory function for pyridine in healthy population: influence of variations in humidity. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008 ; 59(10) : 475-479 ;
- Allis TJ, Leopold DA. Smell and taste disorders. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2012 ; 20(1) : 93-111 ;
- Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 ; 21 : 1123-1130 ;
- Anang JB, Gagnon JF, Bertrand JA, Romenets SR, Latreille V, Panisset M, Montplaisir J, Postuma RB. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*. 2014 ; 83(14) : 1253-1260 ;
- Anton F, Peppel P. Central projections of trigeminal primary afferents innervating the nasal mucosa: a horseradish peroxidase study in the rat. *Neuroscience*. 1991 ; 41 : 617-628 ;
- Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfactory bulb involvement in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol*. 2014 ; 127(4) : 459-475 ;
- Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, Nishio Y, Hosokai Y, Kanno S, Hasegawa T, Sugeno N, Konno M, Suzuki K, Takahashi S, Fukuda H, Aoki M, Itoyama Y, Mori E, Takeda A. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain*. 2012 ; 135(Pt 1) : 161-169 ;
- Barz S, Hummel T, Pauli E, Majer M, Lang CJ, Kobal G. Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*. 1997 ; 49 : 1424-1431 ;
- Berendse HW, Roos DS, Raijmakers P, Doty R. Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2011 ; 310 : 21-24 ;

- Berglund B, Berglund U, Lindvall T. Separate and joint scaling of perceived odor intensity of n-butanol and hydrogen sulfide. *Percept Psychophys*. 1978 ; 23(4) : 313-320 ;
- Bernard JF, Peschanski M, Besson JM. A possible spino (trigemino)-ponto-amygdaloid pathway for pain. *Neurosci Lett*. 1989 ; 100(1-3) : 83-88 ;
- Bertram L, Tanzi RE. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *J Clin Invest*. 2005 ; 115(6) : 1449-1457 ;
- Bianchi A, Guépet-Sordet H, Manckoundia P. Changes in olfaction during ageing and in certain neurodegenerative diseases: Up-to-date. *Rev Med Interne*. 2015 ; 36(1) : 31-37 ;
- Bibl M, Esselmann H, Lewczuk P, Trenkwalder C, Otto M, Kornhuber J, Wiltfang J, Mollenhauer B. Combined analysis of CSF tau, A β 42, A β 1–42% and A β 1-40% in Alzheimer's disease: dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Int J Alzheimers Dis*. 2010 ; pii : 761571 ;
- Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2003 ; 2 : 605-613 ;
- Boesveldt S, de Muinck Keizer RJ, Wolters ECh, Berendse HW. Odor recognition memory is not independently impaired in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2009 ; 116(5) : 575-578 ;
- Braak H, Braak E, Yilmazer D, de Vos RA, Jansen EN, Bohl J, Jellinger K. Amygdala pathology in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 1994 ; 88(6) : 493-500 ;
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 ; 24(2) : 197-211 ;
- Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004 ; 318(1) : 121-34 ;
- Brand G. Olfactory/trigeminal interactions in nasal chemoreception. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006 ; 30(7) : 908-917 ;
- Brettschneider J, Del Tredici K, Lee VM, Trojanowski JQ. Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies. *Nat Rev Neurosci*. 2015 ; 16(2) : 109-120 ;
- Briner HR, Simmen D. Smell diskettes as screening test of olfaction. *Rhinology*. 1999 ; 37(4) : 145-148 ;
- Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*. 1991 ; 65(1) : 175-187 ;
- Bunc M, Pezdir T, Možina H, Možina M, Brvar M. Butanol ingestion in an airport hangar. *Hum Exp Toxicol*. 2006 ; 25 (4) : 195–197 ;

- Buraccio T, Arvanitakis Z, Gorbien M. Dementia with Lewy bodies: current concept. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005 ; 20 : 306-320 ;
- Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JP. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008 ; 64(5) : 485-491 ;
- Cain WS. Olfaction and the common chemical sense: some psychophysical contrasts. *Sens Processes*. 1976 ; 1: 57–67 ;
- Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope*. 1988 ; 98(1) : 83-88 ;
- Carter HV, Gray H. Distribution of the maxillary and mandibular nerves, and the submaxillary ganglion. *Anatomy of the Human Body. Philadelphia and New York. Eds Lea and Febiger, Revised by Warren H. Lewis; 1918(20) (See "Livre" section below) Bartleby.com: Gray's Anatomy, Planche 778 ;*
- Chattopadhyay AK, Chattopadhyay T. Statistical Methods for Astronomical Data Analysis: Statistical inference, Shapiro-wilk test. *New-york. Springer*. 2014 :3 ; 132 (Series ISSN 2199-1030) ;
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006 ; 5(3) : 235-245 ;
- Checkoway H, Lundin JI, Kelada SN. Neurodegenerative diseases. *IARC Sci Publ*. 2011 ; 163 : 407-419 ;
- Chin-Chan M, Navarro-Yepes J, Quintanilla-Vega B . Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. *Front Cell Neurosci*. 2015 ; 9 : 124 ;
- Chrea C, Valentin D, Sulmont-Rossé C, Ly Mai H, Hoang Nguyen D, Abdi H. Culture and odor categorization: agreement between cultures depends upon the odors. *Food Quality and Preference*. 2004 ; 15 (7–8) : 669-679 ;
- Chu S, Downes JJ. Odour-evoked autobiographical memories: psychological investigations of proustian phenomena. *Chem Senses*. 2000 ; 25 : 111–116 ;
- Clément JP, Nassif RF, Leger JM, Marchan F. Mise au point et contribution à la validation d'une version française brève de la 'Geriatric Depression Scale' de Yesavage. *L'Encéphale*. 1997 ; 23 : 91-99 ;
- Colloby SJ, Fenwick JD, Williams ED, Paling SM, Lobotesis K, Ballard C, McKeith I, O'Brien JT. A comparison of (99m)Tc-HMPAO SPET changes in dementia with Lewy bodies and

Alzheimer's disease using statistical parametric mapping. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 ; 29(5) : 615-22 ;

- Cometto-Muñiz JE, Hernández SM. Odorous and pungent attributes of mixed and unmixed odorants. *Percept Psychophys*. 1990 ; 47 : 391–399 ;

- Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, Vandrovcova J, Holton JL, Collins C, Lashley T, Kallis C, Williams DR, de Silva R, Lees AJ, Revesz T. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain*. 2011 ; 134(Pt 5) : 1493-1505 ;

- Conférence de consensus : La Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques. *Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation Santé et la Fédération Française de Neurologie*. 2002 ;

- Croy I, Lange K, Krone F, Negoias S, Seo HS, Hummel T. Comparison between odor thresholds for phenyl ethyl alcohol and butanol. *Chem Senses*. 2009 ; 34(6) : 523–527 ;

- Cruise KE, Bucks RS, Loftus AM, Newton RU, Pegoraro R, Thomas MG. Exercise and Parkinson's: benefits for cognition and quality of life. *Acta Neurol Scand*. 2011 ; 123(1) : 13-19 ;

- Del Tredici K, Braak H. Idiopathic Parkinson's disease: staging an α -synucleinopathy with a predictable pathoanatomy. In: Kahle P, Haass C (eds) *Molecular mechanisms in Parkinson's disease*. Landes Bioscience, Georgetown. 2004 ; 1–32 ;

- DelleDonne A, Klos KJ, Fujishiro H, Ahmed Z, Parisi JE, Josephs KA, Frigerio R, Burnett M, Wszolek ZK, Uitti RJ, Ahlskog JE, Dickson DW. Incidental Lewy body disease and preclinical Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2008 ; 65(8) : 1074-1080 ;

- Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB Jr. 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(5) : 519-528 ;

- Donaghy PC, McKeith IG. The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis. *Alzheimers Res Ther*. 2014 ; 6(4) : 46 ;

- Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD. Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol Behav*. 1978 ; 20(2) : 175-185 ;

- Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. Smell identification ability: changes with age. *Science*. 1984 ; 226 : 1441–1443 ;

- Doty RL, Smith R, McKeown DA, Raj J. Tests of human olfactory function: principal components analysis suggests that most measure a common source of variance. *Percept Psychophys*. 1994 ; 56(6) : 701-707 ;
- Doty RL. Studies of human olfaction from the University of Pennsylvania smell and Taste Center. *Chemical Senses*. 1997 ; 22: 565-586 ;
- Doty RL, Diez JM, Turnacioglu S, McKeown DA, Gledhill J, Armstrong K, Lee WW. Influences of feedback and ascending and descending trial presentations on peri-threshold odor detection performance. *Chem Senses*. 2003; 28 : 523-526 ;
- Doty RL. Office procedures for quantitative assessment of olfactory function. *Am J Rhinol*. 2007 ; 21 (4) : 460-473 ;
- Doty RL. The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: is it viable? *Ann Neurol*. 2008 ; 63 : 7–15 ;
- Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis*. 2012 ; 46 : 527–52 ;
- Doty RL. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrate? *Lancet Neurology*. 2017 ; 16 (6) : 6478-6488 ;
- Dubois B, Danzé F, Pillon B, Cusimano G, Lhermitte F, Agid Y. Cholinergic-dependent cognitive deficits in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1987 ; 22 : 26-30 ;
- Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, Dickson D, Duyckaerts C, Cummings J, Gauthier S, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, Mizuno Y, McKeith IG, Olanow CW, Poewe W, Sampaio C, Tolosa E, Emre M. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*. 2007 ; 22 : 2314-2324 ;
- Duchamp-Viret P, Duchamp A, Chaput MA. Single olfactory sensory neurons simultaneously integrate the components of an odour mixture. *Eur J Neurosci*. 2003 ; 18 : 2690–2696 ;
- Duda JE. Olfactory system pathology as a model of Lewy neurodegenerative disease. *J Neurol Sci*. 2010 ; 289(1-2) : 49-54 ;
- Emard JF, Thouez JP, Gauvreau D. Neurodegenerative diseases and risk factors: a literature review. *Soc Sci Med*. 1995 ; 40(6) : 847-858 ;
- Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2003 ; 2(4) : 229-237 ;
- Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R.

Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004; 351 : 2509-2518 ;

- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 ; 22 : 1689-1707 ;

- Finger TE, Getchell ML, Getchell TV, Kinnamon JC. Afferent and efferent functions of peptidergic innervation of the nasal cavity. In: Green BG, Mason JR, Kare MR (eds) *Chemical Senses*. 1990; *Irritation*. Marcel Dekker, New York : 1-20 ;

- Foguem C, Novella JL . Maladie de Parkinson du sujet âgé. *Revue 'Tout Prévoir' -Espace FMC*. dec 2011- jan 2012 ; 427 : 27-31 ;

- Foguem C, Brand G. Comparison olfactory thresholds between elderly with Parkinson Disease and controls. *J Aging Gerontol*. 2014 ; 2 (1) : 5-12 ;

- Foguem C. Les troubles olfactifs au cours de la sénescence et de deux principales pathologies neurodégénératives. *Hegel*. 2016 ; 6 (2) : 140- 145 ;

- Foguem C, Kamsu-Foguem B. Neurodegeneration in tauopathies and synucleinopathies. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 ; 172(11) : 709-714 ;

- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-Mental State» : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 ; 12 : 189-198 ;

- Frasnelli J, Hummel T. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005 ; 262 : 231-235 ;

- Frasnelli J, Schuster B, Hummel T. Interactions between olfaction and the trigeminal system: what can be learned from olfactory loss. *Cereb Cortex*. 2007 ; 17 (10) : 2268-2275 ;

- Frasnelli J, Schuster B, Hummel T. Olfactory dysfunction affects thresholds to trigeminal chemosensory sensations. *Neurosci Lett*. 2010 ; 468(3) : 259-263 ;

- Frasnelli J, Rahayel S. Olfaction: Tracking Neurodegeneration (L'olfaction, sur la piste de la neurodégénération Olfaction). *MSA (Médecine Sciences Amériques - n° vieillissement)*. 2013 ; 2 (3) : 52-65 ;

- Freundt EC, Maynard N, Clancy EK, Roy S, Bousset L, Sourigues Y, Covert M, Melki R, Kirkegaard K, Brahic M. Neuron-to-neuron transmission of α -synuclein fibrils through axonal transport. *Ann Neurol*. 2012 ; 72(4) : 517-524 ;

- Frieling H, Hillemacher T, Ziegenbein M, Neundörfer B, Bleich S. Treating dopaminergic psychosis in Parkinson's disease: structured review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007 ; 17 : 165-171 ;
- Frigerio R, Fujishiro H, Ahn TB, Josephs KA, Maraganore DM, DelleDonne A, Parisi JE, Klos KJ, Boeve BF, Dickson DW, Ahlskog JE. Incidental Lewy body disease: do some cases represent a preclinical stage of dementia with Lewy bodies? *Neurobiol Aging.* 2011 ; 32 (5) : 857-863 ;
- Fujishiro H, Iseki E, Nakamura S, Kasanuki K, Chiba Y, Ota K, Murayama N, Sato K. Dementia with Lewy bodies: early diagnostic challenges. *Psychogeriatrics.* 2013 ; 13 (2) : 128-138 ;
- Fujishiro H, Nakamura S, Sato K, Iseki E. Prodromal dementia with Lewy bodies. *Geriatr Gerontol Int.* 2015 ; 15(7) : 817-826 ;
- Geser F, Wenning GK, Poewe W, McKeith I. How to diagnose dementia with Lewy bodies: state of the art. *Mov Disord.* 2005 ; 20 (12) : S11-S20 ;
- Goedert M. Filamentous nerve cell inclusions in neurodegenerative diseases: tauopathies and a-synucleinopathies. *Phil Trans R Soc Lond B.* 1999 ; 354 : 1101-1118 ;
- Goris A, Williams-Gray CH, Clark GR, Foltynie T, Lewis SJ, Brown J, Ban M, Spillantini MG, Compston A, Burn DJ, Chinnery PF, Barker RA, Sawcer SJ. Tau and alpha-synuclein in susceptibility to, and dementia in, Parkinson's disease . *Ann Neurol.* 2007 ; 62 : 145-153 ;
- Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H: Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007 ; 22 : 839–842 ;
- Haehner A, Hummel T, Reichmann H. Olfactory dysfunction as a diagnostic marker for Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2009 ; 9(12) : 1773-9 ;
- Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2008 ; 115 : 409-415 ;
- Hancock DB, Martin ER, Vance JM, Scott WK. Nitric oxide synthase genes and their interactions with environmental factors in Parkinson's disease. *Neurogenetics.* 2008 ; 9(4) : 249-262 ;
- Hazelwood LA, Daran, JM, van Maris AJA, Pronk JT, Dickinson JR. The Ehrlich pathway for fusel alcohol production: a century of research on *Saccharomyces cerevisiae* metabolism. *Appl Environ Microbiol.* 2008 ; 74 (8): 2259–2266 ;
- Healy DG, Abou-Sleiman PM, Lees AJ, Casas JP, Quinn N, Bhatia K, Hingorani AD, Wood NW. Tau gene and Parkinson's disease : a case-control study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 ; 75 : 962-965;

- Hoehn M, Yahr M. "Parkinsonism: onset, progression and mortality ". *Neurology*. 1967 ; 17 (5): 427–42 ;
- Hoshino T, Usui N. Objective olfactometry by the method of recordings of respiratory resistances. *Jibiinkoka*. 1987; 90 : 516–522 ;
- Hosokai Y, Nishio Y, Hirayama K, Takeda A, Ishioka T, Sawada Y, Suzuki K, Itoyama Y, Takahashi S, Fukuda H, Mori E. Distinct patterns of regional cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment. *Mov Disord*. 2009 ; 24 : 854-862 ;
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 ; 55: 181-184 ;
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997 ; 22(1) : 39-52 ;
- Hummel T. Olfactory evoked potentials as a tool to measure progression of Parkinson's disease; in Chase T, Bedard B (eds): Focus on Medicine: New Developments in the Drug Therapy of Parkinson's Disease. *Oxford, Blackwell Science*. 1999 ; 14 : 47–53 ;
- Hummel T, Livermore A. Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *Int Arch Occup Environ Health*. 2002 ; 75(5) : 305-313 ;
- Hummel T, Futschik T, Frasnelli J, Hüttenbrink KB. Effects of olfactory function, âge, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicol Lett* . 2003 ; 140-141 : 273-280 ;
- Hummel T, Doty RL, Yousem DM. Functional MRI of intranasal chemosensory trigeminal activation. *Chem Senses*. 2005a ; 30 : i205-i206 ;
- Hummel T, Jahnke U, Sommer U, Reichmann H, Müller A. Olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease: effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *J Neural Transm (Vienna)*. 2005b ; 112(5) : 669-676 ;
- Hummel T, Rissom K, Hähner A, Reden J, Weidenbecher M, Hütten-brink KB. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope*. 2009 ; 119 : 496-499 ;
- Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, Damm M, Frasnelli J, Gudziol H, Gupta N, Haehner A, Holbrook E, Hong SC, Hornung D, Hüttenbrink KB, Kamel R, Kobayashi M, Konstantinidis I, Landis BN, Leopold DA, Macchi A, Miwa T, Moesges R, Mullol J, Mueller CA, Ottaviano G, Passali GC, Philpott C, Pinto JM, Ramakrishnan

VJ, Rombaux P, Roth Y, Schlosser RA, Shu B, Soler G, Stjärne P, Stuck BA, Vodicka J, Welge-Luessen A. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2017 ; 54 (supplement 26) : 1-30.

- Hung CW, Chen YC, Hsieh WL, Chiou SH, Kao CL. Ageing and neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev*. 2010 ; 9 (1) : S36-46;

- Hüttenbrink KB, Hummel T, Berg D, Gasser T, Hähner A. Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 ; 110(1-2) : 1-7, e1 ;

- Iannilli E, Gerber J, Frasnelli J, Hummel T. Intranasal trigeminal function in subjects with and without an intact sense of smell. *Brain Res*. 2007 ; 1139 : 235-244 ;

- IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. *Armonk, NY: IBM Corp* ;

- Inokuchi A, Kimmelman CP, Snow JB Jr. Convergence of olfactory and nasotrigenal inputs on possible trigeminal contributions to olfactory responses in rat thalamus. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1993 ; 249(8) : 473-477 ;

- INRS (Institut national de recherche et de sécurité). « Pyridine », *Fiche toxicologique de l'INRS*. 2001 : 1-6 (consulté le 14 juillet 2008 sur <http://www.inrs.fr>) ;

- Jacquot L, Monnin J, Brand G. Unconscious odor detection could not be due to odor itself. *Brain Res*. 2004 ; 1002 : 51-54 ;

- Jacquot L, Hidalgo J, Brand G. Just noticeable difference in olfaction is related to trigeminal component of odorants. *Rhinology*. 2010 ; 48(3) : 281-4 ;

- Jafek BW, Murrow B, Michaels R, Restrepo D, Linschoten M. Biopsies of human olfactory epithelium. *Chem Senses*. 2002 ; 27 (7) : 623-628 ;

- Jellinger KA. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in the aged human brain. *J Neural Transm*. 2004 ; 111(10-11) : 1219-1235 ;

- Kamsu-Foguem B, Tiako PF, Mutafungwa E, Foguem C. *European Geriatric Medicine*. 2015 ; 6 (4) : 381-388 ;

- Kareken DA, Mosnik DM, Doty RL, Dziedzic M, Hutchins GD. Functional anatomy of human odor sensation, discrimination, and identification in health and aging. *Neuropsychology*. 2003 ; 17(3) : 482-495 ;

- Kelly JP, Dodd J. Trigeminal system. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds) *Principles of neural science*. Elsevier, New York. 1991 : 701-710 ;

- Ketharanathan T, Hanwella R, Weerasundera R, de Silva VA. Major depressive disorder in Parkinson's disease: a cross-sectional study from Sri Lanka. *BMC Psychiatry*. 2014 ; 14(1) : 278 ;
- Kern DW, Schumm LP, Wroblewski KE, Pinto JM, Hummel T, McClintock MK. Olfactory thresholds of the U.S. Population of home-dwelling older adults: development and validation of a short, reliable measure. *PLoS One*. 2015 ; 10(3) : e0118589 ;
- Kitajiri M, Kubo N, Ikeda H, Sato K, Kumazawa T. Effects of topical capsaicin on autonomic nerves in experimentally-induced nasal hypersensitivity. An immunocytochemical study. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1993 ; 500 : 88-91 ;
- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence -based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001 ; 56 (9) : 1143–1153 ;
- Kondo K. Rising prevalence of neurodegenerative diseases worldwide. *Intern Med*. 1996 ; 35(4) : 238 ;
- Kranick SM, Duda JE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Neurosignals*. 2008 ; 16(1) : 35-40 ;
- Kurtz AL, Kaufer DI. Dementia in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neuro*. 2011 ; 13 : 242-254 ;
- Laing DG, Willcox ME. An investigation of the mechanisms of odor suppression using physical and dichorhnic mixtures. *Behav Brain Res*. 1987 ; 26 : 79–87 ;
- Landis BN, Cao Van H, Guinand N, Horvath J, Haehner A, Savva E, Hugentobler M, Lacroix JS, Burkhard PR. Retronasal olfactory function in Parkinson's disease. *Laryngoscope*. 2009 ; 119(11) : 2280-2283 ;
- Lee SJ, Lim HS, Masliah E, Lee HJ. Protein aggregate spreading in neurodegenerative diseases: problems and perspectives. *Neurosci Res*. 2011 ; 70(4) : 339-348 ;
- Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A, Martínez-Corral M. Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 ; 23 : 1546-1550 ;
- Mahlkecht P, Iranzo A, Högl B, Frauscher B, Müller C, Santamaría J, Tolosa E, Serradell M, Mitterling T, Gschliesser V, Goebel G, Brugger F, Scherfler C, Poewe W, Seppi K. Sleep Innsbruck Barcelona Group. Olfactory dysfunction predicts early transition to a Lewy body disease in idiopathic RBD. *Neurology*. 2015 ; 84(7) : 654-658 ;

- Martí MJ, Tolosa E, Campdelacreu J. Clinical overview of the synucleinopathies . *Mov Disord.* 2003 ; 18 (Suppl 6): S21-S27 ;
- McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, Dickson D, Dubois B, Duda JE, Feldman H, Gauthier S, Halliday G, Lawlor B, Lippa C, Lopez OL, Carlos Machado J, O'Brien J, Playfer J, Reid W; International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol.* 2004 ; 3: 19-28 ;
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005 ; 65(12) : 1863-1872;
- Mc Shane RH, Nagy Z, Esiri MM, King E, Joachim C, Sullivan N, Smith AD. Anosmia in dementia is associated with Lewy bodies rather than Alzheimer's pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Jun ; 70(6) : 739-743 ;
- Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN, Doty RL. Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol.* 1998 ; 55(1) : 84-90 ;
- Metzler-Baddeley C. A review of cognitive impairments in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Cortex.* 2007 ; 43(5) : 583–600 ;
- Modgil S, Lahiri DK, Sharma VL, Anand A. Role of early life exposure and environment on neurodegeneration: implications on brain disorders. *Transl Neurodegener.* 2014 ; 3 : 9 ;
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979 ; 134: 382-389 ;
- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord.* 2003 ; 18 : 738-50 ;
- Muller A, Reichmann H, Livermore A, Hummel T. Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients. *J Neural Transm.* 2002 ; 109 : 805–811 ;
- Murphy C. Age-related effects on the threshold, psychophysical function, and pleasantness of menthol. *J Gerontol.* 1983 ; 38(2) : 217–222 ;

- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*. 2002 ; 288 : 2307-2312 ;
- Nakayasu C, Kanemura F, Hirano Y, Shimizu Y, Tonosaki K. Sensitivity of the olfactory sense declines with the aging in senescence-accelerated mouse (SAM-P1). *Physiol Behav*. 2000 ; 70(1-2) : 135-139 ;
- Nelson PT, Jicha GA, Kryscio RJ, Abner EL, Schmitt FA, Cooper G, Xu LO, Smith CD, Markesbery WR. Low sensitivity in clinical diagnoses of dementia with Lewy bodies. *J Neurol*. 2010 ; 257(3) : 359–366 ;
- Okazaki H, Lipkin LE, Aronson SM. Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1961 ; 20 : 237-244 ;
- Olichney JM, Murphy C, Hofstetter CR, Foster K, Hansen LA, Thal LJ, Katzman R. Anosmia is very common in the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 ; 76(10) : 1342-1347 ;
- Plailly J. La mémoire olfactive humaine: Neuroanatomie fonctionnelle de la discrimination et du jugement de la familiarité. *Thèse de doctorat. Université 'Lumière' Lyon 2 (France)*. 2005 : 13-15 ;
- Quinn NP, Rossor MN, Marsden CD. Olfactory threshold in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987 ; 50: 88-9 ;
- Rahayel S, Frasnelli J, Joubert S. The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis. *Behav Brain Res*. 2012; 231(1) : 60-74 ;
- Rocke AJ. 'Koerner, Dewar, and the Structure of Pyridine'. *B Hist Chem*. 1988 ; 2: 4-6 ;
- Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med*. 2004 ; 10 Suppl : S10-7 ;
- Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Tanner CM, Davis DG, Nelson J, Markesbery WR, Hardman J, Masaki K, Launer L, White LR. Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies. *Mov Disord*. 2006 ; 21(12) : 2062-2067 ;
- Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, Launer L, White LR. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008 : 63(2) : 167-173 ;

- Rospars JP, Lansky P, Chaput M, Duchamp-Viret P. Competitive and noncompetitive odorant interactions in the early neural coding of odorant mixtures. *J Neurosci.* 2008 ; 28(10) : 2659-2666 ;
- Santangelo G, Trojano L, Vitale C, Ianniciello M, Amboni M, Grossi D, Barone P. A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without hallucinations. *Mov Disord.* 2007 ; 22 : 2418-2425 ;
- Savic I, Gulyas B, Larsson M, Roland P. Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron.* 2000 ; 26 : 735-745 ;
- Schaefer ML, Bottger B, Silver WL, Finger TE. Trigeminal collaterals in the nasal epithelium and olfactory bulb: a potential route for direct modulation of olfactory information by trigeminal stimuli. *J Comp Neurol.* 2002 ; 444 : 221-226 ;
- Schubert CR, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang GH, Klein BE, Klein R, Pankow JS, Nondahl DM. Olfactory impairment in an adult population: the Beaver Dam Offspring Study. *Chem Senses.* 2012 ; 37 : 325–334 ;
- Sekizawa SI, Tsubone H. Nasal receptors responding to noxious chemical irritants. *Respir. Physiol.* 1994 ; 96 : 37 -48 ;
- Serby M, Samuels SC. Diagnostic criteria for dementia with Lewy bodies reconsidered. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2001 ; 9(3) : 212–216 ;
- Silver WL, Farley LG, Finger TE. The effects of neonatal capsaicin administration on trigeminal nerve chemoreceptors in the rat nasal cavity. *Brain Res.* 1991 ; 561(2) : 212-216;
- Silver WL, Finger TE. The anatomical and electrophysiological basis of peripheral nasal trigeminal chemoreception. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 ; 1170 : 202-205;
- Silveira-Moriyama L, Holton JL, Kingsbury A, Ayling H, Petrie A, Sterlacci W, Poewe W, Maier H, Lees AJ, Revesz T. Regional differences in the severity of Lewy body pathology across the olfactory cortex. *Neurosci Lett.* 2009 ; 453 : 77-80 ;
- Sobel N, Thomason ME, Stappen I, Tanner CM, Tetrud JW, Bower JM, Sullivan EV, Gabrieli JD. An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 ; 98(7) : 4154-4159 ;
- Sommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, Reichmann H: Détection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord.* 2004; 19: 1196 –1202 ;

- Spillantini MG, Goedert M. The alpha-synucleinopathies: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 ; 920 : 16-27 ;
- Stern MB, Doty RL, Dotti M, Corcoran P, Crawford D, McKeown DA, Adler C, Gollomp S, Hurtig H: Olfactory function in Parkinson's disease subtypes. *Neurology.* 1994 ; 44 : 266–268 ;
- Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence -based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006 ; 66(7) : 968-975 ;
- Takeda A. Severe olfactory dysfunction is a predictor of dementia with Parkinson's disease. *Rinsho Shinkeigaku.* 2013 ; 53 (2) : 91-97 ;
- Takeda A, Baba T, Kikuchi A, Hasegawa T, Sugeno N, Konno M, Miura E, Mori E. Olfactory dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2014 ; 4(2) : 181-187 ;
- Tison F, Dartigues JF, Dubes L, Zuber M, Alperovitch A, Henry P. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: a population study in Gironde, France. *Acta Neurol Scand.* 1994 ; 90 : 110-115 ;
- Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, DeWaard R, Drukarch B, Stoof JC, Wolters EC. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord.* 2001 ; 16(1) : 41-46 ;
- Thomas P, Hazif-Thomas C. Dépression, présentation clinique et diagnostic chez la personne âgée. *Revue Geriatr.* 2003 ; 28 : 247-258 ;
- Ubeda-Bañon I, Saiz-Sanchez D, de la Rosa-Prieto C, Martinez-Marcos A. α -Synuclein in the olfactory system in Parkinson's disease: role of neural connections on spreading pathology. *Brain Struct Funct.* 2014 ; 219(5) : 1513-26;
- Wahlin A, MacDonald SW, deFrias CM, Nilsson LG, Dixon RA. How does biological age influence chronological age and sex differences in cognitive aging: moderating, mediating, or both? *Psychol Aging.* 2006 ; 21(2) : 318-332;
- Wattendorf E, Welge-Lüssen A, Fiedler K, Bilecen D, Wolfensberger M, Fuhr P, Hummel T, Westermann B. Olfactory impairment predicts brain atrophy in Parkinson's disease. *J Neurosci.* 2009 ; 29: 15410-15413 ;
- Wiederkehr S, Simard M, Fortin C, van Reekum R. Validity of the clinical diagnostic criteria for vascular dementia: a critical review. Part II. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008 ; 20: 162-177 ;

- Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol.* 2005 ; 4: 605-610;
- Williams SS, Williams J, Combrinck M, Christie S, Smith AD, McShane R. Olfactory impairment is more marked in patients with mild dementia with Lewy bodies than those with mild Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 ; 80(6) : 667-670 ;
- Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, Brayne C, Kolachana BS, Weinberger DR, Sawcer SJ, Barker RA. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease : 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain.* 2009 ; 132 : 2958-2969;
- Wilson DA, Sullivan RM. Cortical processing of odor objects. *Neuron.* 2011 ; 72(4) : 506-519 ;
- Wysocki CJ, Cowart BJ, Radil T. Nasal trigeminal chemosensitivity across the adult life span. *Percept Psychophys.* 2003 ; 65 : 115-122 ;
- Yang AG, Pearce S. A Beginner's guide to factor analysis: Focusing on exploratory factor analysis. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology.* 2013 ; 9(2) , 79-94 ;
- Yang L, Wei Y, Zhang W, Yu D, Ren Y, Li K, Guo Y, Zhang J. Examination of chemosensory functions in patients with dysosmia. *Med Sci Monit.* 2012 ; 18(3) : CR154-9 ;
- Yoshita M, Taki J, Yamada M. A clinical role for [(123)I]MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 ; 71(5) : 583-588 ;
- Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature.* 1992 ; 26 ; 360(6402) : 339-340 ;
- Zhao YJ, Wee HL, Chan YH, Seah SH, Au WL, Lau PN, Pica EC, Li SC, Luo N, Tan LC. "Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times". *Mov Disord.* 2010 ; 25 (6) : 710–716 ;

ANNEXES ET TABLEAUX :

Annexe 1 : Tableau I-1 : Inclusions filamenteuses intra-neuronales dans des pathologies neurodégénératives.

Pathologies neurodégénératives	Inclusions filamenteuses	Composant principal
Maladie d' Alzheimer	enchevêtrements (lésions) neurofibrillaires (DNF)	protéine tau
Maladie de Pick (Sous-type de Démence Fronto-Temporale)	Corps de Pick	protéine tau
DFT-DP-17	lésions neurofibrillaires, lésions fibrillaires gliales	protéine tau
PSP	lésions neurofibrillaires, lésions fibrillaires gliales	protéine tau
DCB Maladie de Parkinson	lésions neurofibrillaires, lésions fibrillaires gliales Corps et neurites de Lewy	protéine tau alpha-synucléine
Démence à Corps de Lewy	Corps et neurites de Lewy	alpha-synucléine
Atrophie Multisystématisée	inclusions neuronales et gliales	alpha-synucléine
Maladie de Huntington	inclusions intranucléaires, neurites dystrophiques	répétitions de polyglutamine expansée dans la protéine huntingtine.
ASC-1	inclusions intranucléaires	répétitions de polyglutamine expansée dans la protéine ataxine-1.
ASC-3	inclusions intranucléaires	répétitions de polyglutamine expansée dans la protéine ataxine-3.
ASC-7	inclusions intranucléaires	répétitions de polyglutamine expansée dans la protéine ataxine-7.
ADRPL ou maladie de Naito-Oyanagi	inclusions intranucléaires	répétitions de polyglutamine expansée dans la protéine ataxine-1.
AMSB ou maladie de Kennedy	inclusions intranucléaires	répétitions de polyglutamine expansée dans les récepteurs androgènes.

Abréviations: DFT-DP-17 : démence fronto-temporale et démence parkinsonisme liée au chromosome 17 ; PSP : Paralyse supranucléaire progressive ; DCB : dégénérescence corticobasale ; ASC : ataxie spino-cérébelleuse; ADRPL : atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne (ou en Anglais 'Dentatorubral-pallidoluysian atrophy correspondant à la maladie de Naito-Oyanagi) ; AMSB : atrophie musculaire spinale et bulbaire ; DNF : dégénérescences (ou enchevêtrements) neurofibrillaires.

Annexe 2 : Tableau I-2 : Les signes non moteurs de la maladie de Parkinson et localisations supposées des atteintes cérébrales [23]:

<i>Symptômes non moteurs associés à la MPI</i>	<i>Atteintes cérébrales supposées</i>
<p>. Symptômes cognitivo-psychiques : <i>Dépression, anxiété, attaques de paniques</i></p> <p><i>Apathie, anhédonie, inattention</i> <i>Psychose, troubles du comportement obsessionnel, délire</i> <i>Démence parkinsonienne, confusion, hallucinations (facteur iatrogène)</i></p>	<p>Locus coeruleus (noradrénaline), noyaux du raphé inférieur (sérotonine), amygdale Incertain Cortex limbique, amygdale Lobe temporal, hippocampe, locus coeruleus, amygdale, noyau basal de Meyert (acétylcholine)</p>
<p>. Troubles du sommeil : <i>Insomnie d'endormissement, insomnie vraie, hallucinations nocturnes, troubles du comportement du sommeil paradoxal (TCSP), somnolence diurne, attaques de sommeil</i> <i>Fragmentation du sommeil (SJSR/SMRS), apnées du sommeil, syndrome des jambes sans repos</i></p>	<p>Noyaux sous-corticaux (noyaux pédonculopontin et subcoeruleus), hypothalamus Incertain</p>
<p>. Symptômes dysautonomiques : <i>Troubles vésicosphinctériens (urgences mictionnelles, incontinence, dysurie), hypersudations, anomalies du comportement sexuel (impuissance, hypersexualité), xérophtalmie</i> <i>Hypotension orthostatique, hypotension postprandiale</i></p>	<p>Noyau dorsal du nerf vague Nerf vague, ganglion cervico- thoracique (ganglion stellaire)</p>
<p>. Symptômes gastro-intestinaux : <i>Hypersialorrhée, agueusie, troubles de la déglutition, dysphagie, reflux gastro-œsophagien, vomissements, nausées, constipation, incontinence fécale</i></p>	<p>Noyau dorsal du nerf vague (adrénaline)</p>
<p>. Symptômes sensitifs : <i>Troubles olfactifs</i> <i>Douleur, paresthésie</i></p>	<p>Bulbe olfactif Incertain</p>
<p>. Autres : <i>Fatigue, séborrhée, hypersudation, perte de poids, prise de poids</i></p>	<p>Incertain</p>

Annexe 3 : Tableau I-3 : Objectifs et items de l'Echelle UPDRS (surtout section III) [31]

Définition: L'échelle UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) sert de mesure pour quantifier la progression de la maladie de Parkinson et l'efficacité du traitement.

Cette échelle comporte 6 sections:

Section I : état mental, comportemental et thymique (4 items)

Section II : activités de la vie quotidienne (13 items)

Section III, analytique : examen moteur (14 items)

Section IV : complications du traitement dans la semaine précédant l'examen (11 items)

Section V : stade de Hoehn et Yahr

Section VI : échelle de qualité de vie de Schwab et England.

Les 14 items de la section III de l'échelle (appelé UPDRS-III)

1. Parole
 2. Expression faciale
 3. Tremblement de repos
 4. Tremblement d'action ou tremblement postural des mains
 5. Rigidité (**évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations avec un malade relâché, en position assise**)
 6. Tapotement des doigts (**le malade fait des mouvements rapides et de large amplitude du pouce sur l'index, chaque main séparément**)
 7. Mouvements des mains (**le malade ouvre et ferme rapidement les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément**)
 8. Mouvements alternatifs rapides des mains (**mouvements de prosupination des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus large amplitude possible, les deux mains simultanément**)
 9. Agilité de la jambe (**le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant toute la jambe. L'amplitude doit être d'environ 7,5 cm en position assise**)
 10. Se lever d'une chaise (**le patient essaie de se lever d'une chaise à dos droit en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine**)
 11. Posture
 12. Démarche
 13. Stabilité posturale (**réponse à un déplacement ultérieur soudain produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout, les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés. Le patient doit être prévenu**)
 14. Bradykinésie corporelle et hypokinésie (**combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général**)
-

Annexe 4 : Tableau I-4 : Les facteurs de risque de survenue d'une démence chez un Parkinsonien [Aarsland et al.2007, Williams-Gray et al.2009, Alves et al.2006, Santangelo et al.2007, Williams et Lees.2005, Healy et al.2004, Goris et al.2007, Hosokai et al.2009]

Les facteurs de risques de survenue d'une démence chez un Parkinsonien

1-Âge et durée d'évolution	<p>L'âge (supérieur à 72 ans), l'âge du patient au moment du diagnostic de MP et la durée d'évolution de la maladie sont tous trois étroitement corrélés à un risque accru de démence. Les résultats d'Aarsland et coll. (2007) montrent que l'âge du patient est le principal facteur associé à l'apparition d'une démence dans les 5 ans.</p>
2- Phénotype moteur	<p>Plusieurs phénotypes «moteurs» ont été identifiés dans la MP. Alors que le risque de démence est considéré comme faible dans les formes trémulantes, il est nettement plus élevé chez les patients faiblement répondeurs à la L-dopa qui présentent des troubles axiaux prépondérants (instabilité posturale, rigidité nucale, troubles de la marche, dysarthrie, ...) et une démarche festinante.</p>
3- Phénotype cognitif global	<p>Par contre, il semblerait que l'atteinte cognitive à polarité postérieure annonce, quant à elle, le développement d'une démence. Ce profil cognitif peut être identifié par un bilan neuropsychologique approfondi utilisant notamment les tests de mémoire de reconnaissance visuelle et spatiale (avec par exemple : incapacité à reproduire une figure pentagonale du Mini-Mental State Exam (MMSE ou MMS) qui serait corrélée à un risque de démence multiplié par 5). Williams-Gray et coll (2009) distinguent deux types d'atteinte cognitive dans la MP, à polarité antérieure et postérieure qui diffèrent par leur présentation clinique, leur physiopathologie et leur pronostic :</p> <ul style="list-style-type: none">- L'atteinte à polarité antérieure est typiquement de type dysexécutif. Un déficit cholinergique qui résulte de la dénervation des neurones cholinergiques du noyau de Meynert projetant sur le cortex frontal est supposé être à la base du syndrome dysexécutif de la MP. <p>Il est mis en évidence des troubles de la mémoire de travail et des capacités de planification. Cette atteinte apparaît tôt dans la maladie et est modulée par le traitement dopaminergique. Cependant, ce profil cognitif ne semble pas représenter un facteur de risque important de démence parkinsonienne.</p>

Annexe 4 : Tableau I-4 (suite): Les facteurs de risque de survenue d'une démence chez un Parkinsonien

4 - Ralentissement des fluences verbales sémantiques

Des déficits en fluence verbale ont été décrits dans la MP en relation avec des troubles exécutifs et de récupération en mémoire sémantique. La diminution des performances dans les fluences verbales en induction sémantique (par exemple : moins de 20 noms d'animaux en 90 secondes) plutôt que phonémique est associée à un risque relatif de démence multiplié par 9.

5-Troubles neuropsychiatriques - hallucinations visuelles

Les hallucinations dans la démence parkinsonnienne sont fréquentes mais non spécifiques. Elles peuvent être visuelles, auditives ou même olfactives. Cependant, tout comme pour la maladie à corps de Lewy, on associe les hallucinations visuelles à une augmentation du risque de démence. Grâce à l'immunomarquage de l'alpha-synucléine, on a aussi pu montrer que les hallucinations et la démence sont hautement corrélées à la présence de corps de Lewy dans les structures limbiques et le néocortex.

6 -Génotype

Selon plusieurs études, l'haplotype H1 du gène codant pour la protéine tau associée aux microtubules (MAPT) confère un risque accru de développer un déclin cognitif rapide dans la MP. Tau est une protéine qui est principalement exprimée dans les neurones où elle favorise l'assemblage et la stabilité des microtubules (des protéines du cytosquelette). Des variations alléliques au niveau de ce gène conduisent à la longue à une perte de fonction dont une des conséquences est l'accumulation excessive de protéines intracellulaires et la mort neuronale.

Selon une étude récente, un génotype «H1/H1» chez un patient parkinsonien âgé de plus de 72 ans qui échoue à l'épreuve des pentagones et qui présente une altération des fluences verbales en induction phonémique (moins de 20 mots en 90 secondes) a une valeur prédictive positive de 75% et une valeur prédictive négative de 87,5% de conversion vers une démence dans les 5 ans après le diagnostic de la MP.

7 -Iconographie cérébrale

En l'absence d'étude longitudinale, aucune technique de neuro-imagerie n'a permis jusqu'à présent d'identifier une anomalie cérébrale fonctionnelle ou anatomique prédictive de manière précoce de l'évolution vers une démence chez le patient parkinsonien. Cependant Hosokai *et al* allèguent qu'une diminution du débit sanguin cérébral et de la consommation de glucose seraient plus prononcées au niveau du cortex pariétal médial, des régions temporo-pariéto-occipitales latérales et temporales inférieures chez les patients parkinsoniens à risque de développer une démence.

Annexe 5 : Tableau I-5 Les critères diagnostiques positifs de la démence Parkinsonienne utilisés pour le diagnostic de Démence Parkinsonienne probable [Dubois et al.2007]:

1. Diagnostic de maladie Parkinson selon les critères de «Queen Square Brain Bank Criteria» ;
2. Le diagnostic de maladie de Parkinson précède celui de la démence ;
3. La maladie de Parkinson est associée à un déficit global des capacités cognitives.

L'échelle de Mattis est un instrument pertinent pour évaluer les capacités cognitives globales dans la MP mais le MMS est proposé ici pour sa rapidité et sa simplicité d'utilisation. Le MMS sous-estime l'atteinte cognitive dans la MP et souffre d'un manque de spécificité (50%). Une des explications possibles est que seul un item (la copie de deux pentagones entrecroisés) reflète une éventuelle atteinte des fonctions visuo-spatiales (prévalentes chez les sujets parkinsoniens). Le cut-off est placé à 26/30 et, compte tenu des variations dues à l'âge et au niveau d'études, la validité de ce test se limite à des sujets de moins de 80 ans et dont le nombre d'années d'études est supérieur à 10.

4. Le déficit cognitif altère la qualité de vie

La difficulté ici réside à déterminer l'impact des troubles cognitifs sur la qualité de vie par rapport aux effets d'autres manifestations cliniques tels les troubles moteurs, la dépression ou une dysautonomie. L'examineur doit donc évaluer la capacité du sujet parkinsonien à gérer ses finances, utiliser le matériel à sa disposition, gérer ses médicaments et conserver des relations sociales stables. L'anamnèse médicamenteuse du traitement antiparkinsonien a été proposée comme un instrument pertinent mais doit encore être validé.

5. Déficiences cognitives dans plus d'un domaine

a. Attention

Deux tests sont proposés : (i) la série de soustraction par 7 à partir de 100 présente dans le MMS (échec si le nombre de mauvaises réponses > 2); (ii) citer les mois à l'envers depuis «décembre» (échec si nombre d'erreurs > 2 ou temps d'exécution > à 90 sec).

b. Fonctions exécutives

Deux tests sont proposés :- Fluences verbales : il s'agit d'un test qui évalue la capacité du sujet à mettre en place une stratégie afin de retrouver une information. Ici, on demande au sujet de citer un maximum de mots appartenant à une catégorie phonologique (commençant par une même lettre) en un minimum de temps (1 min). Echec si le nombre de mots < 9.

- Test de l'horloge : il est demandé de dessiner une horloge indiquant 2h10. On évalue la capacité du patient à inscrire les bons chiffres au bon endroit ainsi que d'orienter les aiguilles convenablement. Il s'agit également d'un test de planification.

c. Les capacités visuo-constructives

- Le double pentagone du MMS. Le nombre d'angles doit être respecté et les 2 pentagones doivent s'entrecroiser.

d. Troubles mnésiques

- Rappel différé du MMS. On utilise les 3 mots du MMS (Citron-Clé-Ballon) en rappel libre. Un seul mot erroné ou manquant suffit à suggérer un trouble de la mémoire.

D'autres critères sont souvent associés mais non spécifiques du diagnostic de démence associée à la MP : apathie, dépression, anxiété, hallucinations, délire,...

Exclusion d'autres causes

- Examens complémentaires à programmer éventuellement en fonction de l'examen clinique et de l'hétéroanamnèse : biologie (vitamine B12, TSH, ...), scanner cérébral ou IRM cérébrale (lésions vasculaires, hydrocéphalie normotensive de l'adulte, atrophie cérébrale,...)

- Diagnostic différentiel entre la démence associée à la MP et la démence à corps de Léwy en se référant à la chronologie de l'apparition des troubles cognitifs par rapport aux symptômes moteurs. Par définition, ceux-ci précèdent les troubles cognitifs de plus d'un an dans la démence parkinsonienne au contraire de la démence à corps de Léwy.

De plus, la démence à corps de Léwy se caractérise par la présence de fluctuations cognitives avec des variations de la vigilance et de l'attention, des hallucinations visuelles récurrentes typiquement élaborées et convenablement ; et des chutes fréquentes et des syncopes, une perte de conscience transitoire inexplicée, des signes extra-pyramidaux et une hypersensibilité aux neuroleptiques (dans 50% des cas). D'autres symptômes peuvent être rencontrés, de type dysautonomique, comme une hypotension orthostatique ou une incontinence urinaire.

Exclusion d'autres causes

- Exclure les troubles psychotiques iatrogènes : delirium et effets iatrogènes des médicaments aux propriétés anti-cholinergiques (ex : Anafanil® et autres tricycliques,...) du traitement par agonistes dopaminergiques (Réquip®, Mirapexin®...), des benzodiazépines et autres psychotropes.

- Exclure toute autre cause de confusion du sujet âgé : infection, déshydratation, fécalome, globe vésical, désordre endocrinien, ... En général, le diagnostic de démence n'est pas posé en cas de dépression. Cependant, ce symptôme est inhérent à la démence parkinsonienne. Il est donc recommandé de tenir compte d'une éventuelle altération des tests neuropsychologiques et, au besoin, débiter une thérapie antidépressive avant de diagnostiquer la démence.

Annexe 6 : Tableau I-6 : Critères diagnostiques révisés de maladie à corps de Lewy – Mc Keith *et al*, 2005 [18].

<p>Critères principaux (<i>essentiels au diagnostic de probable ou probable DCL</i>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Déclin cognitif progressif de sévérité suffisante pour interférer avec les activités sociales ou professionnelles ou ayant un retentissement sur l'autonomie; - Altération mnésique, au premier plan ou persistance, n'est pas nécessairement présente pendant les stades précoces, mais devient habituellement patente avec l'évolution. - Troubles attentionnels, visuo-spatiaux et des fonctions exécutives : profil d'atteinte cortico-sous-corticale.
<p>Critères cardinaux (2 de ces critères sont suffisants pour le diagnostic probable de DCL, 1 pour le diagnostic possible de DCL).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fluctuations de l'état cognitif avec variations dans l'attention et la vigilance. - Hallucinations visuelles récurrentes et élaborées. - Syndrome parkinsonien spontané
<p>Critères évocateurs (si un ou plus de ces critères est présent avec un ou plusieurs critères principaux, le diagnostic de probable DCL peut être fait. En l'absence d'un ou plusieurs critères principaux, un ou plusieurs critères évocateurs est suffisant pour le diagnostic de probable DCL. Le diagnostic de probable DCL ne doit pas être basé sur les seuils critères évocateurs).</p>	<p>Troubles du sommeil paradoxal (REM) (qui peuvent précéder la démence de plusieurs années)</p> <p>Sensibilité accrue aux neuroleptiques.</p> <p>Diminution du transporteur de la dopamine en imagerie fonctionnelle</p> <p>Anomalie (réduction) de fixation du transporteur de dopamine dans le striatum en tomographie d'émission monophotonique [SPECT (Dat-scan) ou TEP] au niveau des ganglions de la base ou du MIBG (Méta-iodo-benzyl-guanidine) en scintigraphie myocardique</p>
<p>Critères associés : symptômes en faveur d'une DCL (fréquemment présents mais non spécifiques)</p>	<p>Chutes répétées et syncopes. Pertes de connaissance brèves et inexplicables</p> <p>Dysautonomie sévère pouvant survenir tôt dans la maladie telle que : hypotension orthostatique, incontinence urinaire, etc.</p> <p>Hallucinations d'autres modalités (non visuelles). Délire systématisé.</p> <p>Dépression.</p> <p>Relative préservation des structures temporales internes et médianes au scanner ou à l'IRM.</p> <p>Diminution de fixation généralisée du traceur de perfusion en TEMP ou TEP avec réduction de l'activité occipitale et parfois temporo-pariétale.</p> <p>Ralentissement précoce avec des salves d'ondes lentes et pointes transitoires dans les territoires temporaux à l'EEG</p>
<p>Le diagnostic de DCL est moins vraisemblable :</p>	<p>En présence de maladie cérébro-vasculaire évidente cliniquement ou en imagerie cérébrale (scanner cérébral ou IRM cérébrale).</p> <p>En présence de toute autre maladie somatique générale ou d'une autre pathologie cérébrale qui pourrait expliquer le tableau clinique et l'imagerie. Si le parkinsonisme apparaît à un stade sévère de démence.</p>

Abréviations: EEG = électro-encéphalogramme, MIBG = méta-iodobenzylguanidine, TEP = tomographie par émission de positrons (positron emission tomography), REM = rapid eye movement, SPECT = single-photon emission computed tomography (tomographie d'émission monophotonique).

Annexe 7 : Tableau I-7 : variations attendues des biomarqueurs en fonction du diagnostic [67].

Pathologie	Abeta1- 42	Tau total	P – Tau
Sénescence physiologique	> 500 pg/ ml	< 450 pg/ml	< 60 pg/ml
Maladie d'Alzheimer	↓	↑	↑
Dépression	Normal	Normal	Normal
Maladie de Parkinson	Normal	Normal	Normal
Démence à corps de Lewy	↓ modéré	Normal	normal ou ↑ modéré

Annexe 8 : Tableau II-1: Mini Mental State Examination (MMSE ou MMS) [163]

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.

Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posées les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- | | | | |
|------------|---------------|-----------------|--------------------------|
| 11. Cigare | <i>Citron</i> | <i>Fauteuil</i> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | <i>Clé</i> | <i>Tulipe</i> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | <i>Ballon</i> | <i>Canard</i> | <input type="checkbox"/> |

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

14. 93
15. 86
16. 79
17. 72
18. 65

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | |
|------------|---------------|-----------------|--------------------------|
| 11. Cigare | <i>Citron</i> | <i>Fauteuil</i> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | <i>Clé</i> | <i>Tulipe</i> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | <i>Ballon</i> | <i>Canard</i> | <input type="checkbox"/> |

Langage

/ 8

Montrer un crayon.

22. Quel est le nom de cet objet ?*

Montrer votre montre.

23. Quel est le nom de cet objet ?**

24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,

26. Pliez-la en deux,

27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »

Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

Annexe 9 : Tableau II-2 : Stades de la maladie de Parkinson selon l'échelle modifiée de Hoehn et Yahr [23]

Stade de la maladie selon l'échelle modifiée de Hoehn et Yahr	
Stade 0	Pas de signes parkinsoniens
Stade 1	Maladie unilatérale
Stade 1,5	Maladie unilatérale avec atteinte axiale
Stade 2	Maladie bilatérale, sans trouble de l'équilibre
Stade 2,5	Maladie bilatérale légère, récupération de l'équilibre après avoir été tiré gentiment en arrière (pull test)
Stade 3	Maladie bilatérale légère à modérée ; une certaine instabilité posturale (pull test anormal) ; physiquement autonome
Stade 4	Handicap sévère mais possibilité de marcher ou de rester debout sans aide
Stade 5	Patient en chaise roulante ou alité sauf avec aide ou grabataire

Annexe 10 : Tableau II-5: Tableau de dilution des odorants: Alcool phényl éthylique (PEA: phenyl ethyl alcohol), n-butanol et Pyridine obtenus par dilution de facteur 2

Stade de Dilution	Concentration (% v/v)	Phenyl ethyl alcohol		n-Butanol		Pyridine	
		g/cm ³	mol/cm ³	g/cm ³	mol/cm ³	g/cm ³	mol/cm ³
1 Liquide pur	100	1,02	8,34×10 ⁻³	0,81	10,9×10 ⁻³	0,98	12,39×10 ⁻³
2	50	0,51	4,17×10 ⁻³	0,41	5,45×10 ⁻³	0,49	6,19 x 10 ⁻³
3	25	0,26	2,08×10 ⁻³	0,20	2,72×10 ⁻³	0,245	3,09 x 10 ⁻³
...
8	0,78			6,33×10 ⁻³	8,81×10 ⁻⁵		
...
11	9,76×10 ⁻²	9,99×10 ⁻⁴	8,14×10 ⁻⁶	7,89×10 ⁻⁴	1,06×10 ⁻⁵	9,57×10 ⁻⁴	1,21×10 ⁻⁵
...
17	1,53×10 ⁻³	1,56×10 ⁻⁵	1,27×10 ⁻⁷	1,24×10 ⁻⁵	1,66×10 ⁻⁷	1,495×10 ⁻⁵	1,87×10 ⁻⁷
...
20	1,90×10 ⁻⁴	1,94×10 ⁻⁶	1,58×10 ⁻⁸	1,54×10 ⁻⁶	2,07×10 ⁻⁸	1,87×10 ⁻⁶	2,36×10 ⁻⁸
...
25	5,96×10 ⁻⁶	6,06×10 ⁻⁸	4,95×10 ⁻¹⁰			5,84×10 ⁻⁸	7,38×10 ⁻¹⁰

ANNEXES : PUBLICATIONS (sous forme d'article)
en rapport avec les travaux de Thèse

JOURNAUX (Journal Citation Reports ou JCR) et non JCR :

-3 articles JCR publiés : - Foguem C, Lemdani M, Huart C. Parkinson disease in elder: lessons from odor detection thresholds on olfacto-trigeminal interaction. *Rhinology*. 2017 (manuscript number #17-016) ;



- Foguem C, Kamsu-Foguem B. Neurodegeneration in tauopathies and synucleinopathies. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Nov;172(11):709-714 ;

- Kamsu-Foguem B, Tiako PF, Mutafungwa E, Foguem C. *European Geriatric Medicine*. 2015; 6 (4): 381-388 ;

-1 article en cours de révision dans le journal *Current Neurology and Neuroscience Reports* (Foguem C, Manckoundia P. Lewy body disease: clinical and pathological "overlap syndrome" between synucleinopathies (Parkinson disease) and tauopathies (Alzheimer disease)'.)

-3 articles publiés dans des journaux non JCR dont les titres sont ci-dessous:

- Foguem C. Les troubles olfactifs au cours de la sénescence et de deux principales pathologies neurodégénératives. *Hegel*. 2016 ; 6 (2) : 140- 145 ;

- Foguem C, Brand G. Comparison olfactory thresholds between elderly with Parkinson Disease and controls. *J Aging Gerontol* (Indexed in:  ). 2014; 2 (1): 5-12;

- Foguem C, Novella JL. Maladie de Parkinson du sujet âgé. *Revue 'Tout Prévoir -Espace FMC* ; dec 2011- jan 2012 ; 427 :27-31.

Trois manuscrits sont en cours de soumission :(i) Foguem C, Lemdani M, Huart C et al. Elderly with Parkinson disease: do olfactory thresholds could predict dementia?

(ii) Foguem C, Lemdani M, Huart C et al. Olfactory detection thresholds allow a better discrimination of Lewy body dementia and Parkinson's disease dementia.

(iii) Foguem C, Lemdani M, Huart C et al. Assessment of Olfactory – trigeminal interactions in Elderly with PD using Odor detection thresholds and Factor analysis.

Titre : L'olfaction chez le patient gériatrique. Constantes et spécificités pathologiques des interactions olfacto-trigéminales dans une population porteuse de synucléinopathies.

Mots clés : Synucléinopathies (maladie Parkinson idiopathique, Démence parkinsonienne, Démence à corps de Lewy), personnes âgées, olfaction ; interactions olfacto-trigéminales; trijumeau ; diagnostic

Résumé : CONTEXTE: La maladie de Parkinson idiopathique (MPI), la démence à corps de Lewy (DCL) et la démence parkinsonienne (DP) sont des synucléinopathies. La dysfonction olfactive est reconnue comme étant une caractéristique principale de ces maladies. L'objectif de ce travail était d'évaluer et de comparer les seuils de détection olfactifs dans ces trois synucléinopathies (MPI, DP, DCL) chez des sujets âgés de plus de 65ans. Dans cette optique, trois études ont été menées utilisant des substances odorantes stimulant variablement les systèmes trigéminal et olfactif. MÉTHODES: les tests de détection des seuils olfactifs ont été réalisés chez (1) 89 patients ayant une MPI versus témoins sains, (2) 17 PD versus MPI et (3) 20 DCL versus PD versus témoins sains appariés, en utilisant l'alcool phényléthylrique, le n-butanol et la pyridine comme stimuli. Les seuils de détection de ces 3 odorants ont été évalués à l'aide d'une série de dilution de facteur 2 et une procédure ascendante de choix forcé. Les données ont été analysées en utilisant des tests de Mann-Whitney-Wilcoxon ou Kruskal-Wallis, la corrélation de Spearman et des analyses de covariance. Des analyses discriminantes ont également été réalisées .

RÉSULTATS: (1) Les seuils de détection olfactifs sont capables de discriminer les patients MPI des témoins sains et les patients ayant une MPI bénigne de ceux avec autonomie déficiente. De plus, nous avons trouvé une subtile interaction entre les systèmes olfacto-trigéminal. (2) Nos résultats mettent en évidence, une absence de différence significative des seuils de détection des odorants entre MPI et PD appariés. (3) Nous avons constaté des différences significatives des seuils olfactifs entre patients ayant une DCL, une DP et témoins sains ($p < 0,001$), avec une altération majeure de la sensibilité olfactive chez les patients atteints de DCL par rapport à ceux ayant une DP. Au travers des 3 études, une corrélation significative a été trouvée entre les seuils de détection des trois odorants. **CONCLUSION:** Ce travail souligne que la DCL peut être distinguée de la DP, la DP des sujets sains et la MPI des sujets sains en évaluant les seuils de détection des trois odorants. Cependant, l'absence de différence significative entre les seuils de détection olfactifs entre les MPI et DP soulève des doutes sur l'importance des tests de seuils de détection olfactive dans le suivi cognitif dans la MPI. D'autres recherches sur le dysfonctionnement olfactif dans les synucléinopathies sont nécessaires pour conforter nos résultats..

Title: Olfaction in Elderly. Constants and pathological characteristics of the olfactory and trigeminal interactions in a population carrying synucleinopathies.

Keywords : Synucleinopathies (idiopathic Parkinson disease; Parkinson's disease dementia ; Dementia with Lewy bodies); Elderly; olfaction ; trigeminal system; chemosnasal trigeminal and olfactory systems interactions; diagnosis.

Abstract : BACKGROUND: Idiopathic Parkinson disease (IPD), Dementia with Lewy bodies (DLB) and Parkinson's disease dementia (PDD) are synucleinopathies. Olfactory impairment is recognized as a characteristic feature of some synucleinopathies. The aim of this study was to assess and compare olfactory detection thresholds in these three synucleinopathies (IPD, PDD and DLB). For that purpose three studies were conducted: (1) Elderly with IPD matched to healthy controls, (2) IPD versus PDD and (3) between DLB, PDD and healthy controls using odor stimuli that variably trigger nasal trigeminal and olfactory systems. METHODS: Olfactory thresholds tests were performed in 89 IPD patients aged over 65 compared to paired matched healthy controls, in 17 IPD versus and matched PDD patients and in 20 LDB patients versus PDD patients versus matched healthy controls, using Phenyl-ethyl alcohol, n-Butanol and Pyridine as stimuli. Detection thresholds for these 3 odorants were assessed using an ascending staircase factor-2 odor dilutions series and a binary forced-choice procedure. Participants were priory evaluated by experimented physicians. Data were analyzed using Mann-Whitney-Wilcoxon or Kruskal-Wallis tests, Spearman correlation and covariance analyses. Discriminant analyses were also carried out to predict and classify the three participants' groups in the third study.

RESULTS: (1) Olfactory detection thresholds are able to discriminate elderly IPD from healthy controls, with a fair detection thresholds performance for pyridine compared to the two other odorants; and the ability to distinguish benign IPD patients with good autonomy from those with impaired autonomy (malign IPD). Moreover, we found subtle olfacto-trigeminal systems interaction. (2) Our results highlight no significant difference on odor detection threshold between elderly IPD compared with matched PDD patients. (3) We found significant odor thresholds differences between LBD patients, PDD patients and healthy controls (all p-values < 0.001), with also a significant poor sense of smell in DLB patients compared to moderate PDD patients. A plain differentiation between the three groups was confirmed by standardized canonical discriminant analyses. Through the 3 studies, a significant correlation was found between the odor detection thresholds. **CONCLUSION:** This work highlights that DLB can be distinguished from PDD, PDD from healthy controls and IPD from healthy controls by assessing odors (PEA, n-butanol, pyridine) detection thresholds. However, the lack of difference between olfactory thresholds between IPD and PDD raises doubts on the importance of olfactory thresholds tests in the cognitive follow-up of patients with IPD. Further investigations of olfactory dysfunction in patients with synucleinopathies are needed to confirm our results.