



HAL
open science

Olfaction et maladie d'Alzheimer : une piste pour le diagnostic et le traitement ?

Liana Baltzer

► **To cite this version:**

Liana Baltzer. Olfaction et maladie d'Alzheimer : une piste pour le diagnostic et le traitement ?. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01470842

HAL Id: dumas-01470842

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01470842>

Submitted on 17 Feb 2017

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

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

UNIVERSITE DE BORDEAUX
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2017

N°6

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 octobre 2016

Par **Liana BALTZER**

Née le 19 janvier 1992

OLFACTION ET MALADIE D'ALZHEIMER :
UNE PISTE POUR LE DIAGNOSTIC
ET LE TRAITEMENT ?

Directeur de thèse
Dr. Catherine Chèze

Jury

Mme Dr. Catherine CHEZE
Mme Pr. Marine AULOIS-GRIOT
Mme Clémentine HUMEAU

Maître de Conférences
Professeur
Maitre Parfumeur

Président
Assesseur
Assesseur

« Et tout d'un coup le souvenir m'est apparu. Ce goût, c'était celui du petit morceau de madeleine que le dimanche matin à Combray ma tante Léonie m'offrait. La vue de la petite madeleine ne m'avait rien rappelé avant que je n'y eusse goûté. Mais, quand d'un passé ancien rien ne subsiste, après la mort des êtres, après la destruction des choses, seules, plus frêles mais plus vivaces, plus immatérielles, plus persistantes, plus fidèles, l'odeur et la saveur restent encore longtemps, comme des âmes, à porter sans fléchir l'édifice immense du souvenir. »

Marcel Proust, À la recherche du temps perdu. Du côté de chez Swann, 1913.

Remerciements

Je souhaite d'abord remercier **Mme Catherine Chèze** d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et de me faire l'honneur de présider le jury. Je lui suis reconnaissante d'avoir accepté un sujet peu classique et en lien avec ma passion pour l'olfaction. Merci de m'avoir encouragée dans mon travail et de l'avoir corrigé avec grand soin.

Je remercie **Mme Aulois-Griot** d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de me faire l'honneur de juger mon travail. Responsable de ma 5^{ème} année de pharmacie, vous m'avez permis d'effectuer le *Master 2 Chimie – ICAP Ingénierie des Arômes et Parfums* de l'Université de Montpellier, même si cela ne correspondait pas à un parcours classique de Pharmacie Industrielle. Je vous en suis profondément reconnaissante.

Je remercie **Clémentine Humeau**, pour me faire l'honneur de faire partie de mon jury et d'évaluer mon travail. Je la remercie particulièrement pour m'avoir aidée à trouver ce sujet, fait partager ses lectures et m'avoir toujours motivée pour ce travail. Merci pour la dead line du 29 juillet qui a été importante. Et surtout merci de me soutenir et de me permettre de réaliser un de mes rêves : être dans le monde du parfum.

Je remercie **William**, qui a réussi à me supporter pendant cette période studieuse. Je le remercie pour son soutien, sa compréhension, son humour qui me redonne toujours le moral, ses petits plats délicieux et l'amour qu'il me porte tous les jours un peu plus.

Je remercie **mes parents** pour m'avoir encouragée à m'inscrire à la Faculté de Pharmacie, pour leur soutien lors de la première année qui n'a pas toujours été facile, pour leur aide financière si précieuse, pour leur fierté qu'ils m'ont toujours signifiée et surtout leur amour.

Je remercie **ma maman**, pour la complicité que je peux avoir avec elle et pour ses conseils qui s'avèrent souvent vrais. Merci de m'accueillir toutes les semaines et de toujours m'encourager dans toutes les différentes choses que je peux faire.

Je remercie **mon papa**, pour la fierté qu'il me porte, pour son éducation morale sans laquelle je ne serai pas la même personne aujourd'hui et pour m'avoir partagé son ouverture d'esprit.

Je remercie ma petite sœur, **Elioussa**, de toujours être là pour moi et de me donner le sentiment que je peux compter sur elle. Je la remercie de me donner une place importante dans sa vie et d'être ce qu'elle est. J'en profite pour lui faire savoir que je l'aime car je ne lui dis pas assez.

Je remercie mon amie **Delphine Blondel** pour m'avoir encouragée et incitée à passer ma thèse, pour ses précieux conseils, et son amitié. <3

Je remercie mon amie **Carole Mercier** d'être ma confidente, et de me comprendre plus que n'importe qui. Merci pour toutes ces heures au téléphone, pour tous ces allers retours toujours plus fous, pour notre projet final et pour tous ces fous rires. Merci pour cette amitié.

Je remercie **Mme Chantal Menut**, responsable du *Master 2 Chimie – ICAP Ingénierie des Arômes et Parfums* de l'Université de Montpellier, de m'avoir acceptée dans son Master, sans quoi je n'aurais jamais pu intégrer le monde du parfum.

Je remercie **M. Thomas Fau**, mon professeur de S.V.T. de ma Terminal S du lycée Alfred Kastler pour m'avoir transmis sa passion pour la biologie et sa rigueur dans l'argumentation scientifique. Merci de m'avoir encouragée dans cette filière et de m'avoir interdit de faire une école de commerce.

Je remercie **M. François Cony** pour m'avoir permis de faire mes stages officinaux dans sa pharmacie Place Camille Julian ou règne bonne humeur, plaisanterie et joie de vivre.

Je remercie **Mme. Corinne Dournes** d'avoir pris le temps de réorganiser la structure de ma thèse, et de m'avoir encouragée à passer cette étape de ma vie le plus vite possible.

Table des matières

Remerciements.....	3
Table des matières	5
Liste des figures.....	7
Liste des tableaux	8
Glossaire	9
Introduction.....	11
Partie I : L'olfaction.....	13
I. Physiologie du système olfactif.....	13
A. Système périphérique :	14
B. Système central :	17
II. Taches olfactives :	20
A. Définition.....	20
B. Evaluation :	20
III. Pathologies :	23
A. Les troubles quantitatifs :	23
B. Les troubles qualitatifs.....	24
IV. Les odeurs :	25
A. Propriétés des molécules odorantes :	25
B. Dimensions caractéristiques des odeurs :	25
V. La mémoire olfactive	27
A. Généralités sur la mémoire :	27
B. Une mémoire résistante au temps	32
C. Une mémoire à fort pouvoir d'évocation :	33
Partie II : Maladie d'Alzheimer	35
I. Généralités :	35
A. Définition :	35
B. Prévalence :	36
C. Cause :	36
D. Evolution :	37
II. Physiopathologie :	37
A. Mécanismes pathologiques	37

B.	Stades d'évolution	42
III.	Diagnostic :	45
A.	Tests neuropsychologiques :	46
B.	Imagerie cérébrale :	47
C.	Examen neurologique	47
D.	Examen médical global :	47
IV.	Traitement :	48
A.	Approche non-médicamenteuse	48
B.	Prises en charge sociale	48
C.	Traitements médicamenteux.....	49
D.	Stratégie thérapeutique :	51
	Partie III : L'olfaction dans la maladie d'Alzheimer	54
I.	La perte de l'odorat, un outil de diagnostic :	54
A.	Altérations anatomiques du système olfactif :	55
B.	Altérations de certaines taches olfactives :	56
C.	Un symptôme précoce :	60
D.	Quels paramètres choisir pour le diagnostic :	62
II.	L'olfaction comme thérapie non-médicamenteuse :	64
A.	Les recommandations des organisations sanitaires :	65
B.	Stimulation olfactive en pratique	69
C.	La stimulation olfactive par une huile essentielle d' <i>Acorus gramineus</i> comme traitement de la maladie d'Alzheimer :	73
	Conclusion	78
	Bibliographie :	80
	Annexes	88
	Serment de Galien.....	90

Liste des figures

FIGURE 1 : Structure tridimensionnelle d'un RCPG.....	12
FIGURE 2 : Potentiel d'action neuronal.....	12
FIGURE 3 : Schéma indiquant les principales structures anatomiques impliquées dans l'odorat.....	13
FIGURE 4 : Représentation du système olfactif	14
FIGURE 5 : Schéma des structures et interactions principales du système olfactif central	15
FIGURE 6 : Echelle linéaire d'analyse sensorielle quantitative.....	21
FIGURE 7 : Schéma représentant la face latérale (à gauche) et la face interne (à droite) de l'hémisphère cérébral droit.....	25
FIGURE 8 : L'activation de l'hippocampe se maintient pour les souvenirs épisodiques, mais baisse quand les souvenirs se sémantisent.....	26
FIGURE 9 : Nombre de malade attendu selon un scénario tendanciel.....	32
FIGURE 10 : Comparaison d'un cerveau normal âgé (gauche) et du cerveau d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer (droite)	34
FIGURE 11 : Plaques séniles dans une coupe microscopique de cerveau.....	34
FIGURE 12 : Protéine Tau dans un neurone sain et dans un neurone malade.....	36
FIGURE 13 : Graphique comparant l'habilité olfactive chez la femme saine (ligne verte), l'homme sain (ligne bleue) et les patients atteints d'une maladie neurodégénérative (ligne rouge)	56
FIGURE 14 : photographie d'un plant d' <i>Acorus gramineus</i>	68

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : Médicaments anticholinestérasiques.....	46
TABLEAU 2 : Agonistes du NMDA.....	47
TABLEAU 3 : Tableau indiquant la présence et la sévérité des troubles de l'olfaction dans les maladies neurodégénératives.....	51
TABLEAU 4 : Principaux paramètres olfactifs, leur corrélats neuro-atomique et leur intérêt en tant que marqueur de la MA.....	54
TABLEAU 5 : comparaison des moyennes du temps de fuite et de la distance parcourue à la nage pour chaque groupe.....	70
TABLEAU 6 : comparant les moyennes du taux de MDA et de l'activité cérébrale de la SOD et GSH-Px pour chaque groupe.....	70
TABLEAU 7 : Tableau comparant la moyenne du rapport poids du cerveau/poids du corps pour chaque groupe.....	71

Glossaire

OBP : Odorant Binding Protein

RCPG : Récepteur associés aux protéines G

PR : Potentiel de réception

PA : Potentiel d'action

AC : l'adénylate-cyclase

ATP : adénosine triphosphate

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

Peptide A β 42 : peptide β -amyloïde 42

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

APP : Amyloid Protein Precursor

PKC : phosphokinases

EEG : électro-encéphalographie

IRM : imagerie par résonance magnétique

IRMf : l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

TEP : tomographie par émission de positons

MA : maladie d'Alzheimer

MMSE : Mini Mental State Evaluation

AMM : autorisation de mise sur le marché

IRMf : IRM fonctionnelle

ANESM : Agence Nationale de l'Evaluation et de la Qualité des Etablissements et services sociaux et Médico-Sociaux

HAS : Haute Autorité de Santé

ESA : équipe spécialisée Alzheimer

ESAD : équipe spécialisée Alzheimer à domicile

MDA : malondaldéhyde

SOD : superoxyde dismutase

GSH-Px : glutathion peroxydase

Introduction

L'odorat a toujours tenu une place importante dans ma vie depuis mon enfance, il joue un rôle dans l'orientation de mes pensées et imprègne ma mémoire. Lors de ma cinquième année de Pharmacie, mon objectif était alors de faire correspondre ma formation professionnelle universitaire avec ma passion. Pour cette raison, je décide d'effectuer mon stage d'application chez le plus ancien parfumeur de Grasse : la maison Molinard.

Puis dans le cadre de ma sixième année de pharmacie filière «Industrie» à l'Université de Bordeaux, j'intègre le *Master 2 Chimie – ICAP Ingénierie des Arômes et Parfums* de l'Université de Montpellier. Je choisis de faire mon stage de fin d'études, au studio de création de parfum *Les Olfactines* à Bordeaux, afin d'être au plus proche du travail d'un créateur parfumeur.

Passionnée par les odeurs, l'olfaction et en l'intensité de la réminiscence que cela peut apporter, je décide d'orienter mes travaux de thèse sur cet axe.

Au cours de mes lectures j'ai pu constaté qu'il existait un véritable doute sur le fonctionnement physiologique de l'olfaction.

Lors de mes études en Pharmacie, au moment d'aborder la maladie d'Alzheimer, mes professeurs commençaient toujours le cours en précisant que les mécanismes physiologiques étaient mal connus des scientifiques. De plus, cette maladie dont les causes restent inexplicables est incurable et touche un grand nombre de personnes.

Selon certaines recherches, les sites centraux impliqués dans l'olfaction seraient détériorés chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Cela pourrait même être un élément de diagnostic intéressant. Alors pour quelles raisons le sens olfactif serait-il utilisé en thérapeutique sur ces patients dont l'odorat serait détérioré ? Ayant souvent entendu dans le milieu du parfum que certains utilisaient leur savoir au profit de patients atteints de cette maladie, je décide par cette thèse de faire le bilan des

connaissances actuelles dans le domaine de l'olfaction et de la maladie d'Alzheimer, et d'essayer d'expliquer les mécanismes de leur interaction.

Nous évoquerons en première partie la physiologie de l'olfaction, puis nous poursuivrons par l'état des lieux de la maladie d'Alzheimer et pour finir nous traiterons des liens qui les unissent.

Partie I : L'olfaction

L'olfaction ou l'odorat est le sens qui permet d'analyser les substances chimiques volatiles présentes dans l'air, ce sens est moins utilisé chez l'être humain que chez de nombreux mammifères.

L'odorat humain était considéré comme l'un des sens les moins développés. Cependant, une étude de 2014 suggère qu'il peut percevoir plus de mille milliards de stimuli olfactifs ¹.

I. Physiologie du système olfactif

L'organisation du système olfactif est la même chez toutes les espèces animales.

Le système olfactif est composé de trois structures ² :

- Le système généraliste ou système primaire : la stimulation induit les sensations d'odeur qui provoque un comportement conscient.
- Le système trigéminal : la stimulation induit des sensations somato-sensorielles (par exemple : des sensations tactiles, thermiques, douloureuses ou d'humidité).
- Le système voméro-nasal : l'organe voméro-nasal détecte les phéromones et provoque un comportement inconscient. Il ne semble pas fonctionnel, mais son implication dans la détection de phéromones fait l'objet d'un vif débat ³.

Le système olfactif est l'organe des sens spatialement le plus proche du cerveau. Il est aussi le premier à se former lors de l'embryogenèse.

La cavité nasale est composée de deux fosses nasales séparées par une cloison appelée septum. Les fosses nasales s'étendent des narines jusqu'aux choanes, orifices postérieurs internes situés à l'arrière du palais dans le rhinopharynx.

A. Système périphérique :

1. Histologie :

L'épithélium olfactif correspond aux cellules recouvrant environ 10% de la fosse nasale. Chez l'humain il mesure 2 cm² (170 cm² chez le chien.)⁴.

Il est composé de quatre types de cellules.

- **Les neurones olfactifs**

Représentant 60 à 80% des cellules, ces cellules neuro-réceptrices captent l'odeur et transmettent l'information. Elles présentent des cils à l'extrémité des dendrites qui baignent dans la couche de mucus tapissant la cavité nasale, un corps cellulaire situé dans le premier tiers de la muqueuse, et un axone non myélinisé communiquant avec le bulbe olfactif. L'axone permet la conduction de l'influx nerveux jusqu'au bulbe olfactif. Le rassemblement de tous les neurones olfactifs forme le nerf olfactif. Lors de la réception de l'information il se crée un potentiel d'action (PA) qui est conduit jusqu'au bulbe olfactif.

Ces cellules ciliées ont une durée de vie de 4 à 8 semaines. Elles sont très fragiles en raison de leur quasi-exposition à l'air. Cependant, contrairement aux autres neurones, elles se renouvèlent constamment tous les un ou deux mois. En effet, l'épithélium olfactif est un site de neurogénèse permanente. Evidemment, ce phénomène intéresse énormément la recherche⁵.

NB : il existe aussi des neurones olfactifs avec des microvillosités. Ils ont une anatomie en forme de « bouteille de Perrier ». A la place des cils se trouvent des microvillosités qui jouent le même rôle. Ces cellules sont moins représentées.

- **Les cellules de soutien :**

Ces cellules protègent les neurones olfactifs par différents moyens² :

- Elles dégradent les molécules organiques délétères présentes dans la cavité nasale.
- Elles isolent les neurones olfactifs les uns des autres.
- Elles produisent et sécrètent des ions K⁺ importants pour le potentiel d'action.

- Elles synthétisent des protéines hydrophiles capables transporter les molécules odorantes : les OBP (Odorant Binding Protein). Ces protéines sont indispensables car la plupart des molécules odorantes sont hydrophobes et le mucus est composé à 90% d'eau. Ainsi, elles permettent aux molécules odorantes d'être acheminées jusqu'aux cils des neurones olfactifs.

Ces cellules sont, comme les neurones olfactifs, dégradées et ont donc une courte durée de vie.

- **Les cellules basales :**

Ce sont des cellules indifférenciées, des cellules souches, qui ont une forte activité mitotique. Leurs cellules filles deviendront soit des neurones olfactifs, soit des cellules de soutien. Ces cellules permettent ainsi le renouvellement des neurones olfactifs et des cellules de soutien.

- **Les glandes de Bowman :**

Ces glandes tubulo-alvéolaires dont l'alvéole est située en dehors de l'épithélium forment des canaux sécrétoires traversant l'épithélium olfactif. Elles participent à la synthèse du mucus et des OBP. Ainsi, l'épithélium exsude une fine couche de mucus qui s'écoule constamment et se reforme toutes les dix minutes. Cela assure un lavage permanent de la muqueuse.

Le mucus est composé d'eau (90%), de mucopolysaccharides, d'enzymes, de sels, d'électrolytes, d'OBP et d'anticorps².

2. Réception de l'information olfactive :

En tant que ligands, les molécules odorantes se couplent avec des récepteurs membranaires situés sur les cils dendritiques. Ce sont des récepteurs associés aux protéines G (RCPG) comportant sept domaines trans-membranaires (Figure 1). Lorsque que les molécules odorantes se fixent sur le site de liaison de ces récepteurs, la protéine G est activée et déclenche une cascade de seconds messagers. En effet, la protéine G activée, active à son tour l'adénylate-cyclase (AC) qui transforme l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate cyclique (AMPC).

L'AMPc déclenche :

- la fermeture des canaux potassiques : sortie des ions K^+ .
- l'ouverture des canaux sodiques : entrée des ions Na^+ .
- l'ouverture des canaux calciques : entrée des ions Ca^{2+}
- l'ouverture des canaux chloriques : sortie des ions Cl^- .

Ces échanges d'ions induisent une dépolarisation et donc l'émission d'un influx nerveux qui se propage dans l'axone : le PA (Figure 2).

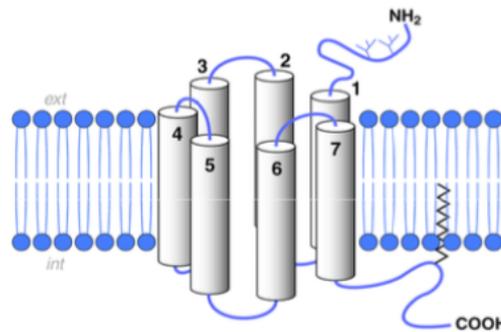


Figure 1 : Structure tridimensionnelle d'un RCPG ⁶

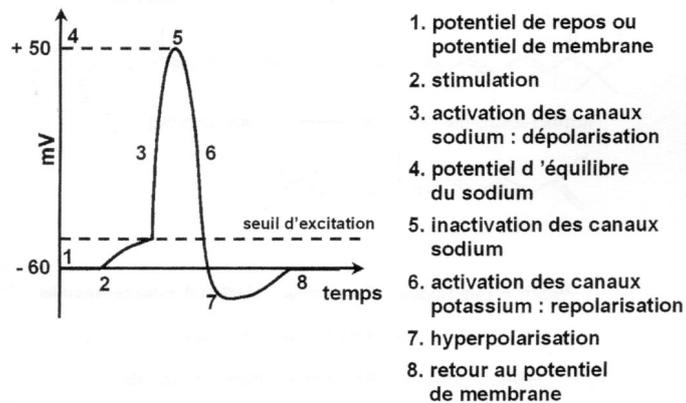


Figure 2 : Potentiel d'action neuronal ⁶

B. Système central :

1. Le bulbe olfactif :

Les axones des neurones olfactifs traversent une fine couche de tissu osseux appelé l'os cribriforme. C'est au niveau de la lame criblée de cet os que des perforations laissent passer les rameaux du nerf olfactif. Les neurones se regroupent et forment le bulbe olfactif. Il est situé à l'extrémité antérieure de l'encéphale. Son rôle est de traiter les informations olfactives en provenance des neurones olfactifs. Il est la première région du système nerveux central à traiter l'information olfactive. En effet, il effectue un traitement et un codage de l'information avant de l'envoyer vers les structures supérieures du cerveau (Figure 3).

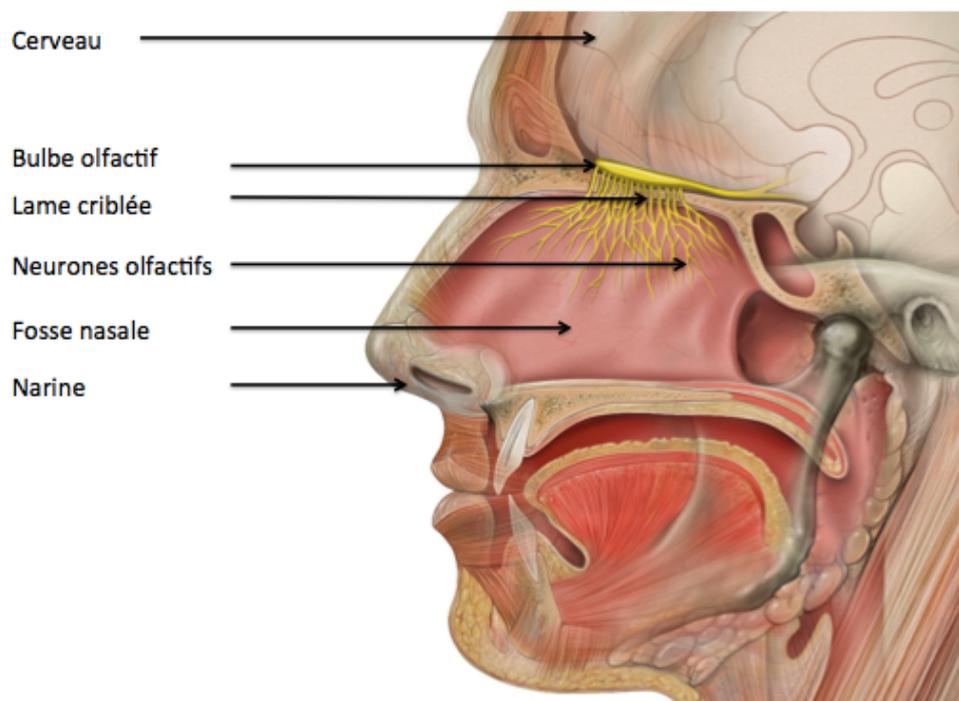


Figure 3 : Schéma indiquant les principales structures anatomiques impliquées dans l'odorat ⁷

Dans ce bulbe, les axones des neurones se rassemblent dans de nombreux petits amas sphériques appelés glomérules. Ces glomérules contiennent des synapses avec d'autres neurones appelés cellules mitrales (car elles ont la forme d'une mitre). Les terminaisons axoniques des neurones olfactifs sont donc en connexion avec les dendrites des cellules

mitrales. Puis les axones des cellules mitrales se rejoignent et acheminent l'influx nerveux au cortex cérébral (Figure 4).

Contrairement aux neurones olfactif de l'épithélium, les cellules nerveuses du bulbe olfactif ne se renouvellent pas ou très peu (moins de 1 % en 100 ans).

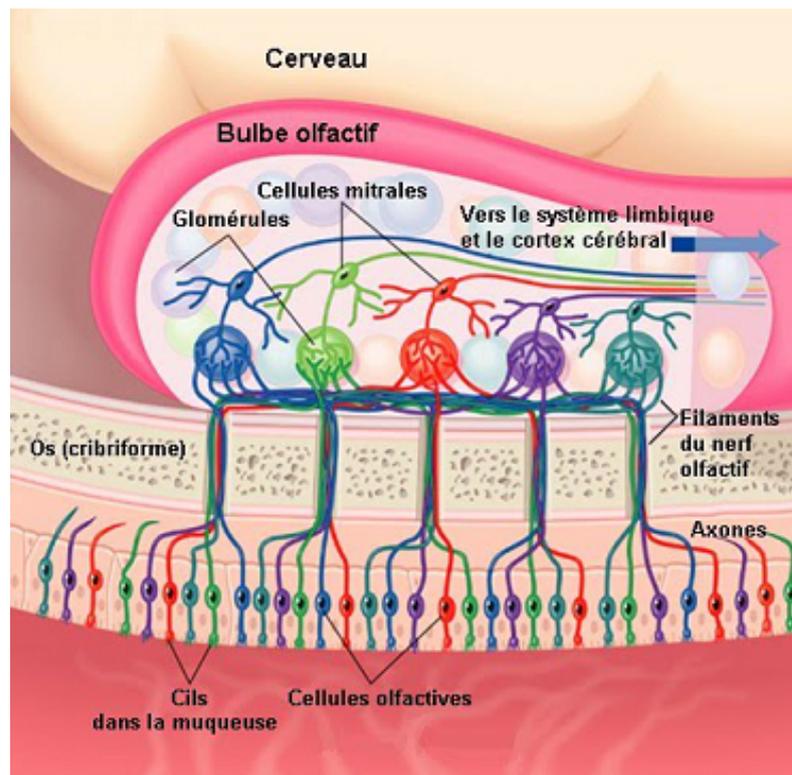


Figure 4 : Représentation du système olfactif ²

2. Le cerveau :

Il existe trois voies différentes menant l'information olfactive à l'encéphale :

- **Le tractus latéral (voie latérale) :**

Depuis le bulbe olfactif, cette voie mène au cortex olfactif primaire comprenant : le cortex piriforme (très impliqué dans le processus mnésique de l'olfaction), le noyau olfactif antérieur, le cortex entorhinal et le tubercule olfactif. Toutes ces aires établissent un réseau de connexions réciproques ⁸. Puis des informations afférentes sont envoyées vers le thalamus et le système limbique (hippocampe et amygdale), responsable du

traitement des émotions, d'où les associations émotionnelles souvent fortement associées à certaines odeurs ⁹.

- **Le tractus moyen (voie moyenne) :**

Depuis le bulbe olfactif, cette voie mène au tubercule olfactif (prolongement du bulbe olfactif) puis au thalamus et à l'habenula qui régit la mastication, la déglutition et la sécrétion salivaire.

- **Le tractus médian (voie médiane) :**

Depuis le bulbe olfactif, cette voie mène au cortex orbito-frontal communicant lui aussi avec le thalamus et l'habenula ¹⁰.

Le signal olfactif fait exception par rapport aux autres signaux sensoriels, car il ne fait pas de relai au niveau du thalamus avant d'aller vers les centres d'interprétation. Ce n'est qu'ensuite que le signal en provenance du bulbe va cheminer vers le thalamus, l'hypothalamus, l'hippocampe, et des centres particuliers du cortex. Cela suggère que l'olfaction possède un accès privilégié au cerveau. Les perceptions qui en découlent seraient donc moins dépendantes de notre volonté contrairement aux autres systèmes sensoriels (Figure 5).

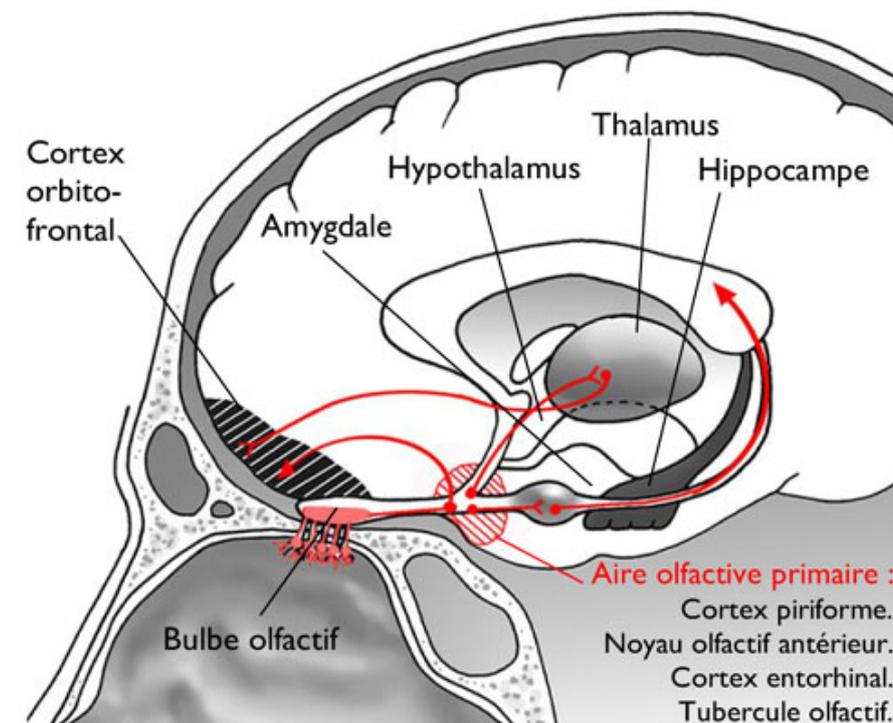


Figure 5 : Schéma des structures et interactions principales du système olfactif central ¹¹

Il est intéressant de noter que seuls deux ou trois neurones séparent les neurorécepteurs des régions cérébrales fortement impliquées dans les émotions (amygdale) et la mémoire (cortex entorhinal, hippocampe). Il existe donc un lien anatomique privilégié entre olfaction, émotion et mémoire.

II. Taches olfactives :

Plusieurs paramètres constituent les fonctions olfactives et peuvent être mesurés à l'aide de tests appropriés, principalement : l'identification, la discrimination, le seuil de détection et la reconnaissance des odeurs ⁷.

A. Définition

- **L'identification :**

C'est la capacité d'associer une molécule odorante à son étiquette verbale.

- **La discrimination :**

C'est la capacité de distinguer qualitativement une odeur parmi un ensemble d'autres odeurs.

- **Le seuil de détection :**

C'est la concentration minimale à laquelle une personne est en mesure de détecter une odeur.

- **La reconnaissance :**

C'est la capacité de ré-identifier parmi un ensemble de stimuli olfactifs un stimulus cible, présenté préalablement à un délai. Dans les troubles olfactifs, ces composantes peuvent être affectées dans l'ensemble ou spécifiquement.

B. Evaluation :

Afin d'évaluer les paramètres olfactifs cités ci-dessus, deux types de techniques sont disponibles : les mesures psychophysiques et les techniques d'imagerie cérébrales anatomique et fonctionnelle.

1. Méthodes psychophysiques :

Ces méthodes font appel soit à des choix, soit à des jugements de la part des sujets. Par jugement, on entend une appréciation, une évaluation portée sur le stimulus selon une règle expérimentale fixée. Par choix, on entend une opération de sélection entre des éventualités de réponses définies à l'avance. Le plus souvent, il s'agit de choix binaires entre deux éventualités. Les méthodes psychophysiques permettent ainsi d'établir des relations entre des paramètres mesurables de la stimulation olfactive (composition chimique, concentration, durée de stimulation, etc.) et les caractéristiques de la sensation évoquée (évaluation quantitative et qualitative).

En raison de leurs facilités d'utilisation et de leurs faibles coûts, ce sont les mesures psychophysiques qui sont les plus couramment utilisées en pratique clinique.

- **L'identification :**

Pour la tâche d'identification, il est généralement proposé au participant de choisir le bon descripteur parmi une liste de quatre réponses comprenant la cible et les trois distracteurs (procédure de choix forcé). Selon les objectifs recherchés, le nombre de termes proposés est variable, de 4 à plusieurs dizaines. Dans le domaine clinique, ce nombre reste limité (4 ou 5) en raison des difficultés d'investigation (durée de l'expérience, lassitude des patients, état cognitif, etc.)¹².

Les plus connus sont :

- Le test UPSIT (University Pennsylvania smell identification test) de Doty¹³ qui prend en compte l'âge et le sexe du sujet
- Le test CCSIT (Cross-cultural smell identification test) du même auteur qui a l'avantage de s'adapter aux populations d'origine culturelle différente¹³.

NB : la tâche de dénomination, qui consiste à nommer l'odeur sans l'aide de descripteurs n'est généralement pas utilisée dans le domaine clinique, car elle est beaucoup trop difficile pour la plupart des sujets non experts.

- **La discrimination :**

Le test de discrimination consiste à présenter trois odeurs dont deux identiques et une différente en qualité. La personne devra identifier l'odeur différente. C'est ce que l'on appelle un test triangulaire¹⁴.

- **Le seuil de détection :**

Plusieurs techniques existent pour évaluer cette composante.

- Test 1 : « Smell threshold test » : on présente à un sujet des concentrations croissantes d'un odorant, jusqu'à ce qu'il le détecte correctement. La valeur seuil correspond à la première concentration des 3 ou 4 successivement correctes. Ce test est le plus recommandé ¹⁵.
- Test 2 : « Sniffin' sticks threshold test » : les concentrations sont présentées de manière croissante et décroissante, jusqu'à ce que le sujet stabilise ses réponses ¹⁶.
- Test 3 : les seuils sont déterminés grâce à une procédure de choix forcés entre un échantillon neutre et une solution odorante.

Ces tests permettront de classer un sujet dans une de les catégories suivante : normosmique, microsmique et anosmique.

- **La reconnaissance :**

Ce test comprend 2 phases :

- La phase d'acquisition ou de familiarisation : durant laquelle un premier jeu d'odorants est présenté (les odeurs cibles).
- La phase de reconnaissance : durant laquelle un premier jeu d'odorants est présenté contenant pour moitié les odeurs cibles déjà présentées et pour l'autre moitié de nouvelles odeurs (odeurs distractives).

La tâche pour le sujet est de reconnaître les odeurs cibles préalablement perçues. Le délai entre les 2 phases peut varier de quelques dizaines de minutes à quelques heures, voire plusieurs mois selon la mémoire étudiée ¹⁷.

2. Techniques d'imagerie cérébrale anatomique et fonctionnelle:

Le recours aux techniques d'imagerie cérébrale comme outil de diagnostic pour mettre en évidence une dysfonction olfactive est en plein développement.

- **L'électro-encéphalographie (EEG) :**

Des chercheurs ont adapté les méthodes d'enregistrement de l'activité EEG en réponse à des stimuli olfactifs et ont ainsi montré l'intérêt d'enregistrer des potentiels évoqués chimio-sensoriels pour objectiver une anosmie.

- **L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :**

Il est possible de mesurer, par exemple, la taille des bulbes ou autres structures du système olfactif sur des images cérébrales d'IRM ¹⁸.

Cependant, ces méthodes ci-dessus ne permettent pas d'enregistrer l'activité des aires olfactives situées en profondeur.

- **La tomographie par émission de positons (TEP) :**

Cette technique autorise l'étude des aires olfactives situées en profondeur. Elle permet d'élargir les connaissances sur le traitement de l'information olfactive chez l'homme et contribue ainsi à déterminer les structures cérébrales qui sont impliquées dans ce processus.

- **L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)**

Les différents dysfonctionnements olfactifs peuvent aussi être mis en évidence en IRMf en examinant les motifs d'activation cérébrale obtenue lors de stimulations odorantes : ceux-ci diffèrent selon que les patients sont anosmiques, hyposmiques ou présentent une phantosmie ¹⁹.

III. Pathologies :

Les troubles de l'odorat sont appelés dysosmies.

A. Les troubles quantitatifs :

- **Anosmie :**

C'est la perte de l'odorat. Elle peut concerner toutes les odeurs ou seulement certaines d'entre elles (anosmies spécifiques). Elle est souvent accompagnée d'agueusie (son équivalent lié au goût). Cette perte d'odorat peut aussi signaler que les sinus sont bouchés, notamment dans la polypose naso-sinusienne ²⁰.

- **Hyposmie :**

C'est une diminution substantielle de l'odorat. Elle est le plus souvent due à des traumatismes, ou à des infections mal soignées (rhinite, ...), mais peut aussi être d'origine génétique ou congénitale.

NB : La perte d'odorat peut avoir des effets variés sur l'organisme des gens qui en sont atteints. Il y a souvent une période de forte dépression liée à l'anosmie, accompagnée de symptômes divers, parmi lesquels un amoindrissement de l'appétit et de l'excitation sexuelle ²⁰.

- **Hyperosmie :**

Cela correspond à l'augmentation de la capacité olfactive, par exemple avoir la capacité d'identifier la dernière personne à avoir quitté une chaise grâce à son odeur. Ce symptôme est retrouvé chez les personnes atteintes d'algie vasculaire de la face, de migraines, ou d'insuffisance surrénalienne chronique primaire.

B. Les troubles qualitatifs

- **Cacosmie :**

Ce trouble de l'odorat amène les patients à aimer ou percevoir des odeurs fétides, putrides ou réputées désagréables. La cacosmie peut avoir une origine physiologique (rhinite, sinusite, tumorale) ou psychologique.

- **Parosmie :**

C'est une distorsion d'une odeur vers une autre odeur, généralement désagréable.

- **Phantosmie :**

Il s'agit d'odeurs « fantôme » qui surviennent sans qu'une source d'odeur soit présente. Elle peut être agréable ou désagréable.

IV. Les odeurs :

A. Propriétés des molécules odorantes :

Pour qu'une molécule soit odorante, elle doit posséder deux propriétés physiques :

- **Tension de vapeur :**

La tension de vapeur est la pression à laquelle la phase gazeuse d'une substance est en équilibre avec sa phase liquide ou solide. Les molécules odorantes doivent avoir une tension de vapeur élevée, c'est à dire être volatile, pour faciliter l'interaction molécule-récepteur.

- **Solubilité :**

Les molécules odorantes doivent être solubles dans le mucus. Sachant qu'elles sont majoritairement hydrophobes et que le mucus est un milieu aqueux, moins les molécules seront hydrophobes plus elles seront solubles dans le mucus. Ce qui facilitera l'interaction molécule-transporteur ².

B. Dimensions caractéristiques des odeurs :

Il existe quatre dimensions caractérisant une odeur perçue :

- La dimension quantitative : il s'agit de l'intensité, de la force de l'odeur.
- La dimension qualitative : il s'agit de la description, de l'identité de l'odeur.
- La dimension temporelle : il s'agit de l'évolution dans le temps de l'odeur.
- La dimension hédonique : correspond au paramètre affectif, au caractère plaisant ou déplaisant.

- **Evaluation de la dimension quantitative :**

Pour évaluer l'intensité d'une odeur, différentes méthodes sont utilisées ²¹ :

- Le « line scaling test » : après avoir senti une odeur, le sujet doit marquer au crayon un trait sur une échelle linéaire qui contient dans son extrémité gauche le terme "faible" et dans son extrémité droite le terme "fort" ; la distance entre le trait et l'une des extrémités est proportionnelle à l'intensité perçue. C'est la méthode privilégiée en clinique (Figure 6).



Figure 6 : Echelle linéaire d'analyse sensorielle quantitative

- Le « category scaling test » : le sujet doit affecter un nombre pour chaque flacon odorant présenté (la position 1, par exemple, correspond à l'odorant perçu comme le plus faible, la position 10 correspond à celui perçu comme le plus fort). Le sujet a le choix entre plusieurs nombres classés de façon croissante et qui correspondent à différentes catégories.

- **Evaluation de dimension hédonique**

Pour étudier la perception hédonique d'une odeur, il existe différentes manières ²¹ :

- La mesure du temps de réaction : elle peut déterminer si le mécanisme qui sous-tend le traitement des odeurs chargées affectivement est plus ou moins complexe que celui d'une odeur dite "neutre".
- La mesure de la réponse électrodermale : elle permet de mettre en évidence les réactions émotionnelles végétatives face à un stimulus olfactif. La technique d'enregistrement des potentiels évoqués permet de distinguer l'effet d'une odeur agréable, d'une part, et celui d'une odeur désagréable, d'autre part, sur l'activité corticale.
- L'imagerie cérébrale : elle peut nous renseigner sur les réseaux neuronaux impliqués dans de tels processus.

V. La mémoire olfactive

La mémoire olfactive aurait deux spécificités par rapport à celle des autres sens : sa résistance sur le long terme et son fort pouvoir d'évocation.

A. Généralités sur la mémoire :

La mémoire permet d'enregistrer des informations venant d'expériences et d'événements divers, de les conserver et de les restituer ²². Différents réseaux neuronaux sont impliqués dans différents types de mémorisation.

1. Les cinq systèmes de la mémoire :

La mémoire repose sur cinq systèmes de mémoire impliquant des réseaux neuronaux distincts bien qu'interconnectés ²³ :

- La mémoire de travail
- La mémoire sémantique
- La mémoire épisodique
- La mémoire procédurale
- La mémoire perceptive

Cet ensemble complexe est indispensable à l'identité, à l'expression, au savoir, aux connaissances, à la réflexion et même à la projection de chacun dans le futur.

a. La mémoire de travail

La mémoire de travail (ou mémoire à court terme) est en fait la mémoire du présent. Elle permet de retenir des informations pendant quelques secondes, voire quelques dizaines de secondes. Elle est sollicitée en permanence à chaque instant, par exemple pour retenir un numéro de téléphone le temps de le noter. Dans la plupart des cas, les mécanismes neurobiologiques associés à la mémoire de travail ne permettent pas le stockage à long terme de ce type d'informations : leur souvenir est vite oublié. Néanmoins, il existe des interactions entre le système de mémoire de travail et ceux de la mémoire à long terme. Elles permettent la mémorisation de certains événements et, ainsi, de se remémorer des souvenirs anciens face à certaines situations présentes, afin de mieux s'adapter.

b. La mémoire sémantique

La mémoire sémantique permet l'acquisition de connaissances générales sur soi (son histoire, sa personnalité) et le monde (géographie, politique, actualité, nature, relations sociales ou encore expérience professionnelle). C'est la mémoire du savoir et de la connaissance. Elle concerne des données personnelles accessibles à notre conscience et que l'on peut exprimer.

c. La mémoire épisodique

La mémoire épisodique est une forme de mémoire explicite. Elle permet de se souvenir de moments passés (événements autobiographiques) et de prévoir le lendemain. En effet, lorsqu'on demande à une personne d'évoquer un souvenir qui s'est déroulé au cours des derniers mois ou de penser aux prochaines vacances afin d'imaginer ce qui va s'y passer, ce sont les mêmes circuits cérébraux qui sont activés. Les détails des souvenirs épisodiques se perdent avec le temps. Les traits communs aux différents événements vécus s'amalgament les uns aux autres pour devenir des connaissances qui ne sont plus liées à un événement particulier. La plupart des souvenirs épisodiques se transforment donc, à terme, en connaissances générales.

d. La mémoire procédurale

La mémoire procédurale est la mémoire des automatismes. Elle permet de conduire, de marcher, de faire du vélo ou du ski sans avoir à réapprendre à chaque fois. Cette mémoire est particulièrement sollicitée chez les artistes ou encore les sportifs pour acquérir des procédures parfaites et atteindre l'excellence. Ces processus sont effectués de façon implicite, c'est à dire inconsciente. La personne ne peut pas vraiment expliquer comment elle procède, pourquoi elle tient en équilibre sur ses skis ou descend sans tomber. Les mouvements se font sans contrôle conscient et les circuits neuronaux sont automatisés.

e. La mémoire perceptive

La mémoire perceptive dépend des modalités sensorielles, notamment de la vue pour l'espèce humaine. Cette mémoire fonctionne beaucoup à l'insu de l'individu. Elle permet

de retenir des images ou des bruits sans s'en rendre compte. C'est elle qui permet à une personne de rentrer chez elle par habitude, grâce à des repères visuels. Cette mémoire permet de se souvenir des visages, des voix, des lieux et des odeurs.

2. Fonctionnement en réseaux

Du point de vue neurologique, il n'existe pas "un" centre de la mémoire dans le cerveau. Les différents systèmes de mémoire mettent en jeu des réseaux neuronaux distincts, observables par imagerie médicale au cours de tâches de mémorisation ou de récupération d'informations diverses. Ces réseaux sont néanmoins interconnectés et fonctionnent en étroite collaboration : un même événement peut avoir des contenus sémantique et épisodique et une même information peut être représentée sous forme explicite et implicite ²⁴ (Figure 7).

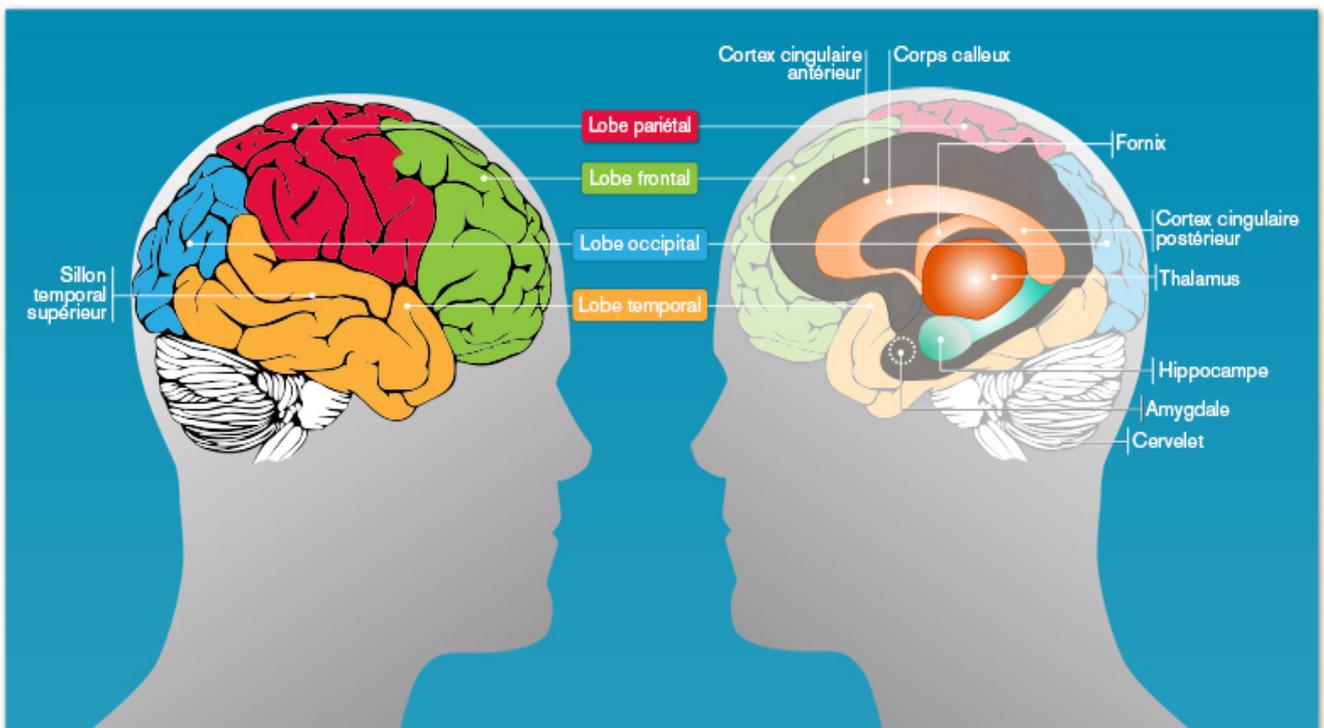


Figure 7 : Schéma représentant la face latérale (à gauche) et la face interne (à droite) de l'hémisphère cérébral droit ²⁵

- La mémoire procédurale recrute des réseaux neuronaux sous-corticaux et dans le cervelet.
- La mémoire sémantique implique des réseaux neuronaux disséminés dans des régions très étendues ainsi que dans les lobes temporaux, notamment dans leurs parties les plus antérieures.
- La mémoire épisodique fait appel à des réseaux neuronaux dans l'hippocampe et plus largement dans la face interne des lobes temporaux.
- La mémoire perceptive recrute des réseaux neuronaux dans différentes régions corticales, à proximité des aires sensorielles.

3. Encodage et stockage de l'information : la plasticité synaptique :

L'activation de l'hippocampe se maintient pour les souvenirs épisodiques, mais baisse quand les souvenirs se sémantisent (Figure 8).

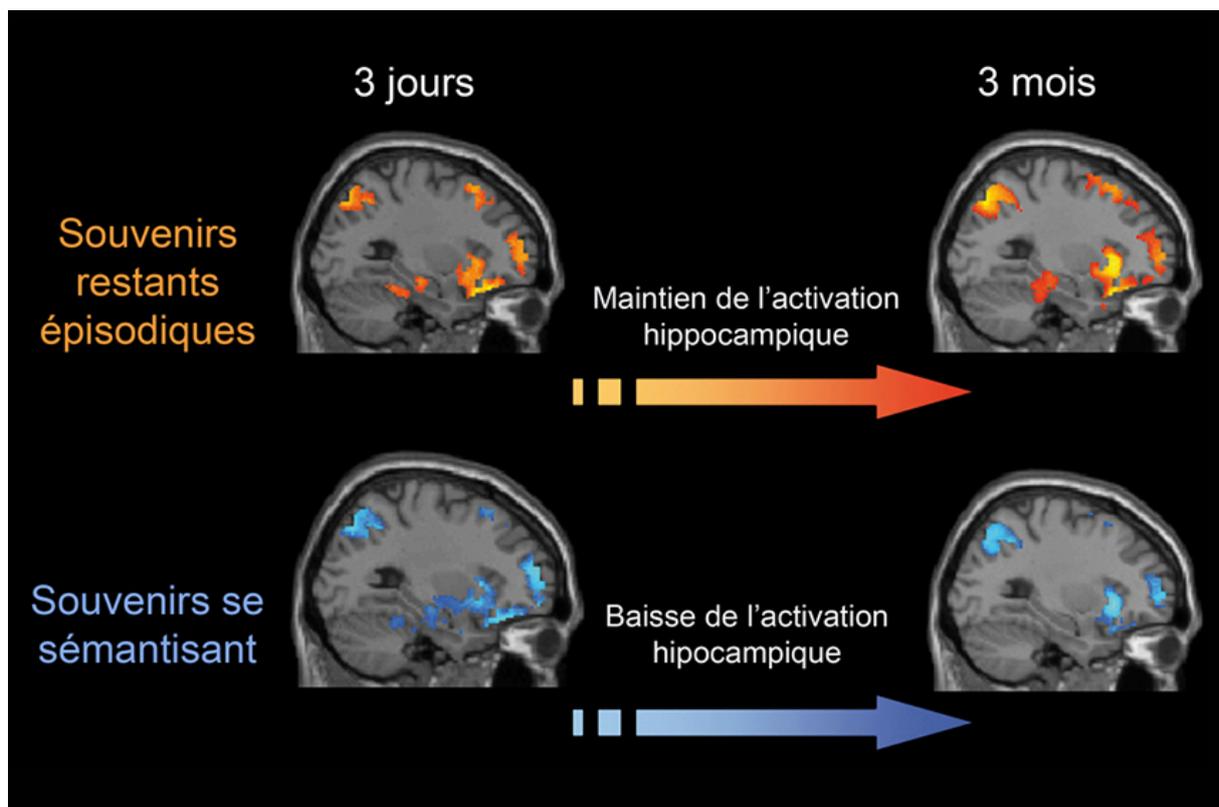


Figure 8 : L'activation de l'hippocampe se maintient pour les souvenirs épisodiques, mais baisse quand les souvenirs se sémantisent ²⁶

Les processus de stockage sont difficiles à observer par imagerie cérébrale car ils relèvent de mécanismes de consolidation qui s'inscrivent dans la durée. Néanmoins, l'hippocampe semble jouer un rôle central dans le stockage temporaire et plus durable des informations explicites, en lien avec différentes structures corticales.

La mémorisation résulte d'une modification des connexions entre les neurones d'un système de mémoire : on parle de plasticité synaptique. Lorsqu'une information parvient à un neurone, des protéines sont produites et acheminées vers les synapses afin de les renforcer ou d'en créer de nouvelles. Cela produit un réseau spécifique de neurones associé au souvenir qui se grave dans le cortex. Chaque souvenir correspond donc à une configuration unique d'activité spatio-temporelle de neurones interconnectés. Les représentations finissent par être réparties au sein de vastes réseaux de neurones d'une extrême complexité.

L'activation régulière et répétée de ces réseaux permettrait dans un second temps de renforcer ou de réduire ces connexions, avec pour conséquence de consolider le souvenir ou au contraire de l'oublier. Il est important de préciser que l'oubli est associé au bon fonctionnement de la mémoire en dehors de cas pathologiques.

La libération de neurotransmetteurs, notamment celle de glutamate et de NMDA, ainsi que l'expression d'une protéine qui augmente la libération de glutamate, la syntaxine, sont associées à la plasticité synaptique. Sur le plan morphologique, cette plasticité est associée à des remaniements des réseaux neuronaux : changement de forme et de taille des synapses, transformation de synapses silencieuses en synapses actives, croissance de nouvelles synapses.

Au cours du vieillissement, la plasticité des synapses diminue et les changements de connexions sont plus éphémères, pouvant expliquer des difficultés croissantes à retenir des informations. Par ailleurs, dans les rares formes familiales de la maladie d'Alzheimer, des mutations sont associées à des défauts de plasticité des synapses qui pourraient expliquer, dans ce cas, les troubles majeurs de mémoire.

Les troubles de la mémoire altèrent principalement la capacité à mémoriser un fait nouveau, à retrouver une information, ou les deux. Certaines situations entraînent des incapacités sévères et des amnésies durables, par exemple une dégénérescence neuronale comme la maladie d'Alzheimer.

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont des troubles de la mémoire épisodique, les souvenirs anciens qui datent de l'adolescence sont épargnés plus longtemps que les souvenirs récents.

B. Une mémoire résistante au temps

Dans les années 1970, Engen compare les performances de la mémoire visuelle et olfactive chez un groupe important d'individus (179) à différents intervalles de temps²⁷. Quelques minutes, quelques jours, quelques mois après avoir été exposés à des jeux de photos et d'odeurs, ils doivent indiquer ceux qu'ils reconnaissaient parmi un échantillon plus large de stimuli. Pour les délais courts, de l'ordre de la minute, les performances de mémoire visuelle, de l'ordre de 90 %, se sont révélées supérieures à celles de la mémoire olfactive, celles-ci atteignant 75 %. Mais après quatre mois le taux de reconnaissance visuelle s'écroule, tandis que les souvenirs olfactifs restent intacts. Ces premières données sont en faveur d'une mémoire olfactive plus résistante au temps.

Mais ce type de protocoles est lent et la validité de ces observations n'a donc pas été beaucoup testée. Or, les résultats peuvent dépendre largement du choix des stimuli utilisés, du degré de familiarité, de leur valeur hédonique spontanée et de la concentration.

D'autres spécialistes ont plutôt cherché à savoir si la mémoire olfactive se distinguait des autres mémoires sensorielles à court terme²⁸.

Les expériences, là encore peu nombreuses, doivent être interprétées avec prudence, mais il semble bien que les performances de rappel des items d'une liste de stimuli olfactifs présentés quelques minutes auparavant soient peu sensibles à l'ordre de leur présentation, contrairement aux stimuli visuels et auditifs. En revanche, aucune différence n'apparaît quant au nombre d'items mémorisés, qu'il s'agisse d'indices olfactifs, visuels ou sonores.

C. Une mémoire à fort pouvoir d'évocation :

1. La mémoire olfactive a un lien privilégié avec l'émotion :

La majorité des régions cérébrales impliquées dans l'olfaction font partie du système limbique, responsable du traitement des émotions et de la mémoire.

Le système olfactif présente en effet une organisation anatomique particulière, car ses neurorécepteurs sont en connexion directe avec l'amygdale et l'hippocampe, contrairement à la vision, dont les voies transitent par le néo-cortex, pour ensuite atteindre l'amygdale. Il existe donc un lien anatomique privilégié entre olfaction, émotion et mémoire.

Selon une étude réalisée par Herz ²⁹, les souvenirs évoqués par des odeurs ont bien un statut particulier sur le plan émotionnel. Grâce à l'utilisation de l'IRMf, les chercheurs ont comparé les régions du cerveau activées pendant la récupération de souvenirs.

Les personnes participant à l'expérience sont sollicitées par des indices, soit olfactifs, soit visuels, liés à un souvenir personnel ou liés à des indices de contrôle neutres, ne correspondant pas à un souvenir personnel. L'expérience se déroule chez cinq femmes droitières en bonne santé : elle consiste à placer devant chacune d'elles, une photo d'un parfum qui leur évoque un souvenir et provoque une émotion. C'est, par exemple, le cas du parfum Chanel n°5 pour l'une d'entre elles. L'indice est alors de nature visuelle, connue. L'expérience est prolongée, en présentant à cette même personne une deuxième photo, mais cette fois-ci, d'un parfum qui ne lui évoque rien. L'expérience est ensuite renouvelée en faisant sentir cette fois les deux parfums choisis. Les résultats à l'étude d'imagerie cérébrale montrent que les régions du cerveau impliquées dans les émotions (l'hippocampe et l'amygdale) sont plus sollicitées lorsque le parfum est connu de la personne. De plus, le stimulus olfactif connu provoque nettement plus d'activations dans ces régions que le stimulus visuel connu.

Ces résultats fournissent une preuve neurobiologique selon laquelle l'expérience subjective du potentiel émotionnel d'un souvenir, évoqué par une odeur, est corrélée avec une activation spécifique de l'amygdale, pendant la récupération.

Selon Royet, les stimuli olfactifs se révèlent être les plus efficaces pour provoquer une réponse de l'amygdale ³⁰. Il suggère que la densité des projections olfactives vers le

complexe amygdalien est associée à la forte dimension émotionnelle de la mémoire. Cet accès privilégié pourrait expliquer ce pouvoir d'évocation.

2. Un stimulus olfactif renverrait à des souvenirs plus anciens :

Le souvenir d'une odeur renvoie d'une manière particulièrement nette aux souvenirs des événements qui y sont associés. Il s'agit de la mémoire épisodique. C'est « le syndrome de Proust » dont l'œuvre illustre bien l'importance de l'olfaction dans la mémoire autobiographique avec l'idée que le souvenir olfactif est le dernier rempart de la mémoire.

Le premier test en laboratoire du syndrome de Proust date de 2000 ³¹. Deux chercheurs de Liverpool, Chu et Downes ont testé chez un groupe de personnes âgées (en moyenne de 69 ans), le pouvoir de différentes odeurs d'évoquer un événement précis et relativement ancien. Les performances ont été comparées au pouvoir évocateur d'un label verbal composé d'un mot. En accord avec d'autres travaux, les chercheurs constatent d'abord que les indices olfactifs, par exemple les odeurs de tomate, de menthe, de vanille n'évoquent un souvenir de type mémoire épisodique que dans environ 30 % des cas, l'efficacité des indices verbaux étant bien supérieure. Mais plus intéressant, dans ces cas-là, la majorité des souvenirs évoqués concernent des événements plus anciens que ceux rappelés par les indices verbaux : une réminiscence olfactive renvoie ces personnes à l'époque de leurs 6 à 10 ans, alors que les souvenirs verbaux se situent plutôt dans la tranche d'âge 15-25 ans. Moins efficace pour nous remémorer un événement précis, l'odeur fait écho à des événements de notre enfance.

Pourquoi ne pas utiliser les propriétés plus qu'intéressantes de la mémoire olfactive au profit de patients dont l'un des problèmes majeurs est justement la perte de la mémoire : les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ?

Partie II : Maladie d'Alzheimer

I. Généralités :

A. Définition :

C'est une affection neuro-dégénérative, qui entraîne une détérioration progressive et définitive des cellules nerveuses provoquant :

- Des troubles cognitifs : destruction de la mémoire, attention, langage
- Des troubles affectifs : dépression, anxiété
- Des troubles comportementaux: agitation, apathie, agressivité, déambulation, troubles du sommeil, troubles des conduites sexuelles, et troubles des comportements alimentaires.

C'est la forme la plus fréquente de démence chez l'être humain. Elle fut initialement décrite par le médecin allemand Alois Alzheimer en 1906.

Il est important de différencier démence et MA. Le terme démence signifie que les troubles cognitifs de la personne ont un retentissement dans son autonomie au quotidien. La démence regroupe un ensemble de pathologies dont la MA qui en est la forme la plus emblématique et la plus fréquente.

Le premier symptôme est souvent la perte de souvenirs : l'amnésie. Elle se manifeste initialement par des distractions mineures, qui s'accroissent avec la progression de la maladie. Les souvenirs plus anciens sont cependant relativement préservés. L'atteinte neurologique s'étend par la suite aux cortex associatifs frontaux et temporo-pariétaux, se traduisant par des troubles cognitifs plus sévères (confusions, irritabilité, agressivité, troubles de l'humeur et des émotions, des fonctions exécutives et du langage) et la perte de la mémoire à long terme. La destruction des neurones se poursuit jusqu'à la perte des fonctions autonomes et la mort.

B. Prévalence :

Aujourd'hui, 35,6 millions de personnes souffrent de la MA dans le monde. Et selon un scénario tendanciel, ils seront 65,7 millions en 2030 et 115,4 millions en 2050. Chez les plus de 60 ans, une prévalence de 4 à 6 % est atteinte (Figure 9).

Il est à noter que ces études épidémiologiques sont surtout effectuées dans les pays développés ; en effet bien que cette maladie s'observe sur tous les continents, elle est peu caractérisée dans les pays en voie de développement où l'espérance de vie est souvent plus courte et les enquêtes épidémiologiques plus rares.

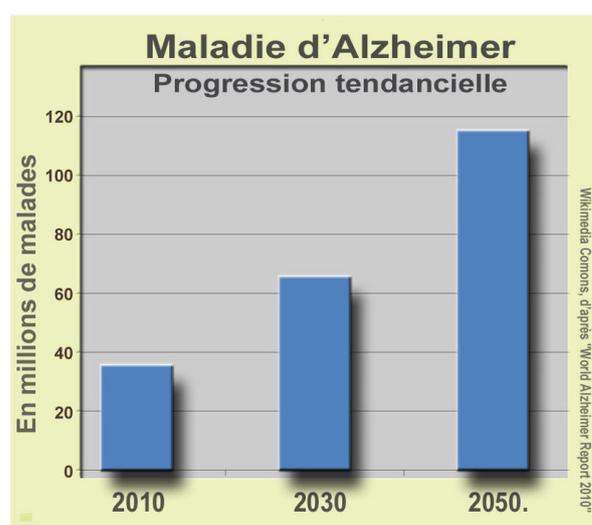


Figure 9 : Nombre de malade attendu selon un scénario tendanciel ³²

L'espérance de vie en augmentation est une des raisons de l'accroissement de la MA.

Seul le tiers des patients atteints de cette maladie sont actuellement traités en France. Mais il n'existe, à ce jour, aucun traitement curatif.

C. Cause :

Les causes exactes de ces lésions restent encore inconnues. Il a néanmoins été montré que des facteurs génétiques et environnementaux contribueraient à l'apparition et au développement de cette maladie. Par ailleurs, des facteurs de risques ont été identifiés : l'âge, le tabagisme, certaines anomalies génétiques (porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ du gène

APOE-4), des facteurs de risque cardio-vasculaires ou encore l'intoxication à certains métaux lourds ³³.

D. Evolution :

La vitesse et l'évolution de la maladie sont variables d'un individu à l'autre, ce qui rend difficile tout pronostic précis. L'espérance de vie varie ainsi de 3 à 8 ans selon l'âge du patient au moment du diagnostic. Avec l'évolution de la maladie, les patients souffrent parfois de rejet de la part de la société et de leur famille.

II. Physiopathologie :

A. Mécanismes pathologiques

Dans la MA, le cerveau du patient est victime d'un double processus de dégénérescence et d'inflammation. Il est caractérisé par deux types de lésions, chacune causée par une accumulation de protéines qui entraîne un dysfonctionnement de la cellule :

- au niveau extracellulaire : l'accumulation du peptide β -amyloïde provoque des plaques amyloïdes
- au niveau intracellulaire : l'accumulation de protéine Tau s'appelle neurofibrilles

1. Atrophie corticale

La MA est caractérisée par une perte de neurones et de synapses dans le cortex cérébral et certaines régions subcorticales. Cette perte anormale entraîne une atrophie des régions affectées, incluant le lobe temporal, pariétal et une partie du cortex frontal et du gyrus cingulaire. Le cerveau peut ainsi perdre 8 à 10% de son poids tous les dix ans, contre 2% chez un sujet sain. L'atrophie corticale s'accompagne d'une dilatation des ventricules cérébraux et des sillons corticaux ainsi que d'une perte neuronale affectant particulièrement le système cholinergique (noyau basal de Meynert, septum, cortex entorhinal, amygdale et hippocampe) (Figure 10).

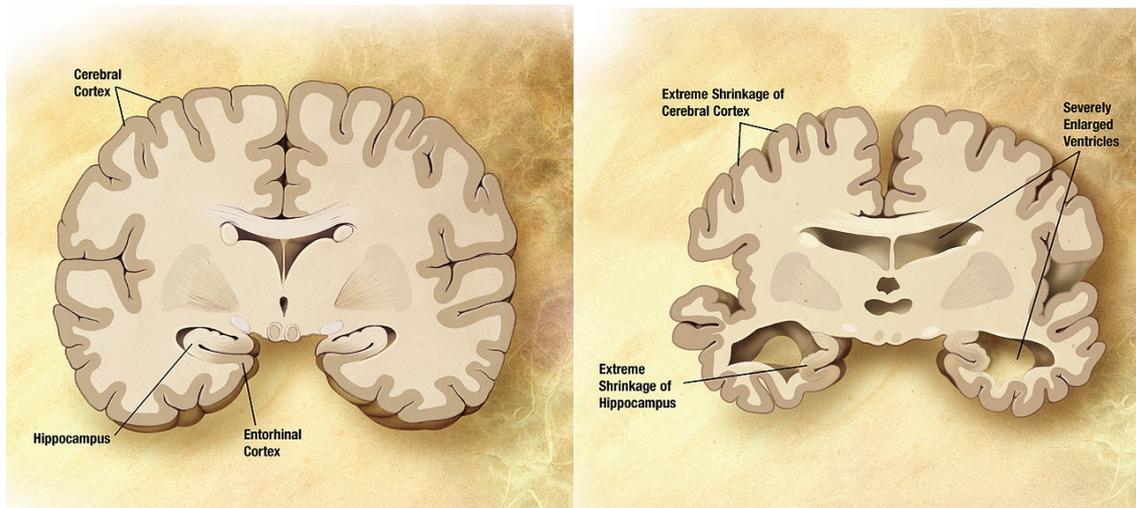


Figure 10 : Comparaison d'un cerveau normal âgé (gauche) et du cerveau d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer (droite) ³²

2. Plaque amyloïde

a. Origine

Les plaques amyloïdes correspondent à l'accumulation extracellulaire d'un peptide appelé « β -amyloïde » ou « peptide A β 42 » (Figure 11). Cette protéine est une forme clivée anormale d'une glycoprotéine membranaire appelée « protéine précurseur de la protéine β -amyloïde » (APP pour Amyloid Protein Precursor). C'est une enzyme, la β -secretase, qui provoque, pour des raisons encore mal comprises, le clivage anormal de la protéine APP. En temps normal cette protéine de la membrane des neurones est clivée par des secretases en peptide P3 non toxique.

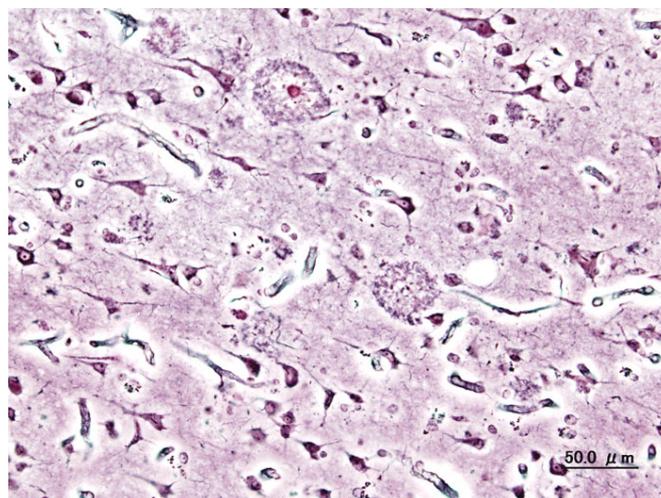


Figure 11 : Plaques séniles dans une coupe microscopique de cerveau ³⁴

Le peptide A β 42 est un peptide insoluble qui ne peut être dégradé efficacement par les cellules environnantes. Il s'accumule dans le milieu extracellulaire, formant des plaques séniles qui compriment les neurones. Le peptide β -amyloïde est donc une protéine neurotoxique.

b. Mécanismes

La présence de plaques amyloïdes entraîne un dysfonctionnement des neurones environnants, puis la mort neuronale par apoptose ou par nécrose.

Les plaques séniles libèrent du peroxyde d'hydrogène H₂O₂, et entraînent un stress oxydant sur les neurones environnants. Dans H₂O₂, la liaison entre les deux atomes d'oxygène étant relativement faible, elle peut se cliver en présence d'un ion métallique ayant des propriétés redox (tels que le cuivre et le fer, tous deux présents dans le cerveau). Le radical hydroxyles OH[°], un des radicaux libres, est ainsi produit selon la réaction de Fenton :



Les radicaux libres ne respectent pas la règle de l'octet. Instables ils cherchent à coupler leur électron libre. Pour ce faire, ils vont arracher un atome d'hydrogène à la membrane du neurone (composée de molécules carbonées présentant de nombreux atomes d'hydrogène). La membrane « trouée » va donc laisser pénétrer d'autres radicaux libres qui s'attaqueront à l'ADN du neurone, entraînant la destruction des fonctions de la cellule privée d'information génétique.

De plus, dans le corps neuronal proprement dit, la membrane étant abîmée par les radicaux libres, les ions calcium et des fragments β -amyloïdes vont également pénétrer et activer les phosphokinases à calcium (PKC) dont le rôle est d'éliminer la membrane neuronale abîmée. La PKC suractivée va éliminer des portions de membrane saines et accélérer le processus de destruction. Les radicaux libres et les fragments d'A β 42 vont pénétrer en surnombre dans le corps du neurone, affecter son fonctionnement et contribuer à l'apoptose.

D'autre part, le stress oxydatif provoque une réaction inflammatoire par le recrutement de la microglie qui va accélérer la destruction des neurones.

3. Dégénérescences neurofibrillaires

La protéine Tau est une macromolécule essentielle à la stabilité de la tubuline, protéine constituant majoritairement l'assemblage des microtubules qui forment le cytosquelette des axones. Les protéines tau se positionnent perpendiculairement à l'axone et assurent la rigidité des microtubules et le bon transport axonal³⁵ (Figure 12).

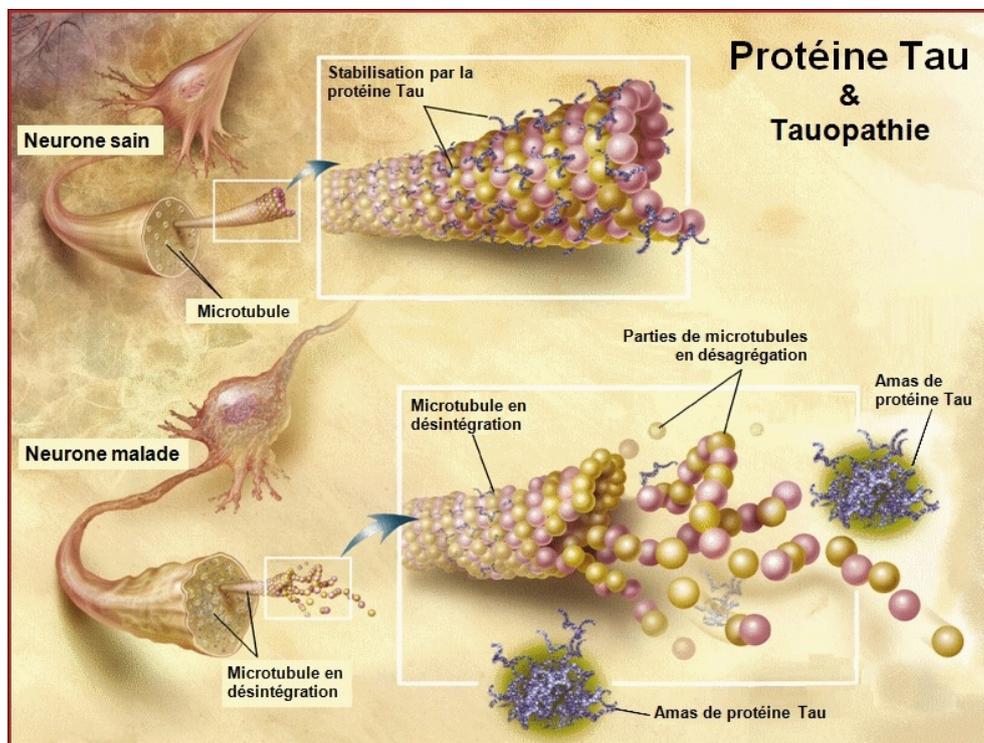


Figure 12 : Protéine Tau dans un neurone sain et dans un neurone malade³⁵

Normalement, des protéines Tau se détachent périodiquement des microtubules, mais sont remplacées et rapidement dégradées chez le sujet sain. La MA est caractérisée par des protéines Tau se détachant des microtubules et restant dans le milieu intracellulaire. Elles ne sont pas toutes dégradées et vont donc s'agréger. C'est cela qui va former les neurofibrilles. Trop de neurofibrilles bloquent le fonctionnement du neurone car elles ne permettent pas le transport axonal nécessaire à son activité. Les neurofibrilles compriment le neurone et provoquent une mort neuronale par apoptose.

Il existe plusieurs explications au détachement des protéines Tau, la principale reposant sur un problème de phosphorylation. La protéine tau est normalement peu phosphorylée. Lorsqu'elle est très phosphorylée, elle ne peut pas s'attacher aux microtubules. Dans la MA, les protéines tau seraient hyperphosphorylées. Elles se détachent, se conforment en paire de filaments hélicoïdaux pathologiques et s'accumulent en formant des neurofibrilles. La cause de l'augmentation de la phosphorylation est inconnue. Une hypothèse avance que les radicaux libres, dus à la présence de plaques amyloïdes, détériorent la paroi membranaire des axones et laissent ainsi pénétrer des ions calcium qui vont sur-activer les Map kinases chargées de contrôler la phosphorylation des protéines tau. Ces protéines vont donc recevoir 5 à 9 groupements de phosphates, au lieu de 2 ou 3, et leur schéma de construction va changer.

4. Effets des lésions selon la localisation

Selon les endroits touchés par les lésions causées par la démence d'Alzheimer, les résultats seront différents :

- Les lésions à la formation hippocampique occasionneront de l'amnésie.
- Les lésions au cortex frontal occasionneront des troubles d'attention et d'action.
- Les lésions au cortex postérieur occasionneront de l'aphasie, de l'agnosie et de l'apraxie.
- Les lésions au système limbique occasionneront des troubles émotionnels.
- Les lésions au système réticulaire occasionneront des problèmes de vigilance et des troubles du sommeil.

5. La dégradation de la mémoire :

Dans la MA, les troubles mnésiques se caractérisent par une amnésie antérograde due principalement à un trouble d'encodage des nouvelles informations en mémoire épisodique. L'atteinte de la mémoire sémantique est plus variable et dépend du stade d'évolution de la maladie.

Sagar montrent en comparant deux groupes de patients atteints de démence légère et de démence modérée à sévère que les souvenirs autobiographiques récents sont plus sensibles au processus démentiel que les souvenirs anciens ³⁶. Par ailleurs, Sagar

confirme l'existence d'une distribution temporelle des souvenirs semblable à celle des sujets contrôles. Cependant, le pic des événements rappelés correspond à un âge d'encodage plus précoce chez les malades d'Alzheimer. Ces résultats confortent l'idée que les souvenirs récents et anciens sont sous-tendus par des processus distincts.

L'étude de Frohmholt et Larsen ³⁷ démontre en effet le niveau de sévérité de la maladie sur les aspects quantitatifs et qualitatifs de la mémoire autobiographique : les patients présentent une baisse du nombre de rappels d'événements puis, avec la progression de la maladie, les associations entre les événements, leur contextualisation et le nombre de détails diminuent. En revanche, les souvenirs d'événements repères, marquant des changements dans la vie des patients, sont mieux rappelés.

Laurent et al. ³⁸ ont proposé que l'évolution des profils de l'amnésie chez les patients MA suit l'évolution des lésions neuroanatomiques qui atteignent d'abord le cortex enthorinal et l'hippocampe, puis les aires associatives frontales et temporo-pariétales. En fonction de cette évolution, on assisterait à une « hiérarchie de dégradation » avec en premier des troubles de la mémoire épisodique, puis de la mémoire de travail et de la mémoire sémantique. L'étendue de l'amnésie rétrograde progresserait avec la sévérité de la maladie : au stade débutant (MMS > 20), le déficit atteint les connaissances autobiographiques et publiques récentes, au stade modéré (MMS 15-20) seules persistent les connaissances anciennes et au stade sévère (MMS < 15), seules les connaissances de l'enfance résistent à l'amnésie.

B. Stades d'évolution

La maladie évolue en quatre étapes, avec une progression caractéristique de troubles cognitifs ³⁹.

1. Stade pré-déméntiel :

Les premiers symptômes sont souvent confondus avec les effets normaux du vieillissement ou du stress mais des tests neuropsychologiques poussés peuvent révéler des problèmes cognitifs légers jusqu'à huit ans avant que la personne ne remplisse les critères diagnostiques de la MA. Ce sont d'abord les activités complexes de la vie quotidienne qui sont affectées. Le déficit le plus notable est la perte de mémoire des faits récemment appris et une difficulté à acquérir de nouvelles informations. Des problèmes

plus subtils au niveau des fonctions exécutives comme l'attention, la planification, la flexibilité et l'abstraction ou encore des défauts de mémoire sémantique (mémoire du sens des mots et des concepts) sont également évocateurs des stades précoces de la MA. Une apathie peut être observée dès ce stade et reste le symptôme le plus persistant à travers l'évolution de la maladie.

Cette caractéristique préclinique de la maladie est également appelée trouble cognitif léger.

2. Stade léger :

Chez les personnes souffrant de la MA, l'évolution des symptômes (troubles de la mémoire, difficultés d'apprentissage, besoin d'aide dans l'accomplissement des tâches de la vie quotidienne) participe à la confirmation du diagnostic. Chez certains patients, des symptômes autres que mémoriels apparaissent au premier plan et révèlent la maladie, troubles du langage, des fonctions exécutives, de l'identification (agnosie) ou encore d'exécution des mouvements (apraxie).

- **La mémoire :**

La MA n'affecte pas de façon égale toutes les formes de mémoire. En effet, étant contrôlées par des structures cérébrales différentes, elles ne sont pas détériorées à la même vitesse par la maladie.

L'atteinte de la mémoire épisodique est le trouble le plus précoce et le plus marqué dans la MA, notamment avec des difficultés lors des étapes d'encodage, de stockage, de récupération des informations.

La mémoire sémantique et la mémoire implicite sont moins affectées au stade léger.

- **Le langage :**

Les problèmes de langage (aphasie) sont caractérisés pour l'essentiel à ce stade par un « manque du mot » (ou aphasie léthologique), à l'origine d'un appauvrissement du vocabulaire et de la fluidité du discours ainsi que de l'expression orale et écrite. À ce stade, la personne touchée par la MA est cependant toujours capable de communiquer des idées simples de manière adéquate.

- **La motricité :**

De même, bien que la personne reste capable de réaliser des tâches motrices fines, comme l'écriture, le dessin ou l'habillage, certaines difficultés apparaissent dans la coordination et la planification des mouvements (apraxie) mais sont rarement remarquées. Au stade léger de la maladie, la personne reste indépendante lors des tâches courantes, mais va requérir de l'assistance ou de la supervision pour les activités complexes.

3. Stade modéré :

La détérioration progressive des différentes fonctions cognitives conduit finalement à la perte d'indépendance : lorsque le sujet n'est plus capable de réaliser seul les activités les plus courantes. Les difficultés du langage deviennent évidentes lorsque l'incapacité à se rappeler le vocabulaire (aphasie léthologique) conduit le patient à effectuer des substitutions incorrectes de mots (paraphasie) de plus en plus fréquentes. Les capacités de lecture et d'écriture se perdent progressivement. Avec la progression de la maladie, les séquences motrices complexes deviennent moins coordonnées, ce qui augmente les risques de chutes. Durant ce stade, les problèmes de mémoire s'aggravent et la personne peut commencer à ne plus reconnaître ses proches. La mémoire à long terme, jusque-là épargnée, commence à se détériorer.

Les changements comportementaux et neuropsychiatriques deviennent prévalents. Les manifestations classiques sont des errements, de l'irritabilité et une labilité émotionnelle qui conduit à des pleurs, des poussées d'agressivité soudaines ou de la résistance irrationnelle au soin. Des périodes de grande confusion ont tendance à apparaître, notamment au coucher du soleil (la luminosité influant sur le caractère). Environ 30 % des patients développent des symptômes délirants et notamment des délires de changements d'identité. Les patients perdent également la conscience de leur maladie et des limitations qu'elle entraîne (anosognosie). Enfin, ils peuvent souffrir d'incontinence urinaire.

Ces différents symptômes peuvent créer un stress important chez les proches et l'aide soignant, stress qui peut être réduit en passant d'un soin à domicile au placement en maison de soin spécialisée.

4. Stade avancé :

Durant la phase finale de la MA, le patient est complètement dépendant du personnel de soin. Le langage est réduit à quelques phrases simples ou même seulement des mots, ce qui conduit finalement à une perte complète de la parole. Malgré cette perte des capacités verbales, les personnes perçoivent encore les émotions de leur vis-à-vis et sont capables d'y répondre par des signes émotionnels. Une certaine agressivité peut encore être présente, mais le plus souvent les conséquences de la maladie sont une extrême apathie couplée à un état de fatigue constant.

Les patients les plus avancés ne sont plus capables d'effectuer la moindre tâche motrice sans assistance. La musculature et la mobilité sont détériorées au point que le patient reste alité et ne peut plus se nourrir seul. La MA est une maladie terminale, mais la cause de la mort est souvent due à un facteur externe, comme une infection des escarres ou une pneumonie, plutôt que la maladie elle-même.

III. Diagnostic :

En France, un patient atteint de la MA sur deux n'est pas diagnostiqué, et donc sans prise en charge adaptée. Un dépistage et une prise en charge précoce sont conseillés pour favoriser le maintien à domicile le plus longtemps possible.

Elle est généralement diagnostiquée à partir de l'âge de 65 ans ⁴⁰.

Actuellement, il n'existe pas de test unique permettant de déterminer si une personne est atteinte de la maladie d'Alzheimer.

Cependant, l'association de signes cliniques, les résultats de tests neuropsychologiques et des signes radiologiques permettent un diagnostic sûr à plus de 90 %. Il faut distinguer les patients qui ont un Alzheimer avéré et ceux dits « mild cognitive impairment » ou MCI (trouble cognitif débutant). Ceux-ci sont au stade infra-clinique : leurs fonctions cognitives ne sont pas altérées. Il est possible d'avoir un MCI et ne jamais évoluer vers une maladie Alzheimer. Seuls 20 % d'entre eux convergeront vers Alzheimer dans les années suivantes. Dans leur cas, seule l'évolution dans le temps confirme le diagnostic. Ils sont suivis au sein des consultations mémoire, de façon très régulière, selon France Alzheimer.

Le diagnostic est pluridisciplinaire. Il doit comprendre une évaluation neuropsychologique, un examen d'imagerie cérébrale, un examen neurologique, un bilan médical global, et un examen psychiatrique si nécessaire. Il est long à établir, en raison du caractère progressif des symptômes.

Le délai moyen entre l'apparition des premiers troubles et l'annonce du diagnostic est de 24 mois en France.

A. Tests neuropsychologiques :

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer repose essentiellement sur un interrogatoire de tests neuropsychologiques. Il s'agit d'une série de tests sous forme de questions ou de tâches simples à accomplir. Les troubles cognitifs du patient sont ainsi évalués : mémorisation, langage, compréhension, raisonnement, planification. C'est la méthode qui permet de détecter les symptômes le plus tôt.

Les tests sont adaptés au patient, en fonction de son niveau socio-culturel notamment et du stade de l'évolution de la maladie. Plus tôt est réalisé l'examen, plus il doit être précis pour mettre en évidence des troubles qui pourraient passer inaperçus.

A un stade très évolué de la maladie, il est impossible de faire passer des tests, la personne malade n'étant plus capable de répondre aux consignes mêmes simplifiées.

Les tests neuropsychologiques permettent de préciser l'origine et la nature des troubles. Ils sont souvent faits en consultation.

Le MMSE (Mini Mental State Evaluation) ⁴¹, est le test le plus répandu et celui recommandé par la Haute Autorité de santé ⁴². Il comporte 18 questions ou tâches et il est réalisable en 15 minutes environ (cf. annexe 1). Il fournit un score variant de 0 à 30 points :

- Un score < 24 est suspect de démence
- Un score > 28 est normal.

B. Imagerie cérébrale :

L'imagerie cérébrale est systématique ⁴² :

L'IRM est l'examen d'imagerie de choix pour le diagnostic étiologique des démences. Dans la maladie d'Alzheimer, elle peut montrer une atrophie corticale (et surtout rechercher une atrophie hippocampique en coupe coronale séquence T1), cependant l'atrophie corticale ou sous-corticale n'est pas spécifique de la maladie d'Alzheimer. Cet examen permet aussi d'éliminer notamment d'autres causes : tumeurs, accident vasculaire cérébral, hématome intra-cérébral ou sous-dural, encéphalopathie éthylique. Des indices sont cependant en cours d'évaluation pour tenter de faire un diagnostic précoce (dont la diminution de la taille de l'hippocampe). Cependant, cet examen est peu accessible, son coût est élevé et son délai d'attente est long.

Le scanner cérébral est réalisé si l'IRM est contre-indiquée ou n'est pas réalisable. Son coût est faible et son délai d'attente est court. Il est moins précis que l'IRM, mais permet d'éliminer les causes curables sus-mentionnées.

C. Examen neurologique

Il a pour objectif de déceler chez la personne d'éventuels troubles neurologiques : troubles oculomoteurs, troubles de la marche, troubles de l'équilibre, syndrome parkinsonien, etc. En début de maladie, l'examen neurologique est souvent normal car ces troubles n'apparaissent pas encore et ne permettent pas de détecter la maladie. Seul, il est donc insuffisant pour définir qu'il n'y a pas de maladie neuro-dégénérative.

D. Examen médical global :

Il est indispensable pour s'assurer qu'il n'existe pas de maladie organique, d'infection (urinaire, pulmonaire), de dénutrition, de maladie cardiaque, de déficits sensoriels (vue, audition). Toutes les perturbations de l'état de santé, non liées directement à la MA, peuvent favoriser la confusion mentale et la désorientation.

Les examens biologiques à partir du sang et des urines permettent de dépister des pathologies pouvant entraîner des troubles cognitifs : carences en vitamines B12, en

hormones, déshydratation, anémie, diabète, infection, intoxication... Ces troubles sont réversibles à condition de mettre rapidement en place un traitement adapté.

Il pourra être conseillé dans des cas particuliers (diagnostics complexes, patients jeunes), le dosage dans le liquide céphalo-rachidien de la protéine tau, des protéines tau phosphorylées et du peptide amyloïde bêta par ponction lombaire.

Le rendu de tous ces examens permet un diagnostic assez sûr. En cas de doute, il est conclu à une maladie de la mémoire et les examens sont ré-effectués 6 ou 9 mois plus tard.

Cependant, à l'heure actuelle, seule la biopsie post-mortem permet d'affirmer un diagnostic sûr à 100 %.

IV. Traitement :

Il n'y a actuellement pas de traitement curatif pour la MA. Les soins proposés sont principalement d'ordre palliatif et n'ont qu'un effet limité sur les symptômes.

A. Approche non-médicamenteuse

L'approche non-médicamenteuse est une dimension importante de la prise en charge. Des approches très diverses sont proposées. Peu ont une efficacité réellement documentée par des études scientifiques. Cependant, elles ont l'avantage de ne pas avoir d'effets indésirables.

La stimulation cognitive, l'exercice physique et un régime alimentaire équilibré pourraient retarder l'apparition de troubles cognitifs chez les personnes âgées, selon la HAS ⁴².

B. Prises en charge sociale

Le maintien à domicile le plus longtemps possible est souvent la solution demandée par les patients mais elle n'est pas toujours possible. La prise en charge sociale consiste à

trouver une solution pérenne la plus adaptée à la personne en fonction de ses souhaits et de ses capacités. Les démarches sont souvent faites par les familles aidées des médecins et des assistantes sociales.

C. Traitements médicamenteux

S'il n'existe pas de traitement curatif, en revanche, quatre médicaments agissent sur les troubles cognitifs et comportementaux spécifiques de la maladie d'Alzheimer. Trois appartiennent à la famille des anticholinestérasiques et le dernier est un antiglutamate. Notons qu'aucun de ces médicaments n'agit véritablement sur la mémoire.

1. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Ils inhibent la dégradation de l'acétylcholine, une molécule permettant la transmission entre certains neurones du cerveau par l'intermédiaire de ses synapses. Ainsi, ils visent à corriger le déficit en acétylcholine observé dans le cerveau des personnes atteintes de cette maladie.

Plusieurs inhibiteurs ont été testés de façon rigoureuse et ont prouvé une certaine efficacité, dans les formes légères à modérément sévères : le donépézil ⁴³, la rivastigmine, et la galantamine. En 2007 la Commission française de la transparence a réévalué quatre anticholinestérasiques et a conclu à une ASMR mineure ⁴⁴. D'après la revue Prescrire leurs effets sont modestes, de quelques mois, chez environ 10 % des patients ⁴⁵ (Tableau 1).

DCI	Spécialités	Indications	Posologie
Donépézil	Aricept®	Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères	5 à 10 mg/j en prise unique
Rivastigmine	Exelon®	Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients avec une maladie de Parkinson idiopathique	3 à 12 mg/j selon le stade de la maladie
Galantamine	Reminyl®	Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères	8 mg/jour en deux prises

Tableau 1 : Médicaments anticholinestérasiques ⁴⁶

Bien que modestes, leurs effets sont significativement supérieurs à ceux du placebo : ralentissement ou retard du déclin cognitif et de la perte d'autonomie.

L'effet de ces traitements est stabilisateur et ils ne permettent pas de guérir la maladie, ni de récupérer le niveau de performances préexistant à sa survenue. Leurs utilisations exposent à de nombreuses interactions médicamenteuses, ainsi qu'à des effets indésirables.

Les anticholinestérasiques ont des effets secondaires, surtout de type digestif (nausées et vomissement). Certains induiraient une surmortalité cardiovasculaire et des tremblements et/ou une aggravation de symptômes parkinsoniens ce qui a été à l'origine de controverses portant notamment sur leur justification économique. Les grandes agences de santé, en France la Haute Autorité de Santé, ne recommandent plus leur utilisation dans la maladie d'Alzheimer en dehors d'un cadre très précis ⁴⁷.

2. Antagonistes du NMDA

Les récepteurs neuronaux au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) jouent un rôle important dans les processus de mémorisation. Il semble que lors de la maladie d'Alzheimer ces récepteurs soient hyperstimulés par le glutamate, ce qui serait délétère. Elle est réservée aux stades moyens ou avancés ⁴⁸.

De plus, la vitamine D a démontré une efficacité en synergie avec la mémantine. La mémantine et la vitamine D isolément n'ont guère amélioré l'état de patients atteints de la MA mais ont permis des améliorations cognitives significatives en six mois lorsque prises conjointement ⁴⁹ (Tableau 2).

DCI	Spécialités	Indications	Posologie
Mémantine	Ebixa [®]	Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à sévères	Dose croissante de 5 à 20 mg/j

Tableau 2 : Agonistes du NMDA ⁴⁶

D. Stratégie thérapeutique :

Selon la HAS, les recommandations de bonnes pratiques dans la prise en charge de l'instauration d'un traitement spécifique sont les suivantes ⁴² :

- Le traitement médicamenteux spécifique est une option dont l'instauration ou le renouvellement est laissé à l'appréciation du médecin prescripteur. Cette appréciation doit prendre en compte les préférences du patient et le rapport bénéfice/risque du traitement médicamenteux envisagé.
- Les traitements spécifiques sont les inhibiteurs de la cholinestérase (donépézil, galantamine, rivastigmine) et un antiglutamate (mémantine).
- Selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM), la primo-prescription de ce traitement est réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie,

aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gérontologie.

- Le schéma proposé est :

- Au stade léger (MMSE > 20) : un inhibiteur de la cholinestérase
- Au stade modéré : (10 < MMSE < 20) : un inhibiteur de la cholinestérase ou un antiglutamate
- Au stade sévère (MMSE < 10) : un antiglutamate

En l'état actuel des données, il n'y a pas d'arguments pour recommander une bithérapie : inhibiteur de la cholinestérase + antiglutamate.

- Un électrocardiogramme (ECG) est recommandé avant la prescription d'un inhibiteur de la cholinestérase chez les patients ayant des antécédents cardiaques, bradycardes ou sous traitement bradycardisant (bêta-bloquants, etc.).
- La surveillance de l'observance et de la tolérance doit être assurée, en ayant recours éventuellement, notamment chez les personnes isolées, à un professionnel de santé.
- Concernant la posologie, les traitements sont institués à la dose minimale et la posologie est éventuellement augmentée progressivement jusqu'à la dose maximale préconisée et tolérée.
- Il est recommandé de revoir le patient à un mois pour une évaluation de la tolérance et un ajustement de la posologie soit par le médecin primoprescripteur, soit par le médecin généraliste traitant ou un autre spécialiste qui assure le suivi du patient.

- En cas d'intolérance ou d'impossibilité à atteindre les doses maximales recommandées, il est possible de substituer un inhibiteur de la cholinestérase par un autre dans les formes légères.

Partie III : L'olfaction dans la maladie d'Alzheimer

I. La perte de l'odorat, un outil de diagnostic :

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est difficile, plus de la moitié des patients ne seraient pas reconnus au début de la maladie. Et quand le diagnostic est posé, il l'est souvent trop tardivement. La détection précoce permettrait de mieux comprendre les mécanismes de la maladie, et rendrait le diagnostic et la prise en charge des patients plus efficaces. Un objectif majeur de la recherche clinique est d'améliorer la détection précoce des pathologies neurodégénératives en développant des outils pour avancer le diagnostic dans le décours temporel de la maladie ⁵¹. Ces outils permettraient :

- D'identifier les groupes à risque, et de suivre leur progression durant le stade pré-clinique.
- D'accélérer et d'améliorer la fiabilité des diagnostics en stade clinique précoce pour effectuer un traitement approprié
- D'accélérer le développement de traitements médicaux qui pourraient modifier la progression de la maladie
- À long terme, de développer de nouveaux traitements qui seraient administrés au stade pré-clinique, afin de ralentir (voire arrêter) le développement de la maladie avant l'apparition des symptômes.

Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, retarder de 5 ans l'apparition des symptômes de la maladie réduirait de 50% sa prévalence. Les marqueurs précoces des pathologies nous permettent en outre de mieux comprendre le fonctionnement des maladies. Toujours selon Dekosky et Marek, la détection précoce de la maladie est la clé qui permettrait de passer des soins palliatifs aux soins curatifs.

L'odorat permettrait-il alors de faciliter une prise en charge précoce donc bénéfique pour le patient ?

A. Altérations anatomiques du système olfactif :

La présence de troubles olfactifs est à rapprocher des études anatomopathologiques. Sur le plan histologique, les lésions spécifiques de la maladie d'Alzheimer, les plaques séniles et les lésions de dégénérescence neurofibrillaire, sont en effet observées dans l'ensemble des structures olfactives, périphériques comme centrales ⁵².

Braak ⁵³ distingue plusieurs étapes de développement de la maladie selon le degré d'atteinte des régions cérébrales. La présence de dégénérescence neurofibrillaire est observée initialement au niveau du cortex sous-hippocampique et du cortex transentorhinal, puis au niveau des cortex entorhinal et hippocampiques, dans l'amygdale et certaines structures sous-corticales, et finalement au niveau des structures corticales.

Des plaques amyloïdes ont été retrouvées dans l'épithélium olfactif. Le recours à une biopsie de la muqueuse olfactive à titre diagnostique est même discuté par certains auteurs ⁵⁴. L'atteinte du bulbe olfactif dans l'évolution de la maladie semble plus tardive que celle de l'amygdale ou de l'hippocampe ⁵⁵. Cependant, la présence de dégénérescence neurofibrillaire au niveau du bulbe olfactif est décrite chez 84 à 100 % des patients ⁵⁴.

De plus, une augmentation du nombre de neurones dopaminergiques dans le bulbe olfactif ⁵⁶ et une diminution du volume du bulbe olfactif, ont également été constatées chez ces patients. Il y aurait même une corrélation positive entre le volume du bulbe olfactif et la performance au MMS (*mini mental state*) ⁴¹.

Sur le plan biochimique, l'acétylcholine est connue pour jouer un rôle majeur dans les processus d'apprentissage olfactif ⁵⁷. Les projections cholinergiques sur les structures olfactives telles que le bulbe olfactif, le cortex piriforme et le tubercule olfactif sont bien établies ⁵⁸, donc un déficit cholinergique pourrait participer aux troubles olfactifs présentés par les sujets.

B. Altérations de certaines taches olfactives :

Les troubles olfactifs dans la maladie d'Alzheimer affectent 85 à 90 % des patients testés⁵⁹. Ils surviennent à un stade précoce et s'aggravent lors de la progression de la maladie jusqu'à ce que tout le spectre olfactif soit atteint⁶⁰. Si les troubles olfactifs sont fréquents, les patients ne se plaignent que rarement de ce déficit. Ils nécessitent donc une évaluation par des tests olfactifs pour être décelés.

En 1987, Doty rapporte que seulement 6% des patients interrogés en début de maladie décrivent un trouble olfactif alors que 90% d'entre eux présentent déjà une baisse sensible des capacités olfactives lors des tests⁶¹ (Tableau 3).

Pathologie	Détect.	Discri.	M. Rec.	Ident.	Inten.	Hédon.	Fami.	Comes.
Traumatisme crânien	+++							
Parkinson	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Démence à corps de Lewy	+++	+++		+++				
Atrophie multi-systématisée	+++	+++		+++				
Paralysie supra-nucléaire	+	+		+				
Dégénérescence cortico-basale	+	+		+				
Maladie d'Alzheimer	++	++	+++	+++	+	0	++	0
Maladie du motoneurone				++				
Épilepsie	0	++	++	++				
Sclérose en plaques	0			++				
Migraine	+				0	+		

Détec., détection ; Discri., discrimination ; M. Rec., mémoire de reconnaissance ; Ident., identification ; Inten., intensité ; Hédon., hédonicité ; Fami., familiarité ; Comes., comestibilité.

Tableau 3 : Tableau indiquant la présence et la sévérité des troubles de l'olfaction dans les maladies neurodégénératives⁶²

D'après les résultats ci-dessus⁶², les tests de détection, de discrimination, de mémoire de reconnaissance et d'identification témoignent en faveur de troubles olfactifs périphériques et centrales.

Cependant, les jugements d'intensité, d'hédonicité et de comestibilité des odeurs semblent préservés³⁰, ce qui indiquerait la préservation possible de certains circuits neuronaux.

Les déficits ne sont pas uniformes parmi les paramètres olfactifs : dans la MA l'identification et la mémoire de reconnaissance sont plus affectées. Cela suggère que le processus neurodégénératif de la maladie d'Alzheimer, bien qu'affectant toutes les composantes de l'olfaction, affecte plus fortement la physiologie qui sous-tend une tâche avec une importante charge sémantique.

- **Seuil de détection :**

La majorité des études qui ont comparé les performances de patients atteints de la maladie d'Alzheimer à celles de sujets contrôles, ont mis en évidence une augmentation du seuil de détection chez les patients ⁶¹. Toutefois, il existe des données contradictoires dans la littérature, puisque quelques études n'ont pas mis en évidence de différences entre les patients et les contrôles ⁶³. Ainsi, l'intégrité de ce paramètre dans la MA n'est pas clair. De la même manière, le moment de l'altération de ce paramètre fait débat. En effet, bien qu'une étude ait mis en évidence sa préservation dans les stades précoces de la maladie ⁶⁴ une autre a observé son altération dans l'année précédant le diagnostic de la maladie d'Alzheimer ⁶⁵ ou encore chez des patients au stade léger à modéré de la maladie d'Alzheimer. Ces données contradictoires sont très probablement en grande partie liées à des limites méthodologiques. En effet, les tests permettant d'évaluer le seuil de détection sont longs et répétitifs. Par ailleurs, l'étude de Djordjevic ⁶⁶ montre qu'il n'y avait pas de corrélation entre ce paramètre et les performances cognitives des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer.

- **Discrimination :**

Djordjevic ⁶⁶ et Luzzi ⁶⁷ ont mis en évidence une altération de la capacité à discriminer des odeurs chez les patients atteints de la MA. La capacité à discriminer une odeur s'apparente à une tâche de mémoire de travail. Cette tâche ferait intervenir le cortex orbitofrontal droit, les structures du lobe temporal médian et plus particulièrement l'hippocampe, ce qui pourrait expliquer la difficulté des patients atteints de la MA dans la réalisation de cette tâche.

- **Identification :**

La capacité à identifier les odeurs est unanimement décrite comme altérée dans la MA. Par ailleurs, il a été mis en évidence une association entre la baisse des performances d'identification des odeurs et les manifestations cliniques et pathologiques de la MA

chez des patients asymptomatiques suggérant que l'évaluation de ce paramètre combiné à d'autres marqueurs biologiques pourrait contribuer à la détection précoce des patients atteints d'une MA ⁶⁸. Cette tâche dépend de nombreux paramètres souvent altérés dans la MA comme la capacité de dénomination, l'accès à la mémoire sémantique, la bonne compréhension de la consigne, la mémoire de travail, ainsi que la capacité à détecter l'odeur. Selon certains auteurs, cette tâche impliquerait des aires cérébrales telles que l'hippocampe, le gyrus parahippocampique ainsi que l'amygdale ⁶⁹ également altérées dans la MA.

- **Mémoire de reconnaissance :**

Plusieurs études décrivent une altération de la mémoire de reconnaissance olfactive dans la MA ⁷⁰. La plupart de ces études ont plutôt proposé des épreuves de mémoire à court terme ⁷¹. Par ailleurs, la manière dont les odeurs sont encodées fait également débat, puisque certains auteurs ont proposé un encodage holistique des odeurs sans composante sémantique ou de processus verbaux de haut niveau ¹⁷ alors que d'autres ont mis en évidence une meilleure reconnaissance des odeurs lorsqu'elles sont associées à des noms, des événements de vie ou encore des stimuli visuels, soulignant ainsi l'importance des facteurs sémantiques dans la mémoire olfactive ⁷². Étant donné que la plupart des tâches de mémoire de reconnaissance olfactive décrites dans la littérature proposent un apprentissage explicite, les stratégies de verbalisation et de mise en relation avec des éléments sémantiques peuvent biaiser le calcul des performances au test. Un autre biais méthodologique réside dans les stimuli odorants utilisés. En effet, la plupart des travaux utilisent des composés odorants familiers donc connus des participants : cela entraîne une confusion entre la reconnaissance de stimuli connus depuis longtemps et la performance réelle au test de mémoire (apprentissage de nouveaux stimuli). L'utilisation d'odeurs non familières pourrait permettre de pallier ce biais (Tableau 4).

Niveau	Paramètre étudié	Altéré dans la MA	Intact dans la MA	Corrélat neuro-anatomique	Marqueur
Périphérique	Seuil de détection	Doty <i>et al.</i> , 1987 Djordjevic <i>et al.</i> , 2008	Koss <i>et al.</i> , 1988 Larsson <i>et al.</i> , 1999	Epithélium olfactif, noyau olfactif antérieur, bulbe olfactif	Données contradictoires, tests peu reproductibles
Central	Identification	Serby <i>et al.</i> , 1991 Doty <i>et al.</i> , 1987 Larsson, 1999 Luzzi <i>et al.</i> , 2007 Kjelvik <i>et al.</i> , 2007 Djordjevic, 2008	-	Cortex frontal inférieur gauche hippocampe, gyrus parahippocampique, amygdale	Données cohérentes
	Discrimination	Djordjevic <i>et al.</i> , 2008	-	Cortex orbitofrontal droit, structures du lobe temporal médian (hippocampe)	Peu de données
	Mémoire de reconnaissance	Nordin <i>et al.</i> , 1998 Gilbert <i>et al.</i> , 2004 Razani <i>et al.</i> , 2010	-	Hippocampe (données contradictoires), cortex pyriforme, amygdale	Données cohérentes

Tableau 4 : Principaux paramètres olfactifs, leur corrélat neuro-atomique et leur intérêt en tant que marqueur de la MA ⁷⁰

Enfin, certaines études ont tenté de corréler la performance aux tests olfactifs avec les données des tests neuropsychologiques. Ainsi, Djordjevic a montré que les capacités d'identification et de discrimination des odeurs chez les patients atteints de la MA sont positivement corrélées aux performances aux tests neuropsychologiques.

Il est important de remarquer que l'ensemble des études préalablement présentées a utilisé des méthodes psychophysiques « subjectives » qui dépendent de la motivation du sujet, de sa capacité à comprendre la consigne et à utiliser le langage. Ces méthodes témoignent de la restitution d'informations qui ont été à la fois verbalisées et mémorisées. Cette manière d'évaluer la performance olfactive du sujet est importante car elle témoigne de son ressenti. Des méthodes objectives complémentaires seront donc nécessaires pour pallier ses biais. Très peu d'études cliniques ont utilisé de telles méthodes. Par ailleurs, une étude en IRMf a comparé l'activité cérébrale en réponse à des tâches olfactives chez de jeunes adultes, des sujets âgés sains et des patients atteints

d'une MA. Cette étude a mis en évidence une diminution de la connectivité entre le cortex orbito-frontal et le lobe temporal chez les sujets âgés sains. Cette diminution est d'autant plus importante chez les patients atteints d'une MA qui présentent une activation particulièrement faible principalement dans le lobe temporal médian ⁷³.

Ceci laisse penser qu'un test olfactif peut être une des alternatives aux méthodes plus coûteuses (scanner, etc.) de diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer.

C. Un symptôme précoce :

L'atteinte olfactive au cours de la maladie d'Alzheimer représente un marqueur précoce de cette maladie neurodégénérative ⁷⁴ dans la mesure où des déficits, comme en témoignent les tests de détection, de discrimination, de mémoire de reconnaissance ⁷⁵ et d'identification, sont observés dès les premiers stades de la maladie et ce avant l'apparition des autres symptômes cognitifs et comportementaux.

La précocité des troubles olfactifs dans la maladie d'Alzheimer amène la question de leur présence dans les formes pré-symptomatiques, et de leur éventuel intérêt comme facteur prédictif. Une étude prospective effectuée chez 1 604 sujets, parents au premier degré de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer, porteurs asymptomatiques de l'allèle $\epsilon 4$ du gène APOE-4, montre après 2 ans d'observation, une corrélation significative entre les capacités olfactives initiales moindres et l'évolution cognitive de la maladie ⁷⁶. Le risque de développer un déclin cognitif est en effet de 4 à 5 fois plus important chez les sujets qui présentent une baisse des capacités olfactives que chez les sujets normosmiques.

Enfin, une étude récente montre qu'une altération des scores d'identification des odeurs, mais pas du seuil de détection, semble plus rapide chez les sujets asymptomatiques porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ ⁷⁷. D'autres études sont toutefois nécessaires avant de pouvoir conclure concernant la valeur prédictive des troubles olfactifs chez des sujets asymptomatiques, mais présentant des facteurs de risque comme l'allèle $\epsilon 4$ du gène APOE.

De plus, il a été constaté, chez des souris de laboratoires modifiées pour produire naturellement des plaques amyloïdes, reproduisant ainsi les symptômes observés chez l'homme dans le cas de maladie d'Alzheimer, que la première partie touchée par la dégénérescence du cerveau est celle qui est responsable de l'odorat de la souris, située entre le centre du cerveau et le museau. Les premiers symptômes sont effectivement une diminution des capacités olfactives de la souris, de façons très rapides et sensibles, puisque détectés dès les premières plaques, vers 3 mois (chez la souris modifiée).

Dans le graphique ci-dessous (Figure 13), comparant l'habilité olfactive à différents âges chez la femme saine, l'homme sain ainsi que chez une personne atteinte d'une maladie neurodégénérative, la ligne noire indique le moment du diagnostic de la maladie neurodégénérative. Il est à noter que le début du trouble olfactif devance le diagnostic de la maladie neurodégénérative de plusieurs années ⁷.

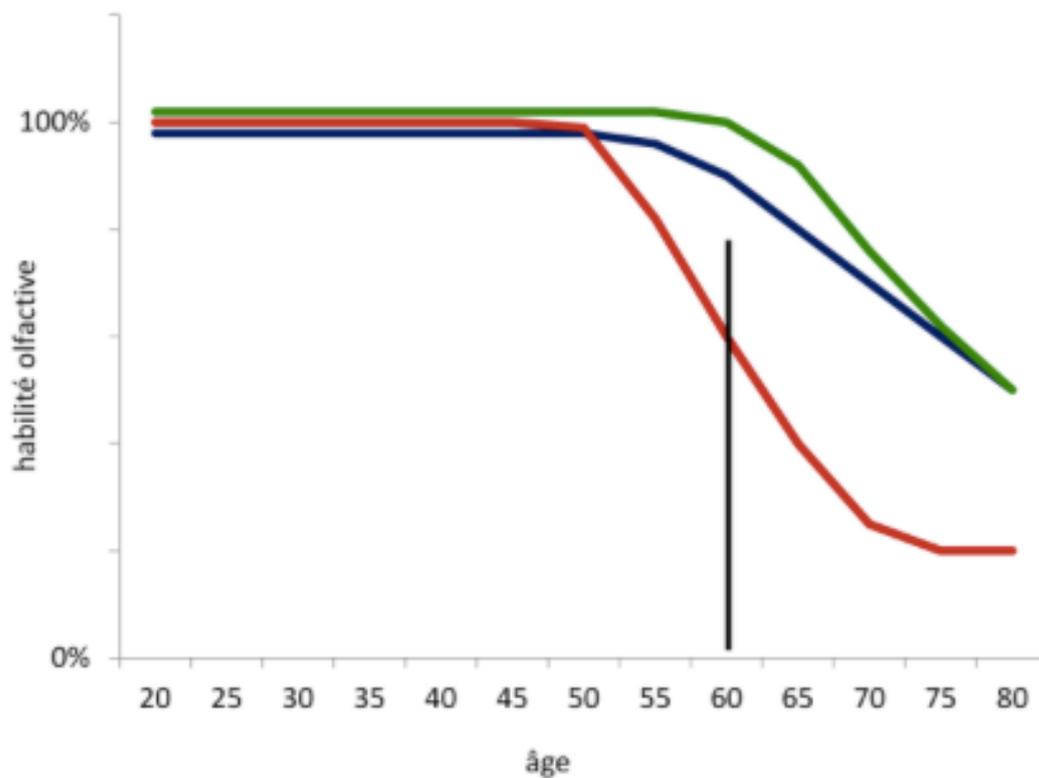


Figure 13 : Graphique comparant l'habilité olfactive chez la femme saine (ligne verte), l'homme sain (ligne bleue) et les patients atteints d'une maladie neurodégénérative (ligne rouge) ⁷

De nombreux travaux ont mis en évidence une réciprocity entre la présence d'altérations olfactives et le risque de développer une MA. D'une part, les patients à risque génétique de MA ⁷⁸ ou ayant des troubles cognitifs modérés ⁶⁶ présentent des altérations olfactives significativement plus importantes que les sujets sains et, d'autre part, une étude menée au Japon a montré que les patients présentant une anosmie associée à un risque génétique de développer une MA présentaient un risque cinq fois plus important de développer une MA par la suite ⁷⁶.

La caractérisation des troubles olfactifs consiste en des méthodes non invasives, faciles d'utilisation et peu coûteuses pouvant permettre de mieux comprendre la physiopathologie de la MA. Étant donné leur potentiel intérêt clinique que ce soit en termes de prise de conscience de l'existence d'un trouble olfactif ou de repérage précoce des patients à risque de développer une MA, la généralisation de leur utilisation en pratique clinique courante dans les centres de mémoire pourrait être envisagée.

D. Quels paramètres choisir pour le diagnostic :

- **Biopsie de l'épithélium olfactif :**

Au niveau périphérique, Talamo proposait déjà en 1989 ⁵³, qu'une biopsie du neuro-épithélium olfactif puisse permettre d'identifier une MA. Toutefois, en plus d'être invasif, cet examen paraît peu fiable puisqu'une atteinte de la muqueuse olfactive chez les sujets âgés sains a également été rapportée ⁷⁹.

- **Biopsie du bulbe olfactif :**

Par ailleurs, si les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques séniles dans le bulbe olfactif ont été considérées comme étant des marqueurs potentiels de la MA ⁸⁰, ils semblent peu spécifiques car leur présence a également été mise en évidence dans le vieillissement normal ⁷⁹ ainsi que dans d'autres pathologies.

- **Evaluation de l'identification :**

La difficulté à identifier les odeurs chez les patients atteints d'une MA semble constituer un marqueur intéressant. En effet, de nombreuses études décrites plus haut montrent unanimement une altération de ce paramètre dans la MA. Il a été suggéré que les déficits

d'identification des odeurs existent au stade prodromal de la maladie et pourraient constituer un facteur prédictif de conversion vers une MA ⁶⁶.

Enfin, cette altération pourrait permettre de distinguer une MA d'une dépression puisque certaines études ont suggéré que ce paramètre est altéré dans la MA mais préservé dans la dépression ⁸¹.

Par ailleurs, plusieurs études montrent une corrélation entre ce paramètre et les performances cognitives des patients atteints d'une MA ⁶⁶. Toutefois, il faut rester prudent. Comme cela a été discuté plus haut, la tâche d'identification nécessite différentes capacités, lesquelles peuvent être altérées dans la MA. D'autres études contrôlant la participation d'une agnosie, de troubles du langage sont nécessaires afin de vérifier que l'atteinte de ce paramètre est indépendante de ces fonctions cognitives.

- **Evaluation de la reconnaissance :**

La mémoire de reconnaissance olfactive semble également être un marqueur potentiellement intéressant. En effet, ce paramètre est aussi unanimement décrit comme altéré dans la MA. Une étude a proposé une tâche de mémoire de reconnaissance olfactive couplée à des potentiels évoqués à des sujets dépourvus de troubles cognitifs mais à risque de développer une MA (positifs pour l'allèle epsilon 4), ainsi qu'à des sujets ne présentant pas de risque de développer cette pathologie. Les auteurs de cette étude ont conclu que cette tâche olfactive pourrait permettre de repérer les sujets à risque de développer une MA ⁸². D'autres auteurs ont proposé qu'une tâche de mémoire de reconnaissance olfactive en IRMf pourrait permettre de contribuer au diagnostic précoce de la MA ⁸³. Par ailleurs, l'étude de la mémoire olfactive pourrait permettre d'éclairer les dysfonctionnements en mémoire sémantique et épisodique dans la MA. Toutefois, les difficultés méthodologiques décrites plus haut sont nombreuses et justifient la nécessité de réaliser d'autres investigations.

- **Imagerie cérébrale :**

Au niveau central, les études en imagerie cérébrale sont encore trop rares pour conclure à l'atteinte d'une structure cérébrale impliquée dans la fonction olfactive en particulier, laquelle pourrait constituer un marqueur de la MA. Toutefois, de bons candidats sont à l'étude comme c'est le cas du cortex pyriforme ⁸⁴.

- **« Test de stress olfactif » :**

D'autres types de tests ont été expérimentés plus récemment. Schofield et al. ⁸⁵ ont proposé qu'un « test de stress olfactif », consistant à administrer de l'atropine (anticholinergique), pourrait constituer un test complémentaire simple et peu coûteux permettant le dépistage des patients atteints d'une MA au stade précoce voire même au stade préclinique. L'hypothèse est que la concentration de l'anticholinergique au niveau du bulbe olfactif provoquerait une réduction plus importante des performances olfactives chez ces patients que chez les sujets sains, permettant ainsi d'aider à la détection d'une MA.

Cette atteinte particulière du système olfactif dans la MA ainsi que son lien avec les structures limbiques, ajouté au fort pouvoir émotionnel de la mémoire olfactive constituent des arguments en faveur de l'intérêt clinique de l'étude des troubles olfactifs dans cette maladie.

Certes, l'odorat est altéré dans la MA mais il semblerait que certains circuits neuronaux soient préservés.

II. L'olfaction comme thérapie non-médicamenteuse :

La maladie d'Alzheimer étant incurable, les interventions non médicamenteuses sont des stratégies importantes.

Désormais, nous savons que le système olfactif est l'organe des sens spatialement le plus proche du cerveau. De plus, la mémoire olfactive fonctionne très bien à long terme et a un fort pouvoir d'évocation.

Sachant que le système central de l'olfaction mobilise des zones endommagées chez les patients atteints de la MA, pourquoi ne pas utiliser la stimulation olfactive comme traitement non médicamenteux ?

Comme nous venons de le voir, bien que l'un des premiers symptômes de cette maladie soit la perte de l'odorat, toutes les taches olfactives ne sont pas atteintes. Cette proposition ne serait donc pas absurde.

A. Les recommandations des organisations sanitaires :

1. L'ANESM :

L'ANESM (Agence Nationale de l'Évaluation et de la Qualité des Établissements et services sociaux et Médico-Sociaux) publie dans le courant de l'année 2009 des recommandations de bonnes pratiques professionnelles concernant la pratique des traitements non-médicamenteux. Les traitements non médicamenteux actuellement pratiqués ont pour caractéristiques d'utiliser les capacités préservées, de s'adapter au degré de sévérité du processus démentiel, de se centrer principalement sur les activités quotidiennes en privilégiant les domaines où le patient est motivé, ou bien où il a un niveau d'expertise élevé. La maladie d'Alzheimer est un processus évolutif. Aussi, une technique ne pourra-t-elle fonctionner qu'à un stade donné, avant de perdre son efficacité. Dans cette pathologie, la nécessité d'un aller-retour continu entre traitement et évaluation sera une constante inhérente à toute prise en charge.

Plusieurs objectifs sont recherchés :

- Améliorer les fonctions cognitives, l'humeur, les troubles du comportement,
- Réduire le stress lié à la maladie et les causes du stress,
- Préserver le plus longtemps possible l'autonomie fonctionnelle (se nourrir, s'habiller, se laver, aller aux toilettes, se déplacer),
- Préserver le plus longtemps possible les liens et échanges sociaux,
- Maintenir et améliorer la qualité de vie,
- Retarder le passage en institution,
- Aider, soulager et préserver la santé mentale et physique des aidants.

2. La HAS

Selon la Haute Autorité de Santé, plusieurs interventions non pharmacologiques sont envisageables. Elles sont, tant en ambulatoire qu'en institution, un élément important de la prise en charge thérapeutique. Elles doivent être dans tous les cas pratiquées par un personnel formé et s'inscrire dans le cadre d'un projet de soins, et le cas échéant d'un projet d'établissement.

Pour faciliter la prise en charge à domicile des personnes atteintes de MA ou d'une maladie apparentée, la mesure 6 du plan Alzheimer 2008-2012 a prévu la création d'équipes spécialisées (ESA) composées de professionnels (un psychomotricien ou un ergothérapeute et des assistants de soins en gérontologie) formés à la réadaptation, à la stimulation et à l'accompagnement des malades et de leur entourage. Ces équipes interviennent à domicile sur prescription médicale pour délivrer une prestation d'accompagnement des malades (à un stade léger ou modéré de la maladie) et de stimulation de leurs capacités restantes dans le cadre des services de soins infirmiers à domicile (SSIAD) ou de services polyvalents d'aide et de soins à domicile (SPASAD).

- **Interventions portant sur la qualité de vie**

La qualité de vie est conditionnée par un confort physique et psychique, ainsi qu'un environnement adapté. Afin de l'obtenir, des aides à domicile et un ratio soignant en institution suffisants sont nécessaires. La formation du personnel intervenant auprès de ces patients est essentielle.

- **Prise en charge psychologique et psychiatrique**

Elle est proposée par le médecin généraliste traitant et le spécialiste ayant fait le diagnostic, assistés par un psychologue et/ou un psychiatre.

Cette prise en charge, lorsqu'elle est envisagée, nécessite l'adhésion du patient. Elle peut s'inscrire dès l'annonce du diagnostic et tout au long de l'évolution de la maladie. Elle s'adresse également à son entourage s'il le souhaite.

Les principaux objectifs sont, pour le psychologue et/ou le psychiatre, d'aider le patient à faire face aux bouleversements intrapsychiques et au traumatisme que constitue l'annonce de la maladie, de l'aider à maintenir une stabilité et une continuité de sa vie psychique, en dépit des troubles qui, par leur évolution, désorganisent de plus en plus ses processus de pensée.

L'accompagnement psychologique des patients dans l'annonce de la maladie leur permet d'exprimer leurs ressentis, représentations, craintes en lien avec la pathologie, de révéler les mécanismes défensifs mis en œuvre et de prévenir et/ou détecter les problématiques psychopathologiques souvent associées aux maladies neurodégénératives ; le suivi psychologique a également pour objet de travailler au maintien d'une image de soi satisfaisante à mesure que la dépendance psychique et physique s'installe et s'aggrave.

- **Prise en charge orthophonique**

Cette prise en charge vise à maintenir et à adapter les fonctions de communication du patient (langage, parole et autres) et à aider la famille et les soignants à adapter leur comportement aux difficultés du malade. L'objectif principal est de continuer à communiquer avec lui, afin de prévenir d'éventuels troubles du comportement réactionnel.

Elle peut être prescrite à différents stades de la maladie, l'approche thérapeutique devant être évolutive et s'adapter aux troubles du patient, à son comportement, à sa motivation, à son histoire personnelle et aux possibilités de coopération avec l'entourage.

- **Interventions portant sur la cognition**

La stimulation cognitive est une intervention cognitivo-psychosociale écologique (en rapport avec les situations de la vie quotidienne). Les activités proposées sont des mises en situation ou des simulations de situations vécues (trajet dans le quartier, toilette, téléphone, etc.). Elle peut être proposée aux différents stades de la maladie d'Alzheimer et adaptée aux troubles du patient. Son objectif est de ralentir la perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne. Le programme comprend un volet pour les patients et un pour les aidants. La prise en charge débutée par les psychologues, ergothérapeutes, psychomotriciens ou orthophonistes formés est prolongée par les aidants, à domicile ou en institution.

La stimulation cognitive doit être différenciée des séances d'animation, d'ateliers mémoire ou autres à visée occupationnelle.

- **Interventions portant sur le comportement**

Les symptômes non cognitifs entraînent une détresse ou des comportements à risque. Ils doivent faire l'objet d'une analyse afin d'identifier les facteurs qui peuvent générer, aggraver ou améliorer de tels comportements.

Cette évaluation doit inclure :

- L'état physique du patient
- La dépression
- L'anxiété et les manifestations anxieuses
- Les douleurs
- La biographie individuelle
- Les facteurs psychosociaux
- Les facteurs environnementaux physiques
- L'analyse fonctionnelle et des comportements.

La musicothérapie, l'aromathérapie, la stimulation multi-sensorielle, la Reality Orientation, la reminiscence therapy, la thérapie assistée d'animaux, les massages, la thérapie de présence simulée (vidéo familiale) et la luminothérapie pourraient améliorer certains aspects du comportement.

3. Le Ministère de la santé : Protocole ETNA

Dans ce protocole, il s'agit de l'évaluation de trois Thérapies Non-médicamenteuses dans la Maladie d'Alzheimer. Dans le cadre du Plan National contre la MA et les syndromes apparentés, le Ministère de la Santé a vivement incité les Centre Mémoire de Ressources et de Recherche à réaliser un essai multicentrique national d'évaluation de l'utilité des thérapeutiques non médicamenteuses dans la MA légère à modérée. Cette étude qui s'intitule « Essai clinique prospectif comparatif, multicentrique, randomisé, sans insu évaluant trois thérapies non-médicamenteuses dans la Maladie d'Alzheimer » a pour objectif principal d'évaluer l'efficacité à long terme (2 ans) de 3 stratégies thérapeutiques non médicamenteuses :

- Stimulation cognitive collective
- Thérapie par reminiscence collective
- Un programme de prise en charge individuelle.

Le but étant de déterminer si une ou plusieurs de ces thérapies permet de retarder chez les patients atteints de MA l'entrée dans la phase modérément sévère à sévère de la maladie en comparaison à un groupe de référence qui ne bénéficie pas de ces thérapies.

De plus, sont évalués les retentissements à court terme et à long terme de ces stratégies thérapeutiques non médicamenteuses sur :

- La détérioration cognitive du patient,
- L'autonomie fonctionnelle du patient,
- Les troubles du comportement du patient,
- La qualité de la vie du patient,
- La symptomatologie dépressive du patient,
- L'apathie du patient,
- Le fardeau de l'aidant,
- Le coût médical et médico-social de la prise en charge.

Il s'agit d'un essai clinique prospectif multicentrique, randomisé, sur quatre groupes parallèles, sans insu sur la prise en charge non médicamenteuse de patients atteints de la MA dont la gravité est légère à modérée.

Les patients seront randomisés en quatre groupes parallèles pour bénéficier soit du :

- Suivi médical standardisé seul (stratégie de référence)
- Suivi médical standardisé + stimulation cognitive collective
- Suivi médical standardisé + thérapie par réminiscence collective
- Suivi médical standardisé + programme de prise en charge individuelle.

Par conséquent, l'évaluation contrôlée de ces thérapeutiques permettra de mieux comprendre leurs mécanismes d'action et ainsi de les développer au mieux.

B. Stimulation olfactive en pratique

A l'hôpital de La Rochefoucauld à Paris, trois thérapies non médicamenteuses sont utilisées en routine.

1. La thérapie par réminiscence ou thérapie par évocation du passé :

- **Définition :**

La thérapie par la réminiscence sollicite les capacités mnésiques restantes et exploitent l'évocation de souvenirs autobiographiques anciens.

Cette thérapie non médicamenteuse recherche :

- Une amélioration de l'estime de soi
- Un maintien ou une amélioration des aptitudes sociales ou communicationnelles,
- Un état de bien-être
- Un apaisement des troubles comportementaux et psychologiques de démences.

Les supports d'ateliers sont multiples et reliés aux cinq sens (photographies, objets personnels, musiques, chansons anciennes, enregistrements familiaux, odeur, parfum...).

Pourquoi ne pas y développer plus le sens olfactif ?

Selon le programme de réminiscence autobiographique (REMAu) ⁸⁶, les séances reposent sur deux principes : consolider la sémantique personnelle et favoriser la reviviscence de souvenirs. Les séances peuvent se dérouler de manière individuelle, en groupes auxquels participent plusieurs patients, ou en groupes « familiaux » où participent le patient et différents membres appartenant à son entourage familial ou amical.

- **Efficacité :**

Woods et al. ont réalisé en 2005 la revue de la littérature concernant la thérapie par réminiscence pour la Cochrane Library ⁸⁷. Cinq essais randomisés seulement correspondaient aux critères de sélection des auteurs. Quatre essais seulement ont pu être inclus dans la méta-analyse : Baines et al. 1987; Thorgrimsen et al. 2002; Lai et al. 2004; Morgan 2000. D'après les conclusions de cette revue, les thérapies par évocation du passé sembleraient avoir une efficacité significative sur :

- La cognition mais essentiellement limitée à la mémoire autobiographique
- La symptomatologie dépressive des sujets y compris 4 à 6 semaines après l'intervention
- Les troubles du comportement, mais celle-ci est limitée à la durée de l'intervention
- La réduction du stress de l'aidant ainsi qu'une meilleure connaissance des soignants vis-à-vis des patients.

Les interventions évaluées sont toutefois très hétérogènes : certaines consistant en des entretiens individuels, d'autres en des séances de groupe, certaines incluant les familles d'autres exclusivement centrées sur le patient.

En conclusion, bien que ces résultats soient encourageants il existe trop peu d'études randomisées portant sur des effectifs suffisants pour pouvoir conclure à l'efficacité de cette thérapie dans la démence.

2. Le concept Snoezelen

- **Définition :**

Ce concept néerlandais est basé sur une stimulation multi-sensorielle des personnes âgées. C'est une méthode à la fois relaxante et stimulante. L'excitation sensorielle et la stimulation primaire des sens sont ainsi mises en avant par cette approche chez la personne dépendante. Cela fait ressortir la relation avec l'environnement basée sur les sensations corporelles et les sensations ressenties. Il s'agit également d'un lieu de détente et de mise en confiance de soi-même ⁸⁸.

- **Efficacité :**

Plusieurs études ont été réalisées pour mesurer l'impact de ce concept à plus ou moins long terme dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ^{89, 90}. Les conclusions sont les mêmes : les effets de cette stimulation multi-sensorielle sont efficaces à court terme, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer les effets à long terme de ces interventions.

3. L'aromathérapie

- **Définition :**

Cette méthode utilise les composants aromatiques des plantes sous forme d'huiles essentielles. Elle peut être utilisée :

- En massage (par les kinésithérapeutes)
- En diffusion atmosphérique.

L'aromathérapie est basée sur la stimulation par l'odorat, elle permet d'effectuer un travail au niveau de la stimulation sensorielle olfactive afin de :

- Créer un état de bien-être
- Développer la mémoire olfactive acquise
- Créer ou recréer des repères tempo-spatiaux
- Créer des ancrages olfactifs
- Favoriser une recherche identitaire en s'appropriant une ou plusieurs odeurs de référence.

- **Efficacité :**

Dans une étude portant sur 17 patients atteints de la MA, à Showa University School of Medicine, les patients sont soumis à l'aromathérapie pendant 28 jours (les huiles essentielles de romarin, citron, lavande, et oranges sont utilisées). Les résultats montrent que tous les patients améliorent leur orientation liée aux fonctions cognitives et diminuent leur état de démence lors des tests ⁹¹.

Même si ici, la stimulation olfactive se limite aux méthodes de stimulation sensorielle multiple, comme la méthode Snoezelen, et à l'aromathérapie elle montre tout de même un impact sur les performances cognitives.

En conséquence, le bénéfice escompté de la stimulation chimiosensorielle olfactive incite à la proposer à des sujets Alzheimer, comme thérapie complémentaire, voire alternative aux approches médicamenteuses existantes.

Notons de plus, que chez les patients atteints de la MA, le désinvestissement de la parole accroît les difficultés de communication, et rend parfois impraticable les psychothérapies classiques reposant sur la seule parole du sujet. Aussi il importe de réfléchir à d'autres modalités de prise en charge psychothérapeutiques. Dans cette optique l'olfaction constitue un levier psychique puissant, à la croisée de l'affect et du souvenir, susceptible de jouer ce rôle de médiation sensorielle. Le patient grâce aux odeurs, pourra ainsi (re)trouver les traces archaïques que ce langage sensoriel a laissé en lui aux premiers temps de sa vie ⁹².

C. La stimulation olfactive par une huile essentielle d'*Acorus gramineus* comme traitement de la maladie d'Alzheimer :

Cette étude publiée en 2010 dans *Journal of Traditional Chinese Medicine* ⁹³, tente de démontrer les effets thérapeutiques d'une stimulation olfactive utilisant une huile essentielle d'*Acorus gramineus* sur des rats atteints de la MA (rats AD).

1. Méthodes :

- **Les rats :**

50 rats adultes Sprague drawley sont divisés en 5 groupes (10 dans chaque groupe) :

- Le groupe A : rats normaux
- Le groupe B : rats dont le nerf olfactif a été sectionné
- Le groupe C : rats AD
- Le groupe D : rats AD stimulés olfactivement
- Le groupe E : rats AD dont le nerf olfactif a été sectionné, stimulés olfactivement.

- **L'huile essentielle :**

L'huile essentielle provient de Jiangxi Provincial Zhangsu City, et est pure à 99%. *Acorus gramineus* est une plante angiosperme monocotylédone appartenant à l'ordre des Acorales, originaire de l'Est de l'Asie (Figure 14).



Figure 14 : photographie d'un plant d'*Acorus gramineus* ⁹⁴

- **Stimulation olfactive :**

Les séances de stimulations olfactives se déroulent dans une grande boîte en bois (1 m x 1 m x 0,3 m) munie de trous d'aération sur le dessus. Une quantité définie de 5 mL d'huile essentielle est introduite dans un diffuseur situé dans la boîte en bois.

Les rats sont stimulés olfactivement au rythme d'une session de 60 minutes tous les jours pendant 42 jours.

- **Paramètres évalués :**

Lors de cette expérience, plusieurs paramètres sont évalués :

- Le « temps de fuite » et de la « distance parcourue à la nage ». La mémoire et les capacités d'apprentissage des rats peuvent être appréciés grâce au labyrinthe de Morris. C'est un dispositif aquatique circulaire très utilisé en neurosciences comportementales. Pour ce faire, le temps pris par le rongeur pour sortir du labyrinthe (appelé « temps de fuite ») est chronométré, et la distance parcourue à la nage est calculée.
- Le taux de malonaldéhyde (MDA) : les radicaux libres provoquent sur les membranes cellulaires, par la destruction et la peroxydation d'acides gras, la production de MDA. Le taux de MDA permet alors d'évaluer le stress oxydatif.
- L'activité cérébrale de la superoxyde dismutase (SOD) et de la glutathion peroxydase (GSH-Px). Ces enzymes anti-oxydantes permettent de lutter contre les radicaux libres. Ainsi le pouvoir anti-oxydant peut être mesuré.
- Le poids du cerveau.

2. Résultats :

- **Comparaison du temps de fuite et de la distance à la nage parcourue :**

La mémoire et les capacités d'apprentissage sont comparées chez les cinq groupes de rats grâce au temps de fuite et à la distance parcourue à la nage (Tableau 5).

Group	Escape latency (s)	Swimming distance (cm)
A	15.88±7.18**	102.56±17.12**
B	18.68±5.31**	118.66±16.52**
C	112.18±15.11	182.18±15.13
D	65.16±8.12**	136.16±12.26**
E	101.12±9.15*	176.18±14.18*

Notes: Compared with the group C, * $P>0.05$, ** $P<0.01$.

Tableau 5 : comparaison des moyennes du temps de fuite et de la distance parcourue à la nage pour chaque groupe

Les moyennes du temps de fuite et de la distance à la nage parcourue en 6 jours sont significativement plus courtes dans les groupes A, B et D par rapport au groupe C ($P<0.01$), sans différences significatives entre les groupes C et E ($P>0.05$).

Les groupes A, B et D ont donc une mémoire et des capacités d'apprentissage supérieures aux autres groupes.

- **Comparaison du taux de MDA cérébral et de l'activité cérébrale de la SOD et de la GSH-Px :**

Le stress oxydatif et le pouvoir anti-oxydant sont mesurés et comparés entre chaque groupes de rats (Tableau 6).

Group	MDA(nmol/mg)	GSH-Px(U/mg)	SOD(U/mg)
A	2.11±0.12**	4.45±1.28**	64.66±3.22**
B	2.46±0.11**	3.81±1.58**	61.16±2.11**
C	4.51±1.15	2.56±0.62	39.88±2.24
D	2.87±0.26**	3.38±1.12**	57.06±2.25**
E	4.22±0.61*	2.98±0.36*	41.21±2.12*

Notes: Compared with the group C, * $P>0.05$, ** $P<0.01$.

Tableau 6 : comparant les moyennes du taux de MDA et de l'activité cérébrale de la SOD et GSH-Px pour chaque groupe

Le taux de MDA est significativement plus élevé dans le groupe C que dans les groupes A, B et D ($P < 0.01$). L'activité cérébrale de la SOD et de la GSH-Px est plus basse dans le groupe C ($P < 0.01$) que dans les groupes A, B et D.

Par conséquent, les groupes A, B et D ont d'une part un niveau de stress oxydatif inférieur à celui du groupe C, et d'autre part un pouvoir anti-oxydant supérieur à celui du groupe C.

- **Comparaison du rapport poids du cerveau / poids du corps :**

Les différents groupes sont cette fois ci comparés selon leur rapport poids du cerveau / poids du corps (Tableau 7).

Group	Brain weight/body weight (%)
A	0.4468±0.0123**
B	0.4386±0.0116**
C	0.3569±0.0152
D	0.4198±0.0268 **
E	0.3657±0.0533*

Notes: Compared with the group C, * $P > 0.05$, ** $P < 0.01$.

Tableau 7 : Tableau comparant la moyenne du rapport poids du cerveau/poids du corps pour chaque groupe

Le rapport poids du cerveau / poids du corps diminue dans le groupe C et E ($P < 0.01$). Les groupes A, B et D ont donc un cerveau moins atrophié.

3. Conclusion :

Cette étude prouve que la stimulation olfactive peut significativement augmenter la mémoire et les capacités d'apprentissage, diminuer le taux de MDA soit le stress oxydatif et augmenter l'activité cérébrale de la SOD et de la GSH-Px donc le pouvoir auto-oxydant et le poids du cerveau.

Cependant cette études comporte un faible nombre d'individu : seulement 10 rats par groupe d'étude.

De plus, notons que cette étude valide la théorie pour une huile essentielle donnée seulement.

Conclusion

Désormais, nous savons que le système olfactif est l'organe des sens spatialement le plus proche du cerveau et qu'il a un lien privilégié avec ce dernier. En effet, il existe une connexion directe avec l'amygdale et l'hippocampe témoignant d'un lien étroit entre olfaction, émotion et mémoire.

De plus, la mémoire olfactive est résistante sur le long terme, a un fort pouvoir d'évocation et renverrait préférentiellement à des souvenirs anciens.

D'autre part, la MA dont la prévalence ne cesse d'augmenter, est caractérisée entre autres par une amnésie rétrograde. Cette maladie neuro-dégénérative ne bénéficie toujours pas d'un traitement curatif et son diagnostic est difficile et tardif.

Les lésions spécifiques de la MA, sont observées dans l'ensemble des structures olfactives, périphériques comme centrales. Ces atteintes olfactives représentent des marqueurs précoces de la maladie. En effet, les taches olfactives de reconnaissance et d'identification sont précocement altérées chez les patients atteints de la MA.

De plus, les méthodes caractérisant ces troubles olfactifs sont non invasives, faciles d'utilisation et peu coûteuses. Il existe donc un intérêt clinique que ce soit par la prise de conscience de l'existence d'un trouble olfactif ou le dépistage précoce des patients, à utiliser ces techniques. Le sens olfactif permet alors de faciliter une prise en charge précoce donc bénéfique pour le patient.

Cependant, toutes les taches olfactives ne sont pas atteintes chez ces patients, ce qui indiquerait la préservation de certains circuits neuronaux. Considérer l'olfaction comme thérapie non-médicamenteuse n'est donc pas dépourvu de sens.

En effet, la thérapie par réminiscence serait efficace sur la cognition, la dépression et les troubles du comportement. Le concept Snoezelen aurait un impact positif à court terme. L'aromathérapie améliore les fonctions cognitives et diminue l'état

de démence, et la stimulation olfactive pourrait améliorer considérablement la communication difficile du patient avec son entourage.

De plus une étude menée sur des rats AD prouve que la stimulation olfactive peut significativement augmenter la mémoire et les capacités d'apprentissage, diminuer le stress oxydatif et augmenter le pouvoir anti-oxydant ainsi que le poids du cerveau.

Ces résultats incitent à proposer la stimulation olfactive à des sujets atteints de la MA, comme thérapie complémentaire, voire alternative aux approches médicamenteuses existantes.

Ici, le sens olfactif démontre son utilité tant dans le diagnostic de cette maladie que dans le traitement.

Bibliographie :

1. Bushdid C., Magnasco M. O., Vosshall L. B., Keller A., Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science*, 2014, 343(6177) 1370-1372.
2. Pr. Gaillet, Cours magistral de Physiologie sensorielle olfactive - Master 2 Ingénierie des cosmétiques, des arômes et des parfums à l'université de Montpellier, 2014.
3. Foltán R., Sedy J., Behavioral changes of patients after orthognathic surgery develop on the basis of the loss of vomeronasal organ: a hypothesis. *Head Face Medicine*, 2009 : 5:5 DOI: 10.1186/1746-160X-5-5 1.
4. Campbell N., Reece J., *Biologie 7e édition*, Pearson Education, Sciences, 2007, (1312).
5. Cau E., Gradwohl G, Casarosa S et al., Hes genes regulate sequential stages of neurogenesis in the olfactory epithelium. *Development*, 2000 : 127(11), 2323-2332.
6. Muller B., Cours magistral de Pharmacologie de troisième année de Pharmacie à l'Université de Bordeaux, 2013.
7. Rahayel S., Frasnelli J., Olfaction : Tracking Neurodegeneration, *Revue Médecine Sciences Amérique*, Numéro Vieillessement, Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Montréal, 2013 : 2(3),14.
8. Chabaud P., Ravel N., Wilson D.A., et al. Exposure to behaviourally relevant odour reveals differential characteristics in rat central olfactory pathways as studied through oscillatory activities. *Chemical senses*, 2000:25(5), 561-573.
9. Site du CNRS : <http://www.olfaction.cnrs.fr/?q=nezcerveau>, Consulté le 3 mars 2016.
10. Carmichael S.T., Price J.L., Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol*, 1995: 263(4), 615-641.
11. Roi P., Girard T., Forest J.D., Holley A., La comptabilité et le système olfactif, *La Théorie Sensorielle*, 2014, <http://www.theoriesensorielle.com/analogie-entre-le-systeme-comptable-urukeen-et-le-systeme-olfactif/>, Consulté le 12 janvier 2016.

12. Lawless H., Trygg E., Associations to odors: interference, mnemonics, and verbal labeling. *J Exp Psychol Hum Learn*, 1977: 3(1), 52-59.
13. Doty R.L., Shaman P., Dann M., Development of the University of Pennsylvania smell identification test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology Behav*, 1984: 32(3), 489-502.
14. Kesslak J.P., Cotman C.W., Chui H.C. et al. Olfactory tests as possible probes for detecting and monitoring Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 1988 : 9(4), 399-403.
15. Doty, R. L., Olfactory Capacities in Aging and Alzheimer's Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1991 : 640(1), 20-27.
16. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, et al., "Sniffin" sticks' : olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. » *Chem Senses*, 1997: 22(1), 39-52.
17. Engen T, Ross B.M. Long-term memory of odors with and without verbal descriptions. *J Exp Psychol*, 1973 : 100(2), 221-227.
18. Demarquay G., Ryvlin P., Royet J.P. Olfaction and neurological diseases: a review of the literature. *Rev Neurol*, 2007: 163(2), 155-167.
19. Henkin R.I., Levy L.M., Chin S.L. Taste and smell phantoms revealed by brain functional MRI (fMRI). *J Comput Assist Tomogr*, 2000 : 24(1), 106-123.
20. Wikipedia : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Olfaction> consulté le 20 mars 2016.
21. Boulanger R., Cours magistral d'Analyse sensorielle - Master 2 Ingénierie des cosmétiques, des arômes et des parfums à l'université de Montpellier, 2014.
22. Tiberghien G., Abdi H., eds. Dictionnaire des sciences cognitives. Armand Colin, 2002.
23. Tulving E. Memory: Performance, knowledge, and experience. *European J Cogn Psychol*, 1989: 1(1), 3-26.
24. Eustache F., *Neuropsychologie et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine*. Dossier d'informations de l'INSERM, 2014, <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/memoire>, Consulté le 12 janvier 2016 .

25. Koulikoff F., Site de l'Inserm : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/memoire> Consulté le 10 avril 2016.
26. Harand C., Site de l'Inserm : Site de l'Inserm : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/memoire> Consulté le 10 avril 2016.
27. Engen T., Herz R. S. Odor memory: review and analysis. *Psychonomic Bull Rev*, 1996: 300-313.
28. White, T. L., Olfactory memory: the long and short of it. *Chemical senses*, 1998 : 23(4), 433-441.
29. Herz R.S., Eliassen J., Beland S., Souza T. Neuroimaging evidence for the emotional potency of odor-evoked memory. *Neuropsychologia*, 2004: 42(3), 371-378.
30. Royet JP, Croisille B, Williamson-Vasta R et al. Rating of different olfactory judgements in Alzheimer's disease. *Chemical Senses*, 2001: 26, 409-417.
31. Chu S., Downes J. J. Long live Proust: The odour-cued autobiographical memory bump. *Cognition*, 2000 :75(2), B41-B50.
32. World alzheimer Report 2010.
33. Wikipedia : https://fr.wikipedia.org/wiki/Maladie_d%27Alzheimer consulté le 30 mars 2016.
34. Ksiezak-Reding H., Morgan K., Mattiace LA. et al., Ultrastructure and biochemical composition of paired helical filaments in corticobasal degeneration. *Am J Pathol*, 1994 145(6), 1496-1508.
35. Cappellen D., Cours magistral d'UE2 La cellule et les tissus : Le cytosquelette, de première année de Pharmacie à l'Université de Bordeaux, 2010.
36. Sagar H.M., Cohen N.J, Sullivan E.V. et al. Remote memory function in Alzheimer disease and Parkinson's disease. » *Brain*, 1988: 11(Pt1), 185-206.
37. Fromholt P., Larsen S.F. Autobiographical memory and life-history narratives in aging and dementia (Alzheimer type). In *Theoretical Perspectives on autobiographical Memory, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers*, 1992: 413-426.

38. Laurent B., Thomas-Antérion C., Allegri R.F. « Mémoires et démences. », *Revue Neurologique*, 1998 : 154(2s), 33-49.
39. Alz.org : <http://www.alz.org/fr/stades-de-la-maladie-d-alzheimer.asp> consulté le 19 février 2016.
40. Brookmeyer R., Gray S., Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset . *Am J Public Health*, 1998: 88(9), 1337-1342.
41. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.» *J Psychiatr Res* , 1975: 12(3)189-198.
42. HAS. *Recommandation de Bonnes Pratiques Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées diagnostic et prise en charge Recommandations*. HAS, 2011.
43. Courtney C., Farrell D., Gray R., et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease : randomised double-blind trial. *Lancet*, 2004: 363(9427), 2105-2115.
44. Curran HV, Collins R, Fletcher S, Kee SC, Woods B, Iliffe S. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychol Med.* , 2003.
45. Prescrire. *Prescrire no 293*, mars 2008, p 177.
46. Vidal 2016, Le Dictionnaire, 92° Edition page
47. HAS. *Réévaluation des médicaments Alzheimer*. [has-sante.fr.pdf](http://has-sante.fr/pdf)
48. Areosa S.A., McShane R., Sherriff F. PMID Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004.
49. Annweiler C., Herrmann F., Fantino B. et al. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. *Cogn Behav Neurol*, 2012 : 25(3), 121-127.
51. DeKosky S.T., Kenneth M. Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders. *Science*, 2003: 302(5646), 830-834.

52. Talamo B. R., Rudel R., Kosik K. S. et al. Pathological changes in olfactory neurons in patients with Alzheimer's disease. *Nature*, 1989 : 337(6209), 736-739.
53. Braak H, Braak E, Bohl J. Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *Eur Neurol*, 1996: 33(6), 403-408.
54. Jellinger K.A., Attems J. Alzheimer pathology in the olfactory bulb. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2005 : 31(2), 203.
55. Mann D.M., Tucker C.M., Yates P.O. Alzheimer's disease: An olfactory connection?. *Mechan Ageing Develop*, 1988 : 42(1), 1-15.
56. Mundiñano IC, Caballero MC, Ordóñez C et al. Increased dopaminergic cells and protein aggregates in the olfactory bulb of patients with neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol*, 2011: 122(1), 61-74.
57. Wilson D., Fletcher M., Sullivan R. Acetylcholine and olfactory perceptual learning . *Learn Mem*, 2004 : 11(1), 28-34.
58. Dubois B., Pilon B., Lhermitte F., Agid Y. Cholinergic deficiency and frontal dysfunction in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 1990 : 28(2), 117-121.
59. Doty R.L., Doty R.. Odor perception in neurodegenerative diseases. *Handbook of olfaction and gustation.* , 2003: 479-502.
60. Devanand D.P., Michaels-Marston K.S., Liu X. et al. Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psychiatry*, 2000 : 157(9), 1399-1405.
61. Doty, R. L., Reyes, P. F., & Gregor, T., Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. *Brain research bulletin*, 1987 : 18(5), 597-600.
62. Demarquay G., Ryvlin P., Royet J.P. Olfaction and neurological diseases: a review of the literature. *Rev Neurol*, 2007: 163(2), 155-167.
63. Larsson M., Semb H., Winblad B. et al. Odor identification in normal aging and early Alzheimer's disease : effects of retrieval support. *Neuropsychology*, 1999 : 13(1), 47-53.
64. Serby M., Larson P., Kalkstein D. The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease.» *Am J Psychiatry*, 1991 : 148(3), 357-360.

65. Bacon A.W., Bondi M.W., Salmon D.P., Murphy C. Very early changes in olfactory functioning due to Alzheimer's disease and the role of apolipoprotein E in olfaction. *Ann NY Acad Sci* , 1998 : 855, 723-731.
66. Djordjevic J., Jones-Gotman M., De Sousa K., Chertkow H. Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2008: 29(5), 93-706.
67. Luzzi S., Snowden J.S., Neary D. et al.. Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia* , 2007: 45(8), 1823-1831.
68. Wilson R.S., Arnold S.E., Schneider J.A. et al. Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease.» *Ann NY Acad Sci* , 2009: 1170, 730-735.
69. Jones-Gotman M., Zatorre R.J., Cendes F. et al. Contribution of medial versus lateral temporal-lobe structures to human odour identification. *Brain*, 1997 : (Pt10), 1845-1856.
70. Nordin S., Murphy C. Odor memory in normal aging and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* , 1998 : 855, 686-693.
71. Gilbert P.E., Murphy C. Differences between recognition memory and remote memory for olfactory and visual stimuli in nondemented elderly individuals genetically at risk for Alzheimer's disease. » *Exp Gerontol* , 2004: 39, 433-441.
72. Lyman B.J., McDaniel M.A. Effects of encoding strategy on long-term memory for odours. *Q J Exp Psychol Sect* , 1986: 38, 753-765.
73. Murphy C., Cerf-Ducastel B., Calhoun-Haney R. et al. ERP, fMRI and functional connectivity studies of brain response to odor in normal aging and Alzheimer's disease. *Chem Senses* , 2005: 30(Supl1), 1170-171.
74. Lombion S., Rumbach L., Millot J. L. Olfaction et pathologies neurodégénératives. *La Lettre du neurologue*, 2010: 14, 152-158.
75. Nicolli-Waller C.A., Harvey J., Nordin S. et al. Remote odor memory in Alzheimer's disease: de cit as measured by familiarity. *J Adult development*, 1999;6, 131-136.
76. Graves A.B., Bowen J.D., Rajaram L. et al. Impaired olfaction as a marker for cognitive decline: interaction with apolipoprotein E epsilon4 status . *Neurology*, 1999 : 53, 1480-1487.

77. Calhoun-Haney R., Murphy C. Apolipoprotein E4 is associated with more rapid decline in odor identification than in odor threshold or Fementia Rating Scale Score. *Brain Cogn*, 2005 : 58(2), 178-182.
78. Handley O., Morrison C., Miles C., Bayer A. ApoE gene and familial risk of Alzheimer's disease as predictors of odour identification in older adults. *Neurobiol Aging* , 2006: 27(10), 1425-1430.
79. Smutzer G., Doty S., Trojanowski J. Olfactory system neuropathology in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and schizophrenia. *Handbook of olfaction and gustation*. (Marcel Dekker Second edition), 2003: 503-523.
80. Reyes P., Deems D., Suarez M., Olfactory-related changes in Alzheimer's disease: a quantitative neuropathologic study. *Brain research bulletin*, 1993 : 32(1), 1-5.
81. Pentzek M, Grass-Kapanke B, Ihl R., Odor identification in Alzheimer's disease and depression. *Aging Clin Exp Res*, 2007: 51(2), 255-258.
82. Murphy C, Solomon E, Haase L, Wang M, Morgan C.D. «Olfaction in aging and Alzheimer's disease : event-related potentials to a cross-modal odor-recognition memory task discriminate ApoE epsilon4+ and ApoE epsilon 4- individuals. .» *Ann N Y Acad Sci* , 2009: 647-657.
83. Henkin R., Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease. *Lancet*, 2000: 1014-1015.
84. Kareken D., Doty R., Moberg P., Mosnik D., Chen S. H., Farlow M., Hutchins G., Olfactory-evoked regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 2001 : 15(1), 18.
85. Schofield P., Ebrahimi H., Jones A., Bateman G., Murray S., An olfactory “stress test” may detect preclinical Alzheimer's disease. *BMC Neurol*, 2012 : 12(1), 1.
86. Piolino, P., Evaluation et prise en charge des troubles de mémoire autobiographique en neuropsychologie. *Des amnésies organiques aux amnésies psychogènes*. *Marseille: Solal*, 2008 : 339-88.
87. Woods B., Spector A., Jones C., Orrell M., Davies, S., Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005 : 2

88. Site de Snoezelen-France : <http://www.snoezelen-france.fr> consulté le 20 avril 2016.
89. Padilla R., Effectiveness of environment-based interventions for people with Alzheimer's disease and related dementias. *School of Pharmacy and Health Professions, Creighton University*, 2011: 514-22.
90. Chung J., Lai C., Chung P., French H., Snoezelen for dementia. *Dept of Rehabilitation Sciences, Cochrane Database Syst Rev, The Hong Kong Polytechnic University*, 2002 : 4.
91. Jimbo D., Kimura Y., Taniguchi M., Urakami K., Effect of aromatherapy on patients with Alzheimer's disease . *Department of Biological Regulation, School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University, Japan, Psychogeriatrics*, 2009: 9(4), 173-9.
92. Pierron-Robinet G., An olfaction-mediated psychotherapy in elderly psychiatry. *Revue française de psychiatrie et de psychologie médicale*, 2000 : 15, 12-20.
93. Liu Z., Study on perfume stimulating olfaction with volatile oil of *Acorus gramineus* for treatment of the Alzheimer's disease rat. *Journal of Traditional Chinese Medicine* , 2010: 30(4), 283-287.
94. Le Jardin du Pic Vert : http://www.jardindupicvert.com/4daction/w_partner/acore_gramineus_ogon_acorus.5922 Consulté le 10 juin 2016.

Annexes

Annexe 1 : MMSE : Mini-Mental State Examination

Mini-Mental State Examination dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)

Orientation

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.

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 nous trouvons :

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?
- (si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve)
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?
9. Dans quelle région est situé ce département ?
10. À quel étage sommes-nous ici ?

Apprentissage

Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare
12. Fleur
13. Porte

Répétez les 3 mots.

Attention et calcul

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 ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : EDNOM. Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.)

Rappel

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

19. Cigare
20. Fleur
21. Porte

Langage

22. Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet ?
23. Montrer votre montre. Quel est le nom de cet objet ?
24. Écoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et"
25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : *Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :*
Prenez cette feuille de papier avec la main droite
26. Pliez-la en deux
27. Et jetez-la par terre
28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :

- "**Fermez les yeux**" et dire au sujet : *Faites ce qui est écrit*
29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :
Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.
Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe, et avoir un sens.

Praxies constructives

30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :
"Voulez-vous recopier ce dessin ?"

Compter 1 point pour chaque bonne réponse.

SCORE GLOBAL/30 (les seuils pathologiques dépendent du niveau socioculturel).

Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. Au nom du groupe de recherche sur l'évaluation cognitive (GRECO). Le Mental-State Examination (MMSE): un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. Version française consensuelle. Presse Méd. 1999;28:1141-8.

Kalafat M, Hugonot-Diener L, Poitrenaud J. Standardisation et étalonnage français du « Mini Mental State » (MMS) version GRECO. Rev Neuropsychol 2003 ;13(2) :209-36.

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

BALTZER Liana

TH. D. Pharmacie : Bordeaux/ 2017 ; n°6

Résumé :

Le système olfactif est l'organe des sens spatialement le plus proche du cerveau. Il a un lien privilégié avec l'émotion et la mémoire. La mémoire olfactive est résistante sur le long terme et a un fort pouvoir d'évocation.

La maladie d'Alzheimer dont la prévalence ne cesse d'augmenter, est caractérisée entre autre par une amnésie rétrograde. Cette maladie neuro-dégénérative ne bénéficie toujours pas d'un traitement curatif et son diagnostic est difficile et tardif.

Les atteintes olfactives présentes chez ces patients pourraient être un marqueur précoce de la maladie. Les méthodes de caractérisation de ces troubles olfactifs étant non invasives, faciles d'utilisation et peu coûteuses auraient un intérêt clinique pour le dépistage précoce.

Toutes les taches olfactives n'étant pas atteintes, l'olfaction pourrait aussi être considérée comme thérapie complémentaire, voire alternative aux approches médicamenteuses existantes.

Il sera démontré que le sens olfactif a son utilité tant dans le diagnostique que dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Title : Olfaction et maladie d'Alzheimer : une piste pour le diagnostic et le traitement ?

Mots clés : Maladie d'Alzheimer, Olfaction, Diagnostic, thérapie non-médicamenteuse, stimulation olfactive

Keywords : Alzheimer's disease, Olfaction, Diagnosis, non-drug therapy, olfactory stimulation

Laboratoire de Pharmacognosie
UFR des Sciences Pharmaceutiques
Université de Bordeaux
146, Rue Léo Saignat
33 076 Bordeaux Cedex