



**HAL**  
open science

## Lien entre apathie et olfaction dans la maladie de Parkinson

Manon Girard

► **To cite this version:**

Manon Girard. Lien entre apathie et olfaction dans la maladie de Parkinson. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03285108

**HAL Id: dumas-03285108**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03285108v1>**

Submitted on 13 Jul 2021

**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.

---

MÉMOIRE présenté pour l'obtention du  
**CERTIFICAT DE CAPACITE D'ORTHOPHONISTE  
ET DU GRADE DE MASTER 2 D'ORTHOPHONIE**

Présenté et soutenu le 10 juin 2021 par Manon Girard

**Née le 30/03/1996**

**LIEN ENTRE APATHIE ET OLFACTION  
DANS LA MALADIE DE PARKINSON**

Directrice de Mémoire : Auriane Gros

Co-directrices de Mémoire : Magali Payne, Valeria Manera

Nice

**2021**



# Remerciements

Je tiens à remercier Auriane Gros, Magali Payne et Valeria Manera de m'avoir encadrée pour ce mémoire et de m'avoir conseillée et aidée tout au long de mon travail.

Je tiens également à remercier Sandrine Lelièvre et Marie Reynaud qui m'ont beaucoup aidée pour mes recherches, ainsi que les patients et leurs familles qui ont gentiment accepté de participer à notre étude.

Je remercie tous mes maîtres de stage qui m'ont accompagnée, formée, toujours avec beaucoup de bienveillance et de professionnalisme et qui ont activement participé à la réussite de ma formation.

Je tiens enfin à remercier toute ma famille et mes amis qui m'ont toujours soutenue dans mes études et qui ont su m'apporter du réconfort quand j'en avais besoin.

# Sommaire

|  |    |
|--|----|
| Introduction .....   | 1  |
| Partie théorique.....  | 2  |
| Chapitre 1 L'apathie dans la maladie de Parkinson .....  | 3  |
| 1. Apathie dans la maladie de Parkinson.....   | 3  |
| 1.1. Définition et critères diagnostiques .....  | 3  |
| 1.2. Evaluation de l'apathie et ses limites .....  | 4  |
| 2. Conséquences de l'apathie chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.....  | 5  |
| 2.1. Vie quotidienne .....   | 5  |
| 2.2. Cognition.....  | 6  |
| Chapitre 2 Le lien entre olfaction et apathie.....   | 7  |
| 1. Désordre olfactif et apathie.....   | 7  |
| 1.1. Liens neurologiques entre olfaction et émotions .....   | 7  |
| 1.2. Liens neurologiques entre olfaction et cognition.....   | 8  |
| 2. Désordre olfactif et maladie de Parkinson.....  | 8  |
| 2.1. Définition et fonctionnement physiologique de l'olfaction .....   | 8  |
| 2.2. Désordre olfactif et évaluation dans la maladie de Parkinson.....   | 10 |
| 2.3. L'olfaction comme critère de diagnostic précoce .....   | 12 |
| 3. Parallèle avec la maladie d'Alzheimer .....   | 12 |
| 3.1. Désordre olfactif dans la maladie d'Alzheimer .....   | 13 |
| 3.2. Apathie dans la maladie d'Alzheimer .....   | 14 |
| Partie pratique.....   | 15 |
| 1. Problématique et objectifs .....  | 15 |
| 2. Matériel et méthodes .....  | 15 |
| 2.1. Sujets .....  | 15 |
| 2.2. Matériel .....  | 18 |
| 2.3. Méthode.....  | 19 |
| 3. Stratégie d'analyse des données .....   | 20 |
| 4. Résultats .....   | 21 |
| 4.1. Différences de performances olfactives entre un patient apathique et un patient non apathique atteints de la maladie de Parkinson.....                  | 21 |
| 4.2. Différences de performances olfactives en fonction de la valence hédonique des odeurs chez un patient apathique atteint de la maladie de Parkinson..... | 23 |
| Discussion .....   | 24 |
| Conclusions et Perspectives .....  | 27 |
| Bibliographie .....  | 28 |
| Annexes .....  | 44 |

# **INTRODUCTION**

La situation sanitaire actuelle liée à l'apparition du virus de la covid-19, ainsi que ses conséquences sur les compétences olfactives et gustatives, nous rappellent l'importance de l'olfaction dans notre vie quotidienne et son lien avec les émotions. Dans la maladie de Parkinson, l'olfaction est également touchée de manière précoce, ainsi que la motivation à agir, c'est ce qu'on appelle l'apathie.

En effet, dans la maladie de Parkinson, la baisse des performances olfactives constitue un des principaux symptômes sensoriels qui permettent de détecter la maladie au plus tôt. Un autre symptôme non-moteur présent plus tardivement dans la maladie est l'apathie. Selon sa définition, elle entraîne une diminution des activités dirigées vers un but, ce qui retentit sur la vie quotidienne et sur les performances cognitives des patients atteints de la maladie de Parkinson, ainsi que sur leurs proches. Nous savons que l'apathie et l'olfaction ont des substrats neuronaux en commun, quels peuvent donc être les effets de l'apathie sur les performances olfactives des patients atteints de la maladie de Parkinson ?

Pour répondre à cette question, nous avons administré à deux patients atteints de la maladie de Parkinson, un test olfactif de détection et d'identification d'odeurs, en comparant les résultats du patient apathique et du patient non apathique. Notre hypothèse était que le patient apathique avait de moins bonnes performances olfactives que le patient non apathique. Chez le patient apathique, nous avons également étudié les effets de la valence hédonique des odeurs, déterminée par le patient grâce à une note sur 10, sur leur identification. Notre hypothèse était que le patient apathique identifiait mieux les odeurs avec une valence hédonique neutre que celles avec une valence hédonique positive ou négative.

Dans la partie théorique, nous présenterons tout d'abord l'apathie dans la maladie de Parkinson, son évaluation, ainsi que ses conséquences sur la vie quotidienne et les performances cognitives des patients. Ensuite, nous détaillerons le lien entre olfaction et apathie en exposant leurs liens neurologiques communs, la place de l'olfaction dans la maladie de Parkinson, ainsi que le lien entre apathie et olfaction dans la maladie d'Alzheimer. Dans la partie pratique, nous présenterons le test olfactif administré au patient apathique et non apathique ainsi que l'échelle d'apathie, et nous aborderons les effets de la valence hédonique des odeurs sur leur l'identification chez le patient apathique. Enfin, après avoir exposé nos résultats, nous discuterons de nos données et proposerons les perspectives cliniques qui en découlent.

# **PARTIE THEORIQUE**

# CHAPITRE 1

## L'APATHIE DANS LA MALADIE DE PARKINSON

La maladie de Parkinson idiopathique (MPI) est une maladie neurodégénérative touchant principalement les fonctions motrices avec des tremblements de repos, une rigidité et une bradykinésie, causés par une atteinte des neurones dopaminergiques dans la substance noire et le striatum (Association américaine de psychiatrie, 2015). Dès la phase prémotrice de la maladie, on observe également une atteinte de l'olfaction et des désordres de l'humeur (Tolosa et al., 2009), puis plus tard dans la maladie, une apathie (Dujardin & Defebvre, 2012).

### 1. Apathie dans la maladie de Parkinson

#### 1.1. Définition et critères diagnostiques

L'apathie est un manque de motivation durable entraînant un handicap fonctionnel (Starkstein et al., 2001; van Reekum et al., 2005). Elle peut être cognitive, comportementale et/ou émotionnelle (Dujardin et al., 2007). En 2018, les critères diagnostiques sont révisés et proposent une nouvelle définition (Robert et al., 2018) qui remplace les termes de « manque de motivation » par les termes plus objectifs de « réduction quantitative des activités orientées vers un but ». De plus, cette nouvelle définition précise qu'il s'agit d'une réduction « par rapport au niveau antérieur de fonctionnement du sujet » et elle ajoute le domaine social aux autres domaines comportemental/cognitif et émotionnel touchés dans l'apathie. Cette définition correspond au critère A.

L'apathie constitue un symptôme majeur dans la MPI. Souvent, l'apathie et la sévérité des troubles cognitifs du patient parkinsonien sont liés mais l'importance des troubles moteurs reste indépendante de l'apathie (Dujardin & Defebvre, 2012). L'apathie est également indépendante de la dépression (Dujardin et al., 2007). Elle concerne entre 17% et 70% des patients parkinsoniens selon les différentes études (Aarsland et al., 2009) et touche plus fréquemment les patients parkinsoniens atteints de démence (Dujardin et al., 2007).

L'apathie peut donc être diagnostiquée selon 4 critères A, B, C et D qui ont été révisés en même temps que la définition, en 2018 (Robert et al., 2018). Au critère A sus-cité, s'ajoute le critère B qui évoque des « symptômes [qui] persistent au moins 4 semaines et affectent au moins 2 des 3 dimensions de l'apathie (comportement/cognition ; émotion ; interaction sociale) ». De plus, « l'apathie doit

causer des déficiences fonctionnelles identifiables » (critère C) et « ne doit pas être entièrement expliquée par d'autres facteurs, tels que les effets d'une substance ou des changements majeurs dans l'environnement » (critère D).

## 1.2. Evaluation de l'apathie et ses limites

### Echelles d'évaluation sous forme de questionnaires et leurs limites

L'évaluation de l'apathie par questionnaire se fait suivant diverses méthodes : avec des échelles de mesure de l'apathie où des questions sont posées au patient, ou à un informateur, ou par l'observation du comportement du sujet par une personne experte de l'apathie ou formée à la passation du test. Cette diversité des échelles pose un vrai problème quant à la validation officielle d'une échelle d'évaluation de l'apathie d'une maladie neurodégénérative précise. De plus, les études de validation ne comparent pas leurs résultats avec la littérature (Radakovic et al., 2015).

C'est pourquoi l'étude de Radakovic et son équipe en 2015 analyse les différentes échelles disponibles pour évaluer l'apathie dans les maladies neurodégénératives, en suivant les critères méthodologiquement pertinents pour évaluer la qualité d'une échelle, déterminés par une étude en 2009 (Moher et al., 2009). En ce qui concerne l'évaluation de l'apathie dans les maladies neurodégénératives en général, les échelles manquent de solidité méthodologique : les échantillons ne sont pas représentatifs des maladies neurodégénératives et les critères de sélection ne sont pas standardisés. De nouvelles échelles doivent donc être mises en place. Les échelles citées dans cet article sont les suivantes : AES-S/I/C (échelle d'évaluation de l'apathie, auto-évaluation, interview d'un aidant, interview du patient par un clinicien) (Clarke et al., 2007), NPIa (inventaire neuropsychiatrique de l'apathie, interview d'un aidant) (Cummings et al., 1994), AES-10 (échelle abrégée d'évaluation de l'apathie, interview d'un aidant) (Leontjevas et al., 2012), AES-10 (échelle abrégée d'évaluation de l'apathie, rapport d'un aidant) (Lueken et al., 2007) et AI (inventaire de l'apathie, interview d'un aidant, interview du patient) (Robert et al., 2002).

Les échelles d'évaluation de l'apathie dans la MPI étudiées dans cette étude sont : SAS (échelle d'apathie de Starkstein, auto-évaluation) (Pedersen et al., 2012; Starkstein et al., 1992), LARS-i (échelle d'évaluation de l'apathie de Lille, interview d'un aidant) (Dujardin et al., 2008) et LARS (échelle d'évaluation de l'apathie de Lille, interview du patient) (Sockeel et al., 2006; Zahodne et al., 2009). Seule l'échelle LARS est reconnue comme méthodologiquement correcte, avec des biais minimes, un rapport méthodologique détaillé et des résultats généralisables. Sa validité et sa fiabilité

en font un test adapté à l'évaluation de l'apathie dans la MPI. De plus, une étude (Zahodne et al., 2009) a prouvé que l'échelle LARS est capable de discriminer l'apathie de la dépression.

Par ailleurs, on note également l'émergence des TIC (technologies de l'information et de la communication) dans l'évaluation de l'apathie (König et al., 2014).

### Les TIC dans l'évaluation de l'apathie et leurs limites

En effet, les TIC peuvent participer au diagnostic de l'apathie en apportant des informations plus précises et plus objectives (Robert et al., 2018). Par exemple, l'actigraphe est un instrument que l'on porte au poignet, qui mesure l'activité motrice en analysant les périodes de repos et d'activité du sujet (David et al., 2012). L'analyse de la voix, de la vidéo, les jeux sérieux et les robots sont également des outils possibles pour évaluer l'apathie, mais ils ne sont pour l'instant développés que dans le domaine de la recherche (König et al., 2015).

Ainsi, l'intérêt des TIC dans l'évaluation de l'apathie et ses liens avec les questionnaires d'évaluation classiques restent encore à démontrer (Robert et al., 2018).

## 2. Conséquences de l'apathie chez les patients atteints de la maladie de Parkinson

### 2.1. Vie quotidienne

L'apathie a des conséquences sur la qualité de vie des patients et constitue aussi la manifestation avec le plus fort impact sur les proches (Leiknes et al., 2010). En effet, elle retentit à la fois sur le comportement, les émotions et la cognition, ce qui se traduit par un désintérêt pour les activités de la vie quotidienne, une perte de la prise d'initiative, des difficultés à mener une tâche jusqu'au bout, une tendance à l'indifférence et à la linéarité des émotions (Dujardin et al., 2007).

Par ailleurs, les patients apathiques ayant de bonnes capacités cognitives semblent plus conscients de leurs difficultés et souffrent donc davantage de leur apathie, puisque leur qualité de vie diminue de manière significative avec la sévérité de l'apathie, ce qui n'est pas le cas pour les patients ayant une déficience cognitive (Gerritsen et al., 2005; Yeager & Hyer, 2008). Selon cette étude (Yeager & Hyer, 2008), l'apathie est corrélée aux difficultés dans les activités quotidiennes complexes des patients avec de bonnes capacités cognitives. Pour les patients avec déficience cognitive, l'apathie joue un rôle secondaire face aux troubles cognitifs qui interviennent de manière plus importante dans les activités complexes du quotidien (initiation, planification, organisation et efficacité de l'hygiène, de

l'habillement, de la continence, de l'alimentation, etc.). En revanche, les difficultés dans les activités simples du quotidien (les courses, la préparation des repas, le ménage, l'utilisation du téléphone, la lessive, les moyens de transport, la prise des médicaments, la gestion de l'argent) sont corrélées à la sévérité de l'apathie pour les deux populations de patients, avec et sans troubles cognitifs.

Ainsi, on se rend compte que l'apathie et les troubles cognitifs jouent tous deux un rôle important dans les activités de la vie quotidienne, mais qu'en est-il du lien entre apathie et cognition ?

## 2.2. Cognition

A de nombreuses reprises, les études prouvent que l'apathie et les troubles cognitifs sont significativement corrélés. Une étude montre que les parkinsoniens sévèrement apathiques avec une efficacité cognitive normale, présentent des symptômes dysexécutifs plus importants que les parkinsoniens non apathiques (Pluck & Brown, 2002), ce qui est confirmé par une autre étude (Czernecki et al., 2002). Une étude de 2007 (Dujardin et al., 2007) confirme la corrélation entre le niveau de démence et la sévérité du syndrome apathique. En effet, le nombre de patients déments s'élève à 52% parmi les patients apathiques tandis que chez les patients non apathiques, seulement 15,7% des patients sont concernés par la démence. Une autre étude de 2009 (Dujardin et al., 2009) évoque 40% de patients parkinsoniens déments parmi les patients apathiques contre 0,5% de patients parkinsoniens déments parmi les patients non apathiques, avec un déclin plus marqué des fonctions exécutives chez les patients apathiques pendant les 18 mois de suivi.

Ainsi, l'apathie accentue les troubles cognitifs, et notamment des fonctions exécutives (Santangelo et al., 2015), et donc le risque d'évolution vers une démence dans la MPI (Dujardin & Defebvre, 2012).

## CHAPITRE 2

### LE LIEN ENTRE OLFACTION ET APATHIE

#### 1. Désordre olfactif et apathie

##### 1.1. Liens neurologiques entre olfaction et émotions

###### *Apathie émotionnelle et substrats neuronaux dans la maladie de Parkinson*

La MPI est caractérisée par la mort des neurones dopaminergiques situés dans la substance noire, qui perturbe ainsi le fonctionnement des boucles striato-thalamo-corticales. Or, le dysfonctionnement de ces boucles, et plus particulièrement du circuit limbique qui relie les *régions ventrales du striatum* au *cortex cingulaire antérieur* et à la *région orbitofrontale*, provoque une apathie. Comme nous avons pu le voir précédemment, il existe plusieurs types d'apathie dans la MPI. L'apathie émotionnelle en fait partie et elle se caractérise par une diminution de la motivation destinée à la réalisation ou au maintien d'une activité dirigée vers un but. En effet, ce type d'apathie empêche le patient d'accéder à la valence émotionnelle et affective positive ou négative émanant des stimuli, ce qui entrave la motivation du patient à réaliser ou maintenir l'action (Dujardin & Defebvre, 2012). Cummings explique qu'il s'agit d'un « syndrome cingulaire antérieur », avec une dysfonction de la région frontale et du noyau accumbens dans le striatum ventral, qui est également responsable de la réduction des manifestations émotionnelles (Cummings, 1993). Cette localisation frontale et striatale de l'apathie émotionnelle est d'ailleurs confirmée dans de nombreuses études (Migneco et al., 2001; Pessiglione et al., 2007; Sarazin et al., 2003).

###### *Substrats neuronaux communs entre émotions et olfaction dans la MPI*

Dans la MPI, on observe souvent un dysfonctionnement à la fois des émotions (dépression, anxiété, apathie) et de l'olfaction (Blonder & Slevin, 2011; Doty, 2012b). En effet, l'olfaction partage des substrats neuronaux communs avec ceux des émotions (Hong et al., 2015) : l'amygdale, l'hippocampe, l'insula, le cortex cingulaire antérieur, et le cortex orbitofrontal (Soudry et al., 2011). D'ailleurs, des études sur la neuroimagerie humaine désignent *l'amygdale et le cortex orbitofrontal* comme les deux zones principalement activées par des odeurs plaisantes ou non, en fonction de leur valence émotionnelle (Royet et al., 2003; Zald & Pardo, 1997).

Ainsi, les émotions et l'olfaction ont des substrats neuronaux communs qui sont l'amygdale et le cortex orbitofrontal, mais qu'en est-il des liens neurologiques entre olfaction et cognition ?

## 1.2. Liens neurologiques entre olfaction et cognition

### Apathie cognitive et substrats neuronaux dans la MPI

Comme expliqué précédemment, l'apathie dans la MPI peut toucher plusieurs domaines et notamment celui de la cognition. En effet, il s'agit d'une « inertie cognitive », qui empêche le patient de planifier et d'exécuter jusqu'au bout un comportement, ce qui est également causé par le déclin des performances cognitives qui accompagne l'apathie. Au niveau neuronal, cette apathie cognitive résulte d'un *défaut de connexion entre les régions associatives du striatum et le cortex préfrontal latéral ainsi qu'à d'autres régions associatives*. Ceci est dû, entre autres, au manque de dopamine caractéristique de la MPI, ainsi que d'autres neurotransmetteurs (Dujardin & Defebvre, 2012). Une autre étude (Marshall et al., 2007) confirme que la dégénérescence des circuits frontaux-subcorticaux est à l'origine de l'apathie cognitive.

### Substrats neuronaux communs entre cognition et olfaction dans la MPI

Le déficit cognitif (mémoire et fonctions exécutives) observé dans la MPI est associé au déficit olfactif (Morley et al., 2011). Certains auteurs parlent même du rôle prédictif de l'olfaction dans l'apparition du déclin cognitif (Fullard et al., 2017). Des données d'imagerie cérébrale montrent l'implication du cortex frontal orbitaire (CFO), relié au cortex olfactif primaire par des structures corticales et sous-corticales, dans le mécanisme olfactif (Zatorre et al., 1992). Le *dysfonctionnement frontal* est donc commun à la fois au déficit olfactif et à l'apathie cognitive (Hong et al., 2015).

## 2. Désordre olfactif et maladie de Parkinson

### 2.1. Définition et fonctionnement physiologique de l'olfaction

#### Caractéristiques d'une odeur

Une odeur possède 3 principales caractéristiques en fonction des attributs physico-chimiques des odeurs, de l'organe sensoriel et du système neuronal qui transmet l'information (Holley, 2006). La première caractéristique est *la qualité*, soit l'identité de l'odeur. Ensuite, vient *l'intensité* : c'est la force de perception d'une odeur qui augmente avec la concentration des molécules odorantes lorsque le seuil de perception est atteint. Il existe donc 2 seuils : le *seuil de détection*, qui est le minimum de

concentration odorante nécessaire pour sentir la présence de l'odeur, et le *seuil de reconnaissance et d'identification*, qui est le minimum de concentration odorante nécessaire pour identifier l'odeur. Enfin, la troisième caractéristique d'une odeur est *sa valeur hédonique* : c'est le caractère plaisant ou non d'une odeur, elle dépend de la qualité et de l'intensité de l'odeur ainsi que de l'expérience d'apprentissage de l'odeur propre à chacun.

### Physiologie de l'olfaction

L'olfaction physiologique se déroule en différentes étapes (Lepousez & Gheusi, 2011). Tout d'abord, les neurones sensoriels de l'épithélium olfactif sont chacun activés par différentes molécules appartenant à une odeur, via un récepteur spécifique à ces molécules. Puis, l'information est transmise des neurones sensoriels au bulbe olfactif via les *glomérules* correspondant à chaque molécule détectée (Mombaerts et al., 1996). Le codage des informations olfactives au niveau du bulbe olfactif crée une « carte sensorielle » précise en fonction de l'odeur détectée. L'information olfactive est ensuite transmise des glomérules jusqu'aux *cellules mitrales* du bulbe olfactif qui transmettent l'information au cortex olfactif (composé du cortex piriforme, du cortex olfactif accessoire et du tubercule olfactif) puis à l'amygdale et au cortex entorhinal via les *cellules pyramidales*.

Le cortex olfactif effectue donc une synthèse de toutes ces informations provenant des différentes molécules composant une odeur pour déterminer de quelle odeur il s'agit. L'amygdale, quant à elle, reçoit principalement des informations provenant de glomérules dorsaux du bulbe olfactif, car ils répondent surtout à des odeurs déclenchant un processus d'évitement (odeur d'un prédateur ou de nourriture avariée par exemple) (Kobayakawa et al., 2007).

### Structures cérébrales impliquées dans l'olfaction

Le *cortex piriforme* et le *bulbe olfactif* permettent la perception et la conservation en mémoire des odeurs (Stripling et al., 1991). Des études d'imagerie fonctionnelle ont montré que la partie antérieure du cortex piriforme est dédiée à l'identification de la structure moléculaire des odorants tandis que la partie postérieure du cortex piriforme est dédiée à la détermination de la qualité ou identité de l'odeur (Gottfried et al., 2006).

Le *cortex olfactif primaire* est connecté par des structures corticales et sous-corticales au *cortex frontal orbitaire* (CFO), appelé aussi « cortex olfactif secondaire » (Zatorre et al., 1992). Le cortex orbitaire est activé de manière unilatérale (du côté gauche de l'hémisphère cérébral ou du côté droit), en fonction du type d'épreuve proposé aux sujets : détection d'odeurs, jugement de familiarité,

jugement hédonique (Royet et al., 1999, 2001; Royet & Plailly, 2004; Small et al., 1997; Sobel et al., 1998; Zatorre et al., 1992).

D'autres aires cérébrales sont quant à elles impliquées dans le traitement émotionnel des odeurs. Le *cortex entorhinal* (Zald & Pardo, 2000) donne accès à l'hippocampe et donc à la mémoire des odeurs. L'*hypothalamus* (Zatorre, 2002) contrôle les comportements motivés (lors de l'alimentation par exemple). L'*amygdale* (Anderson et al., 2003; Zald & Pardo, 1997) est responsable des affects, des émotions et du conditionnement lors des apprentissages. L'*insula* est associée à la sensation de goût et à l'émotion du dégoût (Phillips et al., 1997). Enfin, le *cortex cingulaire antérieur* (Anderson et al., 2003; Cerf-Ducastel & Murphy, 2001) gère les émotions et l'élaboration de décisions motivées (Rushworth et al., 2004). Ces aires cérébrales sont activées de manière asymétrique dans le cerveau (Anderson et al., 2003) en fonction de la valeur hédonique de l'odeur (agréable ou désagréable). En effet, l'affect positif d'une odeur active le système parasympathique situé dans le *téleencéphale gauche*, alors que l'affect négatif d'une odeur active le système sympathique situé dans le *téleencéphale droit* (Craig, 2005).

## 2.2. Désordre olfactif et évaluation dans la maladie de Parkinson

La perte olfactive est le symptôme non-moteur le plus fréquent et le mieux étudié parmi tous les symptômes non-moteurs de la MPI. En effet, 50 à 90% des patients atteints de MPI ont une perte olfactive (Fullard et al., 2017).

### *Physiopathologie de l'olfaction dans la MPI*

La perte olfactive dans la MPI est principalement due au développement de la *protéine alpha-synucléine* dans le *bulbe olfactif* et le *noyau olfactif antérieur (NOA)* chez les patients atteints de la MPI (Braak et al., 2017). Cette protéine alpha-synucléine pathologique, aussi appelée corps de Lewy, se propage d'abord dans le bulbe olfactif et le noyau moteur dorsal du nerf vague (nerf X). C'est là qu'apparaissent les premiers dysfonctionnements olfactifs, très tôt dans la maladie (Braak et al., 2003). Ensuite, les corps de Lewy rejoignent le tronc cérébral et notamment la médulla et le pont dorsal, et enfin, le cortex cérébral et la substance noire, ce qui provoque l'apparition des symptômes moteurs (Hawkes et al., 2010). D'autres aires cérébrales du système olfactif sont également concernées : le *noyau cortical de l'amygdale*, le *cortex piriforme*, le *tubercule olfactif*, le *cortex entorhinal* et le *cortex orbitofrontal* (Fullard et al., 2017).

D'autres auteurs évoquent aussi l'implication de la *protéine tau* dans le déficit olfactif présent dans la MPI. En effet, cette protéine pathologique est également présente dans le NOA chez les personnes atteintes de MPI (Mundiñano et al., 2011; Tsuboi et al., 2003). Des neurotransmetteurs participent aussi au déficit olfactif de la MPI : *la dopamine, l'acétylcholine et la sérotonine* (Doty, 2012a).

Enfin, certains auteurs mentionnent l'implication d'une déficience motrice dans le reniflement chez les patients atteints de MPI. Ceci entraîne une réduction significative du débit et du volume d'air reniflé par rapport aux sujets contrôles. De plus, l'étude montre que les capacités de reniflement du patient parkinsonien sont corrélées à ses performances aux tests olfactifs (Sobel et al., 2001).

### Evaluation de l'olfaction dans la MPI

Il existe plusieurs tests pour évaluer l'olfaction. Tout d'abord, le *test d'identification d'odeurs* : on présente une odeur dont la concentration est supérieure au seuil de détection, et le sujet doit choisir parmi plusieurs items, l'odeur qu'il pense avoir sentie (Laing & Doty, 2003). Par exemple, l'UPSIT (test d'identification d'odeur de l'université de Pennsylvanie) (Doty et al., 1984) et le B-SIT (version courte du test d'identification d'odeur) aussi appelé CC-SIT (test d'identification d'odeur interculturel) (Doty et al., 1996) sont les tests les plus fréquemment utilisés dans l'évaluation de l'olfaction dans la MPI (Morley & Duda, 2010).

Ensuite, le *test de discrimination d'odeurs* : le sujet doit différencier les odeurs entre elles sans les identifier. Par exemple, on présente une odeur au sujet et celui-ci doit différencier ou non cette odeur des autres présentées. Une variante de ce type d'évaluation existe, il s'agit du test de discrimination d'odeurs et de mémoire : le patient sent une odeur puis doit la retrouver parmi plusieurs odeurs après différents délais (Laing & Doty, 2003).

Enfin, le *test de seuil de détection d'odeurs* : on présente plusieurs concentrations d'odeurs au sujet (dans l'ordre croissant) et on détermine à partir de quelle concentration minimale le sujet est capable de détecter l'odeur. Une variante de ce test existe pour la reconnaissance d'odeurs : il s'agit cette fois de déterminer la concentration minimale nécessaire au sujet pour identifier l'odeur (Laing & Doty, 2003).

Il existe des tests qui associent à la fois l'identification, la discrimination et le seuil de détection d'odeurs, qui peuvent être testés isolément ou ensemble, comme par exemple le Sniffin' Sticks

(bâtonnets d'odorants) (Hummel et al., 1997, 2007), également fréquemment utilisé pour l'évaluation de l'olfaction dans la MPI (Morley & Duda, 2010).

Dans la MPI, les patients présentent un déficit olfactif homogène dans tous les tests évaluant l'olfaction, les scores d'identification d'odeurs n'étant pas significativement différents des scores de détection d'odeurs (Rahayel et al., 2012).

### 2.3. L'olfaction comme critère de diagnostic précoce

L'hyposmie est, dans la plupart des cas, l'un des premiers symptômes avant-coureurs de la MPI (Boesveldt et al., 2008; Ponsen et al., 2004). De nombreuses études témoignent de son apparition dès la phase prémotrice de la MPI, plusieurs années voire décennies avant l'apparition des symptômes moteurs (Fullard et al., 2017; Haehner et al., 2011; Tolosa et al., 2009). Il s'agit donc d'un important critère de diagnostic précoce, qui permet à la fois d'identifier les sujets à risque de développer une MPI et de différencier la MPI de certaines autres maladies qui lui sont proches (Fullard et al., 2017).

En effet, une étude a montré que les hommes avec un déficit olfactif plus important ont 5,2 fois plus de risques d'avoir la MPI dans les quatre ans, et une autre que les sujets avec un déficit olfactif ont 4 fois plus de risque de développer la MPI. L'olfaction peut donc jouer un rôle de « diagnostic précoce », d'autant plus si elle est associée à d'autres biomarqueurs (Silveira-Moriyama et al., 2009; Silveira-Moriyama et al., 2010).

De plus, l'évaluation de l'olfaction constitue un « diagnostic différentiel » entre la MPI et certaines autres maladies, qui elles n'ont donc pas de déficit olfactif : les tauopathies comme la paralysie supra-nucléaire progressive (PSP) et la démence cortico-basale (DCB) (Fornazieri et al., 2014; Picillo et al., 2014) ; l'hydrocéphalie à pression normale (HPN) (Mackay-Sim et al., 2006) ; le Parkinson induit par les drogues (PID) (Hughes et al., 2002; Murphy et al., 2002) ; le Parkinson vasculaire (Hughes et al., 2002) ; et le tremblement essentiel (TE) (Doty et al., 1993; Hughes et al., 1992).

### 3. Parallèle avec la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative caractérisée par un trouble neurocognitif léger (on parle de « déficit cognitif léger ») ou majeur (on parle de « démence ») qui touche principalement la mémoire et les capacités d'apprentissage et qui s'accompagne progressivement de symptômes cognitifs et comportementaux, sans autre cause possible (Association

américaine de psychiatrie, 2015). L'olfaction est également sévèrement altérée dans la MA (Albers et al., 2006), et 61 à 92% des patients atteints de MA souffrent d'apathie (Landes et al., 2005).

### 3.1. Désordre olfactif dans la maladie d'Alzheimer

Parmi les patients atteints de la MA, 85 à 90% ont des troubles olfactifs (Doty, 2003). En effet, dans la MA, le système olfactif périphérique est altéré, notamment l'épithélium olfactif (Talamo et al., 1989), le bulbe olfactif dont le volume diminue (Mundiñano et al., 2011; Thomann et al., 2009) et le noyau olfactif antérieur (Talamo et al., 1989). Les structures cérébrales telles que le cortex olfactif primaire, l'insula (Wang et al., 2010) et le cortex trans-entorhinal (mémoire, émotions, olfaction) (Braak et al., 1993), sont aussi altérés.

Dans la MA, les chercheurs ont découvert des scores à l'identification et la reconnaissance d'odeurs significativement inférieurs aux scores de détection d'odeurs (Rahayel et al., 2012). En effet, ce sont des tests qui impliquent davantage des processus cognitifs (Rahayel et al., 2012), tandis que la détection d'odeurs dépend du fonctionnement de l'épithélium nasal et/ou des récepteurs olfactifs (Martzke et al., 1997). Or, dans la MA, on a un déficit cognitif dû à une altération du cortex frontal inférieur gauche, de l'hippocampe, du gyrus parahippocampique, de l'amygdale et du cortex pyriforme (Naudin et al., 2013).

Par ailleurs, de nombreux auteurs considèrent ce déficit olfactif comme un facteur prédictif de la MA. En effet, les patients qui ont un risque génétique de développer la maladie (Handley et al., 2006) ou avec des troubles cognitifs modérés (Djordjevic et al., 2008) ont des scores aux tests olfactifs significativement inférieurs aux scores des sujets contrôles. Une autre étude affirme également que les patients avec un risque génétique de présenter une MA, qui ont une anosmie, ont 5 fois plus de risques de développer la maladie (Graves et al., 1999). De plus, Thomann et al. (Thomann et al., 2009) ont montré qu'une diminution du volume du bulbe olfactif est responsable d'une diminution des scores au MMS (mini mental state, test d'évaluation des troubles cognitifs) (Folstein et al., 1975).

Ainsi, il existe également une atteinte du système olfactif dans la MA. Certaines études évoquent aussi le lien qui existe entre les structures limbiques et l'olfaction dans la MA (Naudin et al., 2013), notamment lors des épreuves d'identification, de discrimination et de reconnaissance d'odeurs (Martzke et al., 1997). Ces circuits limbiques étant impliqués dans les émotions et la motivation, qu'en est-il alors de l'apathie dans la MA ?

### 3.2. Apathie dans la maladie d'Alzheimer

En combinant toutes les données des patients atteints de MA, on arrive à 60,3% de patients atteints d'apathie (van Reekum et al., 2005). De plus, des études montrent que l'apathie est plus présente chez les patients atteints de MA, que chez les sujets sains (Galynker et al., 1995; Reichman et al., 1996). Dans la MA, les patients les plus touchés par l'apathie sont ceux qui ont un déficit cognitif plus important et sont dans un stade plus sévère de la maladie (Starkstein et al., 2006).

En effet, l'apathie a des conséquences sur le déclin cognitif des patients MA. Les études montrent que les patients MA atteints d'apathie ont un déclin cognitif plus rapide que ceux qui n'ont pas d'apathie (Lechowski et al., 2009). En effet, l'apathie augmente avec l'évolution de la MA, notamment avec l'altération des fonctions exécutives du patient. L'apathie contribue ainsi de manière indépendante au déclin cognitif rapide des patients atteints de MA (Lechowski et al., 2009; Turró-Garriga et al., 2009). Par ailleurs, l'apathie entraîne également une diminution des activités de la vie quotidienne ainsi que de la qualité de vie (Samus et al., 2005).

Pour ce qui est de la physiopathologie de l'apathie dans la MA, les études montrent que l'apathie est corrélée avec la densité de la dégénérescence neurofibrillaire dans le gyrus cingulaire antérieur (Marshall et al., 2006). L'IRM montre une association significative entre la sévérité de l'apathie et l'atrophie bilatérale de la matière grise corticale dans le gyrus cingulaire antérieur et dans le cortex frontal médian gauche (Apostolova et al., 2007). Enfin d'autres études parlent de l'implication bilatérale du putamen et de la tête du noyau caudé gauche (Bruen et al., 2008).

Ainsi, dans la MPI, tout comme dans la MA, on observe une apathie, qui a des conséquences sur la vie quotidienne des patients, leur fonctionnement cognitif ainsi que sur l'olfaction. En effet, il existe de nombreux liens neurologiques entre l'apathie et l'olfaction dans la MPI, notamment concernant les zones cérébrales responsables des émotions et de la cognition, qui sont impliquées à la fois dans l'olfaction et dans l'apathie. Dans cette étude, nous allons donc nous intéresser à ce lien entre olfaction et apathie dans la MPI.

# **PARTIE PRATIQUE**

## **1. Problématique et objectifs**

Ce mémoire clinique s'inscrit dans le cadre de recherches concernant l'olfaction dans les maladies neurodégénératives. En effet, dans la MPI et dans la MA, l'olfaction devient un marqueur sensoriel important pour le diagnostic précoce. La recherche s'intéresse également de plus en plus à l'apathie dans ces maladies neurodégénératives, et à son lien avec l'olfaction, puisqu'elles partagent des liens neurologiques communs. C'est pourquoi nous avons décidé de nous intéresser au lien entre l'apathie et l'olfaction dans la MPI.

L'objectif principal de cette étude est de vérifier s'il existe une différence de performances olfactives entre un patient apathique et un patient non apathique, tous les deux atteints de la MPI. Notre hypothèse est que le patient parkinsonien apathique aura de moins bonnes compétences olfactives que le patient parkinsonien non apathique. L'objectif secondaire est de vérifier chez le patient apathique atteint de la MPI, s'il existe un lien entre les performances d'identification d'odeur et leur valence émotionnelle. Notre hypothèse est que, dans le cas de l'apathie, les odeurs avec une valence hédonique forte (les odeurs agréables) ou faibles (les odeurs désagréables) seront moins bien identifiées que les odeurs avec une valence hédonique moyenne ou neutre.

Nos critères de mesure principaux sont le score composite aux tests olfactifs de détection et d'identification d'odeurs, le seuil de détection d'odeurs et le score d'identification d'odeurs ainsi que le résultat obtenu aux critères diagnostiques de l'apathie de 2018 (Robert et al., 2018). Nos critères de mesure secondaires sont le score au test d'identification d'odeurs ainsi que le score de valence hédonique des odeurs.

## **2. Matériel et méthodes**

### **2.1. Sujets**

Dans cette étude, nous avons inclus deux hommes atteints de la MPI, selon les critères du DSM 5 (Association américaine de psychiatrie, 2015), âgés de 79 et 86 ans, dont les caractéristiques principales et d'intérêt pour notre étude sont détaillées ci-dessous (voir figure 1). Le niveau de scolarité des deux patients est le suivant : douze ans d'études du CP à la terminale avec l'obtention du certificat

d'études, qui est aujourd'hui l'équivalent du brevet, pour Monsieur G. B., et quatorze ans d'études du CP jusqu'à un niveau bac+2 pour Monsieur J. P. Les deux patients ont participé au service militaire, Monsieur J. P. a continué à travailler dans l'armée par la suite, Monsieur G. B. est devenu maître d'hôtel. Les deux patients sont aujourd'hui retraités. Pour Monsieur G. B., le diagnostic de MPI a été posé en 2007, tandis que le diagnostic de MPI a été posé en 2001 pour Monsieur J. P. Les deux patients sont traités par Modopar, qui est un traitement antiparkinsonien qui appartient à la famille des dopaminergiques.

FIGURE 1 : *Caractéristiques descriptives des deux patients inclus dans l'étude de cas (MPI = maladie de Parkinson idiopathique)*

|                           | Monsieur G. B. | Monsieur J. P. |
|---------------------------|----------------|----------------|
| Age                       | 79             | 86             |
| Sexe                      | M              | M              |
| Années d'études           | 12 (brevet)    | 14 (bac+2)     |
| Date de diagnostic de MPI | 2007           | 2001           |
| Traitement                | Modopar        | Modopar        |

L'objectif primaire porte sur l'analyse des scores obtenus au test olfactif (détection et identification) par Monsieur G.B. et par Monsieur J.P afin de pouvoir comparer les scores d'un patient non apathique (Monsieur G.B.) avec un patient apathique (Monsieur J.P.), selon les critères diagnostiques de l'apathie (Robert et al., 2018) (voir figure 2). L'objectif secondaire, quant à lui, concerne uniquement les scores d'identification d'odeurs et de valence hédonique des odeurs obtenus par Monsieur J.P., qui est le patient apathique.

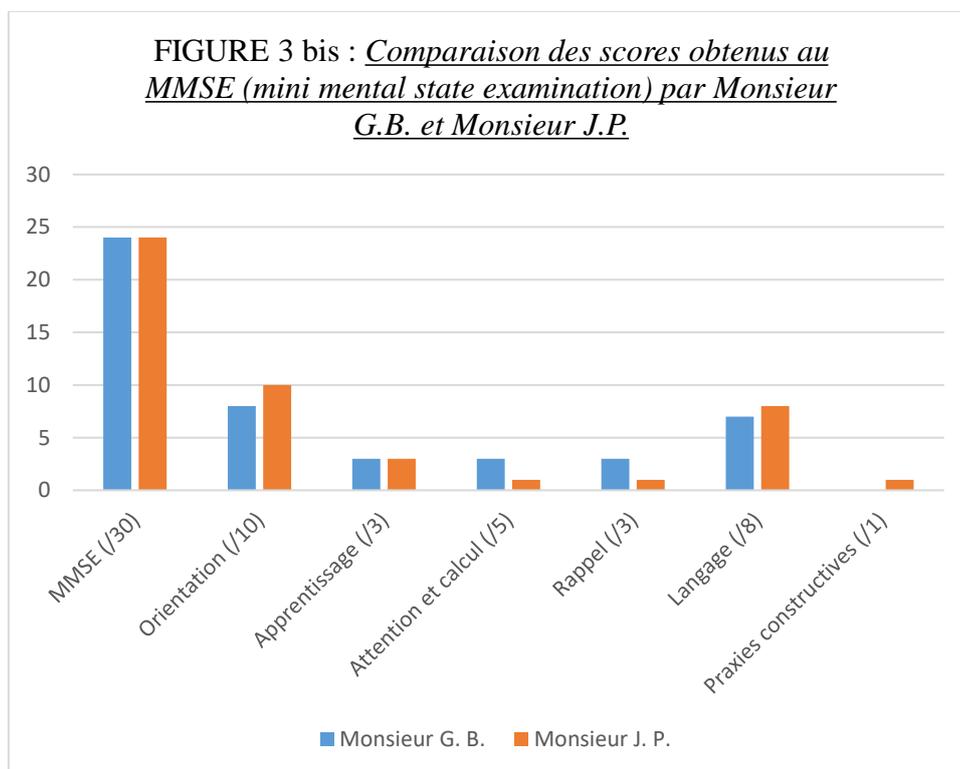
FIGURE 2 : *Comparaison des résultats obtenus aux critères diagnostiques de l'apathie par Monsieur G.B. et Monsieur J.P. (CDA = critère diagnostique de l'apathie)*

| Critères diagnostiques de l'apathie | Monsieur G. B. | Monsieur J. P. |
|-------------------------------------|----------------|----------------|
| CDA. A                              | O              | O              |
| CDA. B1                             | N              | O              |
| CDA. B2                             | N              | O              |
| CDA. B3                             | N              | O              |
| CDA. C                              | N              | O              |
| CDA. D                              | O              | N              |
| CDA résultat                        | N              | O              |

Afin de pouvoir comparer les compétences olfactives des deux patients uniquement sur le critère de l'apathie, nous avons pris soin de les évaluer sur le plan cognitif en leur administrant le test du MMSE (mini mental state examination) (Derouesne et al., 1999) (voir figure 3). Ainsi, les patients obtiennent le même score au MMSE, malgré leur différence d'âge.

FIGURE 3 : Résultats au test du MMSE des deux patients inclus dans l'étude de cas (MMSE = mini mental state examination)

|                            | Monsieur G. B. | Monsieur J. P. |
|----------------------------|----------------|----------------|
| MMSE (/30)                 | 24             | 24             |
| Orientation (/10)          | 8              | 10             |
| Apprentissage (/3)         | 3              | 3              |
| Attention et calcul (/5)   | 3              | 1              |
| Rappel (/3)                | 3              | 1              |
| Langage (/8)               | 7              | 8              |
| Praxies constructives (/1) | 0              | 1              |



## 2.2. Matériel

Pour notre objectif principal, nous avons évalué la présence ou non de l'apathie chez les deux patients grâce aux critères diagnostiques de l'apathie de 2018 (Robert et al., 2018). Il s'agit d'un questionnaire composé de 6 critères (A, B1, B2, B3, C, D), avec pour chaque critère :

- Critère A : une question
- Critère B1 : cinq questions
- Critère B2 : cinq questions
- Critère B3 : cinq questions
- Critère C : une question
- Critère D : une question

Il faut répondre à ces questions par oui ou non. Pour que le critère B soit présent, il faut la présence d'au moins deux de ses trois dimensions (B1, B2, B3) durant les quatre dernières semaines. L'apathie est présente si les critères A, B, C et D sont présents (voir annexes, tableau 1).

Pour notre objectif principal, nous avons aussi cherché à comparer les scores olfactifs composites de détection et d'identification d'odeurs, le seuil de détection d'odeurs et le score d'identification d'odeurs d'un patient parkinsonien apathique et d'un patient parkinsonien non apathique, grâce à l'application « Belle Côte » accompagnée d'une mallette olfactive contenant les odeurs à faire sentir au patient.

Les odeurs sont au nombre de quatorze en tout : chocolat, noix de coco, amande, jasmin, propre/lessive, fraise, lavande, rose, poire, vanille, agrumes, herbe, bois et menthe. Les odeurs se présentent dans des flacons percés de petits trous avec un couvercle, afin de pouvoir faire sentir l'odeur au patient dans le flacon. Les odeurs ont chacune quatre concentrations différentes : la concentration 1 est la plus faible et la concentration 4 est la plus forte. Chaque odeur est étiquetée avec une lettre correspondant à l'odeur (de A à N) et un chiffre correspondant à la concentration : de 1 pour la concentration la plus faible à 4 pour la concentration la plus forte (par exemple, l'odeur du chocolat avec la concentration la plus faible est notée A01 et l'odeur du chocolat avec la concentration la plus forte est notée A04).

Six odeurs aléatoires sont évaluées lors du test, et ces mêmes odeurs sont représentées une deuxième fois en concentration 4 si elles ne sont pas correctement identifiées à la première présentation.

L'application nous permet d'obtenir 3 scores :

- **Le score composite de détection et d'identification d'odeurs sur 24.** Si l'odeur est correctement identifiée dès la première présentation, à la concentration nécessaire au patient pour sentir l'odeur (concentration 1, 2, 3 ou 4), le patient obtient une note de 4, sinon une note de 0. Si l'odeur n'a pas été correctement identifiée à la première présentation, une deuxième présentation de l'odeur est proposée, avec cette fois-ci systématiquement une concentration de 4 (la concentration maximale). Même si l'odeur est correctement identifiée à la deuxième présentation, le patient obtient une note de 0 pour cette odeur. **Plus le score est haut, plus le score d'identification et de détection d'odeurs est bon.**
- **Le score d'identification d'odeurs sur 6.** Le patient obtient une note de 1 s'il réussit à identifier l'odeur, que ce soit à la première présentation, à la concentration nécessaire au patient pour sentir l'odeur (concentration 1, 2, 3 ou 4), ou à la deuxième présentation en concentration 4. Sinon, le patient obtient un score de 0 pour cette odeur. **Plus le score est haut, plus le score d'identification d'odeurs est bon.**
- **Le seuil de détection d'odeurs (de 1 à 4).** C'est la concentration moyenne nécessaire au patient pour sentir une odeur. 1 est la concentration minimale et 4 est la concentration maximale. **Plus le score est bas, plus le seuil de détection d'odeurs est bon.**

Pour notre objectif secondaire, nous avons utilisé le score d'identification d'odeurs du patient apathique donné par l'application, ainsi que les scores de valence émotionnelle que le patient apathique a donné à chaque odeur qu'il a senti. En effet, pour chaque odeur, le patient a donné une note de 0 à 10 pour juger de l'agréabilité de l'odeur sentie, avant de l'avoir identifiée. 0 correspondant à une odeur très désagréable et 10 correspondant à une odeur très agréable.

### 2.3. Méthode

L'échelle d'évaluation de l'apathie a été remplie grâce à la participation d'un proche du patient, qui a répondu aux questions. Pour Monsieur G.B. qui est le patient non apathique, nous avons interrogé sa fille. Pour Monsieur J.P. qui est le patient apathique, nous avons interrogé sa femme. Pour Monsieur G.B., la passation du questionnaire a été faite par téléphone, sa fille résidant en Australie, il n'était pas possible d'administrer le questionnaire en présentiel. Pour Monsieur J.P., le questionnaire a pu être

administré en présence du patient, de son orthophoniste, et de sa femme, au domicile du patient. Chaque question a été lue et expliquée à l'aidant avec des exemples, afin qu'il puisse répondre de la manière la plus éclairée possible par « oui » ou par « non ». La passation a duré une vingtaine de minutes en moyenne.

L'évaluation de l'olfaction a également été réalisée à domicile, le même jour que l'administration de l'échelle d'apathie pour Monsieur J.P., quelques jours avant l'administration de l'échelle d'apathie par téléphone pour Monsieur G.B. Nous avons utilisé une tablette pour accéder à l'application « Belle Côte ». Tout d'abord, nous avons présenté au patient l'odeur indiquée par l'application grâce à une lettre inscrite sur chaque pot, en concentration 1 (par exemple A01). Le patient devait sentir l'odeur, puis nous dire s'il était capable de détecter une odeur, sans forcément pouvoir l'identifier. Si le patient n'était pas capable de détecter une odeur, on lui présentait alors la même odeur, mais dans la concentration directement supérieure et cela jusqu'à la concentration 4. Si le patient ne détectait pas du tout l'odeur, même en concentration 4, on ne demandait pas au patient de noter et d'identifier l'odeur. Si le patient était capable de détecter une odeur, quelle que soit la concentration, nous lui demandions alors de noter cette odeur sur une échelle de 0 à 10, 0 correspondant à une odeur désagréable et 10 à une odeur agréable. Enfin, le patient devait identifier cette odeur en choisissant parmi quatre propositions, présentées sous forme imagée, celle qui correspondait à l'odeur sentie. Chaque proposition était accompagnée d'une dénomination verbale de la part de l'examineur afin de s'assurer que le patient reconnaissait bien l'image présentée. Pour chaque odeur, en plus de l'odeur cible, trois distracteurs étaient présentés : un distracteur olfactif proche, un distracteur olfactif un peu plus éloigné et un distracteur olfactif très éloigné de l'odeur cible. Si le patient se trompait lors de l'identification de l'odeur, celle-ci lui était présentée à nouveau à la fin du test, automatiquement en concentration 4, avec d'autres distracteurs olfactifs. Si l'odeur était correctement identifiée dès la première présentation, elle n'était pas présentée une nouvelle fois. La passation a duré une trentaine de minutes en moyenne.

### 3. Stratégie d'analyse des données

Pour l'objectif principal, nous avons effectué une comparaison descriptive entre les scores composites de détection et d'identification d'odeurs (score sur 24), les scores de détection d'odeurs (score de 1 à 4), et les scores d'identification d'odeurs (score sur 6) de notre patient apathique (Monsieur J.P.) et de notre patient non apathique (Monsieur G.B.).

Pour l'objectif secondaire, nous avons effectué une comparaison descriptive entre les scores d'identification d'odeurs (score sur 6) de notre patient apathique (Monsieur J.P.) en fonction de la valence émotionnelle attribuée à chaque odeur (score sur 10) par ce même patient.

#### 4. Résultats

##### 4.1. Différences de performances olfactives entre un patient apathique et un patient non apathique atteints de la maladie de Parkinson

Nos résultats ont montré que le patient non apathique (Monsieur G.B.) a obtenu un score composite (détection et identification d'odeurs) de 8/24, soit deux odeurs identifiées dès la première présentation (herbe et poire, voir figure 4). Le score d'identification d'odeurs était de 3/6, soit trois odeurs identifiées à la première ou à la deuxième présentation (herbe, poire et agrumes, voir figure 4). Le seuil de détection d'odeurs était de 1,5.

FIGURE 4 : Réponses données au test d'identification d'odeurs par Monsieur G.B. (patient non apathique)

| Odeur cible    | Dilution  | Réponse 1       | Réponse 2 (rattrapage) |
|----------------|-----------|-----------------|------------------------|
| Fraise         | D1        | agrumes         |                        |
| Amande         | D1        | lilas           |                        |
| <i>Herbe</i>   | <i>D2</i> | <i>herbe</i>    |                        |
| <i>Poire</i>   | <i>D1</i> | <i>poire</i>    |                        |
| Rose           | D3        | fleur d'oranger |                        |
| Agrumes        | D1        | pêche           |                        |
| Fraise         | D4        |                 | champignon             |
| Amande         | D4        |                 | concombre              |
| Rose           | D4        |                 | menthe                 |
| <i>Agrumes</i> | <i>D4</i> |                 | <i>agrumes</i>         |

*En vert : les odeurs correctement identifiées*

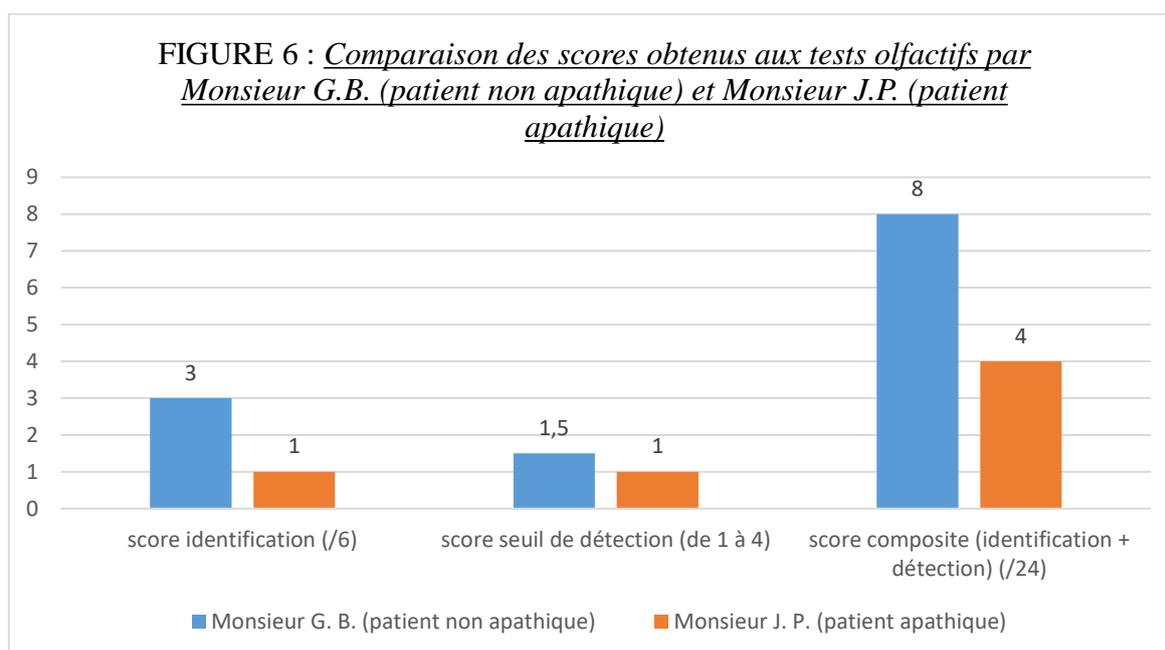
Le patient apathique (Monsieur J.P.) a obtenu, quant à lui, un score composite (détection et identification d'odeurs) de 4/24, soit une odeur identifiée dès la première présentation (chocolat, voir figure 5). Le score d'identification d'odeurs était donc de 1/6 et le seuil de détection était de 1.

FIGURE 5 : Réponses données au test d'identification d'odeurs par Monsieur J.P. (patient apathique)

| Odeur cible     | Dilution  | Réponse 1       | Réponse 2 (rattrapage) |
|-----------------|-----------|-----------------|------------------------|
| <i>Chocolat</i> | <i>D1</i> | <i>chocolat</i> |                        |
| Rose            | D1        | noix            |                        |
| Lavande         | D1        | savon           |                        |
| Amande          | D1        | groseille       |                        |
| Fraise          | D1        | fumée           |                        |
| Herbe           | D1        | café            |                        |
| Rose            | D4        |                 | menthe                 |
| Lavande         | D4        |                 | thym                   |
| Amande          | D4        |                 | romarin                |
| Fraise          | D4        |                 | champignon             |
| Herbe           | D4        |                 | champignon             |

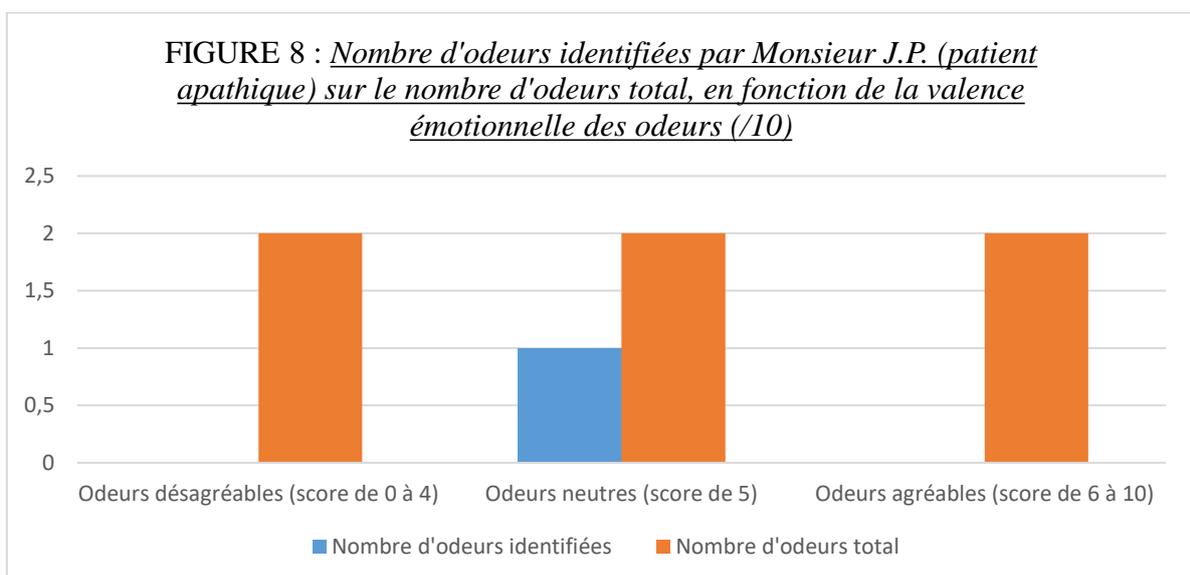
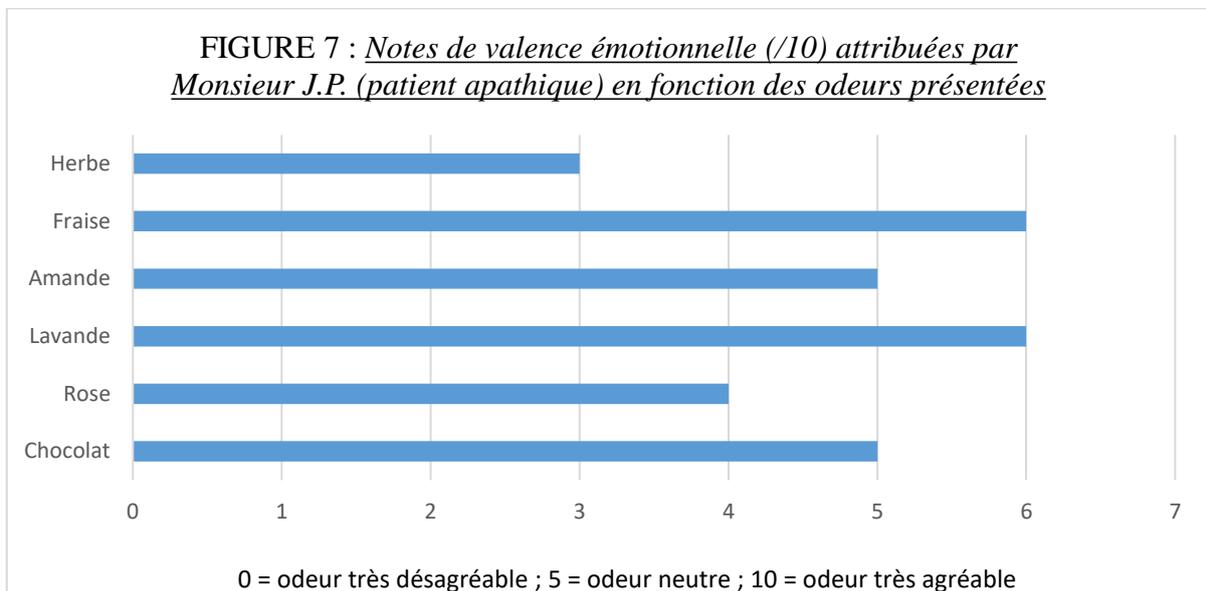
*En vert : les odeurs correctement identifiées*

Nous avons pu comparer les scores olfactifs de Monsieur G.B. (patient non apathique) et de Monsieur J.P. (patient apathique) en reportant les données dans le graphique ci-dessous (voir figure 6). Ainsi, nous avons constaté que Monsieur G.B., le patient non apathique, avait de meilleurs scores olfactifs que Monsieur J.P. pour l'identification d'odeurs et le score composite d'identification et de détection d'odeurs. En revanche, Monsieur J.P., le patient apathique, avait un meilleur seuil de détection d'odeurs que Monsieur G.B, son seuil de détection étant plus bas que celui de Monsieur G.B.



#### 4.2. Différences de performances olfactives en fonction de la valence hédonique des odeurs chez un patient apathique atteint de la maladie de Parkinson

Nos résultats ont montré que le patient apathique (Monsieur J.P.) a respectivement attribué les notes de 3, 6, 5, 6, 4 et 5 sur 10 aux odeurs d'herbe, de fraise, d'amande, de lavande, de rose, et de chocolat (voir figure 7). Le score d'identification d'odeurs était de 1/6, l'odeur identifiée étant classée neutre (score égal à 5/10) (voir figure 8). Les odeurs classées dans la catégorie « désagréables » (score de 0 à 4, soit deux odeurs) et « agréables » (score de 6 à 10, soit deux odeurs) n'ont pas été identifiées par le patient apathique et une odeur appartenant à la catégorie « neutre » n'a pas été identifiée.



## **DISCUSSION**

L'olfaction et l'apathie sont de plus en plus étudiées dans les maladies neurodégénératives, et notamment dans la maladie de Parkinson idiopathique (MPI). En effet, la détérioration de l'olfaction constitue de nos jours un des prédicteurs sensoriels précoces de la MPI et facilite donc le diagnostic précoce de cette maladie. L'apathie constitue quant à elle un des symptômes non moteurs de la MPI, qui peut avoir de lourdes conséquences sur la qualité de vie des patients, sur leurs proches, ainsi que sur les troubles cognitifs des personnes atteintes de MPI. D'après nos recherches dans la littérature, l'apathie et l'olfaction possèdent des substrats neuronaux en commun, et c'est pourquoi nous nous sommes interrogés sur le lien entre apathie et olfaction dans la MPI.

L'objectif principal de cette étude était de vérifier l'existence d'une différence de performances olfactives entre un patient apathique et un patient non apathique, tous les deux atteints de la MPI. Nos résultats ont montré que le patient apathique avait des scores moins élevés que le patient non apathique, en ce qui concerne le score composite d'identification et de détection d'odeurs ainsi que le score d'identification d'odeurs. Ainsi, le patient apathique avait des performances olfactives moins bonnes que le patient non apathique. En effet, nos résultats sont en accord avec l'étude de Hong et son équipe en 2015, qui avait mis en évidence que les patients avec une plus grande prévalence d'apathie avaient un score d'identification d'odeurs inférieur aux autres patients avec une moins grande prévalence d'apathie (Hong et al., 2015). Les auteurs ajoutent même que, parmi tous les troubles touchant la sphère émotionnelle, seule l'apathie était associée à de moins bonnes performances olfactives, chez les patients atteints de la MPI. L'étude réalisée par Cramer et son équipe a décrit les mêmes résultats : dans la MPI, le dysfonctionnement de l'olfaction était corrélé à l'apathie (Cramer et al., 2010). Ces résultats peuvent s'expliquer par les substrats neuronaux partagés entre émotion et olfaction (Soudry et al., 2011). En revanche, le seuil de détection d'odeurs était meilleur chez le patient apathique que chez le patient non apathique.

L'objectif secondaire était de vérifier chez le patient apathique atteint de la MPI, s'il existe un lien entre les performances d'identification d'odeur et leur valence émotionnelle. Nos résultats ont montré que le patient apathique identifiait mieux les odeurs neutres que les odeurs agréables ou désagréables. En effet, notre patient apathique n'identifiait aucune odeur classée agréable ou désagréable, en revanche une odeur parmi les deux classées neutres, a pu être identifiée. Ainsi, le patient apathique avait plus de difficultés à identifier les odeurs avec une valence émotionnelle élevée (les odeurs agréables) ou faible (les odeurs désagréables). D'après la littérature, l'amygdale et le cortex

orbitofrontal, qui interviennent dans l'olfaction et dans la gestion des émotions, sont deux zones stimulées lors de l'olfaction d'odeurs plaisantes ou non plaisantes (Royet et al., 2003; Zald & Pardo, 1997). Ceci pourrait expliquer pourquoi les odeurs agréables ou désagréables étaient moins bien reconnues par notre patient apathique que les odeurs neutres, qui n'étaient donc pas associées à une émotion, qu'elle soit positive ou négative. En effet, les odeurs neutres ne faisaient pas appel aux zones amygdaliennes et orbitofrontales, responsables des troubles olfactifs et apathiques. Soudry et son équipe appuient notre propos en montrant dans leur étude que certaines odeurs provoquent des états émotionnels particuliers, et cela de manière reproductible (Soudry et al., 2011). Kadohisa et son équipe ajoutent que les odeurs sont reliées à la mémoire émotionnelle et peuvent donc créer des réponses affectives plaisantes ou non, qui sont propres à chacun (Kadohisa, 2013). Ainsi, l'induction émotionnelle provoquée par l'odeur sentie, modifie la perception de cette odeur (Soudry et al., 2011).

Il faut noter que notre étude comporte certaines limites. Tout d'abord, l'échelle d'apathie ainsi que la mallette olfactive utilisée pour les tests olfactifs n'étaient pas validées dans la littérature, néanmoins, elles avaient l'avantage d'être disponibles en langue française et d'être assez récentes. De plus, les réponses données par les proches des patients à l'échelle d'apathie restent subjectives puisqu'elles dépendent de leur connaissance du patient et de ses habitudes de vie, c'est pourquoi nous avons privilégié les personnes étant le plus susceptibles de bien connaître le patient (le conjoint ou les enfants). Enfin, il était difficile pour le patient apathique de noter la valence émotionnelle de chaque odeur en leur attribuant une note sur 10. En effet, le fait de juger un stimulus comme étant agréable ou désagréable fait justement partie des compétences qui sont atteintes dans l'apathie, puisque le patient apathique a parfois du mal à faire des choix et à donner son avis subjectif sur quelque chose. Cependant, décider de manière aléatoire quelles odeurs pouvaient être jugées comme agréables et quelles odeurs pouvaient, au contraire, être jugées comme désagréables ne nous a pas paru pertinent, étant donné la subjectivité de ces choix.

Ainsi, nous avons choisi d'exploiter au mieux les choix que nous avons faits. En effet, le fait d'avoir peu de patients nous a permis de mieux contrôler les variables comme l'âge, le sexe, le niveau d'études et le niveau cognitif de nos deux patients, qui étaient ainsi correctement appariés. Cela a également permis une analyse qualitative plus approfondie de nos résultats. Par ailleurs, nous avons choisi d'utiliser l'échelle d'apathie de Robert et son équipe qui, même si elle n'est pas validée dans la littérature, présente l'avantage d'être récente puisqu'elle date de 2018, et surtout, prend en compte la nouvelle définition de l'apathie ainsi que les nouveaux critères qui incluent désormais l'apathie sociale. Ensuite, le test olfactif que nous avons choisi d'utiliser, à savoir l'application « Belle Côte » et la mallette olfactive avec les odeurs correspondantes, avait le mérite de prendre en compte plusieurs

scores : le score composite d'identification et de détection d'odeurs, le score d'identification d'odeurs et le seuil de détection d'odeurs, ce qui n'est pas le cas de tous les tests olfactifs. Aussi, les odeurs ont été choisies en accord avec la culture française, ce sont donc des odeurs qui sont rencontrées au quotidien par les patients et très connues en France. A titre d'exemple, l'odeur de la lavande peut constituer une odeur très typique et connue en France et pas dans d'autres pays. Enfin, les réponses données à l'échelle d'apathie sont, de fait, très subjectives, puisqu'il s'agit de l'évaluation des habitudes de vie d'un patient par un proche, et non par le patient lui-même. Néanmoins, cela nous a paru plus pertinent d'adresser nos questions aux proches des patients, car il peut parfois être difficile, d'autant plus lorsque l'on est apathique, d'avoir du recul sur ses propres habitudes de vie, ses attitudes et ses réactions par rapport à certaines situations, et sur sa manière d'être aux autres.

## **CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES**

Nous savons que l'apathie, qui a de lourdes conséquences sur les activités de la vie quotidienne des patients parkinsoniens, et l'olfaction, qui constitue un marqueur sensoriel précoce de la maladie de Parkinson, possèdent des substrats neurologiques communs. C'est pour cette raison que nous nous sommes interrogés sur les effets de l'apathie sur les performances olfactives des patients parkinsoniens. Pour cela, nous avons comparé deux patients parkinsoniens, un patient apathique et un patient non apathique, à qui nous avons administré le même test olfactif de détection et d'identification d'odeurs.

L'objectif principal était de vérifier s'il existait une différence de performances olfactives entre un patient apathique et un patient non apathique, tous les deux atteints de la maladie de Parkinson. Puis, nous nous sommes intéressés au lien entre les performances d'identification d'odeur et la valence émotionnelle des odeurs, chez le patient parkinsonien apathique. Nos résultats montrent que le patient parkinsonien non apathique a de meilleures performances olfactives concernant le score composite d'identification et de détection d'odeurs ainsi que le score d'identification d'odeurs. Concernant le seuil de détection d'odeurs, notre patient apathique présente un seuil de détection moins élevé, et donc meilleur, que celui de notre patient non apathique. Concernant notre patient apathique, nos résultats montrent qu'il n'identifie aucune odeur dont la valence hédonique est positive ou négative. En revanche, une odeur classée comme neutre sur les deux odeurs classées dans cette catégorie, a pu être identifiée par le patient apathique. Les odeurs neutres sont donc mieux identifiées par le patient apathique.

Ces résultats mettent en évidence la nécessité de réaliser des recherches plus approfondies avec un plus grand panel de patients, sur le lien entre olfaction et apathie dans la maladie de Parkinson, et sur le lien entre valence hédonique des odeurs et identification d'odeurs, notamment chez les patients parkinsoniens apathiques. Il serait également intéressant d'étendre ces recherches à la maladie d'Alzheimer, qui est aussi concernée par le déclin précoce des performances olfactives et par l'apathie. Par ailleurs, ces résultats soulignent l'importance, en clinique, de prendre en compte les performances olfactives à la fois dans l'évaluation de l'apathie, mais également dans sa prise en charge, notamment en orthophonie, en proposant des ateliers olfactifs aux patients parkinsoniens apathiques.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- Aarsland, D., Marsh, L., & Schrag, A. (2009). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 24(15), 2175-2186. <https://doi.org/10.1002/mds.22589>
- Albers, M. W., Tabert, M. H., & Devanand, D. P. (2006). Olfactory dysfunction as a predictor of neurodegenerative disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 6(5), 379-386. <https://doi.org/10.1007/s11910-996-0018-7>
- Anderson, A., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, G., Glover, G., Gabrieli, J., & Sobel, N. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature neuroscience*, 6, 196-202. <https://doi.org/10.1038/nn1001>
- Apostolova, L. G., Akopyan, G. G., Partiali, N., Steiner, C. A., Dutton, R. A., Hayashi, K. M., Dinov, I. D., Toga, A. W., Cummings, J. L., & Thompson, P. M. (2007). Structural Correlates of Apathy in Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(2), 91-97. <https://doi.org/10.1159/000103914>
- Association américaine de psychiatrie. (2015). *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5)*.
- Blonder, L. X., & Slevin, J. T. (2011). Emotional Dysfunction in Parkinson's Disease. *Behavioural Neurology*, 24(3), 201-217. <https://doi.org/10.1155/2011/143857>
- Boesveldt, S., Verbaan, D., Knol, D. L., Visser, M., van Rooden, S. M., van Hilten, J. J., & Berendse, H. W. (2008). A comparative study of odor identification and odor discrimination deficits in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(14), 1984-1990. <https://doi.org/10.1002/mds.22155>
- Braak, H., Braak, E., & Bohl, J. (1993). Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *European Neurology*, 33(6), 403-408. <https://doi.org/10.1159/000116984>

- Braak, Heiko, Del Tredici, K., Rüb, U., Vos, R., Steur, E., & Braak, E. (2003). Staging of Brain Pathology Related to Sporadic Parkinson's Disease. *Neurobiology of aging*, *24*, 197-211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
- Bruen, P. D., McGeown, W. J., Shanks, M. F., & Venneri, A. (2008). Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *131*(Pt 9), 2455-2463. <https://doi.org/10.1093/brain/awn151>
- Cerf-Ducastel, B., & Murphy, C. (2001). fMRI Activation in Response to Odorants Orally Delivered in Aqueous Solutions. *Chemical Senses*, *26*(6), 625-637. <https://doi.org/10.1093/chemse/26.6.625>
- Clarke, D. E., van Reekum, R., Simard, M., Streiner, D. L., Freedman, M., & Conn, D. (2007). Apathy in Dementia : An Examination of the Psychometric Properties of the Apathy Evaluation Scale. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *19*(1), 57-64. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.19.1.57>
- Craig, A. D. B. (2005). Forebrain emotional asymmetry : A neuroanatomical basis? *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(12), 566-571. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.10.005>
- Cramer, C. K., Friedman, J. H., & Amick, M. M. (2010). Olfaction and apathy in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *16*(2), 124-126. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.09.004>
- Cummings, J. L. (1993). Frontal-Subcortical Circuits and Human Behavior. *Archives of Neurology*, *50*(8), 873-880. <https://doi.org/10.1001/archneur.1993.00540080076020>
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory : Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, *44*(12), 2308-2314. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.12.2308>

- Czernecki, V., Pillon, B., Houeto, J. L., Pochon, J. B., Levy, R., & Dubois, B. (2002). Motivation, reward, and Parkinson's disease : Influence of dopatherapy. *Neuropsychologia*, *40*(13), 2257-2267. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(02\)00108-2](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(02)00108-2)
- David, R., Mulin, E., Friedman, L., Le Duff, F., Cygankiewicz, E., Deschaux, O., Garcia, R., Yesavage, J. A., Robert, P. H., & Zeitzer, J. M. (2012). Decreased daytime motor activity associated with apathy in Alzheimer disease : An actigraphic study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *20*(9), 806-814. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31823038af>
- Derouesne, C., Poitreneau, J., Hugonot, L., Kalafat, M., Dubois, B., & Laurent, B. (1999). [Mini-Mental State Examination:a useful method for the evaluation of the cognitive status of patients by the clinician. Consensual French version]. *Presse Medicale (Paris, France : 1983)*, *28*(21), 1141-1148.
- Djordjevic, J., Jones-Gotman, M., De Sousa, K., & Chertkow, H. (2008). Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *29*(5), 693-706. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.11.014>
- Doty, R. (2003). Odor perception in neurodegenerative diseases. In *Handbook of olfaction and gustation* (New York, Marcel Dekker, p. 479-502).
- Doty, R. L., Golbe, L. I., McKeown, D. A., Stern, M. B., Lehrach, C. M., & Crawford, D. (1993). Olfactory testing differentiates between progressive supranuclear palsy and idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*, *43*(5), 962-965. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.5.962>
- Doty, R. L., Marcus, A., & Lee, W. W. (1996). Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *The Laryngoscope*, *106*(3 Pt 1), 353-356. <https://doi.org/10.1097/00005537-199603000-00021>

- Doty, R. L., Shaman, P., & Dann, M. (1984). Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test : A standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & Behavior*, 32(3), 489-502. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(84\)90269-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(84)90269-5)
- Doty, Richard L. (2012a). Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nature Reviews. Neurology*, 8(6), 329-339. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.80>
- Doty, Richard L. (2012b). Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiology of Disease*, 46(3), 527-552. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.10.026>
- Dujardin, K., & Defebvre, L. (2012). Apathie et maladie de Parkinson : Aspects cliniques, physiopathologie et évaluation. *Revue Neurologique*, 168(8), 598-604. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2012.05.002>
- Dujardin, Kathy, Sockeel, P., Delliaux, M., Destée, A., & Defebvre, L. (2008). The Lille Apathy Rating Scale : Validation of a caregiver-based version. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(6), 845-849. <https://doi.org/10.1002/mds.21968>
- Dujardin, Kathy, Sockeel, P., Delliaux, M., Destée, A., & Defebvre, L. (2009). Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(16), 2391-2397. <https://doi.org/10.1002/mds.22843>
- Dujardin, Kathy, Sockeel, P., Devos, D., Delliaux, M., Krystkowiak, P., Destée, A., & Defebvre, L. (2007). Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(6), 778-784. <https://doi.org/10.1002/mds.21316>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fornazieri, M., Santos, C., Bezerra, T., Pinna, F., Voegels, R., & Doty, R. (2014). Development of Normative Data for the Brazilian Adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Chemical senses*, 40. <https://doi.org/10.1093/chemse/bju068>

- Fullard, M. E., Morley, J. F., & Duda, J. E. (2017). Olfactory Dysfunction as an Early Biomarker in Parkinson's Disease. *Neuroscience Bulletin*, 33(5), 515-525. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0170-x>
- Galynker, I. I., Roane, D. M., Miner, C. R., Feinberg, T. E., & Watts, P. (1995). Negative Symptoms in Patients With Alzheimer's Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 3(1), 52-59. <https://doi.org/10.1097/00019442-199524310-00007>
- Gerritsen, D. L., Jongenelis, K., Steverink, N., Ooms, M. E., & Ribbe, M. W. (2005). Down and drowsy? Do apathetic nursing home residents experience low quality of life? *Aging & Mental Health*, 9(2), 135-141. <https://doi.org/10.1080/13607860412331336797>
- Gottfried, J. A., Winston, J. S., & Dolan, R. J. (2006). Dissociable Codes of Odor Quality and Odorant Structure in Human Piriform Cortex. *Neuron*, 49(3), 467-479. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.01.007>
- Graves, A. B., Bowen, J. D., Rajaram, L., McCormick, W. C., McCurry, S. M., Schellenberg, G. D., & Larson, E. B. (1999). Impaired olfaction as a marker for cognitive decline : Interaction with apolipoprotein E epsilon4 status. *Neurology*, 53(7), 1480-1487. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.7.1480>
- Haehner, A., Hummel, T., & Reichmann, H. (2011). Olfactory Loss in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease, 2011*. <https://doi.org/10.4061/2011/450939>
- Handley, O. J., Morrison, C. M., Miles, C., & Bayer, A. J. (2006). ApoE gene and familial risk of Alzheimer's disease as predictors of odour identification in older adults. *Neurobiology of Aging*, 27(10), 1425-1430. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.08.001>
- Hawkes, C. H., Del Tredici, K., & Braak, H. (2010). A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 16(2), 79-84. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.08.007>

- Holley, A. (2006). Système olfactif et neurobiologie. *Terrain. Anthropologie & sciences humaines*, 47, 107-122. <https://doi.org/10.4000/terrain.4271>
- Hong, J., Sunwoo, M. K., Ham, J., Lee, J. J., Lee, P., & Sohn, Y. (2015). Apathy and Olfactory Dysfunction in Early Parkinson's Disease. *Journal of movement disorders*, 8, 21-25. <https://doi.org/10.14802/jmd.14029>
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease : A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55(3), 181-184. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>
- Hughes, Andrew J., Daniel, S. E., Ben-Shlomo, Y., & Lees, A. J. (2002). The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain: A Journal of Neurology*, 125(Pt 4), 861-870. <https://doi.org/10.1093/brain/awf080>
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the « Sniffin' Sticks » including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds : An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 264(3), 237-243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). « Sniffin » sticks' : Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39-52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>
- Kadohisa, M. (2013). Effects of odor on emotion, with implications. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00066>
- Kobayakawa, K., Kobayakawa, R., Matsumoto, H., Oka, Y., Imai, T., Ikawa, M., Okabe, M., Ikeda, T., Itohara, S., Kikusui, T., Mori, K., & Sakano, H. (2007). Innate versus learned odour

processing in the mouse olfactory bulb. *Nature*, 450(7169), 503-508.

<https://doi.org/10.1038/nature06281>

König, A., Aalten, P., Verhey, F., Bensadoun, G., Petit, P.-D., Robert, P., & David, R. (2014). A review of current information and communication technologies : Can they be used to assess apathy? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 29(4), 345-358.

<https://doi.org/10.1002/gps.4017>

König, A., Satt, A., Sorin, A., Hoory, R., Toledo-Ronen, O., Derreumaux, A., Manera, V., Verhey, F., Aalten, P., Robert, P. H., & David, R. (2015). Automatic speech analysis for the assessment of patients with predementia and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 1(1), 112-124. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2014.11.012>

Laing, D. G. (David G., & Doty, R. L. (2003). Psychophysical measurement of human olfactory function, including odorant mixture assessment. In *Handbook of Olfaction and Gustation*.

<https://researchdirect.westernsydney.edu.au/islandora/object/uws%3A3351/>

Landes, A. M., Sperry, S. D., & Strauss, M. E. (2005). Prevalence of apathy, dysphoria, and depression in relation to dementia severity in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17(3), 342-349.

<https://doi.org/10.1176/jnp.17.3.342>

Lechowski, L., Benoit, M., Chassagne, P., Vedel, I., Tortrat, D., Teillet, L., & Vellas, B. (2009). Persistent apathy in Alzheimer's disease as an independent factor of rapid functional decline : The REAL longitudinal cohort study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(4), 341-346. <https://doi.org/10.1002/gps.2125>

Leiknes, I., Tysnes, O.-B., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2010). Caregiver distress associated with neuropsychiatric problems in patients with early Parkinson's disease : The Norwegian ParkWest study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 122(6), 418-424.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01332.x>

- Leontjevas, R., Evers-Stephan, A., Smalbrugge, M., Pot, A. M., Thewissen, V., Gerritsen, D. L., & Koopmans, R. T. C. M. (2012). A comparative validation of the abbreviated Apathy Evaluation Scale (AES-10) with the Neuropsychiatric Inventory apathy subscale against diagnostic criteria of apathy. *Journal of the American Medical Directors Association, 13*(3), 308.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2011.06.003>
- Lepousez, G., & Gheusi, G. (2011). Olfaction : Quand le cortex redistribue les cartes. *médecine/sciences, 27*(8-9), 687-689. <https://doi.org/10.1051/medsci/2011278002>
- Lueken, U., Seidl, U., Völker, L., Schweiger, E., Kruse, A., & Schröder, J. (2007). Development of a short version of the Apathy Evaluation Scale specifically adapted for demented nursing home residents. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 15*(5), 376-385. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3180437db3>
- Mackay-Sim, A., Johnston, A. N. B., Owen, C., & Burne, T. H. J. (2006). Olfactory ability in the healthy population : Reassessing presbyosmia. *Chemical Senses, 31*(8), 763-771. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjl019>
- Marshall, G. A., Fairbanks, L. A., Tekin, S., Vinters, H. V., & Cummings, J. L. (2006). Neuropathologic Correlates of Apathy in Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 21*(3), 144-147. <https://doi.org/10.1159/000090674>
- Marshall, G. A., Monserratt, L., Harwood, D., Mandelkern, M., Cummings, J. L., & Sultzer, D. L. (2007). Positron emission tomography metabolic correlates of apathy in Alzheimer disease. *Archives of Neurology, 64*(7), 1015-1020. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.7.1015>
- Martzke, J. S., Kopala, L. C., & Good, K. P. (1997). Olfactory dysfunction in neuropsychiatric disorders : Review and methodological considerations. *Biological Psychiatry, 42*(8), 721-732. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(96\)00442-8](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(96)00442-8)

- Migneco, O., Benoit, M., Koulibaly, P. M., Dygai, I., Bertogliati, C., Desvignes, P., Robert, P. H., Malandain, G., Bussiere, F., & Darcourt, J. (2001). Perfusion brain SPECT and statistical parametric mapping analysis indicate that apathy is a cingulate syndrome : A study in Alzheimer's disease and nondemented patients. *NeuroImage*, *13*(5), 896-902.  
<https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0741>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses : The PRISMA Statement. *Annals of Internal Medicine*, *151*(4), 264-269. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>
- Mombaerts, P., Wang, F., Dulac, C., Chao, S. K., Nemes, A., Mendelsohn, M., Edmondson, J., & Axel, R. (1996). Visualizing an olfactory sensory map. *Cell*, *87*(4), 675-686.  
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81387-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81387-2)
- Morley, J. F., & Duda, J. E. (2010). Olfaction as a biomarker in Parkinson's disease. *Biomarkers in Medicine*, *4*(5), 661-670. <https://doi.org/10.2217/bmm.10.95>
- Morley, J. F., Weintraub, D., Mamikonyan, E., Moberg, P. J., Siderowf, A. D., & Duda, J. E. (2011). Olfactory dysfunction is associated with neuropsychiatric manifestations in Parkinson's disease : Hyposmia and Neuropsychiatric Problems in PD. *Movement Disorders*, *26*(11), 2051-2057. <https://doi.org/10.1002/mds.23792>
- Mundiñano, I.-C., Caballero, M.-C., Ordóñez, C., Hernandez, M., DiCaudo, C., Marcilla, I., Erro, M.-E., Tuñon, M.-T., & Luquin, M.-R. (2011). Increased dopaminergic cells and protein aggregates in the olfactory bulb of patients with neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathologica*, *122*(1), 61-74. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0830-2>
- Murphy, C., Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E. K., Klein, R., & Nondahl, D. M. (2002). Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*, *288*(18), 2307-2312.  
<https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307>

- Naudin, M., Mondon, K., & Atanasova, B. (2013). Maladie d'Alzheimer et olfaction. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, *11*(3), 287-293.  
<https://doi.org/10.1684/pnv.2013.0418>
- Pedersen, K. F., Alves, G., Larsen, J. P., Tysnes, O.-B., Møller, S. G., & Brønneck, K. (2012). Psychometric properties of the Starkstein Apathy Scale in patients with early untreated Parkinson disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *20*(2), 142-148.  
<https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31823038f2>
- Pessiglione, M., Schmidt, L., Draganski, B., Kalisch, R., Lau, H., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2007). How the brain translates money into force : A neuroimaging study of subliminal motivation. *Science (New York, N.Y.)*, *316*(5826), 904-906. <https://doi.org/10.1126/science.1140459>
- Phillips, M. L., Young, A. W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A. J., Bullmore, E. T., Perrett, D. I., Rowland, D., Williams, S. C., Gray, J. A., & David, A. S. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*, *389*(6650), 495-498.  
<https://doi.org/10.1038/39051>
- Picillo, M., Pellicchia, M. T., Erro, R., Amboni, M., Vitale, C., Iavarone, A., Moccia, M., Allocca, R., Orefice, G., & Barone, P. (2014). The use of University of Pennsylvania Smell Identification Test in the diagnosis of Parkinson's disease in Italy. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *35*(3), 379-383. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1522-6>
- Pluck, G., & Brown, R. (2002). Apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *73*(6), 636-642. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.6.636>
- Ponsen, M. M., Stoffers, D., Booij, J., van Eck-Smit, B. L. F., Wolters, E. Ch., & Berendse, H. W. (2004). Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *56*(2), 173-181. <https://doi.org/10.1002/ana.20160>

- Radakovic, R., Harley, C., Abrahams, S., & Starr, J. M. (2015). A systematic review of the validity and reliability of apathy scales in neurodegenerative conditions. *International Psychogeriatrics*, 27(6), 903-923. <https://doi.org/10.1017/S1041610214002221>
- Rahayel, S., Frasnelli, J., & Joubert, S. (2012). The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction : A meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, 231(1), 60-74. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.02.047>
- Reichman, W. E., Coyne, A. C., Amirneni, S., Molino, B., & Egan, S. (1996). Negative symptoms in Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 153(3), 424-426. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.3.424>
- Robert, P. H., Clairet, S., Benoit, M., Koutaich, J., Bertogliati, C., Tible, O., Caci, H., Borg, M., Brocker, P., & Bedoucha, P. (2002). The apathy inventory : Assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(12), 1099-1105. <https://doi.org/10.1002/gps.755>
- Robert, P., Lanctôt, K. L., Agüera-Ortiz, L., Aalten, P., Bremond, F., Defrancesco, M., Hanon, C., David, R., Dubois, B., Dujardin, K., Husain, M., König, A., Levy, R., Mantua, V., Meulien, D., Miller, D., Moebius, H. J., Rasmussen, J., Robert, G., ... Manera, V. (2018). Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. *European Psychiatry*, 17(54), 71-76. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.008>
- Royet, J. P., Hudry, J., Zald, D. H., Godinot, D., Grégoire, M. C., Lavenne, F., Costes, N., & Holley, A. (2001). Functional neuroanatomy of different olfactory judgments. *NeuroImage*, 13(3), 506-519. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0704>
- Royet, J. P., Koenig, O., Gregoire, M. C., Cinotti, L., Lavenne, F., Le Bars, D., Costes, N., Vigouroux, M., Farget, V., Sicard, G., Holley, A., Mauguière, F., Comar, D., & Froment, J.

- C. (1999). Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odors. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *11*(1), 94-109. <https://doi.org/10.1162/089892999563166>
- Royet, Jean-P, Plailly, J., Delon-Martin, C., Kareken, D. A., & Segebarth, C. (2003). FMRI of emotional responses to odors: *NeuroImage*, *20*(2), 713-728. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00388-4](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00388-4)
- Royet, Jean-Pierre, & Plailly, J. (2004). Lateralization of Olfactory Processes. *Chemical Senses*, *29*(8), 731-745. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh067>
- Rushworth, M. F. S., Walton, M. E., Kennerley, S. W., & Bannerman, D. M. (2004). Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(9), 410-417. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.07.009>
- Samus, Q. M., Rosenblatt, A., Steele, C., Baker, A., Harper, M., Brandt, J., Mayer, L., Rabins, P. V., & Lyketsos, C. G. (2005). The association of neuropsychiatric symptoms and environment with quality of life in assisted living residents with dementia. *The Gerontologist*, *45 Spec No 1*(1), 19-26. [https://doi.org/10.1093/geront/45.suppl\\_1.19](https://doi.org/10.1093/geront/45.suppl_1.19)
- Santangelo, G., Vitale, C., Trojano, L., Picillo, M., Moccia, M., Pisano, G., Pezzella, D., Cuoco, S., Erro, R., Longo, K., Pellecchia, M. T., Amboni, M., De Rosa, A., De Michele, G., & Barone, P. (2015). Relationship between apathy and cognitive dysfunctions in *de novo* untreated Parkinson's disease : A prospective longitudinal study. *European Journal of Neurology*, *22*(2), 253-260. <https://doi.org/10.1111/ene.12467>
- Sarazin, M., Michon, A., Pillon, B., Samson, Y., Canuto, A., Gold, G., Bouras, C., Dubois, B., & Giannakopoulos, P. (2003). Metabolic correlates of behavioral and affective disturbances in frontal lobe pathologies. *Journal of neurology*, *250*, 827-833. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-1087-z>

- Silveira-Moriyama, L., Mathias, C., Mason, L., Best, C., Quinn, N. P., & Lees, A. J. (2009). Hyposmia in pure autonomic failure. *Neurology*, *72*(19), 1677-1681.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a55fd2>
- Silveira-Moriyama, Laura, Hughes, G., Church, A., Ayling, H., Williams, D. R., Petrie, A., Holton, J., Revesz, T., Kingsbury, A., Morris, H. R., Burn, D. J., & Lees, A. J. (2010). Hyposmia in progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *25*(5), 570-577. <https://doi.org/10.1002/mds.22688>
- Small, D. M., Jones-Gotman, M., Zatorre, R. J., Petrides, M., & Evans, A. C. (1997). Flavor processing : More than the sum of its parts. *Neuroreport*, *8*(18), 3913-3917.  
<https://doi.org/10.1097/00001756-199712220-00014>
- Sobel, N., Prabhakaran, V., Desmond, J. E., Glover, G. H., Goode, R. L., Sullivan, E. V., & Gabrieli, J. D. (1998). Sniffing and smelling : Separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature*, *392*(6673), 282-286. <https://doi.org/10.1038/32654>
- Sobel, N., Thomason, M. E., Stappen, I., Tanner, C. M., Tetrud, J. W., Bower, J. M., Sullivan, E. V., & Gabrieli, J. D. (2001). An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(7), 4154-4159. <https://doi.org/10.1073/pnas.071061598>
- Sockeel, P., Dujardin, K., Devos, D., Denève, C., Destée, A., & Defebvre, L. (2006). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy : Validation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *77*(5), 579-584. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.075929>
- Soudry, Y., Lemogne, C., Malinvaud, D., Laccourreye, O., Consoli, S.-M., & Bonfils, P. (2011). Les bases communes du système olfactif et des émotions. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*, *128*(1), 20-26.  
<https://doi.org/10.1016/j.aforl.2010.11.004>

- Starkstein, S. E., Jorge, R., Mizrahi, R., & Robinson, R. G. (2006). A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(1), 8-11. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.069575>
- Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T. J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 4(2), 134-139. <https://doi.org/10.1176/jnp.4.2.134>
- Starkstein, S. E., Petracca, G., Chemerinski, E., & Kremer, J. (2001). Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 158(6), 872-877. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.6.872>
- Stripling, J. S., Patneau, D. K., & Gramlich, C. A. (1991). Characterization and anatomical distribution of selective long-term potentiation in the olfactory forebrain. *Brain Research*, 542(1), 107-122. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)91004-K](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)91004-K)
- Talamo, B. R., Rudel, R., Kosik, K. S., Lee, V. M., Neff, S., Adelman, L., & Kauer, J. S. (1989). Pathological changes in olfactory neurons in patients with Alzheimer's disease. *Nature*, 337(6209), 736-739. <https://doi.org/10.1038/337736a0>
- Thomann, P. A., Dos Santos, V., Toro, P., Schönknecht, P., Essig, M., & Schröder, J. (2009). Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease—A MRI study. *Neurobiology of Aging*, 30(5), 838-841. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.001>
- Tolosa, E., Gaig, C., Santamaria, J., & Compta, Y. (2009). Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology*, 72(Issue 7, Supplement 2), S12-S20. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318198db11>
- Tsuboi, Y., Wszolek, Z. K., Graff-Radford, N. R., Cookson, N., & Dickson, D. W. (2003). Tau pathology in the olfactory bulb correlates with Braak stage, Lewy body pathology and

apolipoprotein epsilon4. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 29(5), 503-510.

<https://doi.org/10.1046/j.1365-2990.2003.00453.x>

Turró-Garriga, O., López-Pousa, S., Vilalta-Franch, J., Turón-Estrada, A., Pericot-Nierga, I., Lozano-Gallego, M., Hernández-Ferrándiz, M., Soler-Cors, O., Planas-Pujol, X., Monserrat-Vila, S., & Garre-Olmo, J. (2009). [A longitudinal study of apathy in patients with Alzheimer's disease]. *Revista De Neurologia*, 48(1), 7-13.

van Reekum, R., Stuss, D. T., & Ostrander, L. (2005). Apathy : Why Care? *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17(1), 7-19. <https://doi.org/10.1176/jnp.17.1.7>

Wang, J., Eslinger, P. J., Doty, R. L., Zimmerman, E. K., Grunfeld, R., Sun, X., Meadowcroft, M. D., Connor, J. R., Price, J. L., Smith, M. B., & Yang, Q. X. (2010). Olfactory deficit detected by fMRI in early Alzheimer's disease. *Brain Research*, 1357, 184-194.

<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.08.018>

Yeager, C. A., & Hyer, L. (2008). Apathy in dementia : Relations with depression, functional competence, and quality of life. *Psychological Reports*, 102(3), 718-722.

<https://doi.org/10.2466/pr0.102.3.718-722>

Zahodne, L. B., Young, S., Kirsch-Darrow, L., Nisenzon, A., Fernandez, H. H., Okun, M. S., & Bowers, D. (2009). Examination of the Lille Apathy Rating Scale in Parkinson Disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 24(5), 677-683.

<https://doi.org/10.1002/mds.22441>

Zald, D. H., & Pardo, J. V. (1997). Emotion, olfaction, and the human amygdala : Amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(8), 4119-4124. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.8.4119>

Zald, D. H., & Pardo, J. V. (2000). Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International*

*Organization of Psychophysiology*, 36(2), 165-181. [https://doi.org/10.1016/s0167-8760\(99\)00110-5](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(99)00110-5)

Zatorre, R. J., Jones-Gotman, M., Evans, A. C., & Meyer, E. (1992). Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature*, 360(6402), 339-340.  
<https://doi.org/10.1038/360339a0>

Zatorre, Robert J. (2002). Processing of Olfactory Affective Information : Contribution of Functional Imaging Studies. *OLFACTION, TASTE, AND COGNITION*, 324.

## ANNEXES

**Tableau 1: Critères diagnostiques de l'apathie (Robert et al, 2018)**

| CRITÈRE A   | Oui | Non |
|---|-----|-----|
| Il existe une réduction quantifiable de l'activité dirigée vers un but par rapport à l'état précédent de fonctionnement du patient dans les domaines soit des comportements / cognition, des émotions ou des interactions sociales. Ces changements peuvent être rapportés par le patient lui-même ou l'observation extérieure. |     |     |
| CRITÈRE B   |     |     |
| B1. COMPORTEMENT & COGNITION  | Oui | Non |
| Perte ou diminution des comportements dirigés vers un but et de l'activité cognitive mis en évidence par la présence d'un des aspects suivants :  |     |     |
| <b>Niveau d'activité général :</b> Le patient présente une réduction du niveau d'activité à la maison soit au domicile ou au travail, fournit moins d'efforts pour initier ou accomplir des tâches de manière spontanée, ou a besoin d'être incité pour les réaliser.   |     |     |
| <b>Persistance des activités :</b> Il/Elle persiste moins dans le maintien d'une activité ou d'une conversation, dans la recherche de solutions à un problèmes ou dans l'élaboration de voies alternatives pour les résoudre lorsqu'elles ils deviennent difficiles.  |     |     |
| <b>Prendre des décisions :</b> Il/Elle a moins d'intérêt et prend plus de temps pour prendre des décisions quand différentes alternatives existent. (par ex pour choisir des programmes tv, préparer des repas, choisir un menu, etc).  |     |     |
| <b>Intérêt pour des enjeux externes :</b> Il/Elle a moins d'intérêt, réagit moins aux nouvelles qu'elles soient bonnes ou mauvaises ou à moins d'intérêt pour faire de nouvelles activités.   |     |     |
| <b>Bien-être personnel :</b> Il/Elle s'intéresse moins à sa santé et son bien-être ou à son image (apparence générale, toilette, habits, etc).  |     |     |
| B2. EMOTION   | Oui | Non |
| Perte ou diminution des émotions mises en évidence par au moins un des aspects suivants :   |     |     |
| <b>Émotions spontanées :</b> Il/Elle montre moins d'émotions spontanées (autogénérée) pour ses propres affaires, ou semble moins intéressé par des événements qui devraient l'affecter ou affecter ses proches.   |     |     |

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

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

| <b>CRITÈRE C</b>  | Oui | Non |
|---|-----|-----|
| Les critères A et B causent une altération cliniquement significative des occupations personnelles et sociales, ou d'autres aspects importants du fonctionnement. |     |     |

| <b>CRITÈRE D</b>   | Oui | Non |
|--|-----|-----|
| Les symptômes A et B ne sont pas exclusivement causés par un handicap physique (cécité ou surdité), un handicap moteur, une diminution du niveau de conscience, des effets directs d'une substance (drogues illicites ou traitement), ou de changements majeurs de l'environnement du patient. |     |     |

| <b>DIAGNOSTIC DE L'APATHIE</b>                       | Oui | Non |
|--|-----|-----|
| Positif si les critères A, B, C and D sont présents. |     |     |

Manon Girard

### **Lien entre apathie et olfaction dans la maladie de Parkinson**

La modification des performances olfactives constitue aujourd'hui un des symptômes sensoriels précurseurs de la maladie de Parkinson. On sait aussi que l'olfaction et l'apathie possèdent des substrats neuronaux communs. Ainsi, nous nous sommes questionnés sur les effets de l'apathie sur l'olfaction chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Notre principal objectif était de comparer les performances olfactives entre un patient apathique et un patient non apathique, atteints de la maladie de Parkinson, grâce à un test de détection et d'identification d'odeurs. Ces deux patients étaient de sexe masculin et respectivement âgés de 86 et 79 ans. L'objectif secondaire était d'étudier, chez le patient apathique, les effets de la valence hédonique des odeurs sur leur identification.

Nos résultats montrent que le patient non apathique présente de meilleurs scores olfactifs que le patient apathique (score composite d'identification et de détection d'odeurs à 8/24 contre 4/24 et score d'identification d'odeurs à 3/6 contre 1/6). Néanmoins, le patient apathique possède un seuil de détection moins élevé et donc meilleur que le patient non apathique (1 contre 1,5). De plus, les odeurs agréables (note de valence hédonique comprise entre 6/10 et 10/10), et les odeurs désagréables (note de valence hédonique comprise entre 0/10 et 4/10) ne sont pas identifiées par le patient apathique. Néanmoins, une odeur neutre (note de valence hédonique égale à 5/10) sur les deux au total, a pu être identifiée par le patient apathique. Ces résultats soulignent le lien entre olfaction et apathie dans la maladie de Parkinson, et nous incitent à prendre en compte les performances olfactives à la fois dans l'évaluation et dans la prise en charge de l'apathie.

Mots-clés : maladie de Parkinson, personne âgée, olfaction, apathie, hédonicité

### **Link between apathy and olfaction in Parkinson's disease**

The modification of olfactory performance is nowadays one of the precursor sensory symptoms of Parkinson's disease. It is also known that olfaction and apathy have common neural substrates. Thus, we wondered about the effects of apathy on olfaction in patients with Parkinson's disease.

Our main objective was to compare the olfactory performance of an apathetic and a non-apathetic patient with Parkinson's disease using an odor detection and identification test. Both patients were male and aged 86 and 79 years, respectively. The secondary objective was to study, in the apathetic patient, the effects of the hedonic valence of odors on their identification.

Our results show that the non-apathetic patient has better olfactory scores than the apathetic patient (composite score of odor identification and detection at 8/24 versus 4/24 and odor identification score at 3/6 versus 1/6). Nevertheless, the apathetic patient has a lower and therefore better detection threshold than the non-apathetic patient (1 vs. 1.5). Moreover, pleasant odors (hedonic valence score between 6/10 and 10/10), and unpleasant odors (hedonic valence score between 0/10 and 4/10) are not identified by the apathetic patient. However, one neutral odor (hedonic valence score equal to 5/10) out of the two in total, could be identified by the apathetic patient. These results underline the link between olfaction and apathy in Parkinson's disease, and encourage us to take into account olfactory performance in both the assessment and the management of apathy.

Keywords : Parkinson's disease, old person, olfaction, apathy, hedonicity