

# Troubles olfactifs dans la dépression et dans d'autres pathologies



**Boriana ATANASOVA (MCF, HDR)**  
**Pr. Wissam El-Hage**

Université François-Rabelais de Tours

Equipe 4 Troubles Affectifs - INSERM U930 « Imagerie & Cerveau »



# Equipe 4 « Troubles affectifs »

## **Enseignants - chercheurs**

- 3: neurosciences (Pr. Belzung, Dr. Leman, Dr. Minier)
- 1: philosophie (Dr. Lemoine)
- 1: analyse sensorielle/psychophysique (Dr. Atanasova)

## **Cliniciens :**

- 4: psychiatrie (Pr. El-Hage, Pr. Gaillard, Pr. Camus, Dr. Desmidt)
- 1: psychiatrie/addictologie (Dr. Ballon)
- 2: neurologie (Pr. Hommet, Dr. Mondon)

# Equipe 4 « Troubles affectifs »

## ➤ L'hypothèse générale :

Chez les patients atteints de troubles affectifs, l'absence de réponse (ou une réponse partielle) aux thérapies avec des antidépresseurs peut être liée à des marqueurs spécifiques.

- Caractériser les marqueurs cognitifs et sensoriels (dépression majeure, états de stress post-traumatiques).
- Etudier les mécanismes fondamentaux associés à ces marqueurs (modélisation animale).



# Pourquoi étudier les troubles olfactifs dans la dépression ?



Une relation  
réciproque

Intrication de réseaux  
neuronaux : bulbe olfactif,  
système limbique, cortex  
orbito frontal

(Drevets et al, 2007)

Liens avec les  
émotions et la  
mémoire

(Herz, 2004)

# Pourquoi étudier les troubles olfactifs dans la dépression ?

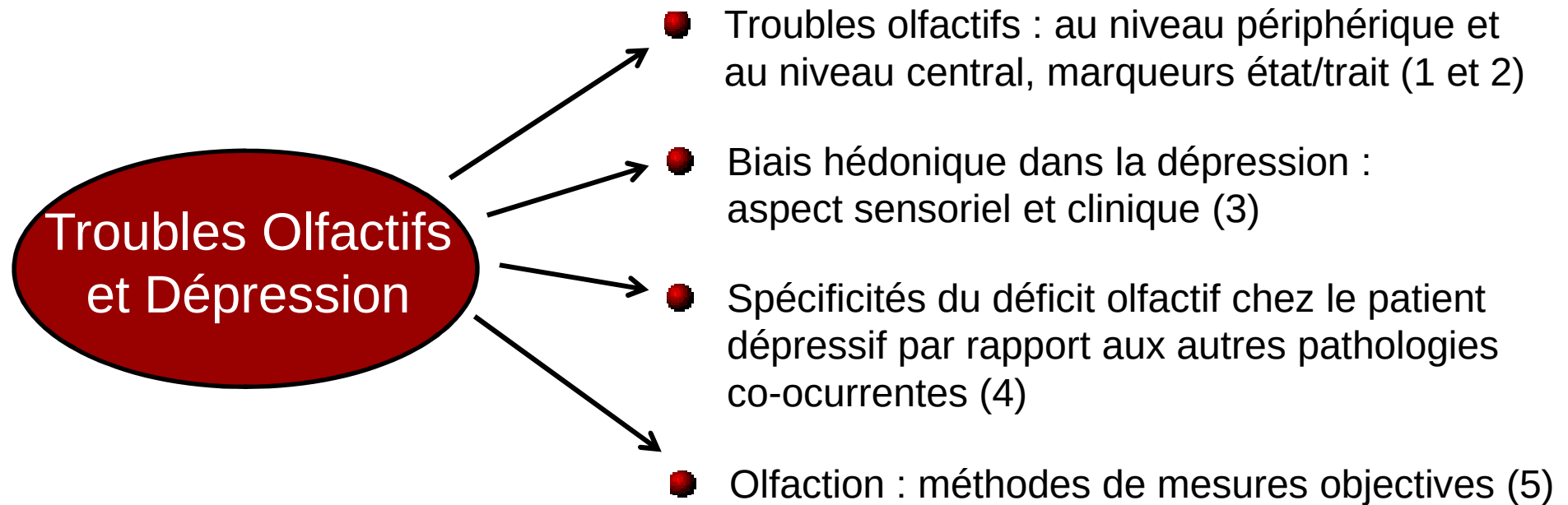
| Aires cérébrales            | Olfaction | Dépression | Maladie d'Alzheimer |         |         | Alcoolodépendance |
|-----------------------------|-----------|------------|---------------------|---------|---------|-------------------|
|                             |           |            | Stade 1             | Stade 2 | Stade 3 |                   |
| Bulbe olfactif              | +         | +          | +                   | +       | +       | +                 |
| Amygdale                    | +         | +          |                     | +       | +       | +                 |
| Hippocampe                  | +         | +          | +                   | +       | +       | +                 |
| Striatum                    |           | +          |                     |         |         |                   |
| Gyrus temporal supérieur    |           |            |                     | +       | +       |                   |
| Cortex pariétal             |           | +          |                     |         | +       |                   |
| Cortex piriforme            | +         |            | +                   | +       | +       |                   |
| Cortex entorhinal           | +         | +          | +                   | +       | +       |                   |
| Cortex cingulaire antérieur | +         | +          |                     | +       | +       | +                 |
| Insula                      | +         | +          |                     |         | +       | +                 |
| Cortex orbitofrontal        | +         | +          |                     | +       | +       | +                 |

(Adapté, Atanasova *et al.*, 2008, 2011)

# Problématiques de recherche

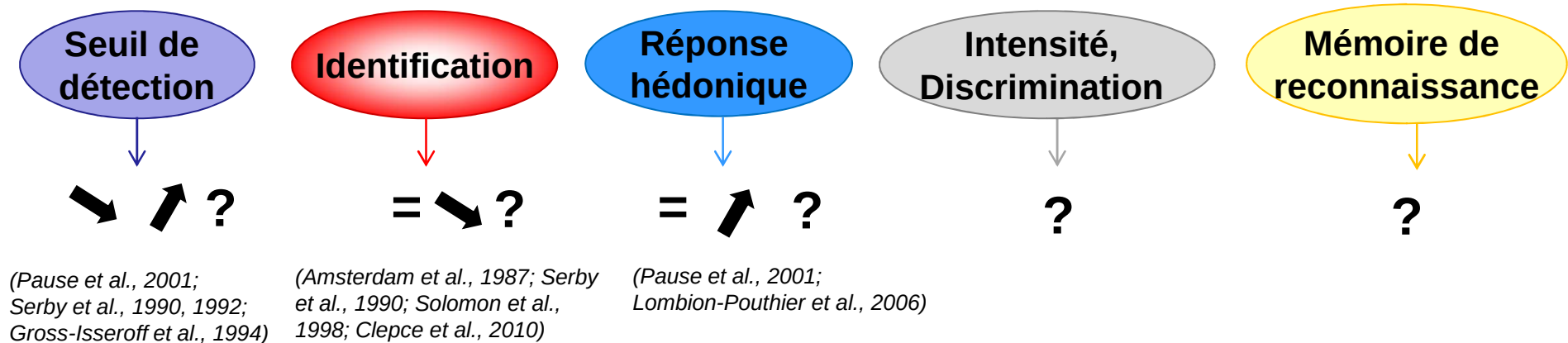
(depuis 2006)

## Thématique générale



# Activités de recherche : contexte

## Dépression et olfaction



✓ **Divergence des résultats**

✓ **Certains paramètres olfactifs ne sont pas étudiés**

✓ **Tests non spécifiques à la dépression**



**Mise en place et développement de nouvelles méthodes**

# Activités de recherche

Atanasova *et al.*, 2010  
Naudin *et al.*, 2012

## Problématique 1 :

**Les patients dépressifs présentent-ils des troubles de l'olfaction ?**

Dépression ↔ Anhédonie

*(Wright and Beck, 1983, DSM-IV)*

Odeurs ↔ Emotions

*(Alaoui-Ismaïli et al., 1997)*

### Hypothèse :

présence d'une « anhédonie olfactive »  
et/ou d'une « alliesthésie négative olfactive »  
chez les patients dépressifs



Comment ?

Tests sensoriels

Odeurs :  
valence hédonique  
différente



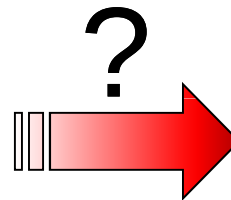
# Activités de recherche

Naudin *et al.*, 2012

## Problématique 2 :

**L'atteinte olfactive est-elle un marqueur d'état dépressif ou un marqueur de trait de la maladie ?**

Traitement  
antidépresseur  
(rémission)



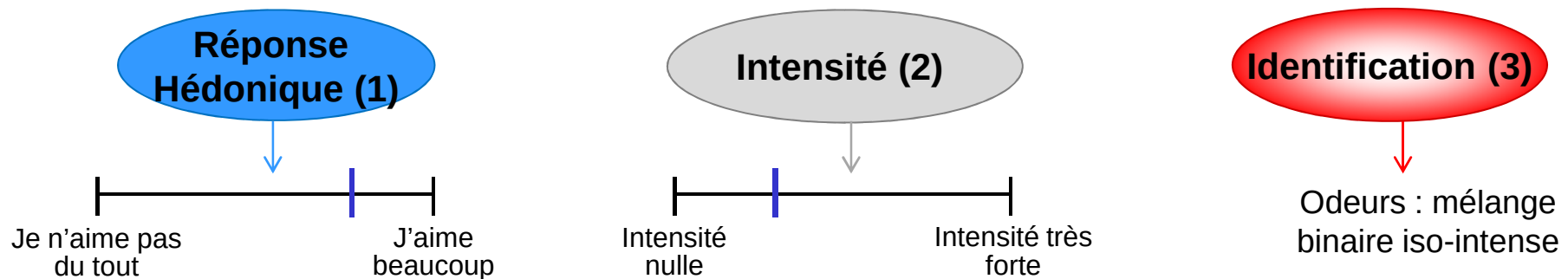
Performances  
olfactives

- ✓ Modifications olfactives liées à l'épisode dépressif (marqueur d'état dépressif)
- ✓ Modifications olfactives liées à la maladie elle-même (marqueur de trait de la maladie)

# Activités de recherche

Naudin *et al.*, 2012

## Procédure



### Huit composés aromatiques (tests 1)

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                    |                                                                                    |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|   |   |  |  | ⇒ Agréables |
| 2-Phényl-ethanol                                                                    | Vanilline                                                                           | Benzaldéhyde                                                                       | Cinnamaldéhyde                                                                     |             |
|  |  | ⇒ Neutres                                                                          |                                                                                    |             |
| Eugénol                                                                             | 1-Octèn-3-ol                                                                        |                                                                                    |                                                                                    |             |
|  |  | ⇒ Désagréables                                                                     |                                                                                    |             |
| Acide isovalérique                                                                  | Acide butyrique                                                                     |                                                                                    |                                                                                    |             |

### Deux composés aromatiques

(tests 2 et 3)

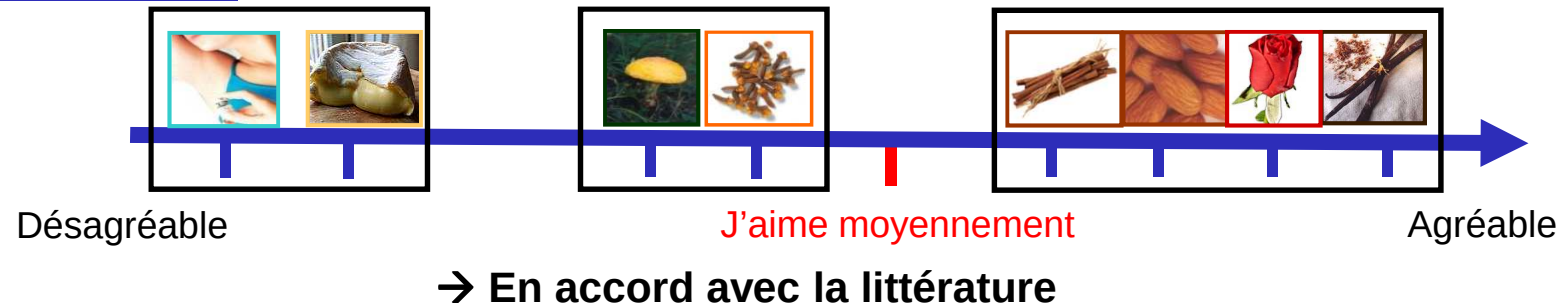


# Activités de recherche

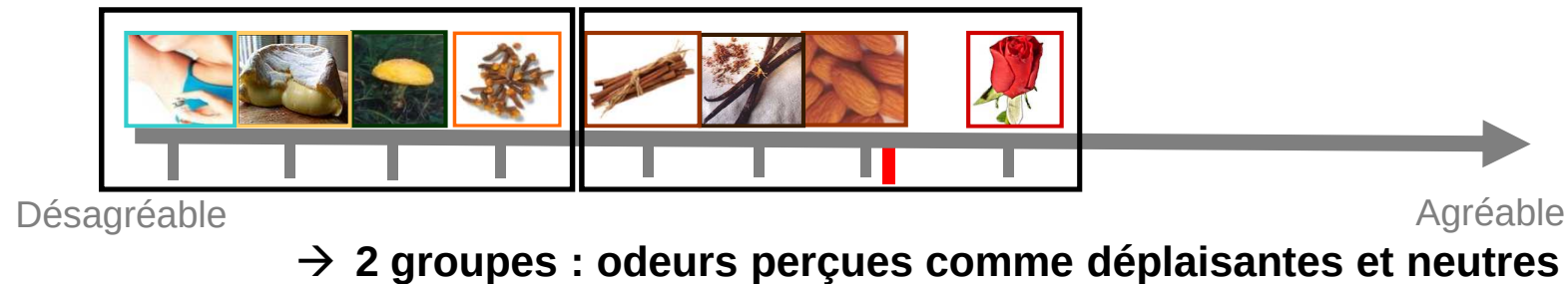
## Résultats : réponse hédonique

Atanasova, 2012  
Naudin *et al.*, 2012

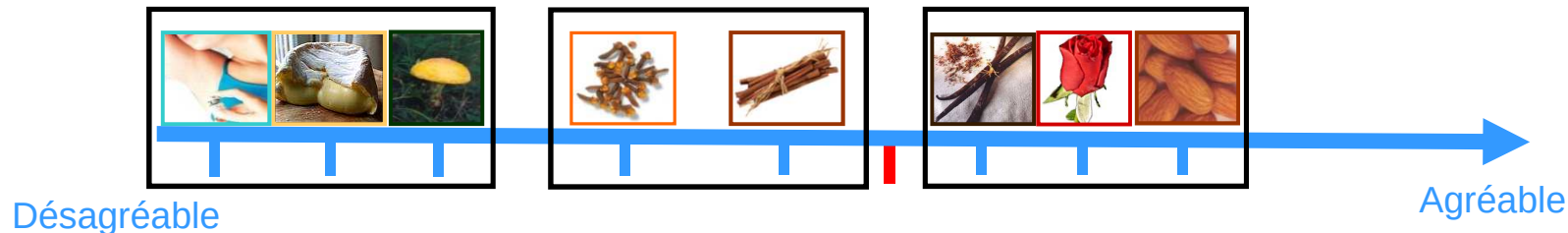
Témoins n=54



Dépressifs n=18



Dépressifs rémission n=18

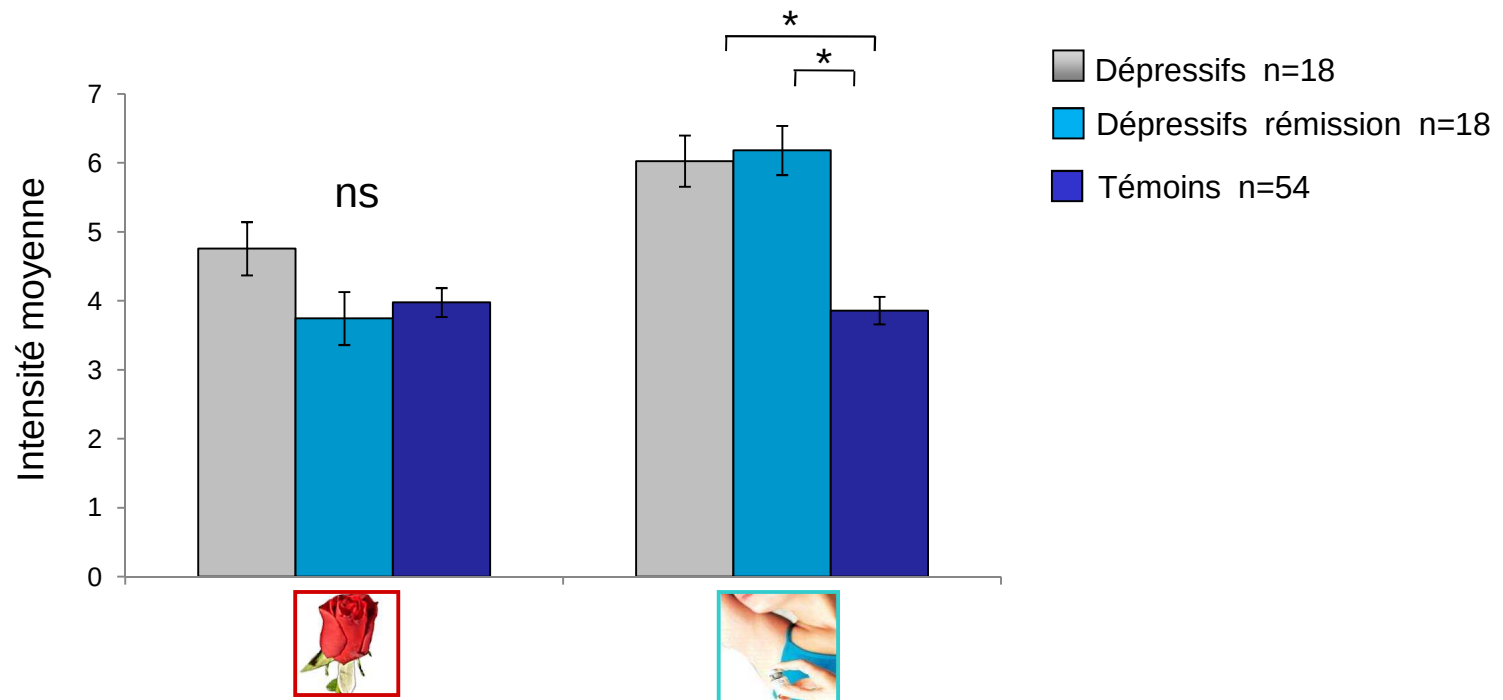


→ La perception hédonique des patients a tendance à se normaliser

# Activités de recherche

## Résultats : intensité perçue

Naudin *et al.*, 2012



**L'odeur désagréable est perçue comme significativement plus intense par les patients avant et après traitement**



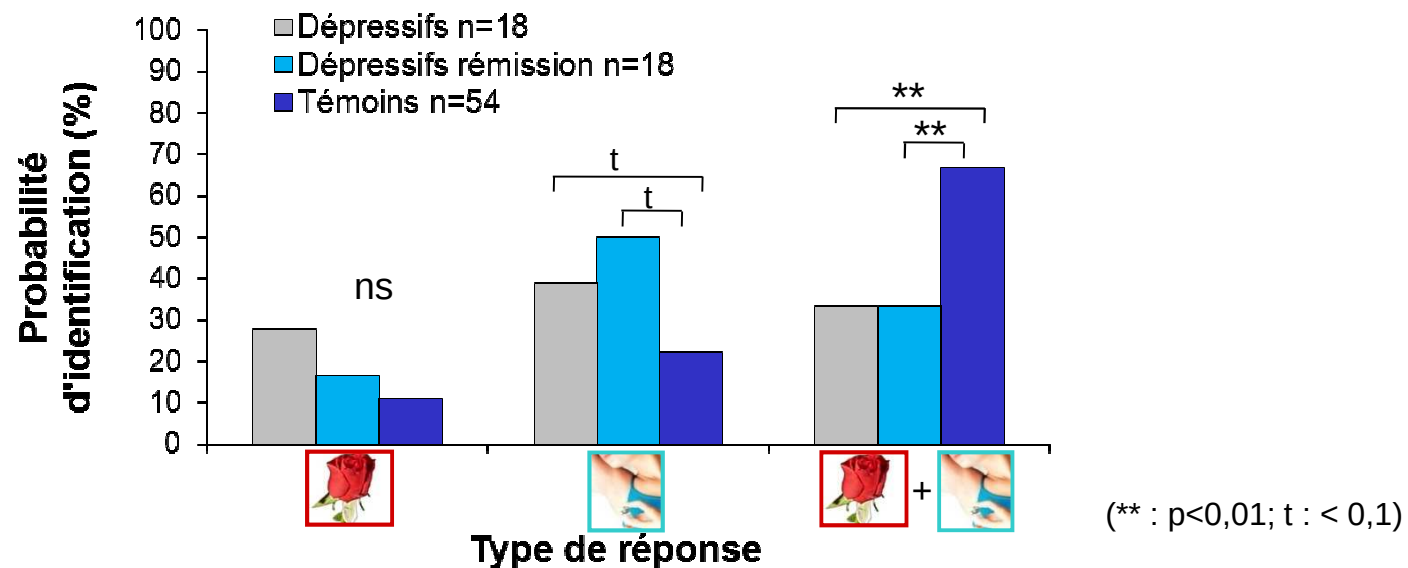
**Marqueur de trait de la maladie ?**

(\* :  $p < 0,05$ )

# Activités de recherche

## Résultats : identification, mélange binaire iso-intense

Naudin *et al.*, 2012



Existence d'une « alliesthésie olfactive négative »

**Marqueur de trait de la maladie ?**

La perte d'appétit fréquemment décrite pendant l'épisode dépressif pourrait s'expliquer en partie par cette modification dans la perception olfactive

# Activités de recherche

## Bilan :

### Hypothèse validée

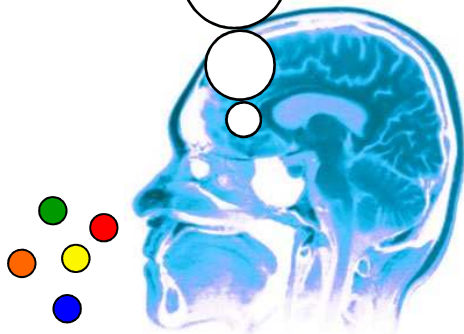
Anhédonie  
olfactive

Réponse  
hédonique  
(Etat : odeur émotionnelle)

Alliesthésie  
olfactive  
négative

Mélange binaire  
(Trait)

Intensité  
(Trait)



Mettre en évidence et caractériser les troubles olfactifs dans la dépression majeure unipolaire



**Biais de la perception olfactive dans la dépression : origine ?**



**Dysfonctionnements au niveau cognitif et cérébral**

→ Présence constante de schémas cognitifs négatifs  
(Beck, 1976)

→ Cortex préfrontal, structures limbiques  
(Drevets, 1998; Zald and Pardo, 2000)

# Activités de recherche



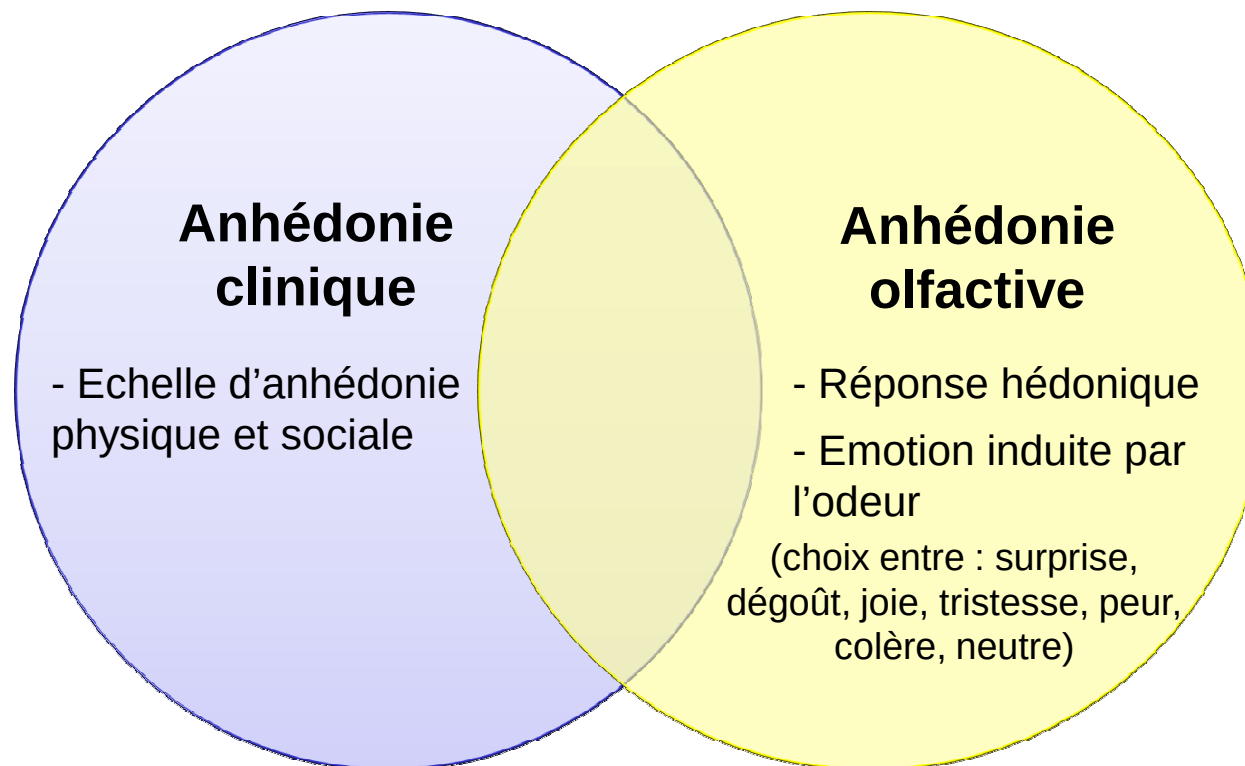
Thèse en sciences, M. Naudin

(Naudin *et al.*, 2014)

## Problématique 3 :

### **Biais hédonique dans la dépression : aspect sensoriel et clinique**

#### **Relation :**

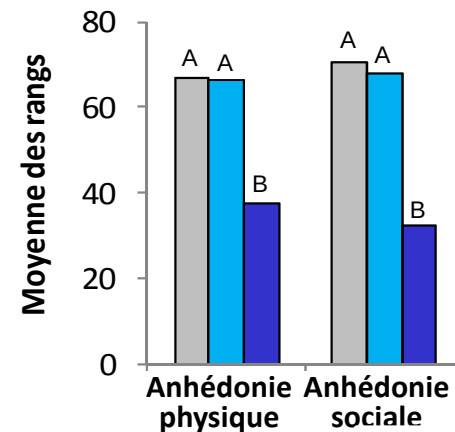


# Activités de recherche

## Résultats :

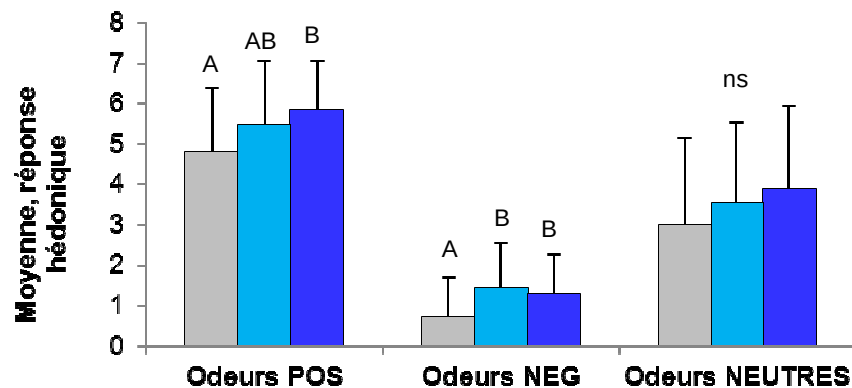
(Naudin *et al.*, 2014)

### Anhédonie clinique

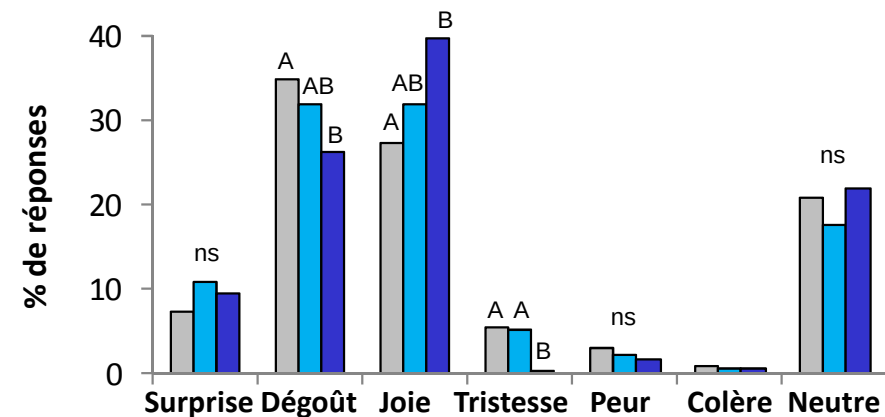


→ Patients plus anhédoniques que les témoins

### Olfaction : réponse hédonique



### Olfaction : émotion

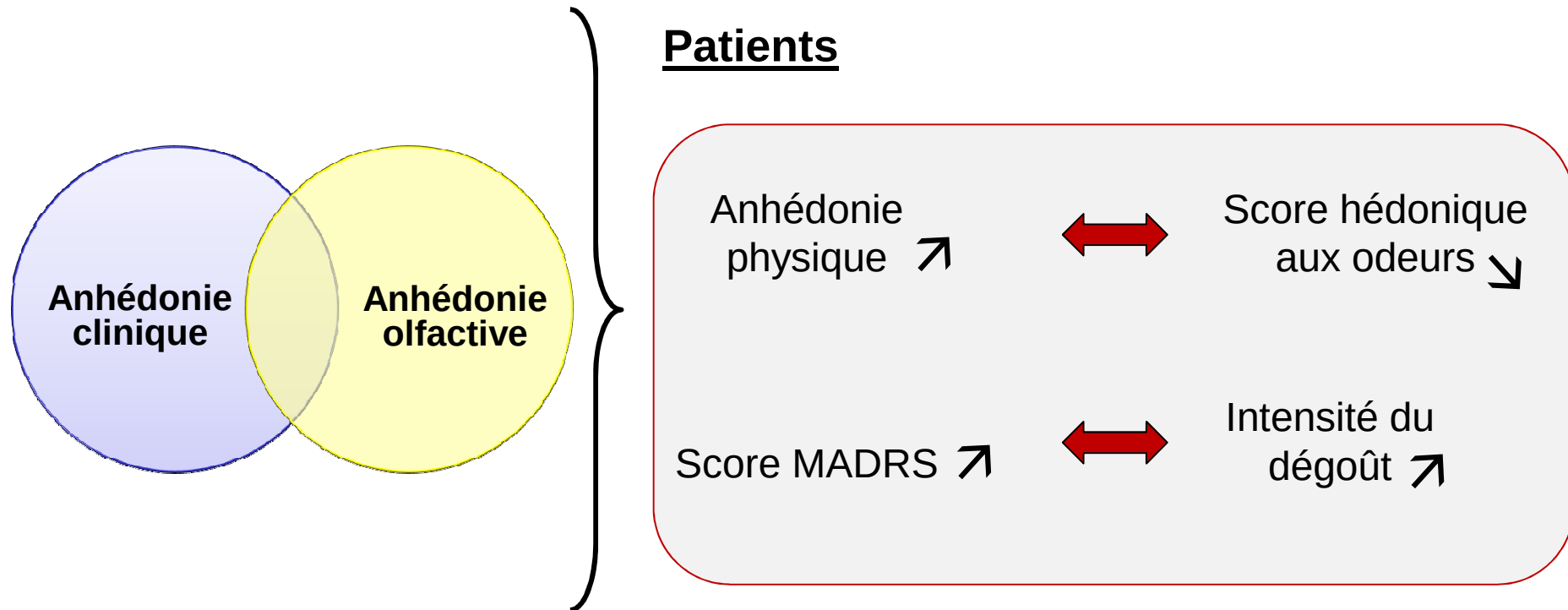




# Activités de recherche

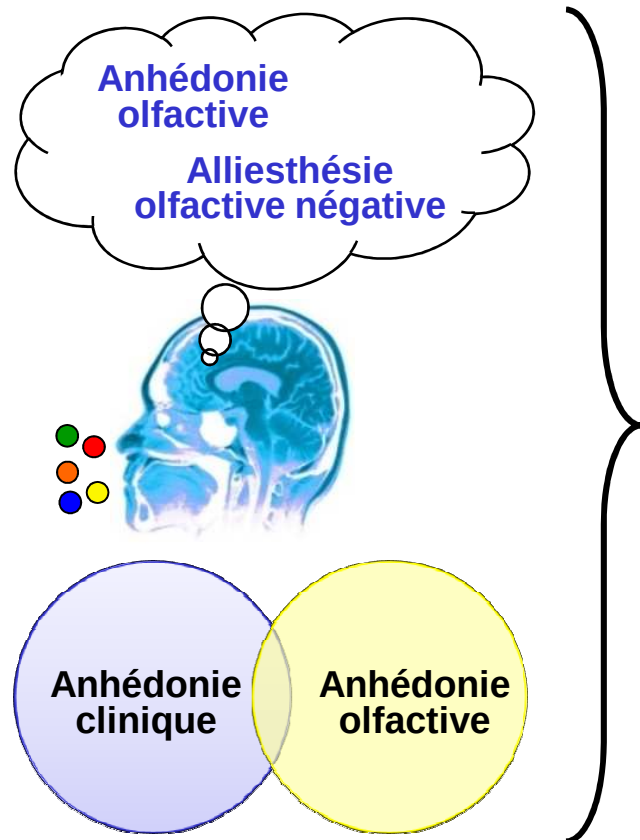
## Résultats : relation

(Naudin *et al.*, 2014)



( $\alpha=5\%$ )

# Activités de recherche



## Bilan

- Mieux comprendre le biais hédonique olfactif observé chez le patient déprimé.
- Certains troubles olfactifs persistent malgré le traitement



Marqueur de trait de la maladie qui pourrait prédire l'entrée des patients dans la chronicité et la récurrence d'épisodes dépressifs



# Activités de recherche

## Problématique 4 :

**Quelles sont les spécificités du déficit olfactif chez le patient dépressif par rapport aux autres pathologies où la dépression est une comorbidité ?**

### Etude 1 :

Déficiences olfactives dans la dépression et l'alcoolodépendance : étude comparative

### Etude 2 :

Mémoire de reconnaissance olfactive à long terme dans la dépression et dans la maladie d'Alzheimer : étude comparative

# Activités de recherche

Thèse en sciences, M. Naudin

(Naudin *et al.*, 2014)

- ✓ Dépression
  - ✓ Maladie d'Alzheimer
- Intrication des symptômes  
- La dépression : symptôme précoce et/ou prodrome de la maladie d'Alzheimer (MA) ?

(Vilalta-Franch *et al.*, 2012)

Olfaction

Mémoire ↔ Emotions

- Résiste au temps
- Génère plus de souvenirs autobiographiques et émotionnels

(Engen, 1982; Herz, 2004)

## Objectif :

**Etude de la mémoire de reconnaissance olfactive à long terme avec apprentissage incident (MLT)**

→ Mise en évidence de marqueurs olfactifs spécifiques à chacune de ces pathologies

- Paramètre olfactif non étudié dans le domaine clinique

# Activités de recherche

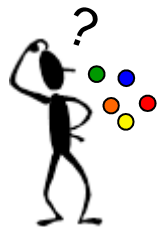
## Résultats

(Naudin *et al.*, 2014)

- ✓ Mise au point et validation du test MLT
- ✓ Utilisation d'odeurs familières et non familières :



Odeurs familières = odeurs anciennes → vécu du sujet



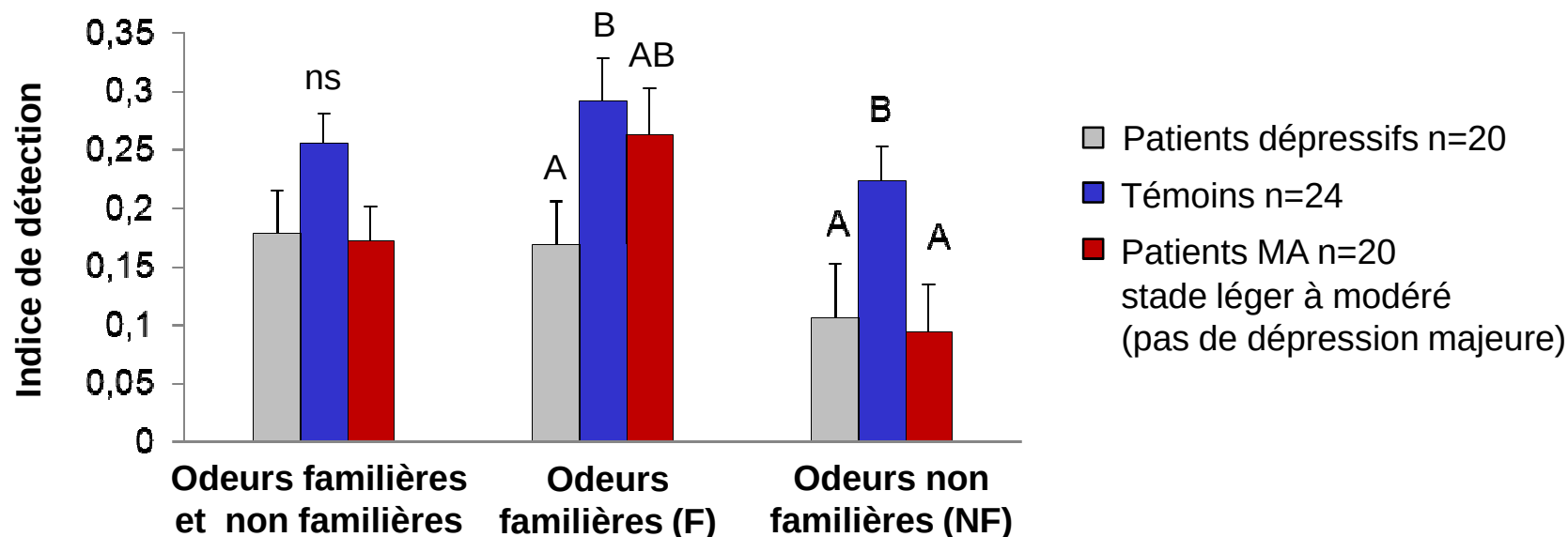
Odeurs non familières = odeurs nouvelles → performance au test

- ✓ Sélection des odeurs à l'aide d'une large population saine  
(n=93, sujets âgés de 18 à 94 ans)

# Activités de recherche

## Résultats et discussion : test MLT

(Naudin et al., 2014)



MA

→ Difficultés pour restituer les souvenirs olfactifs récents mais pas anciens (troubles mnésiques pour les stimuli récemment appris)

(McKhann et al., 2011)

Dépression

→ Odeurs F et NF : difficultés attentionnelles

→ Odeurs F : difficulté de reconstruction des souvenirs autobiographiques

(DSM-IV; Lemogne et al., 2006)

Les valeurs avec la même lettre sont significativement non différentes ( $\alpha=0,05$ )

# Activités de recherche

## Projets



✓ **Confirmation des résultats sur une plus large population clinique**



Test complémentaire pour clarifier le diagnostic  
(distinguer une MA d'une dépression)



# Activités de recherche

## Problématique 5 :

Post-Doc, N. Hernandez  
(Hernandez *et al.*, en révision)

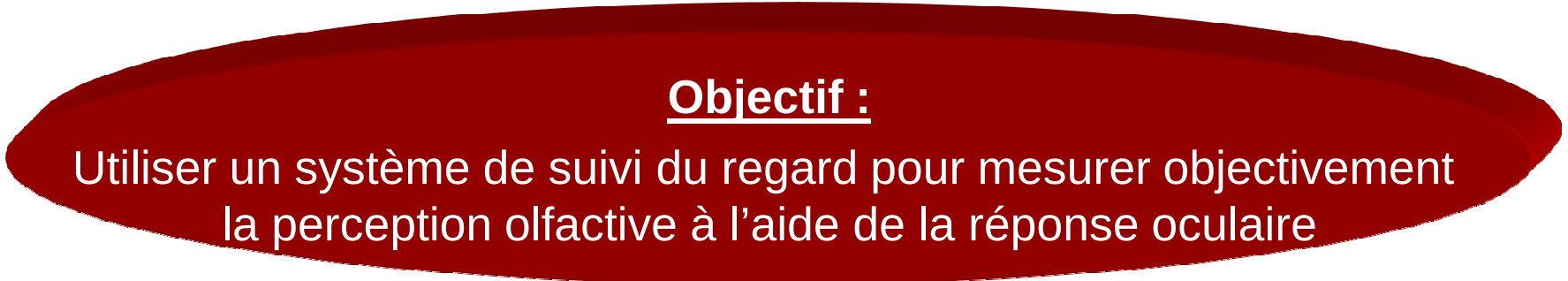
- Tests psychophysiques couramment utilisés

### Avantages

- Peu coûteux
- Faciles à utiliser en clinique
- Analyse simple

### Inconvénients

- Subjectivité  
(dépend du sujet : motivation, capacité à comprendre les consignes, à utiliser le langage)
- Requier une participation active du sujet



### Objectif :

Utiliser un système de suivi du regard pour mesurer objectivement la perception olfactive à l'aide de la réponse oculaire



# Activités de recherche

## Hypothèse :

(Hernandez *et al.*, en révision)

La présentation simultanée d'une odeur et d'une image associée à cette odeur (au milieu d'autres compétiteurs) induira une orientation de l'attention visuelle vers cette image, se traduisant par :

- ✓ une augmentation du temps de fixation de l'image cible
- ✓ une orientation de la première saccade oculaire vers la cible



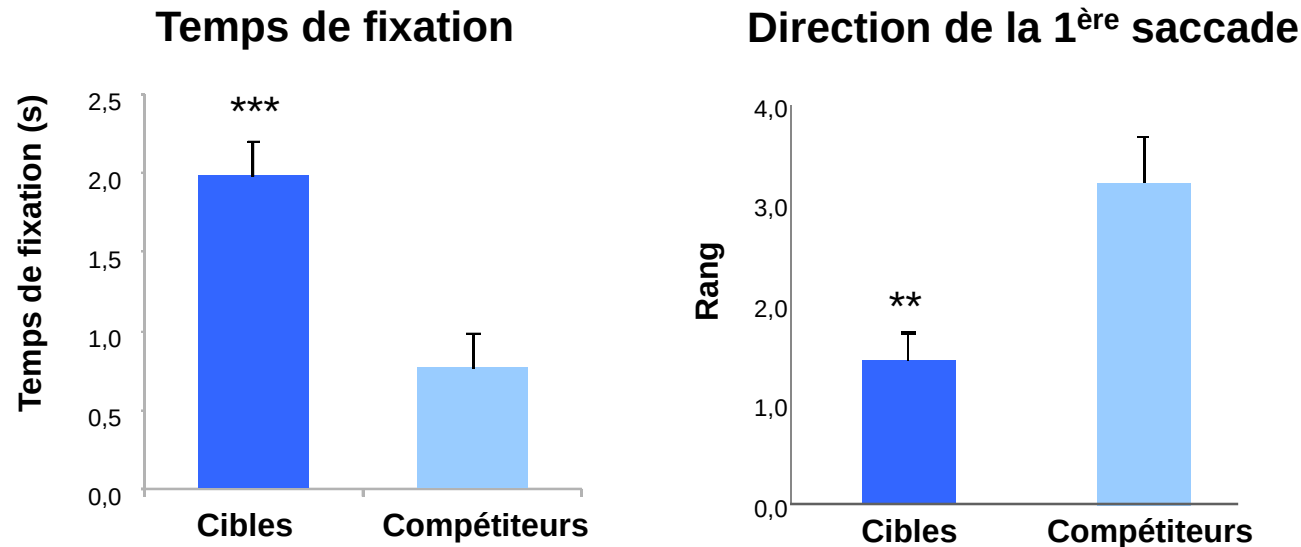
**Identification des odeurs : méthode objective, spontanée, implicite (sans consignes)**

# Activités de recherche

## Résultats préliminaires

(Hernandez *et al.*, en révision)

(n=16)



→ Les sujets passent plus de temps sur les zones cibles par rapport à l'ensemble des zones compétitrices.

→ La zone cible est explorée significativement plus tôt que les zones compétitrices.

(\* :  $p < 0,05$ ; \*\* :  $p < 0,01$ ; \*\*\* :  $p < 0,001$ )



# Activités de recherche

---

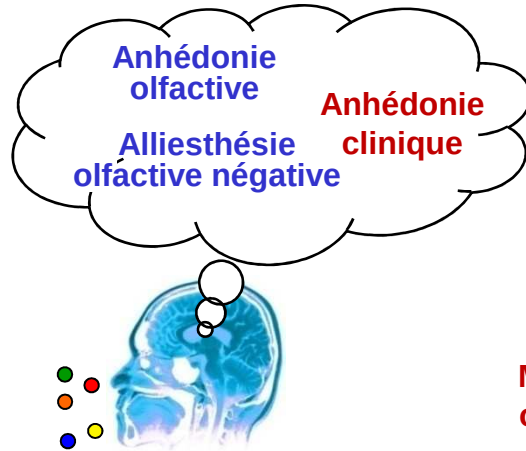
## Etat actuel de l'étude

Utiliser un système de suivi du regard  
pour mesurer objectivement la perception olfactive  
à l'aide de la réponse oculaire

- Validation de la méthode auprès d'une large population saine (150 sujets âgés de 4 à 90 ans)
- Outil utilisé pour étudier les troubles olfactifs chez des :
  - patients atteints d'une MA et d'une dépression majeure (n=7), Thèse en sciences, M. Naudin
  - patients atteints de troubles autistiques (n=15), équipe 1 « Autisme », N. Hernandez

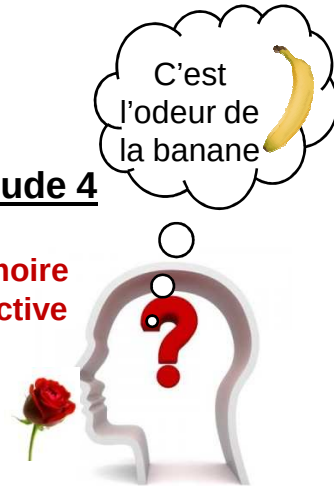
# Activités de recherche

## Etudes 1, 2 et 3



## Etude 4

Mémoire olfactive



## Etude 5



## Retombées :

- ➔ Meilleure compréhension des atteintes olfactives au cours des différentes phases des pathologies
- ➔ Evaluer la progression des troubles affectifs et neurodégénératifs
- ➔ Augmenter la spécificité du diagnostic
- ➔ Réduire l'impact de ces maladies (rééducation olfactive)

# Thèse François Kazour (décembre 2014)



## Objectif principal :

- Mettre en évidence des marqueurs olfactifs de différenciation de la dépression unipolaire et bipolaire.
  - niveau périphérique (mesure du seuil de perception)
  - niveau central (identification des odeurs et mémoire de reconnaissance olfactive).

## **Objectifs secondaire :**

Mettre en évidence des marqueurs olfactifs de trait (persistance des troubles après rémission) ou d'état (disparition des déficits après rémission) de ces deux pathologies.

Evaluer le changement des marqueurs olfactifs chez les patients ayant un trouble bipolaire entre les phases « dépressives » et les phases « euthymiques ».