

# UNIVERSITÉ FRANÇOIS – RABELAIS DE TOURS

**ÉCOLE DOCTORALE SANTÉ, SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT**

**UMR Inserm U930 Imagerie et Cerveau, Équipe 4 – Troubles Affectifs**

**THÈSE** présentée par :

**Marine NAUDIN**

soutenue le : **9 octobre 2014**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université François – Rabelais de Tours**

Discipline/ Spécialité : Sciences de la vie et de la santé / Neurosciences

**Étude des marqueurs olfactifs de la dépression et d'une  
maladie co-occurrence : la maladie d'Alzheimer**

**THÈSE dirigée par :**

**Mme ATANASOVA Boriana**

Maître de Conférences (HDR), Université François-Rabelais de  
Tours

**RAPPORTEURS :**

**M. BENSAFI Moustafa**

Directeur de Recherche, CNRS, Centre de Recherche en  
Neurosciences de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1

**Mme PAJOT Edith**

Directeur de Recherche, INRA, Jouy-en-Joas

---

**JURY :**

**Mme ATANASOVA Boriana**

Maître de Conférences (HDR), Université François-Rabelais de  
Tours

**M. BENSAFI Moustafa**

Directeur de Recherche, CNRS, Centre de Recherche en  
Neurosciences de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1

**M. GAILLARD Philippe**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,  
Université François-Rabelais de Tours

**M. GRANDJEAN Didier**

Professeur, Université de Genève

**Mme PAJOT Edith**

Directeur de Recherche, INRA, Jouy-en-Joas



## Remerciements

*Je remercie Madame le Pr Catherine Belzung qui m'a accueillie dans son équipe pour la réalisation de ce projet de thèse.*

*Je tiens tout particulièrement à remercier Madame le Dr. Boriana Atanasova. Boriana, merci de m'avoir fait confiance dès le début de ma thèse et à chacune des étapes de cet immense travail. Je te remercie sincèrement pour tout ce que tu m'as enseigné et d'avoir toujours été présente pour répondre à mes questions. Merci de m'avoir permis de vivre cette expérience si riche tant sur le plan professionnel que personnel.*

*Un grand merci à M le Pr Philippe Gaillard d'avoir accepté de codiriger ce travail de thèse. Je tiens également à remercier tous les membres du jury : Madame le Dr. Edith Pajot, M le Dr. Moustafa Bensafi et M le Pr. Didier Grandjean d'avoir accepté d'évaluer ce travail.*

*Merci également à Natalia, Bruno, Thomas, Marc, Luka et Wahid. J'ai été très heureuse de faire ce bout de chemin à vos côtés. Un grand merci aux médecins de l'équipe avec qui j'ai beaucoup travaillé : Mr le Pr Wissam El-Hage, Madame le Pr Caroline Hommet, M le Pr Vincent Camus, M le Dr Karl Mondon, M le Dr Thomas Desmidt et M le Dr Adrien Lorette. Merci à eux d'avoir pris le temps de me transmettre leurs connaissances et leurs réflexions (parfois avec beaucoup d'humour...). Adrien, merci de m'avoir tendue la main et de m'avoir fait découvrir cette autre dimension de la conscience, au-delà des mots et de la pensée. Je n'oublierai pas cette jolie rencontre riche d'enseignements, de sincérité et d'humanité. Merci également à Vladimir, à Peggy ainsi qu'à l'équipe du CIC pour leurs disponibilités et leurs aides au recrutement des patients et je n'oublie pas les secrétaires toujours disponibles et souriantes.*

*Je remercie également toute l'équipe 1 de l'INSERM U930 qui m'a accueillie une longue partie de ma thèse dans ses locaux. En particulier, merci à Madame le Dr Joëlle Martineau pour ses conseils et son soutien. Nadia, Laetitia, Alix, Judith, Anne-Lise, Sarah, Soo, merci pour ces moments partagés un bon nombre de midis !! Laetitia, merci pour tes réflexions toujours très pertinentes qui m'ont souvent aidée à me sortir d'impasses, merci d'avoir pris le temps de relire une partie de mon manuscrit, mais merci aussi et surtout pour ta gentillesse et ta bienveillance. Nadia, merci pour ton aide précieuse lors de la mise en place de mon protocole avec le système de suivi du regard, merci aussi pour ta bonne humeur et de ton soutien.*

*Merci également à Bruno Brizard et à Frédéric Anderson pour leurs conseils techniques pour la mise en place des protocoles ainsi qu'à la société Givaudan® d'avoir créé et fournit gratuitement de nombreux composés odorants.*

*Merci à Elise et Mohammed, qui, lors de leurs stages de master 2, m'ont aidée pour le recrutement des patients.*

*Un grand merci à Jeanne et à Kelly pour leur aide précieuse à la relecture de mes textes en anglais.*

*Je tiens à remercier toutes les personnes, patients ou participants témoins qui ont donné de leur temps pour participer à nos protocoles de recherche.*

*Merci à ma famille. À ma mère, de me rappeler l'importance de vivre le moment présent, de profiter de la vie. Merci aussi à Éric de partager nos vies et d'y apporter de la joie. À mon père, tes enseignements guident encore chacun de mes pas. J'aime à penser que tu es quelque part dans l'univers, assis sur un banc, bien entouré, à veiller sur nous. À ma sœur, pour ta force et ton amour. À Daddie, tu es le pilier de notre famille et un exemple pour nous tous. Merci également à Viviane, Jean-Marie, Madeleine, Jean, Pierre, Marie, Florence, Marie-Ange, Angélique, Stéphane, Manon et Amélia qui m'ont tout de suite accueillie dans leur clan comme l'un des leurs avec toute la gentillesse et la bienveillance possibles.*

*Merci à mes amis d'avoir partagé les moments de bonheur comme les moments de doutes.*

*Sébastien, merci pour ton amour, ta bienveillance, ton soutien, ta patience et ta joie que j'aime tant. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'apportes.*

*Et, happée dans le tourbillon de la thèse, merci à tous ceux que je dois oublier...*

# Résumé

La dépression est un problème de santé publique majeure. Actuellement, les traitements ne permettent pas toujours un retour à l'état initial du patient, les rechutes sont fréquentes et, chez les sujets âgés, les symptômes de ce trouble peuvent s'intriquer avec ceux d'une maladie d'Alzheimer débutante. La mise en évidence de marqueurs spécifiques à ces pathologies pourrait permettre de faire un diagnostic plus précoce et prévenir les rechutes. L'objectif de ce travail était de vérifier l'hypothèse selon laquelle les troubles de l'olfaction peuvent constituer des marqueurs de la dépression et de la maladie d'Alzheimer débutante.

Deux premières études longitudinales (études 1 et 2) ont évalué l'effet du traitement antidépresseur sur les atteintes olfactives et émotionnelles. Dans ces études, nous avons comparé les performances des patients dépressifs avant et après traitement à celles de volontaires sains. Des évaluations cliniques, olfactives et de reconnaissance d'émotions faciales (uniquement pour l'étude 2) ont été proposées. L'objectif de deux autres études (études 3 et 4) était d'étudier l'intérêt de l'utilisation de tests olfactifs pour différencier une dépression d'une maladie d'Alzheimer débutante. Des évaluations cliniques ainsi que des tests olfactifs incluant un test de mémoire de reconnaissance olfactive (étude 3) et des tests d'identification « active » et « passive » des odeurs (étude 4) ont été proposés aux participants de ces deux dernières études.

Les résultats de la première partie de ce travail ont montré que la dépression est caractérisée par une modification de la perception olfactive, une réduction de la réactivité émotionnelle pour les stimuli à valence positive et une augmentation pour les stimuli à valence négative ainsi que la présence de marqueurs olfactifs d'état (pour les aspects hédonique et émotionnel) et de trait (pour les atteintes en rapport avec des capacités cognitives). Par ailleurs, nos résultats ont mis en évidence des profils d'altérations différents dans la dépression et la maladie d'Alzheimer débutante, concernant la mémoire de reconnaissance des odeurs familières et non familières et l'identification « active » des odeurs. Ces marqueurs pourraient aider à différencier ces deux maladies.

Nos travaux confirment l'existence d'altérations olfactives dans le tableau clinique de la dépression et de la maladie d'Alzheimer. De plus, ils apportent des éléments nouveaux quant à la compréhension de l'effet des traitements sur la rémission des patients dépressifs et la mise en évidence de marqueurs permettant d'aider au diagnostic précoce des patients. Des

travaux supplémentaires devront confirmer l'implication de ces marqueurs dans l'évaluation de l'efficacité de la thérapie, ainsi que pour le suivi et le diagnostic précoce des patients.

**Mots clés** : dépression, maladie d'Alzheimer, olfaction, marqueurs

# Abstract

Depression is a major public health issue. Currently, treatments do not always restore initial state of patients, relapses are often observed, and, in elderly, symptoms of depression are often similar as those observed in early stage of Alzheimer's disease. Specific markers of these diseases could allow an early diagnosis and could prevent relapses. The aim of this work was to test the hypothesis of olfactory alterations as potential markers of depression and early stage of Alzheimer's disease.

Two longitudinal studies (studies 1 and 2) have evaluated the effect of antidepressant treatment on olfactory and emotional alterations. In these studies, we have compared performances of depressed patients before and after antidepressant treatment to those of healthy controls. Clinical and olfactory parameters have been evaluated in these two diseases. Besides, facial emotion recognition capacities have been evaluated only in study 2. The aim of two other studies (studies 3 and 4) was to investigate which olfactory deficits could differentiate depression and early stage of Alzheimer's disease. Clinical evaluations and olfactory tests including odor memory recognition (study 3) and odor "active" and "passive" identification (study 4) were carried out with each participant.

The first part of this work have shown that depression is characterized by olfactory alteration, a decrease of emotional reactivity of positive stimuli, increase reactivity to negative ones and the presence of olfactory state (for hedonic and emotional aspects) and trait (for alterations in link with cognitive capacities) markers of depression. Besides, we have demonstrated two different profiles of alterations in depression and in early stage of Alzheimer's disease, concerning odor memory recognition of familiar and unfamiliar odors and odor "active" identification, which could help to discriminate these two diseases.

This work has confirmed the presence of olfactory alterations in depression and also in Alzheimer's disease patients. Besides, our data bring new elements concerning the understanding of antidepressant effect on depression's remission and on the presence of markers which could help for the early diagnosis of patients. Supplementary investigations are necessary to confirm the implication of these markers in the efficiency of the therapy, the diagnostic and the take care of patients.

**Key words:** depression, Alzheimer disease, olfaction, markers





# Table des matières

Résumé .....	5
Abstract .....	7
Table des matières .....	9
Liste des tableaux .....	13
Liste des figures .....	15
<b>Avant-propos</b> .....	<b>25</b>
<b>Chapitre 1 - Introduction générale</b> .....	<b>29</b>
1. La dépression.....	31
1.1. Définitions et enjeux .....	31
1.2. L'étiologie plurifactorielle de la dépression et les traitements associés .....	33
1.2.1. Origine biologique.....	33
1.2.2. Origine génétique .....	37
1.2.3. Origine psychologique .....	38
1.3. Conclusion partielle.....	39
2. Dépression et olfaction : quels liens ?.....	41
2.1. Une relation réciproque .....	41
2.2. Neuro-anatomie .....	42
2.2.1. Le système olfactif .....	42
2.2.2. Olfaction et dépression : quels liens neuro-anatomiques ? .....	45
2.3. Liens entre les odeurs et le stress .....	50
2.4. Conclusion partielle.....	51
3. Les paramètres olfactifs dans la dépression .....	53
3.1. La sensibilité olfactive dans la dépression .....	53
3.2. La valence émotionnelle : au cœur de la relation entre la dépression et l'olfaction .....	54
3.2.1. Les émotions : définitions .....	54
3.2.2. La dépression : une hyporéactivité émotionnelle ? .....	56
3.2.3. Les émotions véhiculées par les odeurs : des liens avec la dépression .....	57
3.2.4. L'évaluation de l'aspect émotionnel et hédonique des odeurs .....	58
3.3. La mémoire olfactive : un intérêt particulier dans la dépression .....	61
3.3.1. Les différents systèmes de mémoire .....	61
3.3.2. Les atteintes mnésiques dans la dépression.....	62
3.3.3. Les particularités de la mémoire olfactive .....	63

3.3.4. L'évaluation de la mémoire olfactive .....	64
3.3.5. La mémoire de reconnaissance olfactive dans la dépression .....	66
3.4. L'identification des odeurs dans la dépression .....	66
3.5. La discrimination et l'évaluation de l'intensité des odeurs dans la dépression .....	68
3.6. L'évaluation de la familiarité des odeurs dans la dépression .....	69
3.7. Les enjeux de l'étude de l'olfaction dans la dépression .....	70
3.8. Conclusion partielle.....	71
4. Le cas particulier du vieillissement : les marqueurs olfactifs de la dépression et de la maladie d'Alzheimer .....	73
4.1. Le vieillissement normal et pathologique : intérêts de l'étude des troubles olfactifs ...	73
4.1.1. La dépression chez les personnes âgées : quels enjeux ?.....	73
4.1.2. Dépression & maladie d'Alzheimer : quels liens ? .....	74
4.1.3. Les troubles olfactifs dans le vieillissement normal et pathologique.....	79
4.2. L'intégration des stimuli olfactifs et visuels : vers la mise au point d'un test olfactif passif	85
4.2.1. L'intégration des stimuli olfactifs et visuels au cours du développement .....	85
4.2.2. L'influence de l'olfaction sur la vision .....	86
4.3. Conclusion partielle.....	87
5. Objectifs de travail .....	89
<b>Chapitre 2 – Partie expérimentale .....</b>	<b>95</b>
<b>Étude 1. Les marqueurs olfactifs d'états et de traits de la dépression majeure .....</b>	<b>99</b>
1. Introduction .....	99
2. Matériels et Méthodes .....	100
3. Principaux résultats .....	101
<b>Étude 2. Mise en évidence de biais multidimensionnels dans la dépression .....</b>	<b>111</b>
1. Introduction .....	111
2. Matériels et Méthodes .....	111
3. Principaux résultats .....	113
<b>Étude 3. Étude de la mémoire de reconnaissance olfactive à long-terme dans la dépression et la maladie d'Alzheimer .....</b>	<b>123</b>
1. Introduction .....	123
2. Matériels et Méthodes .....	124
3. Principaux résultats .....	125

<b>Étude 4. Comparaison des tests d'identification « active » et « passive » des odeurs dans la dépression et la maladie d'Alzheimer .....</b>	<b>147</b>
1. Introduction .....	147
2. Matériels et Méthodes .....	151
2.1. Participants .....	151
2.2. Stimuli et procédure expérimentale.....	153
2.3. Matériels.....	155
3. Analyses statistiques .....	157
4. Résultats .....	158
4.1. Échelles MMSE et MADRS .....	158
4.2. Évaluation de l'aspect hédonique et de l'intensité des odeurs .....	158
4.3. Test d'identification « active » des odeurs .....	159
4.4. Test d'identification « passive » des odeurs.....	159
4.5. Corrélations .....	162
5. Discussion .....	163
<b>Chapitre 3 - Discussion générale et conclusion.....</b>	<b>169</b>
Discussion générale.....	171
Conclusion générale .....	193
<b>Bibliographie.....</b>	<b>195</b>
<b>Glossaire.....</b>	<b>217</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>225</b>



## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Aires cérébrales impliquées dans l'olfaction et la dépression.....	49
<b>Tableau 2.</b> Quelques théories des émotions. ....	55
<b>Tableau 3.</b> Aires cérébrales impliquées dans l'olfaction, les émotions et la dépression.....	58
<b>Tableau 4.</b> Marqueurs olfactifs potentiels de la dépression et de la maladie d'Alzheimer d'Alzheimer.....	81
<b>Tableau 5.</b> Caractéristiques cliniques et démographiques des patients dépressifs et des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer. ....	153



## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Représentation schématique des différentes couches du bulbe olfactif et des interactions entre les différents types de cellules bulbaires d'après Duda, 2010) (G : cellules granulaires, M : cellules mitrales).....	44
<b>Figure 2.</b> Plaques séniles et Protéines Tau dans la maladie d'Alzheimer. ....	74
<b>Figure 3.</b> Interaction entre l'axe HPA et le système sérotoninergique dans la dépression et la maladie d'Alzheimer (d'après Sierksma et al., 2010).....	77
<b>Figure 4.</b> Représentation schématique des études 1 et 2 (objectif 1). ....	90
<b>Figure 5.</b> Représentation schématique des études 3 et 4 (objectif 2). ....	93
<b>Figure 6.</b> Procédure expérimentale proposée lors des séquences. La différence entre les deux séquences réside dans la consigne (première séquence : pas de consigne ; deuxième séquence : consigne).....	154
<b>Figure 7.</b> Salle de suivi du regard. <b>Figure 8.</b> Dispositif de suivi du regard. ....	155
<b>Figure 9.</b> Maillage virtuel. ....	156
<b>Figure 10.</b> Performance au test d'identification « active » des odeurs chez les patients dépressifs et les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer.....	159
<b>Figure 11.</b> Temps d'exploration, de fixation, nombre d'entrées et latence d'entrée de la cible et de la moyenne des distracteurs chez les patients dépressifs.....	160
<b>Figure 12.</b> Temps d'exploration, de fixation, nombre d'entrées et latence d'entrée de la cible et de la moyenne des compétiteurs chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer. ....	161
<b>Figure 13.</b> Indice du temps d'exploration, du temps de fixation, du nombre d'entrées et de la latence d'entrée chez les patients dépressifs et chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer.....	162





# Liste des annexes

<b>Annexe 1.</b> Déficiences olfactives dans la dépression et dans la maladie d'Alzheimer : étude comparative.. .....	227
<b>Annexe 2.</b> Olfactory markers of depression and Alzheimer's disease.. .....	241
<b>Annexe 3.</b> Alzheimer's disease and olfaction.....	279
<b>Annexe 4.</b> Taste identification test: a discriminative test among depression and Alzheimer's disease in elderly. ....	289



# Abréviations

## **ACTH**

« Adréno CorticoTrophine Hormone », hormone corticotrope.

## **Axe HPA**

Axe Hypothalamo-Hypophysaire.

## **BDNF**

« Brain-Derived Neurotrophic Factor », facteur neurotrophique issu du cerveau.

## **CMRR**

Centre Mémoire de Ressources et de Recherche.

## **COF**

Cortex Orbito Frontal.

## **CPP**

Comité de Protection des Personnes.

## **CRH**

« Corticotropin-Releasing Hormone », corticolibérine.

## **DSM-IV**

Quatrième version du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux.

## **DSM-V**

Cinquième version du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux.

## **Échelle MADRS**

« Montgomery and Asberg Depression Rating Scale », échelle de dépression de Montgomery et Asberg.

**Échelle MMS**

« Mini Mental State ».

**NIMH**

« The National Institute of Mental Health's ».

**MINI**

Mini International Neuropsychiatric Interview. Entrevue internationale neuropsychiatrique.

**NMDA**

N-Methyl-D-aspartate.

**OMT**

« Olfactory Memory Test », test de mémoire olfactive.

**RDI**

Région D'Intérêt.

**TCC**

Thérapies Comportementales et Cognitives.

**UPSIT**

« University of Pennsylvania Smell Identification Tests », test d'identification olfactive de l'Université de Pennsylvanie.

## VALORISATION DE CE TRAVAIL DE DOCTORAT

### PUBLICATIONS

#### PUBLICATIONS ACCEPTÉES

---

##### Journaux internationaux à comité de lecture

- **Naudin M**, Atanasova B (2014). Olfactory markers of depression and Alzheimer's Disease. *Neurosciences and Behavioural Review*.
- **Naudin M**, Carl T, Surguladze S, Guillen C, Gaillard P, Belzung C, El-Hage W, Atanasova B (2013) Perceptive biases in major depressive episode. doi:10.1371/journal.pone.0086832.
- **Naudin M**, Mondon K, Atanasova B (2013). Alzheimer's disease and olfaction. *Gériatrie Psychologie Neuropsychiatrie du vieillissement*. 11, 287–293.
- **Naudin M**, El-Hage W, Gomes M, Gaillard P, Belzung C, Atanasova B (2012) State and Trait Olfactory Markers of Major Unipolar Depression. *PLoS ONE* 7(10): e46938. doi:10.1371/journal.pone.0046938.

##### Publication de colloque à comité de lecture

- **Naudin M**, Atanasova B (2012). Déficiences olfactives dans la dépression et dans la maladie d'Alzheimer: une étude comparative. 10ème journée du sensoriel, Paris, 18 octobre.

#### PUBLICATIONS SOUMISES (en révision)

---

- **Naudin M**, Mondon K, El-Hage W, Desmidt T, Beaufils E, Nematollah J, Belzung C, Gaillard P, Hommet C, Atanasova B (2014). Long-term Odor Recognition Memory in Unipolar Major Depression and Alzheimer's disease. *Psychiatry research*.
- **Naudin M**, Mondon K, El-Hage W, Desmidt T, Lorette A, Beaufils E, Belzung C, Hommet C, Atanasova B. Taste identification test: a discriminative test among depression and Alzheimer's disease in elderly.

#### PUBLICATIONS EN PRÉPARATION

---

- Hernandez N, **Naudin M**, Roché L, Bonnet-Brilhault F, Belzung C, Martineau J, Atanasova B. A new odor identification test based on eyes responses.

## COMMUNICATIONS ORALES

---

- **Naudin M**, Atanasova B (2012). Déficiences olfactives dans la dépression et dans la maladie d'Alzheimer: une étude comparative. 10ème journée du sensoriel, Paris, 18 octobre.
  
- **M. Naudin**, K. Mondon, W. El-Hage, P. Gaillard, C. Hommet, B. Atanasova (2012). Troubles olfactifs caractéristiques de la dépression et de la maladie d'Alzheimer. 25ème colloque biotechnocentre, Seillac, 11, 12 octobre.

## COMMUNICATIONS AFFICHÉES

---

- **Marine Naudin**, Tatiana Carl, Catherine Guillen, Philippe Gaillard, Catherine Belzung, Wissam El-Hage , Boriana Atanasova. Perceptive sensorial biases in depression. FENS, 9<sup>ème</sup> forum des neurosciences, Milan, 6-9 juillet 2014.
- **Marine Naudin**, Tatiana Carl, Catherine Guillen, Philippe Gaillard, Catherine Belzung, Wissam El-Hage , Boriana Atanasova. Perceptive sensorial biases in depression. 2<sup>ème</sup> journée de la SFR, Poitiers, 26 juin 2014.
- **Marine Naudin**, Karl Mondon, Wissam El-Hage, Thomas Desmidt, Catherine Belzung, Philippe Gaillard, Caroline Hommet, Boriana Atanasova. Long-term odor recognition memory in Depression and Alzheimer's Disease. 11<sup>ème</sup> colloque de la société des neurosciences, Lyon, 22 mai 2013.
- **Marine Naudin**, Karl Mondon, Wissam El-Hage, Thomas Desmidt, Catherine Belzung, Philippe Gaillard, Caroline Hommet, Boriana Atanasova. Long-term odor recognition memory in Depression and Alzheimer's Disease. 1<sup>ère</sup> journée de la SFR, Tours, 13 juin 2013.
- **Marine Naudin**, Karl Mondon, Wissam El-Hage, Thomas Desmidt, Catherine Belzung, Philippe Gaillard, Caroline Hommet, Boriana Atanasova. Long-term odor recognition memory in Depression and Alzheimer's Disease. 26 colloque biotechnocentre, Tours, 10 octobre 2013.
- **Marine Naudin**, Karl Mondon, Wissam El-Hage, Thomas Desmidt, Catherine Belzung, Philippe Gaillard, Caroline Hommet, Boriana Atanasova. Long-term odor recognition memory in Depression and Alzheimer's Disease. Journée de recherche Tours-Poitiers, Poitiers, 29 novembre 2013.





# **Avant-propos**



La dépression est l'une des maladies les plus répandues dans le monde, touchant plus de 350 millions de personnes (Organisation Mondiale de la Santé, 2010). En France, près de 9 millions de personnes, ont été ou seront touchées par un épisode dépressif au cours de leur vie (INPES, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé). Les difficultés engendrées par la dépression peuvent avoir des conséquences graves tant sur le plan professionnel que personnel sans parler des cas extrêmes où elles peuvent conduire au suicide. Comme nous le verrons, l'hyporéactivité au plaisir, encore appelé l'anhédonie, est au cœur de cette maladie. L'amélioration de la compréhension des mécanismes sous jacents à ces processus mais également du dépistage précoce et de la prise en charge de la dépression sont des enjeux majeurs tant en termes de santé publique que d'un point de vue économique.

Dans ce contexte, pourquoi s'intéresser aux troubles olfactifs dans cette pathologie ? Bien que longtemps négligé, l'odorat est un sens fondamental. Il nous alerte d'un danger potentiel dont notre survie dépend (alimentation avariée, fuite de gaz,...). Mais, il contribue également aux joies et aux bonheurs de l'existence et joue ainsi un rôle fondamental dans le vécu, l'histoire et l'identité de chacun d'entre nous. L'odorat possède des liens tout à fait exceptionnels avec les émotions et la mémoire, deux caractéristiques qui constituent le fondement de notre identité et dont certains aspects sont profondément altérés dans la dépression. En nous appuyant sur les données de la littérature ainsi que sur des études expérimentales menées dans notre laboratoire et auprès de patients de la Clinique Psychiatrique Universitaire (Saint-Cyr-sur-Loire) et de l'hôpital Bretonneau de Tours, ce travail vise à apporter des éléments nouveaux concernant les troubles olfactifs dans la dépression (et dans la maladie d'Alzheimer dont la dépression est une comorbidité) et à comprendre si ceux-ci peuvent nous aider dans la compréhension, le suivi, la prévention, ou encore l'aide au repérage précoce des patients.



# **Chapitre 1 - Introduction générale**



# 1. La dépression

---

## 1.1. Définitions et enjeux

La définition de la dépression a fait et fait encore actuellement débat. Depuis 1970, toutes les formes de dépression sont considérées comme des troubles de l'humeur (Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, DSM-IV, 1994<sup>1</sup>). Cette maladie se caractérise par une triade de symptômes : l'humeur dépressive, le ralentissement psychomoteur et la présence de signes somatiques.

Le symptôme le plus évocateur de la dépression est la présence d'une humeur dépressive qui se traduit par une perte d'intérêt pour l'environnement ainsi qu'une perte de plaisir pour des activités qui étaient auparavant vécues comme agréables par le patient. Ce symptôme est également appelé l'anhédonie.

Le ralentissement cognitif se manifeste principalement par des troubles de l'attention et de la mémoire. Beaucoup de patients atteints de dépression viennent d'ailleurs consulter un médecin en raison de ces troubles mnésiques dont ils se plaignent. Ces troubles de la mémoire se traduisent soit par des difficultés dites quantitatives, c'est-à-dire de remémoration d'évènements particuliers, soit qualitatives, se manifestant par une préférence pour la remémoration d'évènements à connotation négative. Au niveau moteur, les patients semblent épuisés, ralentis, les expressions faciales sont appauvries et le ton est souvent monocorde.

Les signes somatiques peuvent se traduire par une fatigue souvent matinale, des troubles de l'appétit, du sommeil, de la libido mais aussi par des douleurs diverses et dans certains cas, des troubles cardiovasculaires.

« Ce trouble [la dépression] transgresse les règles traditionnelles de la nature humaine : l'instinct de conservation, l'instinct maternel, l'instinct sexuel, et le principe de plaisir. »  
(Beck, 2008) (traduit en français)

---

<sup>1</sup> Le DSM-IV était la classification encore vigoureuse lors de l'inclusion des patients dans les diverses études réalisées au cours de ce projet de thèse.

Toutefois, malgré cette triade, il existe de nombreux types cliniques de dépression. En effet, pour que le diagnostic soit validé, la combinaison de l'un des deux symptômes cardinaux de la dépression (humeur dépressive et anhédonie) doit s'ajouter à quatre autres symptômes parmi sept (troubles de l'appétit, du sommeil, de l'activité psychomotrice, de l'énergie, dévalorisation, trouble de la concentration, idées suicidaires). Cela entraîne plus de 200 types cliniques de dépression majeure possibles (Ostergaard et al., 2011). La dépression peut ainsi être dominée par la mélancolie, l'anxiété, l'agressivité, des épisodes psychotiques, le ralentissement psychomoteur, une survenue à un moment précis, par exemple uniquement à l'entrée de chaque hiver (on parle alors de dépression saisonnière) ou encore des plaintes principalement somatiques. Parfois, ce sont les plaintes cognitives (attentionnelles et mnésiques) qui dominent. Ce dernier profil de dépression est plus fréquent chez les personnes âgées. Le clinicien peut alors être confronté au diagnostic différentiel entre une dépression cognitive et une démence associée à une symptomatologie dépressive. Aujourd'hui, on parle donc plus volontiers d'états dépressifs.

Cette diversité de formes de dépression peut être à l'origine de difficultés de dépistage. Par ailleurs, elle doit également nous alerter en recherche clinique puisque tous ces profils de patients devraient, dans l'idéal, être pris en compte lors de l'analyse des résultats obtenus. Nous reviendrons sur ce point dans la partie suivante (chapitre 2).

La guérison du patient est également évaluée à l'aide de termes précis (DSM-IV, 1994). Lorsque le patient ne remplit plus les critères diagnostiques de l'épisode dépressif mais qu'il souffre encore de symptômes, on parle de « rémission partielle ». L'expression « rémission complète » n'est utilisée que lorsque le patient ne présente plus de symptômes depuis au moins deux mois. La « guérison » correspond à la rémission complète pendant une période de plus de 6 mois sans rechute. La « rechute », quant à elle, correspond à la réapparition de symptômes dépressifs au cours de la période de rémission et avant le délai nécessaire pour parler d'une guérison. L'utilisation du terme « rechute » implique que les symptômes ne soient pas associés à un nouvel épisode alors que la « récurrence » ou « récurrence » correspond à l'apparition d'un nouvel épisode chez un patient guéri de l'épisode précédent. On ne parle donc de récurrence qu'après une guérison.

Le trouble dépressif unipolaire majeur est un trouble récurrent. La moitié des patients récidivent dans les deux ans et 80% présentent un nouvel épisode dans les quinze années



suivantes (Mueller et al., 1999). Ainsi, la préexistence d'un épisode de dépression mineur chronique constitue un des facteurs de risque les plus importants de dépression (Fogel et al., 2006). La fréquence des récurrences augmente et leur délai d'apparition diminue en fonction du nombre d'épisodes dépressifs antérieurs (Keller and Boland, 1998).

Aujourd'hui, une nouvelle version du DSM est en vigueur : le DSM-V. Bien que cette nouvelle version apporte quelques changements incluant la suppression de l'exclusion du deuil, les critères centraux du diagnostic de dépression majeure n'ont pas été modifiés.

Les mécanismes précis à l'origine de la dépression ne sont pas encore élucidés. Le consensus actuel est que la dépression résulterait de l'interaction complexe d'un ensemble de facteurs d'origine à la fois psychologique, biologique, sociale et génétique.

## 1.2. L'étiologie plurifactorielle de la dépression et les traitements associés

### 1.2.1. Origine biologique

#### 1.2.1.1. L'hypothèse monoaminergique

Jusqu'à présent, l'hypothèse neurobiologique prédominante pour expliquer la dépression est qu'il existe des déficiences en monoamines dans le cerveau des patients atteints de cette maladie (Willner et al., 2012). Ces déficits concernent la sérotonine, la noradrénaline ou encore la dopamine. Les traitements antidépresseurs proposés dans la pratique clinique courante visent à rétablir ces taux de monoamines. Les principes actifs inhibent la recapture de ces monoamines en bloquant le site de recapture situé sur l'élément présynaptique augmentant ainsi les niveaux de ces neurotransmetteurs.

Toutefois, cette hypothèse a ses limites. En effet, certaines dépressions sont résistantes aux traitements antidépresseurs. Ainsi, pour environ 30 à 40% des patients, aucune

amélioration clinique n'est observée après deux semaines de traitement : ces patients sont dits « non répondeurs » au traitement antidépresseur (Trivedi et al., 2006). Par ailleurs, pour les patients « répondeurs », le traitement antidépresseur n'entraîne pas un retour à l'état antérieur. Ainsi, si l'humeur, les comportements et les fonctions cognitives semblent revenir à la normale, cela ne semble pas être le cas de certains mécanismes neuronaux. Certaines études réalisées chez l'animal ont par exemple mis en évidence que la fluoxétine (inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine) ne permet pas de restaurer tous les changements survenant dans certaines régions cérébrales et notamment au niveau de l'hippocampe bien que le comportement des souris revienne effectivement à son état initial après traitement (Surget et al., 2009). Par ailleurs, l'action des antidépresseurs n'est visible qu'au bout d'une durée moyenne de deux semaines chez les « répondeurs », alors que le taux de monoamines augmente très rapidement avec ces traitements. Ces travaux soulignent donc les limites de ce modèle et l'importance d'élucider l'ensemble des mécanismes impliqués dans cette maladie afin de proposer des traitements plus adaptés aux patients.

#### 1.2.1.2. La neurogenèse hippocampique

Une hypothèse propose un lien entre la dépression et la neurogenèse hippocampique. Dans les années 1990, des études chez l'animal ont montré qu'une déplétion en sérotonine inhibe la neurogenèse hippocampique (Brezun and Daszuta, 1999). Toutefois, la plupart des études menées chez l'animal ont montré que la suppression de la neurogenèse hippocampique n'entraîne pas de symptômes dépressifs (pour revue, voir Petrik et al., 2012) et des études post-mortem chez l'homme n'ont pas non plus montré de diminution de la neurogenèse hippocampique chez les patients dépressifs (Reif et al., 2006). Cependant, des travaux ont mis en évidence que la prise chronique d'antidépresseurs augmenterait la neurogenèse dans cette région (Malberg et al., 2000). En 2003, Santarelli et coll. suggèrent que l'action des antidépresseurs est possible grâce à la neurogenèse hippocampique mais toutes les études ne confirment pas ces résultats, notamment lorsque cette hypothèse est testée chez les animaux non stressés. Même si certains points doivent être éclaircis, cette hypothèse est une piste très intéressante car elle pourrait expliquer pourquoi les traitements antidépresseurs mettent plusieurs semaines à agir. En effet, la maturation et l'intégration des progéniteurs

hippocampiques est un processus qui dure quelques semaines (Kee et al., 2007), ce qui pourrait correspondre au temps d'action des antidépresseurs. Cela pourrait aussi expliquer la baisse d'efficacité des antidépresseurs chez les personnes âgées puisque le vieillissement abolirait les effets des antidépresseurs sur la neurogenèse (Couillard-Despres et al., 2009).

#### 1.2.1.3. Le stress

Le stress peut avoir une origine interne (changements hormonaux, traumatisme crânien,...) ou externe (chômage, perte d'un proche,...). D'un point de vue biologique, le stress active l'axe hypothalamo-hypophysaire (Axe HPA). Celui-ci fait intervenir l'hypothalamus qui provoque la sécrétion de l'hormone CRH (« corticotropin-releasing hormone ») qui, à son tour, active l'hypophyse qui sécrète l'hormone ACTH (« adrénocorticotropine »). Celle-ci va circuler dans le sang jusqu'à atteindre les glandes surrénales, provoquant la libération de cortisol. Une boucle de rétro action négative permet de réguler ce système puisque l'excès de cortisol active les récepteurs aux glucocorticoïdes au niveau de l'hippocampe et permet la régulation de la production de CRH. Si l'hippocampe inhibe l'axe du stress, l'amygdale l'active.

Ce rétrocontrôle négatif est perturbé dans la dépression et des taux de cortisol plus importants que la normale ont été observés chez ces patients. En effet, l'exposition chronique aux glucocorticoïdes est neurotoxique, et peut entraîner une perte des récepteurs aux glucocorticoïdes au niveau de l'hippocampe, ce qui a pour conséquence une déshinhibition de l'axe HPA ainsi qu'une diminution de la production de BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), facteur de croissance impliqué dans la survie des cellules. Ces modifications seraient à l'origine de difficultés dans certains processus de mémoire. Enfin, l'augmentation du taux de glucocorticoïdes libérés en conséquence d'un stress provoquerait aussi la libération de cytokines pro inflammatoires, ce qui contribuerait à la stimulation de l'axe HPA (Zunszain et al., 2011). Ainsi, les effets neurotoxiques du stress pourraient constituer l'une des causes de la dépression.

#### 1.2.1.4. Les anomalies cérébrales

Une diminution du volume de l'hippocampe a été montrée dans la dépression (Campbell et al., 2004). Cette réduction apparaîtrait dans les stades précoces de la maladie et serait positivement corrélée aux troubles cognitifs et aux déficits mnésiques observés chez les patients (Hickie et al., 2005). Toutefois, actuellement, on ne sait pas si cette réduction constitue une cause ou est une conséquence de la dépression. Des changements ont également été montrés au niveau du cortex orbito frontal (COF) des patients atteints de dépression et au niveau du cortex cingulaire antérieur (van Tol et al., 2010). Même si d'autres études ont rapporté des altérations de volume d'autres régions cérébrales comme c'est le cas pour l'amygdale, des résultats contradictoires ne permettent actuellement pas de conclure. En effet, certains auteurs ont montré une diminution du volume de cette structure (Kronenberg et al., 2009) alors que d'autres auteurs ont au contraire rapportés une augmentation de son volume, qui serait également corrélée à la sévérité de la dépression (van Eijndhoven et al., 2009). Une autre hypothèse serait que le volume de l'amygdale serait diminué chez les patients sans traitement pharmaceutique alors qu'il serait augmenté chez les patients sous traitement (Hamilton et al., 2008).

Un modèle d'altérations des régions frontales dans les processus affectifs a été proposé distinguant un circuit affectif « ventral » et un circuit cognitif « dorsal » (Phillips et al., 2003a). Le premier inclut l'amygdale, le striatum ventral, le cortex insulaire, la partie ventrale du gyrus cingulaire antérieur, les parties ventrale et orbitale du cortex préfrontal et serait impliqué dans l'identification, la production et la régulation des émotions. Une augmentation du fonctionnement de ce premier système serait observée dans la dépression. Le second implique l'hippocampe postérieur, la partie dorsale du cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal dorsolatéral qui jouerait un rôle dans les fonctions exécutives. Au contraire, une diminution du fonctionnement de ce second système serait observée dans la dépression (Phillips et al., 2003b).

Suite à ces observations, des traitements permettant de modifier l'activité neuronale ont été proposés. La stimulation magnétique transcrânienne est une technique permettant de stimuler des zones précises du cortex cérébral au moyen d'impulsions magnétiques de très courte durée, avec une intensité comparable à celle utilisée en imagerie par résonance

magnétique (jusqu'à 3 Teslas). Les impulsions magnétiques provoquent localement l'apparition de champs électriques de faible intensité modifiant l'activité neuronale. L'application de cette méthode au niveau des régions préfrontales gauches du cerveau montrerait de bons résultats chez les patients dépressifs (George et al., 1995). L'efficacité à long terme de cette technique n'est pas encore prouvée. Toutefois, une étude récente réalisée chez 307 patients atteints d'une dépression résistante montre des résultats prometteurs (Janicak et al., 2013). Cette technique est en effet pour le moment majoritairement utilisée dans les formes sévères de dépression en cas d'inefficacité des traitements antidépresseurs.

### 1.2.2. Origine génétique

Les facteurs génétiques prédisposant au déclenchement d'une dépression n'ont pas été clairement identifiés et de nombreuses données contradictoires apparaissent dans la littérature. En 2000, une méta-analyse propose que la dépression est un trouble familial et que la part génétique de l'apparition d'un épisode dépressif serait de 31 à 42% (Sullivan et al., 2000). En 2003, Caspi et coll. montrent qu'un polymorphisme fonctionnel dans une région du gène codant pour un transporteur à la sérotonine pourrait moduler l'influence d'un événement de vie stressant sur la dépression (Caspi et al., 2003). Toutefois, d'autres auteurs n'ont pas répliqués ces résultats. En 2009, une méta-analyse ne montre aucune association entre le génotype du transporteur à la sérotonine et la dépression (Risch et al., 2009). De nombreuses limites concernant les études précédentes ont été évoquées particulièrement en raison de leur faible pouvoir statistique. En 2013, une autre méta-analyse portant sur un échantillon de 34549 personnes n'a pas non plus pu identifier clairement l'implication d'un ou plusieurs gènes dans la dépression (Hek et al., 2013). Des recherches complémentaires sont donc encore nécessaires afin d'élucider la part génétique dans l'étiologie de la dépression.

### 1.2.3. Origine psychologique

Il a été proposé que certaines expériences de vie, notamment lorsqu'elles surviennent tôt dans le développement, puissent modifier le fonctionnement psychologique de l'individu provoquant par exemple une instabilité émotionnelle.

Dans les années 60, Beck propose un modèle basé sur le fait que des événements de vie négatifs (le décès d'une personne ou la perte d'un travail) soient à l'origine du déclenchement d'un épisode dépressif (Beck, 1976). Par ailleurs, les patients atteints de dépression présenteraient des distorsions dans l'interprétation de leur vécu, portant une attention sélective aux aspects négatifs de leurs expériences.

En 1975, Seligman propose la « théorie de l'impuissance apprise » (Seligman et al., 1975) selon laquelle, suite à une expérience d'absence de contrôle sur les événements, le sujet développerait des symptômes dépressifs en lien avec la conviction de ne pas pouvoir échapper à une situation douloureuse.

Des études récentes suggèrent qu'un événement de vie stressant d'intensité moyenne pourrait déclencher un épisode dépressif chez des patients présentant une vulnérabilité génétique (Kendler et al., 2005) suggérant un effet d'embrasement : un épisode dépressif serait déclenché par un événement d'intensité de plus en plus faible (Kendler et al., 2000).

Le modèle cognitif étendu de Beck (2008) propose que des événements de vie négatifs précoces contribuent à la formation d'attitudes dysfonctionnelles qui s'ancreraient dans des structures cognitives, nommées « schémas cognitifs ». Lorsque ces schémas sont activés par des événements quotidiens, ils produiraient des biais attentionnels ainsi que des symptômes dépressifs (Beck, 2008). Ces biais de traitement deviendraient rapides et involontaires. L'accumulation d'événements négatifs augmenterait donc les évaluations négatives et les ruminations. Toutefois, ce modèle ne permet pas d'expliquer pourquoi toutes les personnes qui ont été soumises à des épisodes précoces négatifs ne déclenchent pas d'épisodes dépressifs. Afin de tenter d'expliquer cela, Beck a également proposé un modèle alliant sa théorie cognitive à la physiopathologie de la dépression (Beck, 2008). Celui-ci propose que la présence du variant court du transporteur à la sérotonine (5-HTTLPR) serait associée à une réactivité excessive de l'amygdale (Munafò et al., 2008). Cette augmentation de la réactivité

limbique à des événements émotionnels provoquerait l'augmentation des ressources attentionnelles pour de tels événements et se traduirait par un traitement cognitif négatif. L'attention sélective pour les aspects négatifs d'une expérience serait à l'origine de la formation d'attitudes dysfonctionnelles, ce qui façonnerait les schémas cognitifs. L'hyperactivité de l'amygdale chez les porteurs de ce variant serait donc un corrélât neurophysiologique des biais cognitifs observés dans la dépression. Enfin, ces interprétations négatives pourraient avoir un impact sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, ce qui rendrait le système sérotoninergique plus réactif et serait à l'origine de la dépression. Dans son modèle, Beck précise qu'en raison des contradictions existantes dans la littérature, le type de vulnérabilité génétique doit être précisé, et qu'il faudrait également explorer la piste des gènes protecteurs.

Si l'intégration des modèles cognitifs et physiopathologiques de la dépression reste à éclaircir, la mise au point de ces modèles cognitifs a permis de mettre en place des stratégies thérapeutiques complémentaires aux traitements pharmacologiques (antidépresseurs). Ainsi, les thérapies comportementales et cognitives (TCC) sont souvent utilisées en complément des traitements médicamenteux. Elles visent à identifier les modèles de pensées négatives et à fournir au patient des méthodes pour les contrer.

### 1.3. Conclusion partielle

La diversité des profils et des évolutions de la dépression augmente la difficulté du repérage diagnostique ainsi que de la prise en charge thérapeutique des patients. Par ailleurs, les traitements antidépresseurs ne sont pas efficaces pour tous les patients et ne permettent pas leur retour à l'état initial. Comment améliorer le suivi des patients ? Comment prévenir les rechutes, les récives ? De quelle manière la dépression influence les réactions émotionnelles ? Comment améliorer le repérage des patients ? Toutes ces questions constituent des axes de recherches majeurs dans ce domaine. Notre hypothèse de recherche est que certains troubles olfactifs puissent constituer des marqueurs de la dépression et ainsi apporter des éléments de réponse pertinents à ces questions. Nous verrons dans le chapitre suivant l'ensemble des arguments en faveur de cette hypothèse.





## 2. Dépression et olfaction : quels liens ?

---

### 2.1. Une relation réciproque

De nombreuses études ont mis en évidence une réciprocité dans la relation entre l'olfaction et la dépression.

D'une part, les personnes atteintes de troubles olfactifs présenteraient une qualité de vie altérée (Hummel and Nordin, 2005) tant en ce qui concerne leur sécurité, leurs habitudes alimentaires ou encore leurs relations sociales. Ces personnes présenteraient également une augmentation des symptômes dépressifs par rapport à la population générale (Deems et al., 1991; Seo et al., 2009). Une étude comparant 374 patients atteints de troubles olfactifs à 362 participants sains appariés en genre et en âge, a mis en évidence que les patients présentaient des scores plus élevés que les participants sains à l'échelle de dépression (échelle de dépression de Beck) (Deems et al., 1991). Par ailleurs, une autre étude a montré que 60% des patients présentant des troubles olfactifs montrent des symptômes dépressifs dans les mois suivants le début de ce type de troubles sensoriels (Faulcon et al., 1999). Toutefois, la littérature reste peu fournie à ce sujet et encore trop peu d'études ont été réalisées à ce jour.

D'autre part, de nombreux troubles olfactifs ont été observés chez les patients dépressifs. L'ensemble de ces troubles olfactifs seront détaillés au cours de ce chapitre. La prévalence des troubles olfactifs dans la dépression et le pourcentage de risque de développer un épisode dépressif suite à des troubles olfactifs seuls restent peu documentés. Se pose également la question de savoir si les troubles olfactifs sont une des conséquences ou une cause possible d'entrée dans un épisode dépressif. Nous avons décrit dans la partie précédente la complexité de l'étiologie de la dépression. Une étude récente propose que les troubles olfactifs pourraient constituer une des étiologies de la dépression (Oral et al., 2013). En effet, cette étude réalisée chez des animaux ayant subi une bulbectomie olfactive bilatérale suggère que ces derniers présenteraient des dégénérescences neuronales au niveau de l'habenula, lesquelles seraient directement corrélées aux symptômes dépressifs. La réponse à cette question reste posée et doit être éclaircie par d'autres travaux expérimentaux.

## 2.2. Neuro-anatomie

### 2.2.1. Le système olfactif

Afin de mieux comprendre les liens neuro-anatomiques qui existent entre l'olfaction et la dépression, revenons plus en détail sur le système olfactif.

L'odorat est un sens impliqué dans la détection et le traitement de substances chimiques volatiles présentes dans l'air. Le système olfactif humain est très sensible et très spécifique. Il est en effet capable de détecter des dizaines de milliers de substances chimiques à des concentrations très faibles (Walker et al., 2003).

Il existe deux voies permettant l'accès des molécules odorantes à la muqueuse olfactive. La première est directe ou « orthonasale » et s'effectue lors de l'inspiration par le nez et la seconde est indirecte ou « rétronasale » et s'effectue lors de la mastication des aliments par la bouche.

La première étape de la perception des molécules odorantes est possible grâce à la muqueuse olfactive qui est constituée de deux éléments : l'épithélium olfactif (neuroépithélium olfactif) et la lamina propria (tissu conjonctif).

L'épithélium olfactif est lui-même constitué de cellules de soutien permettant la régulation de l'environnement ionique du tissu (Suzuki et al., 1996), de cellules à microvillosités, de cellules basales horizontales, de cellules basales glomérulaires impliquées dans le renouvellement neuronal de l'épithélium olfactif et capables de se différencier en neurones matures (Calof et al., 2002; Schwob, 2002) et de neurorécepteurs olfactifs dont la durée de vie est de quelques semaines dans des conditions physiologiques normales. Ces derniers se régénèrent tout au long de la vie (Calof et al., 2002; Schwob, 2002). Les neurones olfactifs primaires ont une structure bipolaire avec un pôle axonal basal et un pôle dendritique apical. Les dendrites se terminent par une vésicule portant des cils dont la membrane est tapissée de récepteurs qui permettront la transduction du message chimique en message électrique.

Il existe environ 1000 types de récepteurs olfactifs et chacun est sensible à une gamme déterminée de molécules. Chaque molécule odorante déclenche une combinaison de neurorécepteurs. Un neurone olfactif n'exprime qu'une seule protéine réceptrice. Le couplage des molécules odorantes avec les récepteurs membranaires des cils déclenche une voie de transduction qui fait intervenir une cascade de réactions à l'origine de la production de

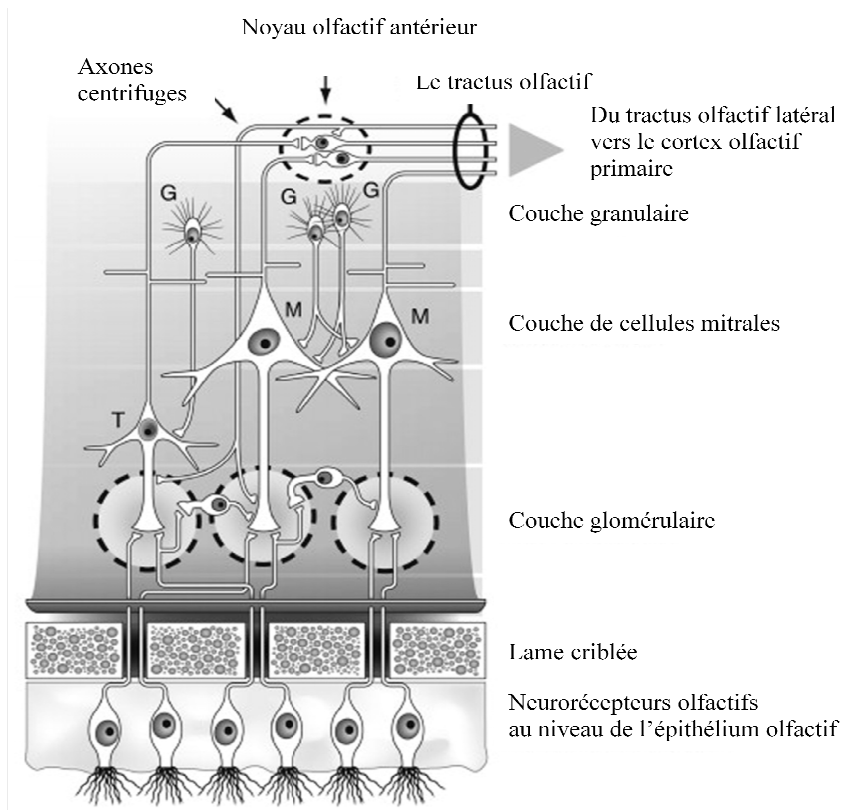
potentiels d'action. Tous les neurones qui expriment la même protéine vont converger vers un centre intégrateur au niveau du bulbe olfactif.

Les axones des neurorécepteurs se rejoignent au niveau de la lamina propria pour former le nerf olfactif (ou premier nerf cranien). La lamina propria contient donc les axones des neuro récepteurs qui vont se projeter sur le bulbe olfactif ainsi que les glandes de Bowman qui sécrètent un mucus protégeant l'épithélium olfactif.

Le bulbe olfactif constitue le premier relai de l'information olfactive, il est composé de 8000 glomérules qui reçoivent les axones des neurones olfactifs primaires. A ce niveau, les axones des neuro-récepteurs activés par la molécule odorante se connectent au sein des glomérules olfactifs avec les dendrites des deutoneurones (cellules du bulbe olfactif), créant une carte propre à chaque odeur (Holley and Sicard, 1994). Cette activation « géographique » se traduit ensuite par un motif spatiotemporel nerveux particulier au sein du bulbe olfactif et est interprété comme une odeur par le cerveau (Figure 1). Ces cartes olfactives sont dynamiques. En plus d'avoir une dimension spatiale, elles ont une dimension temporelle : elles évoluent avec le temps. Cette représentation permet un nombre théoriquement infini de combinaisons possibles et permet à notre odorat de distinguer des dizaines de milliers de senteurs.

Des études menées chez l'animal ont montré que l'activité des deutoneurones est contrôlée par des fibres centrifuges noradrénergiques, sérotoninergiques et cholinergiques (Macrides et al., 1981; McLean and Shipley, 1987) qui jouent un rôle dans l'apprentissage et la mémorisation des odeurs (Brennan et al., 1998; Wilson et al., 2004).

Les axones de deutoneurones traversent ensuite successivement le pédoncule olfactif et le tractus olfactif latéral avant de se projeter dans le cortex olfactif primaire de manière majoritairement ipsilatérale. Le cortex olfactif primaire est principalement composé du cortex pyriforme et du cortex périamygdalien. Toutefois, il est également composé du noyau olfactif antérieur, du tubercule olfactif, de la tenia tecta ventrale, du noyau cortical antérieur de l'amygdale, du cortex enthorinal, du noyau endopiriforme et du noyau du tractus olfactif latéral. Ces différentes aires sont largement interconnectées. L'amygdale est directement connectée au cortex olfactif primaire et contribue à donner au message olfactif une dimension émotionnelle.



**Figure 1.** Représentation schématique des différentes couches du bulbe olfactif et des interactions entre les différents types de cellules bulbaires d'après Duda, 2010) (G : cellules granulaires, M : cellules mitrales).

Depuis ces aires primaires, d'autres neurones transmettent l'information olfactive vers des aires fonctionnellement variées dont le cortex orbito frontal, l'hypothalamus, le thalamus et l'hippocampe (Serratrice et al., 2006).

L'odeur d'un composé résulte donc de l'ensemble des centres intégrateurs qu'active ce composé. L'odeur d'un mélange n'est pas simplement la somme des odeurs de chacun des composants : le mélange serait perçu comme une odeur à part entière. Le cortex pyriforme antérieur serait impliqué dans la représentation des mélanges complexes au-delà de leurs composants, et le cortex pyriforme postérieur dans une généralisation à des odeurs similaires (Kadohisa and Wilson, 2006).

Suite à des travaux mettant en évidence une altération des capacités d'identification ou de mémorisation des odeurs chez des patients présentant une modification du cortex orbitofrontal ou du noyau dorsomédian du thalamus (Jones-Gotman and Zatorre, 1988; Potter and Butters, 1980), la fonction olfactive a été divisée en deux processus hiérarchiques et

distincts. Le niveau périphérique correspond à la capacité à détecter une odeur (le seuil de détection ou la sensibilité) : il témoigne du fonctionnement de l'épithélium nasal ou des récepteurs olfactifs. Le second est dit central et implique les capacités d'identification, de discrimination, de mémorisation, de dénomination, de jugement de l'aspect hédonique, de l'intensité et de la familiarité d'une odeur (Martzke et al., 1997) : il témoigne de processus corticaux et limbiques.

### 2.2.2. Olfaction et dépression : quels liens neuro-anatomiques ?

La neuro-anatomie du système olfactif décrite dans la partie précédente met en lumière différentes caractéristiques qui le distinguent des autres systèmes sensoriels. Tout d'abord, toutes les aires de projections sont très proches de l'entrée et seuls deux ou trois neurones séparent l'épithélium des aires olfactives secondaires. Ces structures appartiennent au système limbique et le système olfactif est le seul système sensoriel pour lequel l'information atteint directement l'amygdale sans transiter par le thalamus, ce qui lui confère une capacité particulière à interférer avec les émotions. Les aires de projections olfactives primaires et secondaires orchestrent les fonctions endocrines, autonomes, viscérales, émotionnelles et mnésiques (Gottfried, 2006; Rolls, 2005) et jouent ainsi un rôle dans la réminiscence des souvenirs évoqués par les odeurs même très longtemps après l'encodage (Yeshurun and Sobel, 2010). Ainsi, l'olfaction intègre et associe des informations périphériques ainsi que des expériences, des émotions, et des connaissances faisant appel à un traitement cognitif plus central (Bremner et al., 2012). Ces particularités en font un sujet d'étude tout à fait pertinent chez les patients atteints de dépression, lesquels présentent une atteinte émotionnelle majeure.

Par ailleurs, le fonctionnement de certaines aires cérébrales impliquées dans les processus olfactifs a également été décrit comme étant altéré dans la dépression. Les données de la littérature montrent que ce serait notamment le cas du bulbe olfactif, de l'amygdale, de l'hippocampe, du cortex cingulaire antérieur, de l'insula, du cortex orbito-frontal et de l'habenula.

## Le bulbe olfactif

Tout d'abord, des travaux chez l'animal ont mis en évidence qu'une bulbectomie olfactive bilatérale chez les rongeurs induit des changements, au niveau des systèmes immunitaire et endocrinien, similaires à ceux observés chez des patients présentant une dépression majeure (Song and Leonard, 2005). Par ailleurs, le stress, qui est un des facteurs prédictifs d'un épisode dépressif chez les sujets vulnérables, induit un comportement similaire à certains symptômes de la dépression, telles qu'une diminution de la prolifération des cellules ou de la neurogénèse au niveau du bulbe olfactif comme c'est le cas au niveau de l'hippocampe (Mineur et al., 2007). Une étude récente a aussi montré une diminution du volume du bulbe olfactif chez les patients dépressifs suggérant que celle-ci pourrait être en lien avec une réduction de la neurogénèse dans cette structure (Negoias et al., 2010).

## L'amygdale

Bien que des contradictions existent dans la littérature sur la manière dont cette structure est atteinte dans la dépression comme cela a été précédemment décrit, les auteurs s'accordent toutefois sur son fonctionnement anormal. Par ailleurs, il a été montré que cette région du cerveau s'active lors de tâches d'évaluation de l'intensité, de l'aspect hédonique ou encore de mémorisation d'émotions liées aux odeurs chez des participants sains (Pouliot and Jones-Gotman, 2008). Toutefois, l'étude d'Anderson et coll. (2003) a montré que l'activation de l'amygdale est spécifiquement associée à l'intensité de l'odeur mais pas à sa valence hédonique (Anderson et al., 2003).

## L'hippocampe

La diminution de volume de cette structure précédemment décrite dans la dépression pourrait être en lien avec certains symptômes tels que les déficits en mémoire autobiographique (Lemogne et al., 2006) ou encore l'anhédonie et pourrait expliquer le passage d'une dépression à une démence. Au niveau olfactif, cette structure serait activée lorsque des tâches de mémorisation des odeurs (Kesner et al., 2002).

### Le cortex cingulaire antérieur

Dans la dépression, la diminution du volume de la partie antérieure de cette structure (Phillips et al., 2003b; van Tol et al., 2010) contribuerait à l'augmentation de la récurrence des épisodes dépressifs (Bhagwagar et al., 2008). Par ailleurs, cette structure semble également intervenir dans les processus olfactifs. Toutefois, des résultats contradictoires sont énoncés dans la littérature. Ainsi, si certains auteurs proposent que son activation est dépendante de la valence hédonique de l'odeur (Fulbright et al., 1998), d'autres, au contraire, proposent qu'elle ne l'est pas (Bonfils and Tran Ba Huy, 1999).

### Le cortex orbito frontal

Dans la dépression, cette structure serait impliquée dans les processus attentionnels, émotionnels et cognitifs. En particulier, la partie ventro médiane, impliquée dans les ruminations, l'anxiété et la sensibilité à la douleur serait hyper-activée chez les patients atteints de dépression. Au contraire, la partie dorsale impliquée dans le ralentissement psychomoteur, l'apathie, les troubles de la mémoire de travail et de l'attention, serait hypo-activée chez ces patients (Rogers et al., 2004). En ce qui concerne les processus olfactifs, cette structure serait activée suite à une tâche de mémorisation mais également dans l'évaluation de l'aspect hédonique des odeurs. Toutefois, les données de la littérature sont aussi contradictoires. Ainsi, une étude a mis en évidence que la partie droite du cortex orbito-frontal serait activée lors de la présentation d'odeurs agréables et la partie gauche en réponse à des stimuli aversifs (Zald and Pardo, 1997) alors qu'un autre travail a montré que cette structure serait activée en réponse à des odeurs agréables et désagréables (Grabenhorst et al., 2007).

### L'habenula

Une augmentation de l'activité métabolique de l'habenula a été montrée dans des modèles animaux de la dépression (Shumake et al., 2003) ainsi que chez des patients atteints de dépression (Roiser et al., 2009). Par ailleurs, des travaux récents suggèrent que cette région du cerveau jouerait un rôle déterminant dans les liens entre les troubles olfactifs et la dépression (Oral et al., 2013). Cette structure aurait également une fonction importante dans

le transfert de l'information olfactive vers d'autres aires cérébrales (Da Costa et al., 1997) et serait activée en réponse à des stimuli émotionnels négatifs (Hikosaka et al., 2008).

Le tableau suivant (Tableau 1) résume les aires cérébrales impliquées dans les principaux paramètres olfactifs ainsi que celles dont le fonctionnement et/ou l'anatomie ont été montrés comme altérés dans la dépression. Ces résultats sont issus des connaissances actuelles correspondant aux principales études réalisées en imagerie dans ce domaine.



**Tableau 1.** Aires cérébrales impliquées dans l'olfaction et la dépression.

Aire cérébrale	Olfaction							Dépression
	Seuil	Intensité	Familiarité	Hédonicité	Identification	Discrimination	Mémoire	
Bulbe olfactif	+ <sup>1</sup>							+ <sup>2,3</sup>
Amygdale		+ <sup>4</sup>		+ <sup>19</sup> (stimuli aversifs)			+ <sup>5</sup>	+ <sup>6,7,8</sup>
Hippocampe					+ <sup>9</sup>	+ <sup>10</sup>	+ <sup>11</sup>	+ <sup>12</sup>
Cortex pyriforme		+ <sup>13</sup>		+ <sup>14</sup>			+ <sup>15</sup>	
Cortex cingulaire antérieur				+ <sup>16</sup> (stimuli agréables)				+ <sup>17</sup>
Insula		+ <sup>15</sup>		+ <sup>14</sup> (stimuli agréables et désagréables)		+ <sup>15</sup>		+ <sup>18</sup>
Cortex orbito Frontal				+ <sup>4, 19</sup> (gauche pour les stimuli aversifs et les deux hémisphères pour les stimuli agréables)				+ <sup>20</sup>

1. Negoias, 2010 ; 2. Song et Leonard, 2005 ; 3. Mineur, 2007 ; 4. Anderson et al., 2003 ; 5. Pouliot and Jones-Gotman, 2008 ; 6. Kronenberg et al., 2009; 7. van Eijndhoven et al., 2009 ; 8. Hamilton et al., 2008 ; 9. Kjelvik et al., 2012 ; 10. Kareken et al., 2003; 11. Kesner et al., 2002; 12. Campbell et al., 2004; 13. Rolls et al., 2003; 14. Royet et al., 2003; 15. Savic et al., 2000 ; 16. Fulbright et al., 1998 ; 17. Phillips et al, 2003b; 18. Sliz and Hayley, 2012 ; 19. Zald and Pardo, 1997 ; 20. Rogers et al., 2004.

### 2.3. Liens entre les odeurs et le stress

Un autre argument en faveur de l'étude de l'olfaction dans la dépression est le lien entre les odeurs et le stress. Comme cela a été décrit dans la première partie, le stress serait l'un des facteurs impliqués dans la survenue d'un épisode dépressif. Or, des odeurs préalablement perçues comme neutres par des sujets sains seraient perçues comme désagréables après l'induction d'un état anxieux (Krusemark et al., 2013). Dans ce travail, les chercheurs ont déclenché l'anxiété par des textes ou des images évoquant des épisodes de guerre ou des accidents de voiture. Les résultats de cette étude réalisée en imagerie ont également permis de mettre en évidence l'augmentation de l'activité de deux systèmes neuronaux distincts, l'un impliqué dans le traitement de l'information olfactive (le cortex pyriforme antérieur et le cortex orbito frontal), et l'autre impliqué dans le traitement de l'information émotionnelle (le cortex cingulaire antérieur), mais également une intensification de leurs connexions lors d'un état anxieux. Par ailleurs, plus le niveau d'anxiété augmente plus les chercheurs ont observé une consolidation des connexions entre l'amygdale et tous les niveaux cérébraux impliqués dans le traitement de l'information olfactive (Krusemark et al., 2013). Ces résultats suggèrent donc l'intrication de réseaux neuronaux communs aux émotions et à l'olfaction lors de l'induction d'un état anxieux.

Réciproquement, des travaux ont mis en évidence que certaines odeurs pouvaient aussi avoir un effet sur le stress. Ainsi, certaines odeurs pourraient avoir un effet inhibiteur. Tout d'abord, des études réalisées chez l'animal ont montré que l'inhalation de l'odeur d'herbe coupée (trans-2-hexenal et cis-3-hexenol) aurait un effet inhibiteur sur le taux de corticostérone produit en réponse à un stress, sur la perte du poids corporel, et sur l'hypertrophie des glandes surrénales (Ito et al., 2009). Ces résultats suggèrent que, chez le rat, l'inhalation de cette odeur agirait sur le cerveau en supprimant l'activité des réseaux neuronaux impliqués dans les réponses liées au stress, comme, notamment, l'activation de l'axe HPA, le système nerveux sympathique et les réponses de peur. Les mécanismes impliqués ne sont pas encore connus. Par ailleurs, une étude menée chez l'homme a montré que cette odeur a un effet anxiolytique et réduit les effets du stress (Oka et al., 2008). Une autre étude a suggéré que l'odeur de noix de coco peut modifier l'activité cardio-vasculaire en présence de facteurs de stress (Mezzacappa et al., 2010). Enfin, un travail récent a mis en évidence que la présentation d'une odeur familière répétée pendant 5 jours réduirait les

composantes subjective et physiologique du stress chez les personnes âgées (Joussain et al., 2014).

## 2.4. Conclusion partielle

L'analyse des données de la littérature permet la mise en évidence de liens étroits entre les processus olfactifs et les modifications observées dans la dépression. La réciprocité des altérations, le chevauchement neuro-anatomique et le lien des odeurs avec les mécanismes impliqués dans le stress sont des arguments forts en faveur de l'étude des processus olfactifs dans la dépression. Dans la partie suivante, nous énumérerons les différents paramètres olfactifs et leurs altérations dans la dépression. Nous tenterons également de dégager les limites des méthodes actuellement utilisées pour évaluer les troubles olfactifs et les enjeux cliniques de l'étude de tels troubles dans la dépression.



## 3. Les paramètres olfactifs dans la dépression

---

### 3.1. La sensibilité olfactive dans la dépression

Ce paramètre correspond à la concentration minimale à laquelle l'odeur est perçue par le sujet. C'est la concentration minimale requise par un stimulus olfactif pour activer les neurorécepteurs conduisant à la détection d'une odeur. Les deux tests standardisés couramment utilisés sont le test de détection des odeurs développé par Doty (Doty et al., 1984b) et le Sniffin' Sticks (Hummel et al., 1997).

Bien que certaines études n'aient montré aucune altération de ce paramètre dans la dépression lors d'études comparatives avec des participants sains (Postolache et al., 1999 (dépression saisonnière) ; Scinska et al., 2008 ; Swiecicki et al., 2009), la plupart ont rapporté une diminution de la sensibilité olfactive chez les patients (Lombion-Pouthier et al., 2006; Negoias et al., 2010; Pause et al., 2001; Postolache et al., 2002 (dépression saisonnières); Serby et al., 1990). Un travail récent de Negoias (2010) a également rapporté que cette altération pourrait être corrélée à une diminution du volume du bulbe olfactif chez les patients dépressifs (Negoias et al., 2010). Les auteurs discutent également la rémission de ce paramètre après traitement qui serait en lien avec une potentielle activation de la neurogenèse dans le bulbe olfactif grâce aux traitements antidépresseurs. A ce jour, cette hypothèse n'a pas été vérifiée. Des études ont même rapporté une augmentation de la sensibilité olfactive chez les patients en rémission (Gross-Isseroff et al., 1994). L'ensemble de ces données suggèrent donc que ce paramètre est altéré dans la dépression majeure et que son niveau d'atteinte est positivement corrélée avec la sévérité de la dépression.

Les différences observées pourraient être en lien avec des aspects méthodologiques. En effet, l'évaluation de ce paramètre est une tâche longue et répétitive demandant une concentration importante, ce qui peut constituer un biais majeur lorsqu'on la réalise avec des patients atteints de dépression.

## 3.2. La valence émotionnelle : au cœur de la relation entre la dépression et l'olfaction

### 3.2.1. Les émotions : définitions

Qu'est-ce qu'une émotion ? Comment la définir ? Comment la mesurer ? Les réponses à ces questions ont donné lieu à de nombreux travaux. On dénombre plus de 150 théories qui ont tenté de définir les émotions, parmi lesquels on distingue quelques courants principaux référencés de manière simplifiée dans le tableau ci-après (Tableau 2).

Il semble probable qu'une émotion s'inscrive dans un processus dynamique prenant en compte à la fois l'expérience consciente et la place du corps. De ce point de vue, la théorie multi-niveaux à l'avantage de prendre en compte les aspects automatiques (implicites, processus réflexes) et les processus contrôlés et conscients des émotions. Dans cette optique, Phillipot et coll. (2001) ont développé un modèle binnésique composé d'un système dit « schématique/associatif » et d'un système dit « propositionnel » (Phillipot and Schaefer, 2001). Le premier système intégrerait les associations récurrentes entre les indices perceptifs et les réponses corporelles. Il s'agit donc de conditionnements émotionnels qui activeraient des réponses corporelles lors de la perception d'une émotion. Ce premier système serait associé à des processus anoétiques (mémoire procédurale : les comportements s'expriment dans l'action, sans conscience). Le système propositionnel permettrait l'encodage des connaissances sémantiques et la verbalisation des émotions. Ce second système serait associé à des processus noétiques (mémoire sémantique : sentiment de familiarité). Enfin, les processus auto-noétiques (mémoire autobiographique : capacité de voyage mental dans le temps) pourraient permettre de recréer des états émotionnels : ils incluraient une combinaison d'éléments provenant des deux systèmes précédemment décrits.

Par ailleurs, il est important de noter qu'une émotion ne se mesure pas mais s'infère, c'est-à-dire se déduit par différentes composantes. Quatre composantes fondamentales d'une émotion peuvent être décrites : cognitive, physiologique, comportementale et subjective.

**Tableau 2.** Quelques théories des émotions.

<b>Courant</b>	<b>Principe</b>	<b>Critiques</b>	<b>Auteurs</b>
« Périphéraliste »	Le ressenti émotionnel est la conséquence de la perception des modifications corporelles (physiologique et comportementale).	- La section de la moelle épinière ne supprime pas les émotions. - Les signes physiologiques ne sont pas spécifiques d'une émotion.	James, 2007
« Behaviouriste »	L'émotion constitue une réponse à un stimulus (théorie mécanistique).	L'expérience subjective n'est pas prise en compte.	Watson, 1919 ; Skinner, 1938
« Psycho-évolutionniste »	Les émotions sont fonctionnelles (adaptatives), universelles (communes à toutes les espèces et toutes les cultures) et en nombre limité (entre 10 et 15).	L'universalité des émotions peut-être discutée.	Plutchik, 1980
« Bi-factorielle »	Les émotions correspondent à l'interaction entre une activation physiologique et une cognition.	- Le traitement cognitif semble être trop long pour être adaptatif. - Les aspects subjectifs de l'émotion ne sont pas pris en compte.	Schachter et Singer, 1962
« Constructiviste »	Les émotions sont une construction sociale, acquise par apprentissage.		Averill, 1985
« Ribot »	L'émotion est une action du corps principalement, associée à certains états de conscience.		Ribot, 1896
« Phénoménologiques »	L'émotion est définie par rapport au ressenti du sujet qui l'éprouve.		Stumpf, 1899
« Multi-niveaux »	L'émotion est traitée par 2 systèmes : un système d'analyse simplifié et un autre basé sur des processus cognitifs complexes.		Philippot and Feldman, 2004 ; Toates, 2002

Le sentiment est la composante subjective de l'émotion, la manière dont elle est ressentie, c'est la coloration affective, elle ne correspond pas aux composantes comportementales et physiologiques. Un plaisir bref peut donc constituer une émotion alors qu'un plaisir long relèvera de l'humeur. L'humeur se différencie de l'émotion par une durée plus longue et un caractère chronique. Il s'agit d'un état diffus, lent et faiblement liés à des stimuli spécifiques de l'environnement (Watson, 2000).

Notons également que l'étude des émotions prend en compte la notion de valence. On distingue ainsi les émotions positives (comme la joie, le plaisir) et négatives (comme la tristesse, le dégoût, la colère, la peur,...). La théorie à deux facteurs distingue les émotions primaires (dites universelles) des émotions secondaires correspondant à une combinaison des précédentes avec d'autres facteurs. Toutefois, la liste des émotions primaires est controversée. Le plaisir pourrait donc constituer soit une émotion primaire, soit un phénomène général à l'origine des différents états affectifs.

Le terme « anhédonie » a été proposé pour la première fois par Ribot pour désigner la perte de la sensibilité au plaisir (Ribot, 1896), en opposition à analgésie (perte de la sensibilité à la douleur) (Loas, 2002). L'anhédonie fait référence à la perte de la composante subjective du plaisir et non comportementale ou physiologique (Loas, 2002). Certains auteurs ont proposé le terme d'hypohédonie (perte de plaisir partielle).

### 3.2.2. La dépression : une hyporéactivité émotionnelle ?

De nombreuses études ont mis en évidence que la valence émotionnelle influence les performances cognitives des patients atteints d'une dépression. Une méta-analyse (Bylsma et al., 2008) résume les trois courants existants concernant la manière dont la dépression altérerait les réactions émotionnelles : 1) une réduction de la réactivité émotionnelle aux stimuli à valence positive, 2) une augmentation de la réactivité émotionnelle aux stimuli à valence négative (Beck, 1976) ou encore 3) une insensibilité au contexte émotionnel (Rottenberg, 2005, 2007), c'est-à-dire une réduction de la réactivité émotionnelle à la fois pour les stimuli positifs et négatifs. L'hypoactivité émotionnelle pour les stimuli positifs semble largement admise par les chercheurs, elle correspond à l'anhédonie. Toutefois, son corrélat pour les stimuli négatifs reste sujet à débat pour le moment.



Par exemple, certaines études ont montré que les patients dépressifs présentaient des difficultés dans la reconnaissance des expressions faciales. Cependant, la nature de cette altération n'est pas claire. Pour certains auteurs, celle-ci concerne toutes les émotions faciales, quelles soit positives ou négatives (peur, colère, surprise, dégoût, joie, tristesse et indifférence) (Persad and Polivy, 1993). Pour d'autres, il s'agit d'une altération « émotion-spécifique » (Murphy et al., 1999; Surguladze et al., 2004; Suslow et al., 2001). Ces altérations dépendent-elles de la valence de l'émotion ? D'autres études sont nécessaires pour éclaircir ce point.

D'autres chercheurs ont proposé que ce soit l'anticipation émotionnelle plutôt que l'activité émotionnelle en elle-même qui serait altérée dans la dépression. Le processus hédonique serait constitué d'une phase anticipatoire et d'une phase consommatoire. Ainsi, Sherdell et coll. (2012) ont mis en évidence que ce serait la première phase, c'est-à-dire l'anticipation qui serait perturbée dans la dépression alors que la seconde phase (consommatoire) serait plutôt préservée (Sherdell et al., 2012). Ces travaux ne font pas consensus dans la littérature. Toutefois, ils ouvrent des perspectives intéressantes sur la manière d'appréhender les perturbations émotionnelles dans la dépression.

### 3.2.3. Les émotions véhiculées par les odeurs : des liens avec la dépression

Les processus émotionnels semblent entretenir un lien étroit et différent avec les processus olfactifs de celui qui existe avec les autres voies sensorielles. Cela s'explique probablement par l'intrication des aires cérébrales impliquées dans l'olfaction et les émotions et altérées dans la dépression. Ainsi, l'amygdale, l'hippocampe, le cortex cingulaire antérieur et le cortex orbito frontal que nous avons déjà décrits plus haut comme étant impliqués dans les processus olfactifs et dans la dépression jouent également un rôle important dans les émotions (Tableau 3).

**Tableau 3.** Aires cérébrales impliquées dans l'olfaction, les émotions et la dépression

Aire cérébrale	Olfaction	Emotion	Dépression
Bulbe olfactif	+ <sup>1</sup>		+ <sup>2</sup>
Amygdale	+ <sup>3</sup>	+ <sup>4</sup>	+ <sup>5</sup>
Hippocampe	+ <sup>6</sup>	+ <sup>7</sup>	+ <sup>8</sup>
Cortex pyriforme	+ <sup>9</sup>		
Cortex cingulaire antérieur	+ <sup>10</sup>	+ <sup>11</sup>	+ <sup>12</sup>
Insula	+ <sup>13</sup>	+ <sup>14</sup>	+ <sup>15</sup>
Cortex orbito frontal	+ <sup>3</sup>	+ <sup>16</sup>	+ <sup>17</sup>

<sup>1</sup>. Negoias, 2010 ; <sup>2</sup>. Song et Leonard, 2005 ; <sup>3</sup>. Anderson et al, 2003 ; <sup>4</sup>. Hamann et al, 2001; <sup>5</sup>. Kronenberg et al, 2009 ; <sup>6</sup>. Kjelvik et al, 2012 ; <sup>7</sup>. Soudry et al., 2011; <sup>8</sup>. Campbell et al, 2004; <sup>9</sup>. Kesner et al, 2002 ; <sup>10</sup>. Fulbright et al, 1998 ; <sup>11</sup>. Eisenberger et al, 2003 ; <sup>12</sup>. Phillips et al, 2003b ; <sup>13</sup>. Savic et al, 2000 ; <sup>14</sup>. Paulus and Stein, 2006; <sup>15</sup>. Sliz et Hayley, 2012 ; <sup>16</sup>. Bechara et al., 2000; <sup>17</sup>. Rogers et al, 2004.

### 3.2.4. L'évaluation de l'aspect émotionnel et hédonique des odeurs

L'étude des émotions est une entreprise difficile étant donné que leur évaluation en recherche induit de nombreux biais notamment en lien avec les différences inter-individuelles et inter-culturelles. La réponse du sujet à une induction émotionnelle peut être évaluée de plusieurs manières. En psychologie, on étudie les rapports subjectifs des participants à l'aide de questionnaires et de cotations. En psychologie comportementale, on étudie les comportements observables des participants. On peut également mesurer les réponses physiologiques.

#### 3.2.4.1. Le comportement émotionnel associé à l'olfaction

Certains auteurs ont étudiés les comportements liés à la présentation d'une odeur. Par exemple, les nouveaux-nés se tournent spontanément vers l'odeur du sein de leur mère (Varendi and Porter, 2001). Seubert et coll., (2010) ont également montré que certaines odeurs (indépendamment de leur valence hédonique) faciliteraient la reconnaissance des expressions faciales de dégoût. En testant différents parfums sur un groupe de femmes, Rétiveau et coll (2004) ont aussi mis en évidence qu'un parfum ayant des notes d'agrumes plus prononcés réduisait la colère.

### 3.2.4.2. L'évaluation physiologique de l'aspect émotionnel des odeurs

Il est possible de mesurer l'activité directement au niveau central en réponse à une stimulation olfactive grâce aux techniques neurophysiologiques tel que l'électroencéphalogramme olfactif (OEEG). Nous ne les développerons pas ici car elles n'ont pas été utilisées dans ce travail.

Par ailleurs, il est aussi possible de mesurer l'activité au niveau périphérique et plus précisément du système nerveux neurovégétatif incluant le système nerveux sympathique, parasympathique et entérique. Différents paramètres physiologiques peuvent être mesurés comme les modifications du rythme cardiaque, de la pression artérielle, de la température corporelle, de l'activité respiratoire de la motilité gastrique ou encore de la réponse électrodermale.

### 3.2.5. Les troubles de l'évaluation hédonique des odeurs dans la dépression

En recherche, on utilise une échelle linéaire dont la graduation n'est pas visible pour les participants pour évaluer l'aspect hédonique : le participant pose le curseur entre la valeur 0 (odeur très désagréable) et 10 (odeur très agréable) (Atanasova et al., 2010; Pause et al., 2001). Cette mesure est totalement dépendante du ressenti du participant. L'inconvénient de cette méthode est qu'elle dépend de nombreux paramètres tels que le langage, la bonne compréhension de la consigne, la bonne volonté à participer aux tests. L'utilisation d'autres types de mesures en clinique (telles que l'utilisation de mesures physiologiques) pourrait permettre de compléter les données apportées par les mesures subjectives.

Très peu d'études ont tenté d'évaluer le jugement hédonique des odeurs dans la dépression. Il s'agit pourtant probablement du paramètre le plus important étant donné que la modification de la perception des émotions constitue le cœur de cette pathologie. Par ailleurs, les quelques données de la littérature montrent des résultats incohérents.

Ainsi, certains travaux n'ont pas montré de différence concernant l'évaluation de ce paramètre en comparant les patients dépressifs et des participants sains (Clepece et al., 2010; Swiecicki et al., 2008; Thomas et al., 2002). En sélectionnant uniquement des odeurs agréables, Lombion-Pouthier et coll (2006) ont quant à eux montré une surévaluation des odeurs par les patients atteints d'une dépression (Lombion-Pouthier et al., 2006). Ces

résultats ont à priori semblés contre intuitifs puisque ces patients ont plutôt tendance à se focaliser sur les émotions négatives. Les auteurs ont proposé que cette surévaluation pourrait être une conséquence fonctionnelle d'une augmentation du fonctionnement du cortex orbito-frontal observé chez les patients atteints d'une dépression (Drevets, 1998) ; cette aire étant également impliquée dans l'évaluation de l'aspect hédonique des odeurs (Savic, 2001). Une équipe (Pause et al., 2001) a également observé des différences uniquement pour une odeur, celle du citron, perçue comme plus agréable par les patients dépressifs que par les participants sains. Les auteurs expliquent ce résultat par les propriétés relaxantes de ce composé (Lawless, 1991) auxquelles ces patients seraient plus sensibles. Atanasova et coll. (2010) ont rapporté que les patients atteints d'une dépression perçoivent les odeurs désagréables comme significativement plus désagréables, phénomène nommé l'« alliesthésie olfactive négative », et les odeurs agréables comme moins agréables, phénomène appelé « anhédonie olfactive » (Atanasova et al., 2010).

Enfin, très peu d'études se sont intéressées à l'impact de la rémission clinique sur ce paramètre olfactif. Clepce et coll. (2010) n'ont pas mis en évidence de différence entre les participants sains et les patients présentant une dépression que ce soit avant ou après traitement antidépresseur. Toutefois, ces auteurs ont montré une corrélation négative significative entre l'anhédonie clinique et l'estimation hédonique des odeurs au cours d'un épisode aigu de dépression. Les auteurs expliquent ce résultat par l'implication de l'amygdale dans le codage de la valence de l'odeur (Winston et al., 2005) et son impact dans le réseau neuronal de l'anhédonie (Beyer and Krishnan, 2002; Keedwell et al., 2005). Au niveau neuroanatomique, les études divergent également. Un résumé des principales aires cérébrales décrites comme étant activées dans cette tâche sont résumées dans le tableau 1.

L'incapacité à démontrer des résultats cohérents pourrait être en partie liée aux différences méthodologiques tels que l'utilisation de tests olfactifs ou de stimuli odorants différents, ou encore l'hétérogénéité des profils de patients étudiés.

### 3.3. La mémoire olfactive : un intérêt particulier dans la dépression

#### 3.3.1. Les différents systèmes de mémoire

La mémoire est une fonction cognitive qui associe divers mécanismes ayant pour but de stocker l'information. Rappelons dans un premier temps les trois définitions communément reconnues de la « cognition ». L'expression « troubles cognitifs » utilisée par les médecins ou les neurologues se rapporte à une atteinte des fonctions supérieures (mémoire, attention, ...). Pour les sciences cognitives, les « processus cognitifs » correspondent aux opérations de traitement de l'information effectuées par le cerveau. Enfin, pour les thérapies comportementales et cognitives, la « cognition » fait référence aux contenus de la pensée et aux manières inappropriées d'appréhender le monde (Mouchet-Mages and Frank, 2010).

La mémoire est au cœur de l'identité de chacun d'entre nous. Elle donne du sens à notre vie puisqu'elle nous permet de nous rappeler le passé, de vivre le présent et d'être capable de nous projeter dans le futur et nous donne un sentiment d'identité. Elle est également au cœur des relations sociales que nous entretenons avec notre entourage. De plus, elle nous permet aussi de nous orienter dans l'espace, d'apprendre, de trouver des repères et donc d'agir de manière adaptée.

Les premières descriptions des systèmes de mémoire distinguaient la mémoire à court terme permettant de stocker une quantité limitée d'information pendant une courte période (quelques secondes) et la mémoire à long terme qui permettrait de stocker une quantité illimitée d'informations de manière permanente ou semi-permanente (James, 1890; pour revue, voir Kopelman, 2002). Des modèles plus récents proposent qu'une manipulation de l'information est possible en mémoire à court terme (en plus de la fonction de stockage précédemment décrite) ce qui a donné naissance au concept de mémoire de travail (Baddeley and Hitch, 1974). Toutefois, la description des composantes de ce modèle ne permet pas de comprendre comment une odeur est manipulée en mémoire de travail. Par ailleurs, des descriptions plus précises de la mémoire à long terme ont mis en évidence deux composantes :

une composante implicite et une composante explicite. La seconde inclut la mémoire épisodique et la mémoire sémantique. La mémoire épisodique se rapporte aux événements du passé. Lorsqu'une personne fait appel à ce type de mémoire, elle est capable de revivre mentalement cet événement (conscience auto-noétique). En revanche, la mémoire sémantique (conscience noétique) correspond aux connaissances générales, aux concepts et au langage (Tulving, 1972). La mémoire autobiographique est définie comme la capacité à restituer des informations qui portent sur soi (Piolino et al., 2003). Elle fait appel à la fois à la mémoire sémantique et à la mémoire épisodique.

Les tâches de reconnaissance permettent de comprendre comment les informations sont restituées. Il existe deux types de reconnaissance : le sentiment de familiarité qui correspond à un sentiment de « déjà-vu » (sans récupération d'éléments précis), et le rappel qui correspond à la restitution précise des informations : l'identité de l'item et le contexte spatio-temporel peuvent être rappelés. (Plailly, 2005).

### 3.3.2. Les atteintes mnésiques dans la dépression

Les troubles de la mémoire occupent une place centrale dans la dépression (Lemogne et al., 2006). Chez ces patients, des déficits mnésiques ont été mis en évidence à la fois en mémoire de travail et à long terme (Burt et al., 1995 ; Christensen et al., 1997). De plus, les performances en mémoire autobiographique semblent également être altérées. Comme cela a été décrit plus haut, la mémoire autobiographique est la capacité à récupérer des informations personnelles. C'est le processus de surgénéralisation, c'est-à-dire le rappel préférentiel de souvenirs répétés, qui serait spécifique de la dépression. Il correspond à une réduction du rappel contrôlé des souvenirs spécifiques au profit de souvenirs généraux moins émotionnels (Lemogne et al., 2006). Par ailleurs, les patients ayant connus de nombreux épisodes dépressifs présenteraient des problèmes mnésiques plus importants que ceux ne présentant qu'un seul épisode (Fossati et al., 2004). Il a été proposé que ces travaux corroborent l'hypothèse de l'impact neurotoxique de la récurrence des épisodes dépressifs entraînant une réduction des structures hippocampiques chez les patients atteints de dépression.

### 3.3.3. Les particularités de la mémoire olfactive

La mémoire olfactive fonctionne-t-elle selon un schéma traditionnel ? De nombreuses études montrent qu'elle possède des caractéristiques uniques probablement en lien avec son rôle particulier. En effet, la mémoire olfactive est considérée comme unique par rapport aux autres modalités sensorielles en raison de sa capacité à remémorer des événements plus émotionnels que les autres types de stimuli (Herz, 1998) ainsi qu'en raison de la stabilité dans le temps de la restitution des informations olfactives (Engen and Ross, 1973).

Tout d'abord, la modalité olfactive intègre de nombreuses fonctions qu'elles soient endocrines, automatiques, viscérales, associatives ou encore mnésiques. C'est cette intégration qui lui donne le pouvoir de ré-évoquer des souvenirs à charge émotionnelle importante même très longtemps après leurs encodages (Yeshurun and Sobel, 2010).

Au cours d'une tâche de reconnaissance d'odeurs, les participants restitueraient 70% des stimuli à court terme et il n'y aurait que 5% de perte au bout d'un an. En revanche, lors d'une tâche de reconnaissance d'images, Shepard (1967) a montré que si l'acquisition à court terme est quasiment parfaite (de l'ordre de 100%), au bout de 4 mois, en revanche, les performances des participants étaient équivalentes à celles de la chance (Shepard, 1967). Ces travaux ont souligné la résistance au temps des stimuli olfactifs. La mémoire des odeurs serait donc très légèrement sensible au passage de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme contrairement à ce qui est observé dans d'autres systèmes sensoriels tels que l'audition ou la vision (Engen and Ross, 1973).

Dans sa théorie de la « perception olfactive par exception », Koster et coll. (2014) soulignent la particularité de la mémoire olfactive. En effet, si le rôle de la vision est d'identifier les éléments de l'environnement pour y réagir de manière adaptée, celui de l'olfaction est différent. L'olfaction est le gardien des fonctions vitales, en lien étroit avec la respiration et l'ingestion de nourriture. Cette théorie propose donc que le rôle de l'olfaction n'est pas d'être capable de restituer les odeurs connues, mais plutôt de détecter rapidement celles qui ne sont pas attendues dans un contexte donné. Ainsi, la plupart des odeurs ne seraient pas consciemment remarquées et nous fourniraient simplement un sentiment de sécurité. Cela expliquerait pourquoi nous ne sentons pas en continue toutes les odeurs auxquelles nous sommes soumis en permanence, mais également pourquoi nous ne sentons plus l'odeur de notre maison alors que nous sommes capables de sentir celle d'une maison

dans laquelle on entre pour la première fois. Ainsi, la perception consciente et explicite de l'odeur correspond à une minuscule partie de la perception olfactive alors que la plus grande partie repose sur un apprentissage incident. Seules les odeurs ayant un fort impact émotionnel, celles particulièrement désagréables et les odeurs inattendues seraient perçues de manière consciente. Le système olfactif serait donc un système passif mais aussi un système d'alarme. Cette passivité pourrait expliquer pourquoi de nombreuses personnes ne se rendent souvent pas compte de leurs troubles olfactifs. Par ailleurs, ce système d'alarme pourrait expliquer pourquoi les souvenirs autobiographiques évoqués par les odeurs apparaissent beaucoup plus tôt dans la vie (avant l'âge de 10 ans) que les souvenirs évoqués visuellement ou verbalement. En effet, les premières combinaisons ne sont pas remplacées par des événements nouveaux. De plus, si le souvenir olfactif combiné à une situation émotionnelle apparaît de nouveau de nombreuses années plus tard dans un contexte différent et de manière inattendue, cela pourrait déclencher une alarme. En revanche, la présence d'odeurs de manière quotidienne dans le même contexte provoque une adaptation complète au point que les odeurs ne sont plus perçues de manière consciente. Ce phénomène nous rend plus vigilant en cas d'alarme, c'est-à-dire par exemple, l'arrivée subite ou inattendue d'odeurs potentiellement nocives ou dangereuses dans un environnement olfactif complexe ou parce que le contexte donne une nouvelle valence émotionnelle à l'odeur perçue.

Enfin, des travaux récents ont montré que la remémoration de souvenirs autobiographiques évoqués par les odeurs accompagnées d'émotions positives aurait des effets sur l'activité psychologique mais également physiologique. En effet, une diminution de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires a été observé après l'évocation d'un souvenir autobiographique positif via une odeur (Matsunaga et al., 2013). Les auteurs de cette étude récente ont également mis en évidence l'implication du cortex orbito frontal médian et du cortex cingulaire postérieur dans la régulation de ces cytokines au cours d'une expérience de mémoire autobiographique évoquée par les odeurs.

#### 3.3.4. L'évaluation de la mémoire olfactive

La capacité à mémoriser des odeurs a été relativement peu étudiée dans le domaine clinique. A l'heure actuelle, l'OMT (« Olfactory Memory Test ») est le test standardisé de référence pour explorer la mémoire olfactive (Doty, 2003). Ce test consiste à proposer une



odeur au participant dans un premier temps, puis, dans un second temps, quatre odeurs dont l'une d'entre elles correspondent à celle préalablement présentée. Le participant doit désigner celle qui lui a été montrée lors de la première partie du test. Le test s'effectue en trois essais à des intervalles respectifs de 10, 30 et 60 secondes selon le type de mémoire étudié : mémoire à court ou mémoire à long terme.

Des variantes de ce test existent. En règle générale, la méthode comprend deux phases : une première phase d'acquisition de l'odeur pendant laquelle le sujet se familiarise avec les odeurs dites « cibles » (10 odeurs environ). Chaque odeur est présentée pendant 30 secondes. L'intervalle entre les deux phases peut être plus ou moins long et durer de quelques minutes à quelques jours. Lors d'une seconde phase dite « de reconnaissance », le sujet doit reconnaître les cibles préalablement présentées parmi les distracteurs (nouvelles odeurs). Lors de cette phase, autant de cibles que de distracteurs sont proposés au sujet. Les performances des participants sont calculées grâce à la théorie de détection du signal (Macmillan and Creelman, 2004).

Deux types d'apprentissage sont possibles : l'apprentissage explicite et l'apprentissage incident. Dans le premier cas, les participants sont informés qu'il s'agit d'un test de mémoire dès la première phase du test. Cela peut être à l'origine d'une verbalisation (parfois erronée) lors de la première phase pouvant être à l'origine de biais lors de la seconde phase du test. Étant donné que de nombreuses études ont suggéré que la médiation verbale est importante dans la mémorisation des odeurs (Lyman and McDaniel, 1990), l'étude de la mémoire olfactive avec un apprentissage incident pourrait permettre de mieux comprendre le fonctionnement de la mémoire de ce sens (Köster, 2005). De plus, les tâches de mémorisation avec un apprentissage explicite supposent un encodage conscient des odeurs. Or, comme le souligne la théorie de Köster précédemment citée, l'olfaction est un système majoritairement passif avec un encodage implicite, dont le rôle principal est de détecter un changement. De plus, la verbalisation d'une odeur entraînerait la sortie de son contexte, celle-ci serait donc traitée comme un objet. Une tâche de mémoire explicite dévrait donc la fonction du système olfactif, qui est de lier une odeur à une situation. Pour toutes ces raisons, la mise en place de tâches avec un apprentissage incident est nécessaire pour créer une situation écologique. Par ailleurs, la plupart des travaux utilisent des composés odorants familiers, c'est-à-dire connus des participants. Cela pose le problème de l'encodage incident. En effet, si la théorie de Köster (2014) est validée, cela signifie que plus les composants sont familiers moins ils seront

reconnus de manière explicites puisqu'ils feront partie des composés qui ne génèrent pas d'alerte. L'utilisation d'odeurs non familières pourrait permettre de contrecarrer ces biais.

### 3.3.5. La mémoire de reconnaissance olfactive dans la dépression

Une seule recherche s'est intéressée à l'étude de la mémoire de reconnaissance des odeurs chez des patients dépressifs (Zucco and Bollini, 2011). La tâche de reconnaissance des odeurs proposée se déroulait de la manière suivante : chaque participant sentait une odeur cible pendant environ quatre secondes, puis, trois à quatre secondes plus tard, quatre tubes test, dont l'un contenait l'odeur préalablement sentie, étaient présentés un par un au participant. Le participant devait reconnaître l'odeur cible parmi les distracteurs proposés. Les auteurs de cette étude ont montré, d'une part, que les patients atteints d'une dépression échouaient significativement plus que les participants sains à cette tâche, et, d'autre part, que les écarts de performances entre les patients et les sujets sains augmentaient avec la sévérité de la dépression (Zucco and Bollini, 2011).

## 3.4. L'identification des odeurs dans la dépression

Les mesures d'identification des odeurs consistent à évaluer la capacité d'un individu à associer une odeur avec son descripteur. Il est théoriquement possible de demander à un participant de faire cette tâche sans aide. Toutefois, il s'agit d'une tâche particulièrement difficile probablement en raison de notre faible entraînement à nommer les odeurs mais aussi en raison de la dimension hédonique qui prime sur l'identification des odeurs. D'autres tâches ont donc été proposées. Il est, par exemple, possible de proposer un descripteur en même temps que l'odeur et de demander au sujet de répondre par « oui » ou « non » à la question de savoir si l'odeur présentée correspond au nom donné par l'expérimentateur. Toutefois, avec cette méthode, le participant a une chance sur deux de répondre correctement par hasard. L'autre possibilité, couramment utilisée, consiste en un test de choix forcé comprenant une liste de quatre descripteurs (noms et/ou images). Les deux tests de choix forcé standardisés les plus couramment utilisés sont le test UPSIT (University of

Pennsylvania Smell Identification Tests) et le « Sniffin' Sticks Test ». Dans le test UPSIT composé de 40 odeurs (Doty et al., 1984), le participant doit choisir parmi quatre réponses, celle qui correspond à l'odeur présentée. Le « Sniffin' Sticks Test » développé par Hummel et al (1997) est également un test de choix forcé comprenant 4 réponses (mots), il est composé de 16 items (Hummel et al., 1997). Ce test est fiable, portatif et il existe une version courte constituée de 12 stylos odorants facilement utilisables avec les patients. En effet, l'utilisation de tests efficaces de courte durée est une nécessité pour ne pas perdre la concentration et la motivation des participants et ainsi pouvoir obtenir des résultats fiables. Toutefois, il semble qu'il soit important d'adapter le test en fonction des populations. Par exemple, une étude récente a proposé un test d'identification court adapté à la population britannique utilisant la menthe, le café et le poisson qui sont des odeurs hautement identifiables par cette population (Mal et al., 2013).

L'interprétation des performances à cette tâche n'est pas facile car elle dépend de nombreux paramètres tels que la sensibilité olfactive (seuil de détection), l'accès à la mémoire sémantique, la bonne compréhension de la consigne, ainsi que la mémoire de travail. Afin de pallier à cela, de nouvelles méthodes devront être développées. Dans une étude récente, Zucco et coll. (2014) ont proposé une nouvelle tâche d'identification des odeurs permettant d'éviter le biais lié à la charge de la mémoire de travail. Dans cette tâche, les descripteurs sont verbalement énoncés au participant en même temps que la présentation de chacune des odeurs lui évitant de faire appel à sa mémoire. Les auteurs de cette étude ont mis en évidence une augmentation de la performance d'identification des odeurs chez les adolescents et les sujets âgés lors de cette tâche.

Les recherches évaluant l'aptitude des patients dépressifs au test d'identification des odeurs montrent quelques données contradictoires. Bien qu'un travail ait rapporté des scores plus faibles pour des patients présentant une dépression comparativement aux participants sains (Serby et al., 1990), la plupart des études n'ont mis en évidence aucune atteinte de ce paramètre chez ces patients (Kopala et al., 1996; Lombion-Pouthier et al., 2006; Pentzek et al., 2007; Postolache et al., 1999 (dépression saisonnière); Solomon et al., 1998; Swiecicki et al., 2009). Les méthodologies de ces différentes études étaient légèrement différentes puisque certaines ont utilisé le test UPSIT (Kopala et al., 1996; Postolache et al., 1999) ; d'autres un test de choix forcé composé de 16 odeurs (Lombion-Pouthier et al., 2006; Pentzek et al.,

2007) : le Test Olfactif EZUS, et Swiecicki et coll. (2009) ont, quant à eux, utilisés le “Sniffin’ Sticks” test. Il est intéressant de noter que, sur la totalité de ces tests, trois odeurs mises à part (odeur de carburant, de poisson et d’ail), tous les autres stimuli odorants utilisés correspondaient à des odeurs jugées comme agréables par les participants. Or, on ne peut pas exclure que la valence hédonique influence la performance d’identification des odeurs. Une seule étude réalisée avec des mélanges binaires d’odeurs (Atanasova et al., 2010) a montré que, chez les patients dépressifs, la capacité à identifier les odeurs dépend de leur valence hédonique. Dans ce travail, les auteurs ont utilisé deux odeurs à valence hédonique opposée : la vanilline (odeur agréable de vanille) et l’acide butyrique (odeur désagréable de beurre rance). Les résultats ont montré que lorsque les deux odeurs sont présentes dans un mélange iso-intense, les patients identifient significativement moins souvent l’odeur agréable que l’odeur désagréable par rapport aux témoins. Par ailleurs, ce résultat serait corrélé aux scores de dépression : ainsi, plus le score de dépression était élevé, plus le sujet percevait l’odeur désagréable dans le mélange iso-intense et moins les patients percevaient le stimulus agréable.

Certains auteurs ont également suggéré l’intérêt de l’utilisation du test d’identification des odeurs pour différencier les patients dépressifs et les patients atteints d’une maladie d’Alzheimer (Pentzek et al., 2007; Solomon et al., 1998) en tout début de maladie. Nous développerons ces résultats dans la partie suivante.

### 3.5. La discrimination et l’évaluation de l’intensité des odeurs dans la dépression

La discrimination et l’évaluation de l’intensité des odeurs sont des paramètres très peu étudiés dans la dépression. L’évaluation de l’intensité de l’odeur est généralement réalisée grâce à l’utilisation d’une échelle linéaire non graduée (Pause et al., 2001). Pour les tâches de discrimination, deux types de tests existent : la discrimination qualitative des odeurs et la discrimination de l’intensité de l’odeur perçue. Deux tests sont utilisés pour évaluer la tâche de discrimination qualitative des odeurs. Dans le premier, le patient doit dire si des paires d’odeurs sont identiques ou non (Rabin, 1988). Dans le second, des triplets d’odeurs sont proposés à chaque participant. Deux sont identiques et le troisième contient une odeur différente. Chaque participant doit déterminer lequel contient l’odeur qui est différente. Le

principe des tâches de discrimination de l'intensité de l'odeur perçue est différent. En effet, après avoir senti une odeur à différents niveaux d'intensité (concentrations supra-liminales), le participant doit les classer par ordre croissant. L'intensité de l'odeur perçue est généralement là aussi évaluée grâce à une échelle linéaire non graduée (Atanasova et al., 2010).

Plusieurs études n'ont pas montré d'altération de la capacité à évaluer l'intensité de l'odeur chez les patients atteints de dépression (Clepece et al., 2010; Lombion-Pouthier et al., 2006; Pause et al., 2001). Une seule étude a proposé une tâche de discrimination qualitative des odeurs et n'a pas mis en évidence d'altération de ce paramètre dans la dépression (Pollatos et al., 2007). Toutefois, un travail récent a montré une diminution significative de la capacité à discriminer les odeurs chez les patients dépressifs comparativement à des participants sains (Croy et al., 2014). Cependant, cette étude a été réalisée uniquement chez des femmes ayant des antécédents de maltraitance, donc sur une population spécifique. En revanche, en utilisant une tâche de discrimination de différentes intensités d'odeurs, Atanasova et coll (2010) ont mis en évidence une diminution de la performance des patients atteints de dépression uniquement pour les odeurs agréables et une augmentation des performances de ces patients pour les odeurs désagréables.

### 3.6. L'évaluation de la familiarité des odeurs dans la dépression

L'évaluation de la familiarité des odeurs repose sur la connaissance préalable des odeurs présentées. Le sentiment de familiarité ou de « déjà vu » correspond à la mémoire sémantique, c'est-à-dire le fait d'avoir déjà rencontré l'odeur au cours de sa vie sans pour autant se souvenir du contexte dans lequel celle-ci a été encodée. Cela pose un problème méthodologique. En effet, nous ne sommes pas tous soumis au même environnement olfactif au cours de notre vie. Ainsi, notre culture ou encore notre vécu peuvent influencer ce paramètre. Quand une personne est capable de dénommer une odeur, la mesure de la familiarité se confond alors parfois avec celle de l'identification (Larsson, 1997). Par ailleurs, la familiarité peut influencer d'autres paramètres tels que la discrimination ou encore l'aspect hédonique de l'odeur (Atanasova et al., 2008). Les chercheurs ont donc mis au point des tests standardisés appropriés à une population donnée ou à une culture donnée (Doty et al., 1984a,

1984b; Hummel et al., 1997; Nordin et al., 1998). La familiarité de l'odeur est la plupart du temps évaluée grâce à une échelle (Atanasova et al., 2010; Thomas et al., 2002) ou simplement en demandant à la personne si l'odeur présentée lui paraît familière, question à laquelle la personne doit répondre par « oui » ou « non » (Plailly, 2005). Dans le cas de nos études, nous avons choisi d'utiliser des échelles.

Seules deux études se sont intéressées à l'intégrité de ce paramètre dans la dépression. Celles-ci n'ont pas mis en évidence de différence d'évaluation de ce paramètre entre les patients atteints de dépression et les participants sains (Atanasova et al., 2010; Thomas et al., 2002).

### 3.7. Les enjeux de l'étude de l'olfaction dans la dépression

Ces dernières années, les troubles olfactifs sont étudiés dans de nombreuses pathologies psychiatriques telles que les troubles affectifs (Postolache et al., 1999, 2002; Gross-Isseroff et al., 1994; Pause et al., 2001), l'anorexie (Kopala et al., 1995; Roessner et al., 2005), les troubles paniques (Kopala and Good, 1996), les psychoses (Corcoran et al., 2005), les troubles neurologiques (Barresi et al., 2012) ou encore dans le vieillissement (Segura et al., 2013). Une étude récente portant sur 308 participants a suggéré que la discrimination qualitative olfactive pourrait prédire le déclin cognitif chez les personnes âgées sans troubles (Sohrabi et al., 2012).

En ce qui concerne la dépression, les incohérences observées dans la littérature sont probablement en lien avec les différentes méthodologies utilisées, les divers profils cliniques de patients inclus dans les protocoles de recherche, l'hétérogénéité des médicaments pris par les patients, l'âge des participants, leur motivation ou encore les caractéristiques des tâches. L'ensemble de ces paramètres, parfois difficilement contournables, font de l'olfaction un champ d'investigation encore largement à clarifier dans la dépression. Toutefois, les enjeux sont multiples.

Tout d'abord, comme cela a été précédemment évoqué, dans certains cas, la rémission clinique du patient par un traitement antidépresseur ne signifie pas nécessairement son retour à l'état initial. La mise en évidence de marqueurs olfactifs d'état (disparition des symptômes après traitement) et de marqueurs de trait (persistance des symptômes après traitement)

pourrait aider à la caractérisation des troubles qui disparaissent ou persistent après rémission du patient. Cela pourrait, par la suite, aider au suivi de l'évolution clinique des patients. L'étude de marqueurs olfactifs d'état, ou de trait, pourraient donc donner aux cliniciens des outils complémentaires visant à évaluer la progression de la maladie et l'efficacité de la thérapie.

Par ailleurs, comme cela a été suggéré précédemment, l'étude des troubles olfactifs est possible par l'utilisation d'outils à la fois simples et ludiques, critères importants lorsqu'on travaille avec des patients déprimés chez qui le manque de motivation à participer à des activités est caractéristique. La proposition de tests simples et suscitant la motivation des participants est donc déterminante. De plus, l'utilisation de méthodes psychophysiques en fait des outils totalement non invasifs. D'un point de vue économique, il s'agit également de méthodes très peu coûteuses et donc potentiellement accessibles à tous les pays du monde.

### 3.8. Conclusion partielle

La dépression et l'olfaction sont liées tant d'un point de vue neuro-anatomique que par les connexions étroites qu'elles entretiennent avec les émotions et la mémoire. L'olfaction a été un sens longtemps laissé de côté. Pourtant, les études suggèrent son intérêt comme marqueur de certaines pathologies psychiatriques et notamment de la dépression. Le faible nombre d'études réalisées à ce jour et les données contradictoires évoquées, probablement en lien avec la diversité des méthodologiques, ne permettent pas de conclure sur ce point. Comme nous le verrons par la suite, le premier objectif de ce travail a été de mettre en évidence quels paramètres olfactifs constituent des marqueurs d'états et lesquels constituent des marqueurs de traits de la dépression. Le second objectif de ce projet a été d'étudier l'intérêt de l'utilisation d'un test olfactif comme aide au diagnostic des patients. Pour tester cette seconde hypothèse, nous nous sommes intéressés à un cas particulier : la dépression chez le sujet âgé et son diagnostic différentiel avec la maladie d'Alzheimer débutante. Ce point sera détaillé dans la partie suivante.





## 4. Le cas particulier du vieillissement : les marqueurs olfactifs de la dépression et de la maladie d'Alzheimer

---

### 4.1. Le vieillissement normal et pathologique : intérêts de l'étude des troubles olfactifs

Comment définir le vieillissement ? Est-ce l'âge d'entrée à la retraite, le moment où nos capacités fonctionnelles diminuent ou est-ce le moment où l'on prend conscience de vieillir ? Il existe de multiples réponses selon que l'on se place du point de vue social, biologique ou encore psychologique. La question reste ouverte. Nous avons choisi de parler de « personnes âgées » au pluriel, afin de prendre en compte les immenses différences inter-individuelles et les multiples déclinaisons que peuvent prendre les maladies et leurs évolutions dans le vieillissement.

#### 4.1.1. La dépression chez les personnes âgées : quels enjeux ?

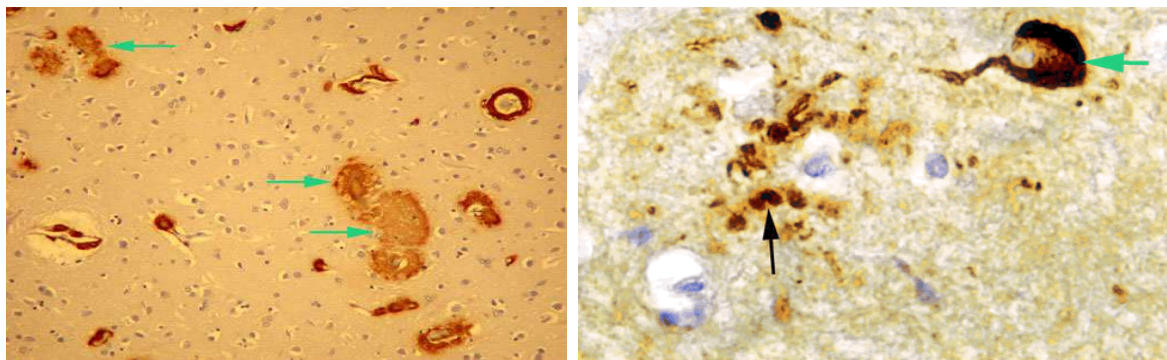
En 2002, 1 à 2 % des personnes âgées de plus de 65 ans étaient atteintes d'une dépression majeure et 13 à 27 % d'entre elles présentaient une dépression mineure d'après les critères du DSM-IV (Olin et al., 2002). Par ailleurs, près de 40% des personnes âgées atteintes de dépression ne seraient pas diagnostiquées (Robert and Benoit, 2010). La difficulté du dépistage d'une dépression chez les personnes âgées est souvent liée au fait que certains symptômes, notamment des symptômes anxieux et somatiques, fréquents (Katona, 2000), sont souvent considérés comme étant dus uniquement à l'âge. Le risque suicidaire est le principal risque associé à l'évolution de la dépression (De Leo et al., 2001). Le taux de réponse aux traitements antidépresseurs est plus faible et le taux de rechutes serait plus important chez les personnes âgées (Mitchell and Subramaniam, 2005). Toutefois, un bon suivi semble permettre une amélioration significative. En effet, le maintien du traitement

antidépresseur pendant une période de deux ans semble réduire de moitié le risque de rechutes de l'épisode dépressif chez les personnes âgées (Reynolds et al., 2006).

En plus des difficultés de dépistage liées à l'intrication de certains symptômes de la dépression avec les manifestations du vieillissement normal, il faut ajouter qu'une intrication de ces symptômes peut également exister avec certaines maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer.

#### 4.1.2. Dépression & maladie d'Alzheimer : quels liens ?

La maladie d'Alzheimer est la cause de démence la plus fréquente chez les personnes âgées. Cette maladie se manifeste par des anomalies au niveau cérébral se traduisant par la présence de plaques séniles (peptide bêta amyloïde) au niveau extra cellulaire et la présence de dégénérescences neurofibrillaires (protéine Tau) en intra cellulaire (Figure 2).



Plaques amyloïdes

Protéines Tau

**Figure 2.** Plaques séniles et Protéines Tau dans la maladie d'Alzheimer.

A gauche, immunohistochimie du peptide Abeta (les peptides sont colorés en bruns et les flèches vertes montrent les plaques séniles). A droite, immunohistochimie de la protéine Tau anormalement phosphorylée (la flèche verte montre le corps cellulaires d'un neurone portant une dégénérescence neurofibrillaire et la flèche noire montre une accumulation de protéine Tau dans les prolongements nerveux d'une plaque sénile).

**Source :** <http://acces.enslyon.fr/acces/ressources/sante/dynamique/dynacell%20plone/apoptose/html/ma1.htm>

Jusqu'à récemment, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer était basé sur les critères de McKhann (1984) incluant deux niveaux : l'identification d'un syndrome démentiel et l'identification de sa cause (McKhann et al., 1984). La démence se définit par la présence de

troubles mnésiques associés à deux autres troubles cognitifs parmi les capacités de raisonnement, de jugement, visuo-spatiales, de langage, ou les changements de personnalité. Toutefois, ces critères, encore de trop faible efficacité (sensibilité<sup>2</sup> : 81% et spécificité : 73%) ne permettaient pas de faire un diagnostic assez précoce. Différents stades de la maladie d'Alzheimer sont couramment décrits : le stade préclinique précédant l'apparition des symptômes cliniques qui peut durer une vingtaine d'années, le stade prodromal d'une durée de 3 à 5 ans au cours duquel les premiers symptômes apparaissent mais d'intensité trop faible pour permettre un diagnostic, et le stade de démence.

La mise en évidence de bio-marqueurs pendant la phase préclinique constitue un enjeu majeur pour permettre un diagnostic précoce de la maladie. Des bio-marqueurs existent déjà à plusieurs niveaux (Albert et al., 2011) : le dépôt Abéta ou des modifications chimiques associées. En pratique clinique courante, le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est retenu selon les critères de McKahn (2011) incluant la présence d'une démence, un début insidieux avec une aggravation progressive, ainsi qu'un déclin cognitif associé à la mise en évidence d'une mutation génétique (McKhann et al., 2011). Notons que l'ensemble des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer inclus dans les protocoles de recherche exposés dans ce travail ont été diagnostiqués selon ces critères dans le centre de mémoire de Tours (CMRR : Centre Mémoire de Ressource et de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Tours).

La dépression et la maladie d'Alzheimer sont deux maladies étroitement liées. Le clinicien peut être confronté à une intrication de certains symptômes. C'est ainsi que la dysphorie observée chez un patient atteint d'une maladie d'Alzheimer, se caractérisant par une dévalorisation ou encore de la tristesse peut s'apparenter à l'apathie observée chez une personne dépressive qui se traduit par un manque d'intérêt, d'émotions ou encore de motivation. Par ailleurs, les troubles cognitifs caractéristiques des patients atteints d'une

---

<sup>2</sup> La sensibilité d'un test est la probabilité qu'il soit positif si la personne est atteinte de la maladie. Cela correspond au nombre de vrais positifs (test positif chez les personnes atteintes de cette maladie) divisé par le nombre total de personnes atteintes par la maladie. Plus un test est sensible et moins il y a de faux négatifs (tests négatifs chez des personnes atteintes de la maladie). La spécificité d'un test est la probabilité qu'il soit négatif si la personne testée est indemne de la maladie. Cela correspond au nombre de vrais négatifs (test négatif chez les personnes indemnes de la maladie) sur le nombre total de personnes indemnes de la maladie. Plus un test est spécifique, moins il y a de faux positifs (test positif pour les personnes indemnes de la maladie). La sensibilité et la spécificité d'un test sont donc liées et indissociables.

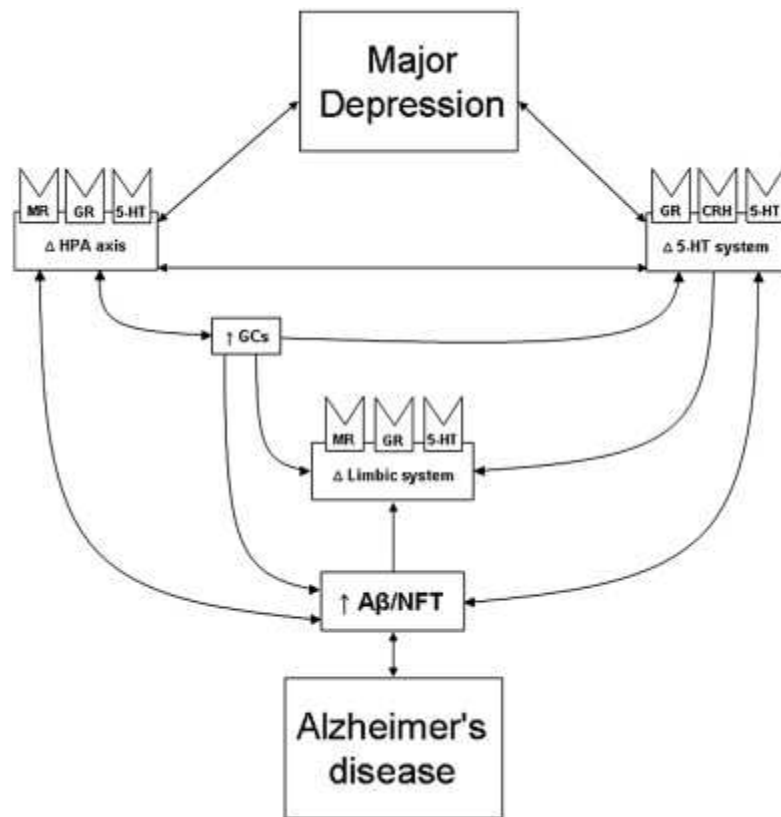
maladie d'Alzheimer peuvent s'apparenter aux conséquences de l'humeur dépressive et du ralentissement psychomoteur décrit chez le patient déprimé.

En clinique, plusieurs hypothèses non mutuellement exclusives peuvent être envisagées pour expliquer ces liens.

La première hypothèse consiste à supposer que la dépression peut être considérée comme un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, les effets neurotoxiques de la dépression (Krishnan and Nestler, 2008), c'est-à-dire l'atrophie des cellules de l'hippocampe en raison de l'hypersécrétion cortisolique ou la diminution des facteurs neurotrophiques tels que le BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) conduirait à des séquelles neurologiques à long terme pouvant être impliquées dans la maladie d'Alzheimer. Ces interactions sont encore mal connues. Toutefois, une revue de la littérature récente propose un modèle impliquant à la fois l'axe HPA et le système sérotoninergique (Sierksma et al., 2010). Dans ce modèle, la libération excessive de glucocorticoïdes liée au dysfonctionnement de l'axe HPA dans la dépression entraînerait une altération du fonctionnement de certains récepteurs tels que les minéralocorticoïdes, les glucocorticoïdes et les récepteurs 5-HT. Cela provoquerait des changements structuraux au niveau du système limbique à l'origine des problèmes émotionnels et cognitifs associés à la dépression. Cela rendrait le système limbique plus vulnérable aux neurodégénérescences causées par la maladie d'Alzheimer, ce qui accentuerait l'atteinte cognitive et émotionnelle des patients (Sierksma et al., 2010) (Figure 3).

Le lien entre ces deux pathologies pourrait aussi avoir une origine vasculaire. La théorie de l'origine vasculaire de la maladie d'Alzheimer postule que celle-ci soit en lien avec la détérioration chronique de la perfusion en oxygène par les vaisseaux sanguins des cellules nerveuses. Cette hypoxie précéderait l'apparition des troubles cognitifs (de la Torre, 2004). Par ailleurs, cela toucherait en particulier les régions hippocampiques et pariétales inférieures (de la Torre, 2010). Ce phénomène serait dû à l'athérosclérose (dépôts de lipides sur les artères) dont l'apparition serait liée à certains facteurs de risque tels que la dyslipidémie, l'hypertension artérielle ou encore le tabagisme. Comme nous l'avons décrit plus haut, la dépression est associée à une augmentation de la production de glucocorticoïdes due à une dérégulation de l'axe du stress. La sur-activation de l'axe HPA contribue à la formation d'athérosclérose et au développement de facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'obésité, le diabète ou l'hypertension artérielle. Ainsi, on peut imaginer que des épisodes

dépressifs répétés pourraient accentuer les facteurs de risques cardiovasculaires, qui sont eux-mêmes impliqués dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer.



**Figure 3.** Interaction entre l'axe HPA et le système sérotoninergique dans la dépression et la maladie d'Alzheimer (d'après Sierksma et al., 2010).

5-HT : sérotonine, A $\beta$  : Amyloid- $\beta$ , CRH : corticotrophin-releasing hormone, GCs : glucocorticoids, GR : glucocorticoid receptor, HPA : hypothalamus-pituitary-adrenal ; MR : mineralocorticoid receptor ; NFT : neurofibrillary tangles.

Par ailleurs, une méta-analyse a confirmé que des antécédents de dépression augmentent le risque de développer une maladie d'Alzheimer (Ownby et al., 2006). Une étude a notamment mis en évidence que les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ayant soufferts de dépression présentent une augmentation du nombre de plaques amyloïdes et de lésions de dégénérescences neurofibrillaires dans l'hippocampe (Rapp et al., 2006). Enfin, une étude réalisée chez des jumeaux a rapporté que les individus présentant un épisode de dépression ont trois fois plus de risque d'évoluer vers des démences que ceux sans antécédent de dépression (Brommelhoff et al., 2009). Dans la pratique clinique, la dépression, associée à la présence d'un déficit en mémoire épisodique et le génotype pour l'ApoE (enzymes de

transport du cholestérol), constitue un facteur de risque d'évolution vers la maladie d'Alzheimer (Camus, 2010).

La seconde hypothèse est que la dépression serait un symptôme de la maladie d'Alzheimer. D'après une étude, ce serait le symptôme non cognitif le plus fréquent de la maladie d'Alzheimer (Aalten et al., 2007) se traduisant généralement par un tableau de dépression mineure (Janzing et al., 1999). Une dépression majeure surviendrait en effet chez 15 à 25% des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (Cummings, 1997) et 80% d'entre eux présenteraient des symptômes neuropsychiatriques dont les syndromes affectifs (Robert and Benoit, 2010).

L'examen clinique peut parfois suffire à orienter le diagnostic vers un syndrome dépressif ou un syndrome démentiel, toutefois, l'utilisation de bio-marqueurs de la maladie d'Alzheimer et de la dépression pourrait permettre d'améliorer leur dépistage. Certaines recherches suggèrent que l'olfaction pourrait constituer un bio-marqueur intéressant de la maladie d'Alzheimer (Djordjevic et al., 2008; Fusetti et al., 2010; Serby et al., 1991). Nous avons déjà largement décrit les liens étroits existants entre l'olfaction et la dépression. La littérature montre également l'existence de troubles olfactifs dans la maladie d'Alzheimer en particulier dans les stades très précoces. En effet, de nombreuses anomalies du système olfactif périphérique (épithélium olfactif, noyau olfactif antérieur) ont été mises en évidence dès les premiers stades de la maladie d'Alzheimer (Talamo et al., 1989). Par ailleurs, une augmentation du nombre de neurones dopaminergiques au niveau du bulbe olfactif (Thomann et al., 2009) et une diminution du volume de cette structure (Mundiñano et al., 2011; Thomann et al., 2009) ont été constatées chez ces patients. Une corrélation positive entre le volume du bulbe olfactif et la performance au test MMS (*mini mental state* (Folstein et al., 1975)) qui mesure l'efficacité cognitive globale, a aussi été mise en évidence (Thomann et al., 2009). Les altérations pathologiques de la maladie d'Alzheimer débuteraient au niveau du cortex transenthorhinal (Price et al., 1991) qui constitue l'une des principales aires de projection du système olfactif. De plus, une altération des structures cérébrales impliquées dans la fonction olfactive telles que le cortex olfactif primaire ou l'insula a également été observée chez ces patients (Wang et al., 2010). Ainsi, la littérature suggère que les troubles olfactifs s'installent dans les stades précoces de la maladie d'Alzheimer, en faisant un bio-marqueur potentiellement intéressant dans cette maladie.

### 4.1.3. Les troubles olfactifs dans le vieillissement normal et pathologique

Le vieillissement normal est caractérisé par une altération de certaines capacités alors que d'autres sont totalement préservées voire augmentées comme c'est le cas des connaissances culturelles. C'est la mémoire épisodique qui est la plus touchée par le vieillissement. Bien que les données de la littérature ne soient pas claires et qu'il existe peu de données récentes, la capacité olfactive semble touchée par l'âge. En 1984, une étude menée aux Etats-Unis a montré que la moitié de la population âgée de 65 et 80 ans présenterait des difficultés olfactives majeures et environ les trois quarts des plus de 80 ans seraient anosmiques (Doty et al., 1984). Ce déficit concernerait principalement la sensibilité olfactive (Murphy, 1983). Le seuil de détection augmenterait ainsi lentement d'un facteur 2 tous les 10 ans, entre 20 et 70 ans (Venstrom and Amoore, 1968). Une étude récente a suggéré que ce serait la mémoire de source (à l'origine de l'exposition olfactive) plutôt que la mémorisation des odeurs en tant que telle qui serait altérée chez les personnes âgées (Gilbert et al., 2006). Les données de la littérature concernant la prévalence des troubles olfactifs chez les personnes âgées montrent des données contradictoires. Une étude a mis en évidence que 24,5% d'entre elles présenteraient des troubles de l'identification des odeurs (capacités à identifier moins de 6 odeurs parmi 8). Par ailleurs, cette prévalence atteindrait les 62,5% chez les personnes âgées de 80 à 97 ans (Murphy et al., 2002). Toutefois, selon Boesveldt et coll (2013), seuls 2,7% des personnes âgées seraient touchées par des troubles olfactifs sévères (Boesveldt et al., 2011). Enfin, ce travail montre une association entre les symptômes dépressifs et les troubles de l'identification des odeurs chez les sujets âgés.

Les pertes olfactives des personnes âgées semblent être liées à une altération du neuroépithélium olfactif, une diminution de l'activation de certaines structures cérébrales ainsi que des changements neurochimiques dans le cerveau. Les lésions de l'épithélium olfactif seraient en lien avec des interactions environnementales (virus, bactéries, toxines, polluants, ...) qui auraient pour conséquence une diminution de l'épaisseur de l'épithélium et du nombre de récepteurs (Rosli et al., 1999). Au niveau central, une diminution du volume et de l'intensité d'activation de la partie droite de l'amygdale ainsi que des cortex pyriformes et périamygdaliens a été évoquée dans la littérature (Wang et al., 2005). Au niveau neurochimique, une altération du système cholinergique, intimement lié à la fonction olfactive, a été observée chez les personnes âgées.

En ce qui concerne le vieillissement pathologique, très peu d'études se sont intéressées à la composante olfactive chez les patients dépressifs âgés. Une étude n'a pas mis en évidence de différence entre les patients dépressifs âgés et les participants sains concernant le seuil olfactif et les capacités d'identification des odeurs (Scinska et al., 2008).

Concernant la maladie d'Alzheimer, les troubles olfactifs sont fréquents et très précoces. Des altérations ont été mises en évidence tant en ce qui concerne le seuil de détection (Djordjevic et al., 2008) que les capacités de discrimination (Djordjevic et al., 2008), d'identification (Seligman et al., 2013) ou encore de mémorisation (Gilbert and Murphy, 2004) des odeurs. De nombreuses études ont suggéré le potentiel intérêt de l'olfaction comme bio-marqueur précoce de la maladie d'Alzheimer (Djordjevic et al., 2008; Serby et al., 1990). Ces dernières années, une attention particulière est portée à l'altération de la capacité à identifier les odeurs car tous les auteurs s'accordent sur l'altération de ce paramètre et sur le fait que celle-ci surviendrait dans les stades très précoces de la maladie. Pour plus de détails, une synthèse de la littérature sur les troubles olfactifs dans la maladie d'Alzheimer est disponible en annexe de ce manuscrit (Naudin et al., 2013) (annexe 2). Par ailleurs, plusieurs études ont mis en lumière que la capacité à identifier les odeurs pourrait permettre de distinguer les patients atteints de dépression et ceux atteints d'une maladie d'Alzheimer puisque seuls ces derniers semblent échouer au test (Pentzek et al., 2007; Solomon et al., 1998). Cette tâche olfactive semble donc constituer un marqueur prometteur. Actuellement, les limites principales de l'utilisation d'un tel test en pratique clinique sont, d'une part, les problèmes méthodologiques précédemment décrits, et, d'autre part, la faible spécificité des altérations puisque les troubles olfactifs ont été montrés dans de nombreuses autres pathologies. Tout l'enjeu est donc de mettre en évidence une altération spécifique d'un paramètre olfactif, ou un profil d'altérations spécifiques, pour chaque maladie. Le tableau ci-après (Tableau 4) résume les résultats des études réalisées afin d'évaluer l'atteinte des différents paramètres olfactifs dans la dépression et la maladie d'Alzheimer. L'intérêt de chacun de ces paramètres en tant que marqueur permettant de différencier ces deux maladies est également discuté.



**Tableau 4.** Marqueurs olfactifs potentiels de la dépression et de la maladie d'Alzheimer d'Alzheimer.

Paramètre olfactif	Dépression		Maladie d'Alzheimer		Un marqueur potentiel ?
	Préservé	Altéré	Préservé	Altéré	
<b>Seuil de détection</b>	Swiecicki et al (2009) (Dépression unipolaire et bipolaire) ; SScinska et al (2008) (Patients âgés) ; PPostolache et al (1999) (Dépression saisonnière) ; (Serby et al 1990)	Negoias et al (2010) ; Lombion-Pouthier et al. (2006) ; Pause et al (2001)	Larsson et al (1999) ; Serby et al (1991) ; Koss et al (1988)	Djordjevic et al (2008) ; Doty et al (1987) ; Murphy et al (1990)	-Les recherches futures devront vérifier si ce paramètre pourrait être un marqueur d'état de la dépression. Il pourrait alors permettre d'évaluer la progression de la maladie et l'efficacité de la thérapie.  -Si ce paramètre est altéré dans les stades précoces de la maladie d'Alzheimer, il pourrait permettre d'aider à son diagnostic précoce.  -Dans l'état actuel de nos connaissances, ce paramètre ne semble pas être un candidat idéal pour différencier la dépression de la maladie d'Alzheimer.
<b>Identification</b>	Swiecicki et al (2009) (Dépression unipolaire et bipolaire) ;	Zucco and Bollini, (2011) (Dépression sévère) ;	-	Velayudhan et al (2013) ; Seligman et al (2013) ;	-Ce paramètre olfactif semble être le plus intéressant pour différencier la dépression et la

	<p>Scinska et al (2008) (Patients âgés) ;  Pentzek et al (2007) ;  Lombion-Pouthier et al (2006) ;  Duff et al (2002) ;  McCaffrey et al (2000) ;  Postolache et al (1999) (Dépression saisonnière) ;  Solomon et al (1998) ;  Kopala et al (1996) ;  Amsterdam et al (1987) ;  Naudin (2012)</p>	<p>Serby et al (1990) ;  Atanasova et al (2010) (mélange binaire) ;  Naudin et al (2012) (mélange binaire)</p>	<p>Djordjevic et al (2008) ;  Pentzek et al (2007) ;  Kjelvik et al (2007) ;  Duff et al (2002) ;  Royet et al (2001) ;  McCaffrey et al (2000) ;  Devanand et al (2000) ;  Larsson et al (1999) ;  Solomon et al (1998) ;  Morgan et al (1995) ;  Serby et al (1991) ;  Koss et al (1988) ;  Rezek (1987) ;  Doty et al (1987) ;  Warner et al (1986) ;  Knupfer and Spiegel (1986) ;  Peabody and Tinklenberg (1985) ;  Serby et al (1985)</p>	<p>maladie d'Alzheimer.  -La mise en place de méthodes innovantes évitant les biais cognitifs, sémantiques, de dénomination et l'impact de l'aspect hédonique de l'odeur sur ce test doivent être développés pour statuer.</p>
<p><b>Mémoire de reconnaissance</b></p>	-	<p>Zucco and Bollini (2011)</p>	<p>Gilbert and Murphy (2004) ;  (Participants à risque génétique de développer une maladie d'Alzheimer) ;  Nordin and Murphy</p>	<p>-La littérature ne recense pas suffisamment d'études pour conclure concernant l'intérêt potentiel de ce marqueur pour ces pathologies.  - Les études futures devront</p>

---

(1998)

vérifier si la mémoire olfactive est dépendante de facteurs sémantiques.

-La mise au point de méthodes avec apprentissage implicite pourrait permettre d'éviter le biais de verbalisation.

-Des méthodes innovantes prenant en compte des odeurs connues (familières) par les participants et des odeurs nouvelles (non familières) pourront permettre de comprendre si la performance au test proposé provient de connaissances anciennement apprises ou nouvellement apprises.

-Étant donné l'anhédonie clinique des patients dépressifs, ce marqueur pourrait être intéressant principalement dans la dépression et pourrait témoigner de l'état de la rémission. D'autres études sont nécessaires pour clarifier les

<b>Aspect hédonique</b>	Swiecicki et al (2009) ; Thomas et al (2002)	Lombion-Pouthier et al (2006) ; Pause et al (2001) ; Atanasova et al (2010) ; Atanasova et al (2011) ; Naudin et al (2012) ;	-	-	
-----------------------------	-------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	---	--

		Naudin et al (2014)			données de la littérature.  -L'impact de l'aspect hédonique des odeurs sur les autres paramètres olfactifs doit également être clarifié.
<b>Intensité</b>	Lombion-Pouthier et al (2006) ; Pause et al (2001)	-	-	Royet et al (2001) (Déficit expliqué par l'âge des participants)	-D'autres études sont nécessaires pour conclure sur l'intérêt de ce paramètre comme marqueur de ces maladies.
<b>Discrimination qualitative de l'odeur</b>	Pollatos et al (2007)	Croy et al (2014) (étude réalisée uniquement chez des femmes avec des antécédents de maltraitance pendant l'enfance)		Djordjevic et al (2006) ; Luzzi et al (2007)	-Ce paramètre pourrait être intéressant dans la maladie d'Alzheimer si les performances sont corrélées aux performances aux tests neuropsychologiques.
<b>Discrimination d'intensités d'une odeur</b>		Atanasova et al (2010) ; Naudin et al (2012)	-		-D'autres études doivent confirmer un biais négatif dans la discrimination de l'intensité de différentes odeurs et vérifier qu'il pourrait s'agir d'un marqueur de trait de la dépression.

## 4.2. L'intégration des stimuli olfactifs et visuels : vers la mise au point d'un test olfactif passif

L'analyse de la littérature permet donc de mettre en évidence que le paramètre d'identification des odeurs semble particulièrement intéressant pour différencier la dépression et la maladie d'Alzheimer (Tableau 4). Nous avons vu que les tests couramment utilisés pour évaluer ce paramètre comporte des biais : le participant doit verbaliser la réponse et faire appel à des processus de mémoire pour réaliser cette tâche. L'un des objectifs de ce travail a été d'utiliser une méthode innovante visant à contrer ces biais. La méthode que nous avons choisie vise à utiliser l'intégration de deux sens : l'olfaction et la vision, dans le but de créer un test d'identification des odeurs passif, c'est-à-dire sans intervention de processus de verbalisation ou de mémorisation. Afin de mieux comprendre cette partie du travail, rappelons quelques points importants au sujet de l'intégration multisensorielle.

### 4.2.1. L'intégration des stimuli olfactifs et visuels au cours du développement

Du point de vue du développement fonctionnel, l'odorat est le premier sens à se mettre en place; avant les systèmes auditifs et visuels, avec lesquels il créera plus tard des connexions (Schaal and Durand, 2012). Dès la naissance, les stimuli olfactifs contrôlent le niveau d'éveil contribuant à l'orientation de l'attention vers d'autres modalités sensorielles. Ainsi, des travaux chez l'enfant suggèrent que l'odeur de la mère orienterait l'exploration par l'enfant du visage et du corps de la mère, ce qui faciliterait l'apprentissage par l'enfant de l'identité de sa mère (Schaal and Durand, 2012). De manière plus générale, les odeurs seraient en fait des « étiquettes » pour des objets, des contextes ou encore l'état personnel du sujet. L'olfaction aurait donc une fonction adaptative permettant d'assurer une continuité dans un environnement changeant continuellement chez le nourrisson et donnerait également une connotation émotionnelle positive ou négative aux objets. Il suffit la plupart du temps d'une seule exposition pour qu'un stimulus olfactif devienne prédictif d'états affectifs similaires. L'odorat constitue donc un sens clé dans l'organisation multisensorielle.

#### 4.2.2. L'influence de l'olfaction sur la vision

Très peu d'études ont été réalisées pour étudier l'influence des odeurs sur les performances visuelles. Quelques-unes ont montré que la présentation d'une odeur congruente à un objet donné faciliterait la planification et le contrôle de la saisie de cet objet (Castiello et al., 2006).

Par ailleurs, une étude plus récente a mis en évidence que les odeurs augmenteraient l'exploration visuelle vers des stimuli congruents à l'odeur (Seo et al., 2010). Cette étude est la première ayant utilisée un système de suivi du regard pour analyser l'intégration multi-sensorielle. Les paramètres étudiés étaient le nombre total de fixations et le temps des fixations oculaires. Afin de créer la situation la plus proche possible de celle dans laquelle on se trouve dans une situation non expérimentale, les auteurs ont proposé 4 images dont une seule était congruente à l'odeur présentée. En effet, dans un environnement habituel, nous sommes soumis à plusieurs stimulations visuelles, d'où la nécessité de connecter le stimulus olfactif avec le stimulus visuel correspondant, ce qui nous rend ainsi capables d'identifier et de nommer l'odeur.

Tout récemment, Chen et coll. (2013) ont utilisé deux tâches attentionnelles couplées à une stimulation olfactive, ce qui leur a permis de mettre en évidence qu'une odeur dirige l'exploration de manière réflexe vers un stimulus visuel congruent et ainsi facilite la recherche visuelle de cette image (Chen et al., 2013). Les auteurs proposent que l'intégration des processus olfactifs soit possible via le cortex perirhinal qui serait impliquées dans l'attention olfactive automatique. Par ailleurs, les différentes expériences réalisées par cette équipe ont permis aux auteurs de montrer que cet effet est indépendant de l'amorçage sémantique, de l'imagerie visuelle et est dissociable des processus « top down » et donc suffisamment robuste pour outrepasser les biais cognitifs. Les auteurs concluent que ce phénomène pourrait correspondre à une « programmation de l'attention », c'est-à-dire que l'attention dirigée vers un stimulus dans une modalité sensorielle donnée peut se propager et englober d'autres signaux provenant d'autres modalités sensorielles. Ainsi, l'odeur agirait comme une caractéristique visuelle dont la présence augmenterait la saillance de l'objet et guiderait l'attention. En effet, les sens sont continuellement bombardés par une multitude d'impressions et le processus par lequel nous sélectionnons quelles sont celles qui sont

pertinentes et celles qui ne le sont pas est appelé « l'attention ». Deux types de processus attentionnels sont couramment décrits dans la littérature : les processus « bottom up » (attention conduite par un stimulus) et les processus « top down » (attention orientée vers un but) (Corbetta and Shulman, 2002). L'attention « top-down » correspond à l'allocation volontaire de l'attention vers certaines caractéristiques, objets ou régions de l'espace. Mais, l'attention n'est pas seulement dirigée de manière volontaire. C'est ainsi que des stimuli saillants peuvent attirer l'attention même si le sujet ne souhaite pas y prêter attention. Ces deux types d'attention ont le même effet : l'objet reçoit un processus préférentiel. L'étude du comportement oculaire en réponse à une odeur pourrait donc permettre de mieux comprendre ces processus.

### 4.3. Conclusion partielle

La dépression et la maladie d'Alzheimer sont deux maladies étroitement liées. Les mécanismes de cette intrication restent encore mal connus même si des pistes de recherche sont actuellement à l'étude. Par ailleurs, des troubles olfactifs existent dans ces deux pathologies. Toutefois, les paramètres olfactifs touchés ne semblent pas être les mêmes. Tout l'enjeu est donc non seulement de mettre en évidence un paramètre olfactif altéré dans une seule de ces maladies et intact dans la seconde. Au vue des données de la littérature, l'étude de certains paramètres semble particulièrement intéressante.

Tout d'abord, la mémoire olfactive mérite une attention particulière. En effet, la dépression et la maladie d'Alzheimer sont toutes les deux caractérisées par des atteintes de la mémoire même si celles-ci sont qualitativement différentes. En particulier, une difficulté dans la restitution des informations nouvellement apprises est observée chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer. L'étude de la capacité à restituer des odeurs non familières (nouvellement apprises) pourrait donc permettre de mettre en évidence des profils différents dans la capacité à restituer des stimuli olfactifs.

Par ailleurs, l'altération de la capacité à identifier les odeurs apparaît comme un marqueur prometteur pour différencier ces deux maladies. Toutefois, les tests actuellement utilisés ne permettent pas de statuer si les troubles observés relèvent effectivement de troubles

olfactifs purs ou bien de l'altération d'autres processus dans le traitement de l'information, tels que la mémorisation ou la verbalisation de la réponse. D'autres types de tests excluant ces biais doivent donc être explorés. Cela fera l'objet d'une partie de ce travail. Afin de rendre cela possible, nous utiliserons l'intégration des informations olfactives et visuelles dans le but de mettre au point un test d'identification basé sur des réflexes d'intégration multisensorielle et non sur un traitement cognitif de haut niveau. Nous verrons que la technique de suivi du regard, fiable et non invasive, est un outil de premier choix pour la mise au point d'un tel test.



## 5. Objectifs de travail

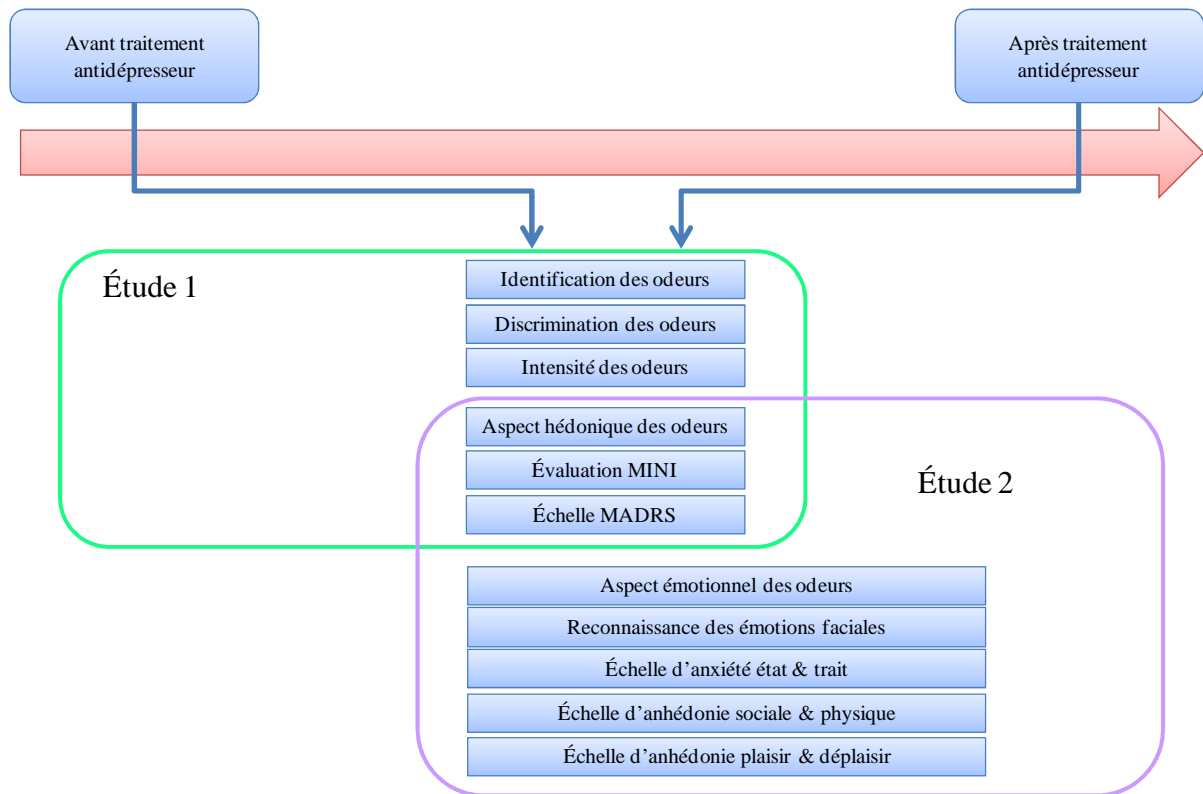
---

Ce travail de thèse s'est organisé autour de deux objectifs de recherche.

### **Objectif 1. Mettre en évidence des marqueurs sensoriels d'état et de trait de la dépression (Figure 4).**

Le premier axe de recherche de ce travail s'est inscrit dans l'objectif de caractériser les troubles olfactifs de la dépression mais également d'étudier l'effet de la dépression et de sa rémission sur les performances sensorielles. Nous avons donc cherché à caractériser quels sont les paramètres olfactifs altérés dans la dépression et si ces altérations persistent après traitement antidépresseur. Deux études expérimentales ont été mises en place pour apporter de nouveaux éléments de réponse à cette question. La première visait à déterminer les marqueurs olfactifs d'états, c'est-à-dire ceux qui disparaissent après traitement antidépresseur et les marqueurs olfactifs de trait, c'est-à-dire ceux qui persistent après traitement antidépresseur (Étude 1). La seconde étude avait pour objectif de s'intéresser plus particulièrement aux biais émotionnels dans la dépression à travers deux types de stimulations : les stimulations olfactives et les stimulations via les émotions faciales. L'objectif de ce travail était, dans un premier temps, de caractériser les altérations émotionnelles dans la dépression et de mettre en évidence si les performances des patients étaient revenues à leur état initial après un traitement antidépresseur (Étude 2). Ensuite, nous nous sommes intéressés à la relation entre l'état affectif du patient évalué à l'aide des échelles cliniques et sa perception olfactive.

## Partie 1. Quels marqueurs olfactifs d'états et de traits dans la dépression ?



**Figure 4.** Représentation schématique des études 1 et 2 (objectif 1).

D'après toutes les données de la littérature exposées dans l'introduction, voici les hypothèses que nous formulons pour les deux premières études.

### **Hypothèse N°1. Influence de la valence hédonique de l'odeur.**

Étant donné que l'anhédonie est un des symptômes cardinaux de la dépression (DSMIV, DSMV), notre première hypothèse est que, dans la dépression, l'altération des différents paramètres olfactifs (discrimination, identification, intensité, familiarité) est dépendante de la valence hédonique des odeurs.

### **Hypothèse N°2. Évaluation hédonique des odeurs**

D'après les résultats d'Atanasova et coll. (2010), nous supposons que les odeurs agréables seront perçues comme moins agréables par les patients atteints d'une dépression par

rapport aux témoins et que les odeurs désagréables seront perçues comme plus désagréables par les patients.

### **Hypothèse N°3. Perception d'un mélange d'odeurs iso-intenses**

Nous faisons l'hypothèse que lorsque l'on présente deux odeurs iso-intenses dans un mélange binaire, les patients dépressifs reconnaîtront préférentiellement l'odeur désagréable.

### **Hypothèse N°4. Précision de la reconnaissance des émotions faciales**

Étant donné l'attention sélective vers les stimuli désagréables et l'atténuation de la réactivité émotionnelle aux stimuli à valence positive décrits dans la dépression, nous supposons une réduction de la précision de la réponse aux expressions faciales joyeuses chez les patients dépressifs comparativement aux sujets sains (atténuation de la reconnaissance des émotions positives) ainsi qu'une plus grande précision de la réponse aux expressions faciales négatives chez ces patients (exacerbation de la reconnaissance des émotions négatives).

### **Hypothèse N°6. Restauration des atteintes sensorielles et émotionnelles après traitement**

Les seules données disponibles suggèrent une rémission de la sensibilité olfactive (Pause et al., 2001) et de la reconnaissance des émotions faciales (Mikhailova et al., 1996) des patients dépressifs après traitement antidépresseur. Nous faisons l'hypothèse que l'état initial du patient sera rétabli après traitement antidépresseur tant en ce qui concerne les différents paramètres olfactifs que pour les atteintes dans la reconnaissance des émotions faciales.

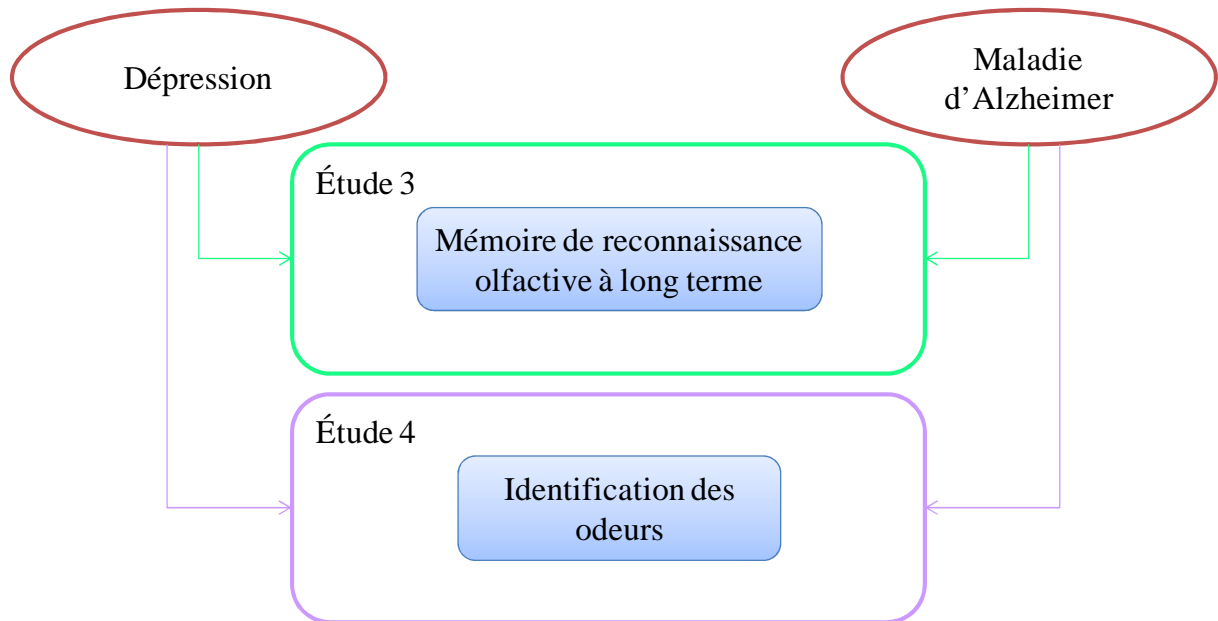
### **Hypothèse N°7. Corrélations entre les échelles cliniques et les paramètres olfactifs**

Clepce et coll. (2010) ont montré une corrélation positive entre l'anhédonie clinique et l'anhédonie olfactive. Notre hypothèse est donc qu'il existe des corrélations entre les échelles de dépression / d'anhédonie et la perception des odeurs.

## **Objectif 2. Mettre en évidence des marqueurs olfactifs de différenciation de la dépression et de la maladie d'Alzheimer (Figure 5).**

Le second axe de ce travail de recherche s'inscrit dans la mise en évidence de marqueurs olfactifs qui pourraient aider à différencier la dépression d'un stade précoce de la maladie d'Alzheimer. Deux études expérimentales s'intéressant à deux paramètres olfactifs différents ont été proposées pour apporter des éléments de réponse à cette question. Tout d'abord, la mise au point dans notre laboratoire d'un test de mémoire de reconnaissance olfactive à long-terme a permis d'explorer l'intégrité de ce paramètre olfactif dans la dépression et la maladie d'Alzheimer et de discuter le potentiel intérêt de ce test. Ce test possède deux points méthodologiques forts : un apprentissage incident et l'utilisation d'odeurs familières et non familières. Nous avons proposé un apprentissage incident afin de nous affranchir des biais de verbalisation qui faussent l'interprétation des résultats au test de mémoire. Par ailleurs, afin de comprendre si les performances des participants faisaient appel à des souvenirs anciennement appris (par exemple pendant l'enfance, puis répétés à de nombreuses occasions), ou à un apprentissage pendant le test, nous leur avons proposé deux catégories d'odeurs : les odeurs familières (préalablement connues) et les odeurs non familières (nouvellement apprises) (Étude 3). De plus, dans une seconde partie du travail, nous avons exploré la capacité de ces patients à identifier les odeurs grâce à un test faisant appel à moins de ressources cognitives par rapport à la procédure standard utilisée pour évaluer ce paramètre (tests olfactifs standardisés de Doty (1984) et Hummel (1997)). En effet, afin de nous affranchir des biais de mémorisation ou de verbalisation décrits dans la littérature, nous avons proposé un test olfactif « passif ». Comme cela a été décrit dans l'introduction, les stimuli olfactifs orientent l'exploration visuelle vers un stimulus congruent de manière réflexe. Nous avons donc utilisé un système de suivi du regard, permettant d'observer le comportement oculaire des participants et d'évaluer si la présentation d'une odeur permet effectivement l'orientation de l'exploration visuelle vers le stimulus congruent, dans le but de vérifier l'intégrité de ce fonctionnement réflexe chez les patients dépressifs et atteints de la maladie d'Alzheimer en stade léger à modéré. Nous avons ensuite comparé les performances des patients au test d'identification « active » des odeurs (test standard couramment utilisé dans la littérature) et au test d'identification « passive » des odeurs que nous avons mis au point (Étude 4).

**Partie 2.** Quels profils d'altérations olfactives pourraient différencier une dépression et un début de maladie d'Alzheimer?



**Figure 5.** Représentation schématique des études 3 et 4 (objectif 2).

D'après toutes les données de la littérature exposées dans l'introduction, voici les hypothèses que nous formulons pour les deux dernières études.

**Hypothèse N°8. Mémoire de reconnaissance olfactive dans la dépression et la maladie d'Alzheimer**

Étant donné les déficits en mémoire olfactive à long terme précédemment décrits dans la littérature, nous supposons que ce paramètre est altéré dans la dépression et dans la maladie d'Alzheimer.

**Hypothèse N°9. Mémoire de reconnaissance des odeurs familières et non familières dans la dépression et la maladie d'Alzheimer**

Les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer en stade léger à modéré présentent des difficultés de restitution des stimuli nouveaux mais pas des stimuli anciens. Ainsi, nous faisons l'hypothèse que ces patients présenteront des difficultés dans la restitution des odeurs

non familières (nouvellement apprises) mais pas dans la reconnaissance des odeurs familières (connues depuis longtemps).

### **Hypothèse N°10. Performance au test d'identification « active » des odeurs**

Comme cela a été décrit dans l'introduction, les données de la littérature vont dans le sens d'une altération de la capacité à identifier les odeurs chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, alors que cette altération n'est pas présente chez les patients dépressifs. Les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer devraient significativement plus échouer au test d'identification « active » des odeurs que les patients dépressifs.

### **Hypothèse N°11. Performance au test d'identification « passive » des odeurs**

Étant donné qu'il n'y a jamais eu d'étude sur les performances à un test d'identification « passive » des odeurs chez les patients dépressifs ou les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, nous souhaitons, dans un premier temps, étudier cet aspect, notamment en se basant sur l'intégration multi-sensorielle (olfaction/vision) chez ces patients. Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à la comparaison des performances des patients aux deux types de tests : le test d'identification « passive » et « active » des odeurs.

### **Hypothèse N°12. Dépendance des tests d'identification « active » et « passive » des odeurs**

Si aucune corrélation significative n'est observée entre le test d'identification « active » des odeurs couramment utilisé et le test d'identification « passive » que nous avons proposé, alors cela irait dans le sens d'une indépendance de ces deux tests.

## **Chapitre 2 – Partie expérimentale**





## Informations générales

Les études qui sont présentées dans ce travail de thèse ont reçu l'autorisation du Comité de Protection des Personne de Tours Ouest-1.

Ces études ont été initiées au sein de l'équipe « Troubles Affectifs » de l'unité 930 INSERM « Imagerie et Cerveau » sous la direction du Dr Borianna Atanasova.

Le recrutement des patients (dépressifs et atteints de la maladie d'Alzheimer) participant aux études a été réalisé grâce aux psychiatres et aux neurologues de notre équipe de recherche « Troubles Affectifs » et de l'hôpital Bretonneau ; notamment le Pr. Wissam El-Hage, le Pr. Caroline Hommet, le Dr. Karl Mondon, le Pr. Vincent Camus, le Pr. Philippe Gaillard, le Dr Thomas Desmidt, le Dr Adrien Lorette, le Dr Emilie Beaufiles ainsi qu'au Dr. Nematollah Jaafari du CHRU de Poitiers.

Globalement, j'ai réalisé la moitié des tests sensoriels avec les patients et les volontaires sains. L'autre moitié a été faite par M<sup>elle</sup> Marlène Gomes, M<sup>elle</sup> Catherine Guillen, M<sup>elle</sup> Magali Alix, M<sup>elle</sup> Elise Perriot et M Mohamed Boudjarane lors de leurs stages de master 2. Les sujets (patients et volontaires sains) ont été informés des objectifs et des contraintes de l'étude, des risques éventuels encourus, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment. Toutes ces informations figuraient sur une lettre d'information remise au sujet. Les participants inclus dans les études ont donné leur consentement libre et écrit.

Avant toute participation aux études, les sujets et/ou l'expérimentateur devaient remplir un questionnaire sur les renseignements démographiques, les antécédents psychiatriques, neurologiques, chirurgicaux, les traitements en cours et tout évènement ayant pu à un moment donné perturber les facultés olfactives (statut de fumeur, pathologies des voies ORL, traumatisme crânien...). Les individus présentant des allergies aux odeurs et/ou ayant des anosmies connues pour les composés odorants étudiés n'ont pas été inclus dans ces études.

Nous avons également pris soin de vérifier l'absence de notification d'effets secondaires et/ou indésirables des traitements prescrits aux patients sur les performances olfactives (Dictionnaire Vidal). Mais il est toutefois difficile d'établir la survenue d'éventuels effets sur l'olfaction dus aux possibles interactions entre les différents médicaments administrés aux patients.

Une brève description incluant une partie « introduction », une partie « matériels et méthodes » et une partie « principaux résultats » est décrite pour chaque étude avant

d'introduire la publication. Dans la partie « matériels et méthodes » un résumé a été effectué et certaines informations ne figurant pas dans la publication ont été détaillées.

# Étude 1. Les marqueurs olfactifs d'états et de traits de la dépression majeure

Ce travail a été valorisé par un article scientifique publié dans la revue Plos One sous le titre : « State and Trait Olfactory Markers of Major Depression ».

## 1. Introduction

---

Des données de la littérature ont constaté que les traitements antidépresseurs ne permettent pas un retour à l'état initial de toutes les atteintes des patients dépressifs (Surget et al., 2009). Ce projet de recherche visait à étudier les performances olfactives des patients avant et après traitement antidépresseur afin de déterminer quels paramètres olfactifs constituaient des marqueurs d'état et lesquels constituaient des marqueurs de trait de la dépression. Comme cela a été précédemment évoqué, la littérature recense de nombreuses données contradictoires au sujet des troubles olfactifs dans la dépression en grande partie liées à des divergences méthodologiques (pour revue, voir Schablitzky & Pause, 2014). Par ailleurs, les études longitudinales sont quasiment absentes dans ce domaine. Ainsi, à travers une étude longitudinale de 6 semaines, nous avons observé différentes capacités olfactives de patients atteints de dépression, en prenant en compte le caractère hédonique de chacun des composés odorants proposés. De plus, afin de créer un environnement olfactif plus proche de la réalité, nous avons également évalué les performances des patients à identifier des odeurs dans un mélange d'odeurs plus complexe.

## 2. Matériels et Méthodes

---

Dix-huit patients présentant une dépression majeure ont été inclus dans cette étude. Ils ont été appariés à 54 participants sains. Pour chaque participant, une entrevue MINI (Duburcq et al., 1999) a été réalisée pour évaluer les éventuelles comorbidités. La sévérité des symptômes dépressifs a été évaluée grâce à une échelle MADRS. Différents tests olfactifs ont ensuite été proposés aux participants.

L'entrevue internationale neuropsychiatrique MINI est un entretien court et structuré. C'est l'entrevue la plus utilisée dans le monde par les professionnels de la santé mentale et les organismes de santé. Nous avons choisi ce test car, d'après le NIMH (« the National Institute of Mental Health's »), il constitue une alternative complètement validée et reste plus efficace en terme de temps que l'entrevue clinique structurée du DSM-IV.

L'échelle MADRS (1979) est une échelle relativement simple, courte et dont la passation est relativement facile. Nous l'avons choisie car cette hétéro-évaluation offre une bonne spécificité. En effet, une étude menée sur un échantillon de 75 personnes non ralenties et non déprimées a montré qu'aucun de ces patients n'a obtenu une note supérieure à 14. Par ailleurs, sur un échantillon de 300 patients présentant une dépression, seulement 2 patients avaient une note inférieure à 15 (Montgomery et Asberg, 1979). Cette échelle serait également meilleure que celle d'Hamilton (Hamilton, 1967) pour distinguer les différents degrés de gravité de la dépression. Enfin, l'échelle MADRS présente une bonne concordance inter-juges.

Concernant les tests sensoriels, les capacités à identifier une odeur seule ou dans un mélange binaire iso-intense, les performances à discriminer différentes intensités d'odeurs, ainsi que l'évaluation de la valence hédonique des odeurs ont été observées pour l'ensemble des participants.

Les patients atteints d'une dépression ont été revus au bout de six semaines de traitement antidépresseur. L'ensemble des patients inclus dans cette étude étaient en rémission et ne présentaient donc plus de symptôme de dépression.

### 3. Principaux résultats

---

Ce travail a permis de mettre en évidence un biais négatif de la perception des odeurs chez les patients dépressifs ainsi que des marqueurs olfactifs d'états et de traits de la dépression.

Tout d'abord, la diminution des scores hédoniques par les patients dépressifs comparativement aux témoins, a été mise en évidence pour des odeurs considérées comme agréables et à fort impact émotionnel. Toutefois, ce biais disparaît après rémission clinique de la dépression suggérant qu'il s'agit d'un marqueur d'état de la dépression. Par ailleurs, les autres odeurs considérées comme agréables par les témoins mais ayant un impact émotionnel moindre, ont également été évaluées comme moins agréables par les patients dépressifs. Cependant, aucune amélioration n'a été observée après traitement antidépresseur dans ce cas. D'autres marqueurs de traits ont pu être mis en évidence dans ce travail, incluant un biais négatif dans l'évaluation de l'intensité des odeurs et dans l'identification de deux odeurs à valence opposée dans un mélange binaire. Ces marqueurs de traits pourraient constituer des marqueurs de vulnérabilité chez les patients susceptibles de faire des rechutes. Par ailleurs, ce travail montre l'importance de l'utilisation d'un mélange complexe d'odeurs afin de mieux comprendre la perception olfactive dans la dépression et ouvre des perspectives pour la compréhension des troubles de l'appétit observés dans cette pathologie.

Toutes les données relatives à cette étude et leurs interprétations complètes sont détaillées dans l'article ci-dessous.



# State and Trait Olfactory Markers of Major Depression

Marine Naudin<sup>1</sup>, Wissam El-Hage<sup>1,2</sup>, Marlène Gomes<sup>1</sup>, Philippe Gaillard<sup>1,2</sup>, Catherine Belzung<sup>1</sup>, Boriana Atanasova<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> INSERM U930 ERL 3106, Université François Rabelais de Tours, Tours, France, <sup>2</sup> Pôle de Psychiatrie, Clinique Psychiatrique Universitaire, CHRU de Tours, Tours, France

## Abstract

Nowadays, depression is a major issue in public health. Because of the partial overlap between the brain structures involved in depression, olfaction and emotion, the study of olfactory function could be a relevant way to find specific cognitive markers of depression. This study aims at determining whether the olfactory impairments are state or trait markers of major depressive episode (MDE) through the study of the olfactory parameters involving the central olfactory pathway. In a pilot study, we evaluated prospectively 18 depressed patients during acute episodes of depression and 6 weeks after antidepressant treatment (escitalopram) against 54 healthy volunteers, matched by age, gender and smoking status. We investigated the participants' abilities to identify odors (single odors and in binary mixture), to evaluate and discriminate the odors' intensity, and determine the hedonic valence of odors. The results revealed an "olfactory anhedonia" expressed by decrease of hedonic score for high emotional odorant as potential state marker of MDE. Moreover, these patients experienced an "olfactory negative alliesthesia", during the odor intensity evaluation, and failed to identify correctly two odorants with opposite valences in a binary iso-mixture, which constitute potential trait markers of the disease. This study provides preliminary evidence for olfactory impairments associated with MDE (state marker) that are persistent after the clinical improvement of depressive symptoms (trait marker). These results could be explained by the chronicity of depression and/or by the impact of therapeutic means used (antidepressant treatment). They need to be confirmed particularly the ones obtained in complex olfactory environment which corresponds a more objective daily life situation.

Citation: Naudin M, El-Hage W, Gomes M, Gaillard P, Belzung C, et al. (2012) State and Trait Olfactory Markers of Major Depression. PLoS ONE 7(10): e46938. doi:10.1371/journal.pone.0046938

Editor: Namni Goel, University of Pennsylvania School of Medicine, United States of America

Received March 21, 2012; Accepted September 10, 2012; Published October 3, 2012

Copyright: © 2012 Naudin et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: No external sources of funding.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

\* Email: atanasova@niv-tours.fr

## Introduction

There is increasing interest in literature to understand the olfactory deficits of depression. An overview of this literature shows conflicting results regarding impairment of all olfactory parameters (i.e., odor threshold, odor identification, discrimination, intensity, familiarity and pleasantness). On the one hand, some studies [1–3] showed odor identification deficits in major depressive episode (MDE). Atanasova et al. (2010) [4] demonstrated that olfactory impairments (odor intensity, discrimination and odor pleasantness) depended on the valence of the stimuli. Regarding odor pleasantness, some research teams showed that depressed patients over-evaluated the pleasantness of odors compared to controls [5,6]. On the other hand, different studies found no significant difference between patients suffering from MDE and healthy controls concerning the odor pleasantness [6–9], the odor identification [5,7,10–14] and the evaluation of odor intensity [5,6,9,15].

The inconsistent findings in this field may be explained by differences in the methodological approaches (e.g., battery of testing, scoring), the clinical type of depression (e.g., seasonal, unipolar, bipolar) and the inclusion criteria of the participants (e.g., medicated or not, types of medications). For instance, the calculation method of the scores of identification, intensity or pleasantness usually considers all the odors, irrespective of the hedonic valence (or pleasantness) of the stimuli. This method does not allow to emphasize the differences between odorants, while it

is of particular importance in MDE as anhedonia is a cardinal symptom of the disease (DSM-IV) [16] and the hedonic valence of a component would influence the patient's ability to identify an odor and evaluate its intensity and pleasantness. This hypothesis is supported by the strong relationships between clinical and sensory anhedonia in the olfactory [9] and the gustatory fields [17]. For these reasons, it is crucial to investigate odor perception using different single odorants in order to evaluate their specific emotional impact on olfactory capabilities. Consequently, the present study used olfactory stimuli with different hedonic valence, and the scores were calculated separately for each odorant.

Furthermore, only one study [4] explored the olfactory abilities in MDE when more complex olfactory stimuli (mixture of odorants) were perceived. Indeed, most of the olfactory studies in mood disorders used single (pure) odorant compounds. This method is incongruent with daily life experiences where a subject experiences more complex olfactory stimuli. Thus, this study proposed an innovative method to investigate odor perception using complex olfactory stimuli. Indeed, we thought that this parameter would be very relevant to the understanding of olfactory impairments in depressed patients in more objective ways. Finally, to our knowledge, few studies have evaluated the effects of the improvement of depressive symptoms on the olfactory abilities, and no study has investigated this aspect in a complex olfactory environment (odorant mixtures). Thus, evaluating the different olfactory parameters during a MDE and after clinical improvement in response to antidepressant treatment

will allow us to determine whether the observed olfactory impairments are state- (disappearance of olfactory alterations in clinically improved patients) or trait-related (persistent olfactory alterations after clinical improvement). Indeed, according to Atanasova et al. (2008) [18], olfactory abnormalities might be a cognitive marker for psychiatric conditions, with a specific pattern for each disease.

Thus, the aim of this pilot research was to determine the specific potential olfactory markers for depression by investigating several olfactory parameters during acute depressive phase and when patients were clinically improved. The studied olfactory parameters were the odor identification (identification of single odors and identification of odors in binary iso-intense pleasant/unpleasant mixture), the odor intensity and discrimination evaluation, and the odor hedonic evaluation. We hypothesized that depressed and/or clinically improved patients would have deficits in odor intensity and identification (of single odors), according to the hedonic valence of the stimuli, and that they would have difficulties discriminating different concentrations of pleasant stimuli when compared to controls. Concerning the hedonic evaluations, we hypothesized that depressed and/or clinically improved patients would perceive the pleasant odorants as less pleasant than controls, and the unpleasant odorants as more unpleasant. Lastly, concerning the identification of odors in binary mixture, we hypothesized that depressed and/or clinically improved patients would fail to identify the pleasant odorant compared with unpleasant one.

## Methods

The study was approved by the local ethical committee board (Ethics committee of Tours Ouest-1, France) and conducted in accordance with Good Clinical Practice procedures and the current revision of the Declaration of Helsinki.

### Participants

Eighteen inpatients were recruited consecutively upon admission to the psychiatric ward while seeking treatment for MDE, which lasted more than 15 days. Detailed information of medical history was available in all the cases. Among patients in the depression group, 6 experienced their first episode, 4 their second, and 8 their third episode or more. Each patient was visited by a psychiatrist who made the diagnosis of MDE based on the DSM-IV criteria and using the French version of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI 5.0.0) [19,20]. The Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) [21] was used to assess the severity of depressive symptoms at inclusion (first visit: V1) and after 6 weeks of antidepressant treatment (second visit: V2, 426 2 days after V1). Only patients with a MADRS score  $\leq$  28 at V1 were included in the study (mean MADRS score 35.16  $\pm$  4.5).

We excluded patients with DSM-IV psychiatric comorbidity (i.e., psychosis, eating disorder or addiction). The exclusion criteria for all participants comprised also possible brain damage, major medical problems, current substance abuse, allergies, a current cold or a problem with their sense of smell. All subjects were selected on the absence of anosmia to the odorants used in the present study.

After 6 weeks of treatment all patients were clinically improved. Indeed, all of them improved significantly MADRS score (9.16  $\pm$  5.6) and 94% of patients had at least a 50% reduction in baseline MADRS total score. The reduction in the depression score from the first to the second visit (Wilcoxon signed test:  $V = 171.00$ ,  $p = 0.001$ ) and differences between patients and controls were highly significant (Mann-Witney test; patients V1

and controls:  $U = 972.00$ ,  $p = 0.001$ ; patients V2 and controls:  $U = 839.00$ ,  $p = 0.001$ ).

All patients received escitalopram at a flexible dose of 10–20 mg daily, but not necessarily as monotherapy. Indeed, benzodiazepine was administered for insomnia to 6 patients and beta-blocker was prescribed to 2 patients (for hypertension). No other psychotropic agents were used. Drug adherence was monitored and ensured by psychiatric nurses. Patients did not receive specific psychotherapy during their stay at hospital.

Health controls had no personal or family history of any axis I disorder (MINI). They were drug-free and matched to cases on age, gender and smoking status in a ratio of 3:1. The characteristics of the groups are presented in Table 1.

### Experimental Procedure

The experimental procedure was clearly explained to all participants. All subjects were informed that they were free to discontinue testing at any time. None of the participants had a reduced capacity/ability to understand the instructions of study and to give her/his consent. The capacity to consent to research of the patients was confirmed by a clinician. All subjects provided a written informed consent prior to testing. They were instructed not to smoke for at least 30–40 min before the study.

### General Design

Prior to the test session, all sensory tasks (evaluation of the odor parameters: pleasantness, familiarity, intensity, and their odor identification) were explained to the participant. Each subject assessed the hedonic aspect, the familiarity and the identification of single odors, before evaluating the odors' intensity and identification in binary mixture.

Sessions typically lasted for 25 to 30 minutes. The different tests were presented in the same order for all participants. For each task, the presentation order of the different stimuli was balanced across stimuli and was identical for all subjects.

For all experiments, the solutions were made with distilled water (all odorants were soluble in this solvent at the studied concentrations). The odorous solutions were poured into 60 ml brown glass flasks (10 ml per flask). A three-digit random number coded each flask. Earlier experiments [22] showed that each individual optimizes the sniffing parameters to obtain his maximum sensitivity. Therefore, the time allowed for sniffing was not limited, but a minimum 30-second interval between samples was imposed in order to prevent olfactory adaptation.

### Hedonic Aspect, Familiarity and Identification of Single Odors

Firstly, the subjects were invited to smell the eight odorants presented below one after the other. They had to evaluate the pleasantness and the familiarity level of the perceived odors on a 10 cm linear scale labeled at each end (highly unpleasant/highly pleasant; unfamiliar odor/very familiar odor). The resulting response was expressed with a score ranging from 0 to 10. Odor familiarity for all eight odorants was evaluated, in order to investigate a possible influence of this parameter on the olfactory perception. The subject had also to identify the odorant from a list of four descriptors (multiple choice paradigm).

Among the eight studied odorants, 4 were considered as pleasant [Vanillin (6 g/l); 2-phenylethanol, rose (1 ml/l), (E)-cinnamaldehyde, cinnamon (0.25 ml/l) and benzaldehyde, bitter almond (0.5 ml/l)], 2 were neutral [eugenol, clove (0.25 ml/l) and 1-octen-3-ol, mushroom (0.05 ml/l)] and 2 were unpleasant [isovaleric acid, the odor of sweat (0.05 ml/l) and butyric acid,



Table 1. Group characteristics.

	Depressed patients (n = 18)	Clinically improved patients (n = 18)	Control subjects (n = 54)
Female/Male ratio	12/6	12/6	36/18
Mean age, years (SD)*	50.1 (13.3)		49.5 (12.5)
Range	20–74		20–74
Smokers/no smokers ration	8/10		24/30
MADRS, mean score (SD)	35.1 (4.5)	9.1 (5.6)	2.33 (2.3)

\*Mann-Whitney test (U = 474.50; p = 0.89).  
doi:10.1371/journal.pone.0046938.t001

the odor of old cheese (1.6 ml/l) [23–25]. All odorant compounds were supplied by Fisher Scientific Bioblock, Sigma (Illkirch, France). Their concentrations were chosen to be iso-intense.

#### Evaluation and Discrimination of Odors' Intensity

Secondly, subjects had to evaluate the perceived odor intensity of two odorants, one pleasant (2-phenylethanol, PHE) and one unpleasant (isovaleric acid, ISO). These were presented at three different supra-threshold concentration levels: PHE1 = 1 ml/l, PHE2 = 3.5 ml/l, PHE3 = 12.5 ml/l, and ISO1 = 0.01 ml/l, ISO2 = 0.05 ml/l, ISO3 = 0.25 ml/l. These concentrations were chosen to be iso-intense (PHE1 = ISO1, PHE2 = ISO2, PHE3 = ISO3) and easily differentiated (PHE1? PHE2? PHE3, ISO1? ISO2? ISO3) in a preliminary test according to the methodology described previously [4]. A 10 cm linear scale labeled at each end (very low intensity/ very high intensity) was used to evaluate the perceived odor intensity of all stimuli. When the subjects did not perceive any odor in the flask, they were instructed to not evaluate its intensity.

#### Identification of Odors in Binary Mixture

The subjects were asked to identify the perceived odor(s) in a mixture of two odorants presented at iso-intense level, one pleasant (PHE2) and one unpleasant (ISO2). Before the measurement session, the subjects were instructed to smell and to memorize the odor quality of two flasks containing PHE and ISO respectively. The participants were informed that after this, they would have to identify the memorized odors. They knew that the flask may contain one or both odorants at the same time or another stimulus. Thus, subjects had to answer if they thought the sample contained only the 2-phenylethanol (PHE), only isovaleric acid (ISO), both 2-phenylethanol and isovaleric acid (PHE+ISO), or different odor/ just the solvent (another odor). This last response was added in order to predict an eventual inhibition phenomenon (no perception of the binary mixture) or to predict the formation of a new odor. However, this response was never chosen by any participant.

#### Statistical Analysis

Statistical analyses were carried out with non-parametrical tests, because the Levene tests for the homogeneity of variances revealed unequal variance for the majority of the variables and the normal distribution of the data was not always validated (Kolmogorov-Smirnov test).

The Wilcoxon signed test (paired test) was used for each stimulus to compare the pleasantness response, the familiarity level of odors, their intensity response as well as their identification score (over all odorants, the subjects' identification scores ranged from 0 to 8) between depressed patients and clinically improved

patients. The comparison of these parameters between depressed patients and controls and between clinically improved patients and controls was carried out with Mann-Whitney test (unpaired test).

The Chi-squared test was used to test for differences between groups, in the proportions of subjects choosing all three responses concerning odor identification in the binary mixture: PHE, ISO and PHE+ISO. In the case, that this test showed the presence of a significant difference between groups for their responses, a chi-squared test for each type of the response was carried out in order to know the type of difference between the three groups. The same tests were used also to analyze the odor identification score per odorant.

In order to compare the hedonic responses of all 8 odorants for each group, the Friedman's paired test (for both patients groups: 8 odors and 18 subjects; for controls group: 8 odors and 54 subjects) with Bonferroni correction ( $\alpha^* = \alpha/k$ ; where,  $\alpha = 0.05$  and  $k$  is the number of the comparisons performed) was used. The post-hoc Nemenyi procedure permitted two-by-two comparisons of the hedonic score of the different odorants. The same statistical tests were used for the three groups, to study the discrimination power of the three different intensity levels of 2-phenylethanol and isovaleric acid. For this case, the Friedman's test was carried out on the 3 intensity levels and the 18 subjects for both patients groups and on the 3 intensity levels and the 54 subjects for controls group. The post-hoc Nemenyi procedure permitted two-by-two comparisons of the different intensity levels. All statistical analyses were performed at  $\alpha = 5\%$ . They were conducted using XLSTAT-Pro, release 5.2.

## Results

### Hedonic Aspect, Familiarity and Identification of Single Odors

The three groups of subjects were able to discriminate the studied odorants according to their hedonic valence (depressed patients:  $Q = 43.23$ ,  $p = 0.001$ ; clinically improved patients:  $Q = 63.27$ ,  $p = 0.001$  and controls:  $Q = 237.22$ ,  $p = 0.001$ ). Thus, controls classified the 8 odorants in 3 clusters; the depressives formed 2 clusters, while the clinically improved patients classified odorants according to their hedonic valence in 4 clusters (Table 2).

Regarding the pleasant odorants, only one compound (benzaldehyde) was perceived as significantly less pleasant by depressed compared to clinically improved patients. This odorant was found as less pleasant by patients than by controls, only during the depressive episode. At 6 weeks, no significant difference remained between groups. Vanillin and (E)-cinnamaldehyde were evaluated as significantly less pleasant by depressed patients at V1 and V2, compared to healthy controls. The hedonic score of 2-phenylethanol was significantly lower for depressed patients at V1 compared to controls (Table 3A).

Table 2. Hedonic classification of odors by three groups.

DP	CIP			HC					
	Odorant	Ranks	Groups	Odorant	Ranks	Groups	Odorant	Ranks	Groups
Isovaleric acid	2.6	A		Isovaleric acid	1.8	A	Isovaleric acid	1.7	A
Butyric acid	2.6	A		Butyric acid	3.1	A B	Butyric acid	2.5	A B
1-Octen-3-ol	3.9	A B		1-Octen-3-ol	3.4	A B	1-Octen-3-ol	3.3	B
Eugenol	4.1	A B		Eugenol	4.1	A B C	Eugenol	3.5	B
(E)-Cinnamaldehyde	5.4	B		(E)-Cinnamaldehyde	4.8	B C D	(E)-Cinnamaldehyde	5.8	C
Vanillin	5.4	B		2-Phenylethanol	6.1	C D	Benzaldehyde	6.0	C
Benzaldehyde	5.7	B		Vanillin	6.1	C D	2-Phenylethanol	6.4	C
2-Phenylethanol	6.3	B		Benzaldehyde	6.7	D	Vanillin	6.7	C

Mean ranks of each odorant and odorants ranking obtained by depressed patients [DP] (n = 18), clinically improved patients [CIP] (n = 18) and healthy controls [HC] (n = 54). For each group of the subjects, values with the same letter are not significantly different at a = 5% according to Nemenyi procedure.  
doi:10.1371/journal.pone.0046938.t002

Concerning the unpleasant odorants, only butyric acid was perceived as significantly more unpleasant by depressed subjects than controls.

Regarding the neutral odorants, no significant difference was found between the three groups for 1-octen-3-ol and eugenol (Tables 3A).

There was no significant difference between the groups concerning their evaluation of the familiarity of all odorants (for each odorant p. 0.05), except for vanillin. Vanillin was evaluated

as less familiar by depressed and clinically improved patients compared to controls (Tables 3B).

Regarding the subjects' odor identification performances, there was no significant difference between the three groups, considering all odorants ( $K = 1.60$ ,  $p = 0.45$ ) or each odorant independently ( $\chi^2 = 2.57$ ,  $p = 1.0$ ).

Table 3. Hedonic and familiarity responses of odors by three groups.

A. Odor hedonic response									
Odorant	DP	CIP	p <sup>1</sup>	DP	HC	p <sup>1</sup>	CIP	HC	p <sup>2</sup>
Vanillin	4.9 (2.9)	5.3 (2.4)	0.5	4.9 (2.9)	7.8 (1.8)	, 0.001	5.3 (2.4)	7.8 (1.8)	, 0.001
2-Phenylethanol	6.2 (2.5)	6.5 (3.1)	0.4	6.2 (2.5)	7.7 (1.9)	0.03	6.5 (3.1)	7.7 (1.9)	0.3
(E)-Cinnamaldehyde	4.2 (3.5)	4.4 (3.0)	1.0	4.2 (3.5)	7.1 (2.4)	0.005	4.4 (3.0)	7.1 (2.4)	0.0006
Benzaldehyde	4.8 (2.5)	6.5 (1.8)	0.01	4.8 (2.5)	7.1 (2.3)	0.0006	6.5 (1.8)	7.1 (2.3)	0.1
Eugenol	2.9 (2.8)	3.5 (3.0)	0.4	2.9 (2.8)	3.6 (2.3)	0.1	3.5 (3.0)	3.6 (2.3)	0.6
1-Octen-3-ol	2.1 (2.1)	2.3 (2.2)	0.5	2.1 (2.1)	3.2 (2.4)	0.051	2.3 (2.2)	3.2 (2.4)	0.09
Isovaleric acid	1.3 (1.7)	0.8 (0.8)	0.9	1.3 (1.7)	1.2 (1.2)	0.8	0.8 (0.8)	1.2 (1.2)	0.6
Butyric acid	1.1 (1.3)	1.9 (2.4)	0.2	1.1 (1.3)	2.4 (1.7)	0.003	1.9 (2.4)	2.4 (1.7)	0.08

B. Odor familiarity response									
Odorant	DP	CIP	p <sup>1</sup>	DP	HC	p <sup>1</sup>	CIP	HC	P <sup>2</sup>
Vanillin	5.6 (3.4)	5.4 (2.7)	0.9	5.6 (3.4)	7.9 (1.9)	0.02	5.4 (2.7)	7.9 (1.9)	0.0002
2-Phenylethanol	5.1 (2.7)	4.9 (3.3)	0.9	5.1 (2.7)	6.2 (2.6)	0.1	4.9 (3.3)	6.2 (2.6)	0.1
(E)-Cinnamaldehyde	3.9 (3.5)	4.7 (3.0)	0.4	3.9 (3.5)	5.4 (2.7)	0.08	4.7 (3.0)	5.4 (2.7)	0.4
Benzaldehyde	6.7 (2.7)	6.8 (2.6)	0.8	6.7 (2.7)	7.0 (2.3)	0.7	6.8 (2.6)	7.0 (2.3)	0.8
Eugenol	5.2 (3.3)	5.9 (3.0)	0.5	5.2 (3.3)	5.8 (3.0)	0.6	5.9 (3.0)	5.8 (3.0)	0.9
1-Octen-3-ol	3.5 (3.3)	3.9 (3.0)	0.2	3.5 (3.3)	5.0 (2.8)	0.06	3.9 (3.0)	5.0 (2.8)	0.1
Isovaleric acid	2.0 (2.1)	2.2 (3.2)	0.8	2.0 (2.1)	2.5 (2.6)	0.7	2.2 (3.2)	2.5 (2.6)	0.4
Butyric acid	2.2 (2.5)	2.7 (3.1)	0.6	2.2 (2.5)	2.7 (2.7)	0.6	2.7 (3.1)	2.7 (2.7)	0.9

<sup>1</sup>Wilcoxon signed test;

<sup>2</sup>Mann-Whitney test.

Mean values (SD) of hedonic (A) and familiarity (B) responses of eight odorants obtained by the three groups of subjects: depressed patients [DP] (n = 18), clinically improved patients [CIP] (n = 18) and healthy controls [HC] (n = 54).

doi:10.1371/journal.pone.0046938.t003

Evaluation and Discrimination Concerning the Intensity of Odors

There was no significant difference between the three groups concerning the evaluation of the intensity of the three concentration levels of the pleasant odorant: PHE1 [V1 versus V2 ( $V = 102.50$ ,  $p = 0.46$ ); V1 versus controls ( $U = 605.50$ ,  $p = 0.12$ ); V2 versus controls ( $U = 551.00$ ,  $p = 0.40$ )], PHE2 [V1 versus V2 ( $V = 115.50$ ,  $p = 0.19$ ); V1 versus controls ( $U = 605.50$ ,  $p = 0.12$ ); V2 versus controls ( $U = 471.00$ ,  $p = 0.85$ )] and PHE3 [V1 versus V2 ( $V = 123.50$ ,  $p = 0.10$ ); V1 versus controls ( $U = 508.50$ ,  $p = 0.77$ ); V2 versus controls ( $U = 406.00$ ,  $p = 0.30$ )] (Figure 1).

Evaluating the unpleasant odorant, two concentrations were perceived as significantly more intense by depressed subjects at V1 and V2, compared to controls: ISO1 [V1 versus controls ( $U = 832.00$ ,  $p = 0.001$ ); V2 versus controls ( $U = 868.00$ ,  $p = 0.001$ )] and ISO2 [V1 versus controls ( $U = 676.00$ ,  $p = 0.01$ ); V2 versus controls ( $U = 688.50$ ,  $p = 0.008$ )]. After 6 weeks of treatment, clinically improved patients were comparable to

controls in their perception of the odor intensity at the highest concentration ISO3 ( $U = 616.00$ ,  $p = 0.09$ ). There was no significant difference between depressed patients and clinically improved patients at any concentration level of isovaleric acid ( $p < 0.05$ ) (Figure 1).

Concerning the discrimination of odor intensity (Table 4), we found that for both pleasant (PHE) and unpleasant (ISO) odorants, patients were unable to discriminate correctly the three different concentration levels during the MDE (PHE:  $Q = 14.74$ ,  $p = 0.001$ ; ISO:  $Q = 6.85$ ,  $p = 0.03$ ) and after 6 weeks of antidepressant treatment (PHE:  $Q = 11.41$ ,  $p = 0.003$ ; ISO:  $Q = 2.94$ ,  $p = 2.23$ ), whereas controls succeeded in this discrimination task (PHE:  $Q = 58.80$ ,  $p = 0.001$ ; ISO:  $Q = 59.70$ ,  $p = 0.001$ ).

Identification of Odors in Binary Mixture

The results showed the presence of significant difference between groups, in the proportions of subjects choosing all three responses ( $\chi^2 = 10.71$ ,  $p = 0.03$ ). Only 33% of depressed and

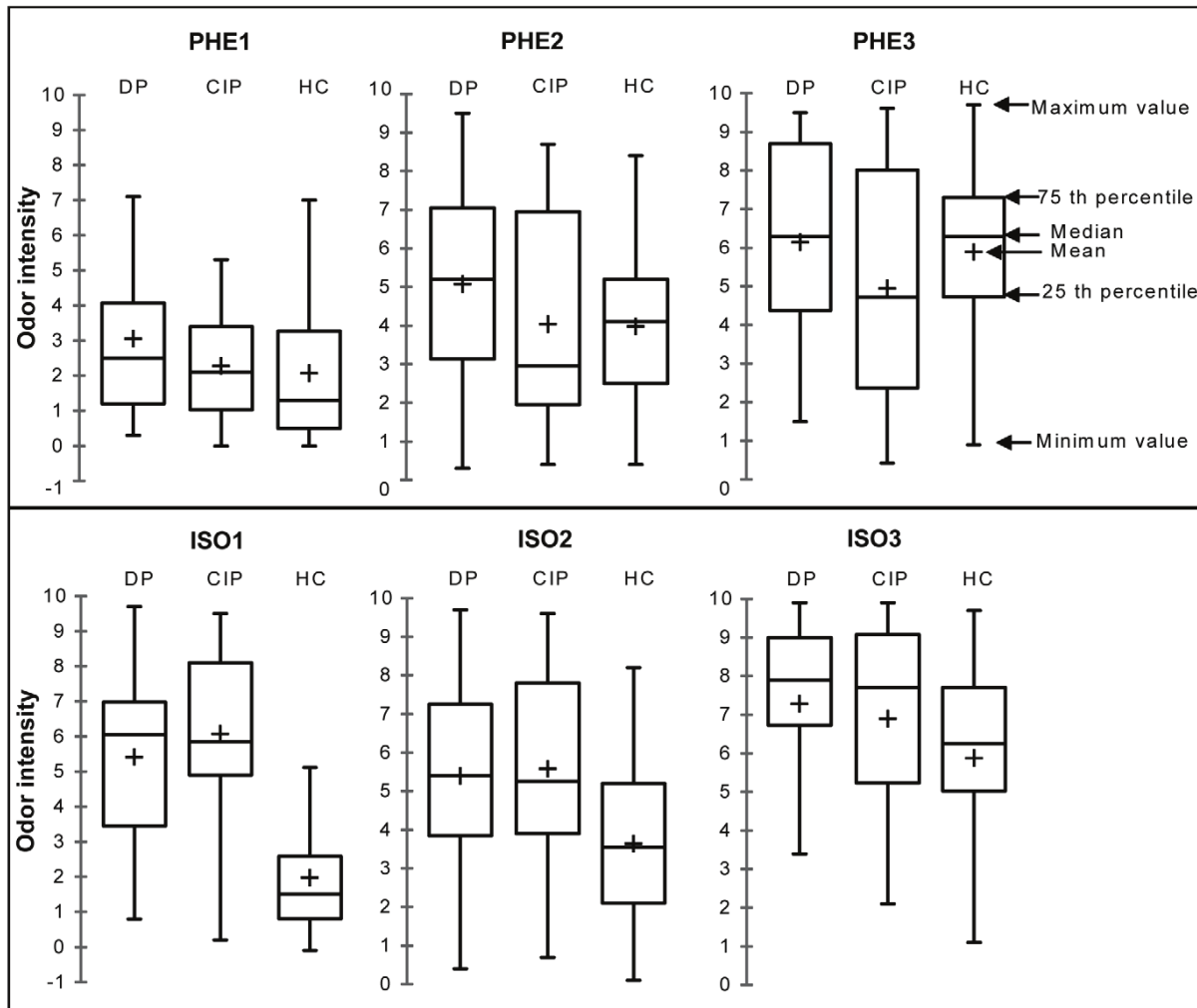


Figure 1. Odor intensity evaluation. Between-groups comparison of odor intensity scores of the three concentration levels of 2-phenylethanol (PHE) and isovaleric acid (ISO) evaluated in depressed patients [DP] ( $n = 18$ ), in clinically improved patients [CIP] ( $n = 18$ ) and in healthy controls [HC] ( $n = 54$ ). doi:10.1371/journal.pone.0046938.g001

Table 4. Discrimination of odor intensity by three groups.

Concentration level	2-phenylethanol (PHE)			Isovaleric acid (ISO)		
	DP	CIP	HC	DP	CIP	HC
C1	3.1 (2.4) <sup>A</sup>	2.3 (1.6) <sup>A</sup>	2.1 (1.9) <sup>A</sup>	5.4 (2.6) <sup>A</sup>	6.1 (2.4) <sup>A</sup>	2.1 (1.7) <sup>A</sup>
C2	5.1 (2.7) <sup>B</sup>	4.0 (2.9) <sup>AB</sup>	4.0 (2.0) <sup>B</sup>	5.4 (2.7) <sup>A</sup>	5.6 (2.8) <sup>A</sup>	3.6 (2.0) <sup>B</sup>
C3	6.1 (2.6) <sup>B</sup>	4.9 (3.1) <sup>B</sup>	5.9 (2.5) <sup>C</sup>	7.3 (2.6) <sup>A</sup>	6.9 (2.6) <sup>A</sup>	5.9 (2.4) <sup>C</sup>

Odor intensity mean scores (SD) of 2-phenylethanol (PHE) and isovaleric acid (ISO) evaluated in depressed patients at V1 [DP] (n = 18), in clinically improved patients at V2 [CIP] (n = 18) and in healthy controls [HC] (n = 54). The results must be read in columns: for each odorant, mean values with the same letter are not significantly different at  $\alpha = 5\%$ , using the Nemenyi procedure. doi:10.1371/journal.pone.0046938.t004

clinically improved patients were able to identify both odorants simultaneously in the binary mixture (PHE+ISO), while 67% of controls recognized the binary mixture (significant difference between patients and controls:  $\chi^2 = 9.6$ ,  $p = 0.008$ ). For the two others responses, no significant difference was found between the three groups for PHE ( $\chi^2 = 2.9$ ,  $p = 0.24$ ) or ISO ( $\chi^2 = 5.50$ ,  $p = 0.06$ ) (Figure 2).

## Discussion

In the present study, we assessed the olfactory performances during a MDE using 8 single odors with different hedonic valence and two odors with opposite valence in binary mixture. Thus, the study aims at giving preliminary results concerning the state and trait olfactory alterations associated with a MDE by evaluating the olfactory performances during the acute episode and after clinical improvement (at 6 weeks of antidepressant treatment).

In accordance with the literature [5,7,10–14], this pilot study confirmed that the olfactory identification abilities were not altered in depressed subjects and did not depend on the hedonic valence

of the odorant. The results of other olfactory parameters had put light on some olfactory alterations that could constitute state markers for MDE.

Firstly, the results of the hedonic responses to all 8 odorants showed that healthy controls perceived these odors like pleasant, unpleasant and neutral as already demonstrated in the literature [23–25]. However, depressed patients classified the odors in only two clusters, pleasant or unpleasant. At 6 weeks of antidepressant treatment, we observed different clustering of odors, suggesting that the patients' odor hedonic perception tended to normalize following improvements in depressed mood. These results suggest the presence of the olfactory hedonic evaluation impairment in depressives which could be considered as state and/or trait markers of MDE. In order to confirm this hypothesis, the hedonic responses for each odorant were compared between the three groups of subjects.

Regarding the hedonic evaluation of the different odors, our results confirm that depressed patients perceived pleasant odorants as less pleasant than controls, but only for the almond odor (benzaldehyde). This result raised the question of why this olfactory bias concerned one odor precisely. In fact, the majority of the participants pointed out that benzaldehyde was a very pleasant odor recalling them the smell of the glue they used at school. So, benzaldehyde was a highly emotional odorant for most of the participants.

This hedonic olfactory bias vanished after 6 weeks of antidepressant treatment. This is the first study to show the concurrent positive effects of escitalopram improving depression and "olfactory anhedonia" (for one highly emotional odorant). Consequently, we can assume that escitalopram restored the olfactory anhedonia bias for benzaldehyde, an odorant with high emotional impact. Indeed, antidepressant treatment is known to improve mood impairments due to an abnormal activation of the amygdala and the orbitofrontal cortex [26–30]. These brain structures are also involved in both olfactory and emotional processing [31,32].

Few previous studies have found opposite results [5,6], with depressed patients over-evaluating the pleasantness of odors compared to controls. Indeed, Pause et al. (2001) [6] reported

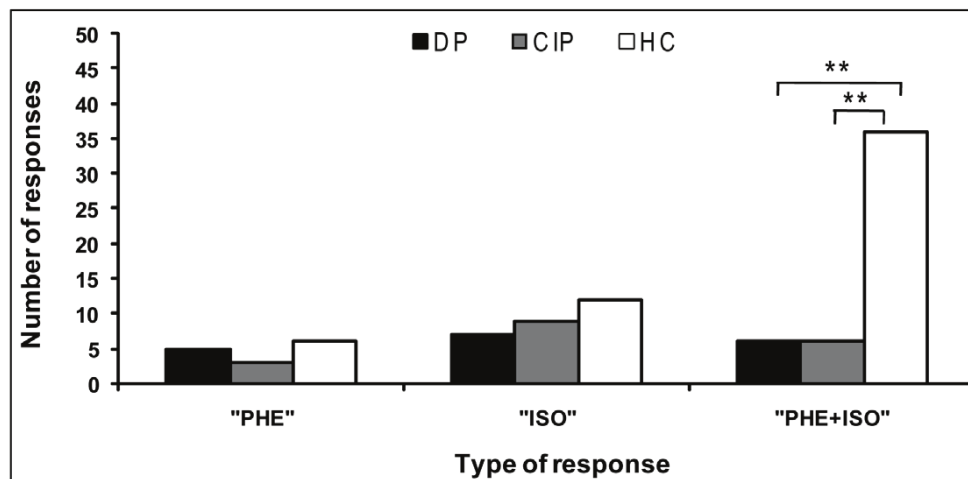


Figure 2. Odors' identification in binary mixture. Between-groups comparison of the number of responses of three type of responses (PHE 2-phenylethanol, ISO: isovaleric acid, and PHE+ISO) in depressed patients [DP] (n = 18), in clinically improved patients [CIP] (n = 18) and in healthy controls (HC, n = 54). \*\*\*:  $p \leq 0.01$  (Chi-squared test). doi:10.1371/journal.pone.0046938.g002

that MDE patients rated the odorant citral as more pleasant than did healthy controls. Likewise, Loubion-Pouthier et al. (2006) [5] found that MDE patients over-evaluated the pleasantness of the odorants compared to controls (score calculated as a mean of all odorants). This discrepancy is likely to be understood if we control the emotional value of the tested odorants. This hypothesis needs validation, e.g. by measuring physiological parameters (heart rate, skin conductance, respiratory frequency) that reflect the subject's emotional reactivity.

Secondly, our preliminary results showed some olfactory alterations that could constitute trait markers for MDE.

Concerning the hedonic valence, two pleasant odorants were evaluated as less pleasant by depressed subjects before and 6 weeks of antidepressant treatment: vanillin and (E)-cinnamaldehyde (cinnamon odor). This result is in accordance with persistent olfactory anhedonia for everyday life odorants (vanillin, cinnamon).

Regarding the odor intensity, our results partly confirm that depressed subjects evaluated the unpleasant stimuli as more intense. Indeed, two concentration levels for unpleasant component were evaluated as significantly more intense by patients even after 6 weeks of antidepressant treatment. We replicate here previous findings [4], confirming the "olfactory negative alliesthesia" in depressed subjects at the quantitative level. In our sample, patients and controls were comparable when evaluating the odor intensity of pleasant stimuli, which was not observed previously [4]. This difference may be explained by the difference in the type of used odorants, their intensity level and their emotional impact on the subjects. Moreover, our depressed group failed to discriminate correctly the three different concentration levels, both for pleasant (2-phenylethanol) and unpleasant stimuli (isovaleric acid). Likewise, this parameter did not improve after the treatment.

The persistence of these olfactory alterations in clinically improved patients may have different explanations. First, the persistence of olfactory impairments despite euthymia could be due to the repetition of depressive event and the chronicity of this disease. Thus, we assume that the patients' olfactory and cognitive abilities after 6 weeks of antidepressant treatment were not completely restored compared to healthy volunteers. Indeed, many authors have already observed that biological and cognitive markers of major depression are not improving after antidepressant treatment. For instance, some authors [33] have shown that fluoxetine did not restore brain activity in mice. Besides, other authors have described the persistence of cognitive impairments in remitted patients after a MDE [34]. In our study, we used a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI, escitalopram) with only weak affinity for dopamine transporters. Because of the major implication of dopamine in depression [35] and in olfactory mechanisms [36–39], it is possible to show that this antidepressant treatment can't normalize some cognitive impairments in clinically improved patients as olfactory ones.

In addition, depressed subjects performed weakly in identifying correctly the components in the binary iso-intense mixture, during the MDE and after clinical improvement. Our data also demonstrated that the depressed patients tended to perceive more the unpleasant compound compared to the controls (marginal difference,  $p = 0.06$ ). This observation suggests that the loss of appetite frequently described during MDE could be partly explained by this modification in olfactory perception, which is expressed as an "olfactory negative alliesthesia".

This is the first study to explore olfactory perception of complex odorant environment in clinically improved patients. In everyday

life, subjects are confronted to complex odorant mixtures (e.g., food, beverages, perfumes, flowers, etc.). This experiment is of great interest because it reflects more the reality of one patient's olfactory environment. This innovative approach paves the way for future studies aiming at investigating olfactory alterations in neuropsychiatric disorders.

The present study brings new evidence about olfactory impairments associated with MDE. Different olfactory impairments were tested as potential state or trait olfactory markers for MDE. Our results confirm the "olfactory anhedonia", expressed by a decrease of hedonic score for high emotional odorant, as a potential state marker for MDE. Our prospective results revealed the persistence of an "olfactory anhedonia" for everyday life perceived odorants, an "olfactory negative alliesthesia" at a quantitative level (odor intensity evaluation) and a failure to identify two odorants with opposite valences in a binary iso-mixture, as potential trait markers for MDE. Moreover, this study underlined the importance of using complex odorant mixtures for a better understanding of the olfactory perception in mood disorders. Such a negative bias has already been described in previous studies investigating other types of stimuli in depression, e.g., a facial expression recognition bias in depression [40,41]. Moreover, Mikhailova et al. (1996) [42] hypothesized a state deficit in emotion processing in depressed patients by evaluating the patients before treatment and after achieving remission.

Some limitations of this preliminary work must be considered. First of all, our observations need to be confirmed by further studies. Besides, it could be relevant to create standardized instruments using pure compounds with different hedonic valences (pleasant, unpleasant and neutral). It is important to understand the role of the hedonic valence of the olfactory compounds and the effect of specific odorants evoking strong memories and emotions. Moreover, to generalize our findings, we need to confirm them with a larger sample including several age ranges. Indeed, the average age of our participants is quite high (50 years) and it is known that olfactory capacities decrease with age [43]. Longitudinal studies are required to examine cognitive and olfactory differences in depressed subjects following remission from depression, in order to confirm potential state and trait markers for depression. Moreover, it would be necessary in further studies to include patients "at risk", before the beginning of an acute MDE to see if some olfactory markers could constitute a risk factor of this disease. Besides, future studies could test olfactory performances in patients treated with another antidepressant treatment and other therapeutic methods in order to understand the possible differential influence of drugs and psychotherapies on the olfactory perception. At last, we can also hypothesize that our results could be partly due to the reduced interest during depression in their surroundings, reduced ability to concentrate on a task or their general negative mood; this aspect must be controlled in further studies.

## Acknowledgments

The authors thank Kétyl Fazilleau for the final English revision of the text.

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: BA WEH CB. Performed the experiments: BA MG WEH. Analyzed the data: BA MN. Contributed reagents/ materials/ analysis tools: WEH PG BA. Wrote the paper: MN BA WEH.



## References

- Serby M, Larson P, Kalkstein D (1990) Olfactory sense in psychoses *Biol Psychiatry* 28: 830.
- Serby M, Larsson P, Kalkstein D (1992) Olfaction and neuropsychiatry. In: Serby MJ, Chobor KL, eds. *Science of Olfaction* Springer, NY: 559–584.
- Steiner J, Lidar-Lifshitz D, Perl E (1993) Taste and odor: reactivity in depressive disorders, a multidisciplinary approach. *Percept Mot Skills* 77: 1331–1346.
- Atanasova B, El-Hage W, Chabanet C, Gaillard P, Belzung C, et al. (2010) Olfactory anhedonia and negative olfactory alliesthesia in depressed patients. *Psychiat Res* 176: 190–196.
- Lombion-Pouthier S, Vandel P, Nezelof S, Haffen E, Millot J (2006) Odor perception in patients with mood disorders *J Affect Disord* 90: 187–191.
- Pause B, Miranda A, Góder R, Aldenhoff J, Ferstl R (2001) Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J Psychiat Res* 35: 271–217.
- Swiecicki L, Zatorski P, Bzinkowska D, Sienkiewicz-Jarosz H, Szyndler J, et al. (2009) Gustatory and olfactory function in patients with unipolar and bipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 827–834.
- Thomas H, Fries W, Distel H (2002) Evaluation of olfactory stimuli by depressed patients. *Nervenarzt* 73: 71–77.
- Clepece M, Gossler A, Reich K, Kornhuber J, Thuerau N (2010) The relation between depression, anhedonia and olfactory hedonic estimates—a pilot study in major depression. *Neurosci Lett* 471: 139–143.
- Settle R, Amsterdam J (1991) Depression and the chemical senses. In: Getchell TV, Doty RL, Bartoshuk LM, Snow JB, eds. *Smell and Taste in Health and Disease*. Raven Press NY: 851–862.
- Kopala L, Good K, Honer W (1994) Olfactory hallucinations and olfactory identification ability in patients with schizophrenia and other psychiatric disorders *Schizophr Res* 12: 205–211.
- Solomon G, Petrie W, Hart J, Brackin H (1998) Olfactory dysfunction discriminates Alzheimer's dementia from major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 10: 64–67.
- Postolache T, Doty R, Wehr T, Jimma L, Han L, et al. (1999) Monorhinal odor identification and depression scores in patients with seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 56: 27–35.
- Pentzek M, Grass-Kapanke B, Ihl R (2007) Odor identification in Alzheimer's disease and depression. *Aging Clin Exp Res* 19: 255–258.
- Pollatos O, Albrecht J, Kopietz R, Linn J, Schoepf V, et al. (2007) Reduced olfactory sensitivity in subjects with depressive symptoms. *J Affect Disord* 102: 101–108.
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (4th ed). American Psychiatric Association Washington, DC.
- Berlin I, Givry-Steiner L, Lecrubier Y, Puech AJ (1998) Measures of anhedonia and hedonic responses to sucrose in depressive and schizophrenic patients in comparison with healthy subjects. *Eur Psychiatry* 13: 303–309.
- Atanasova B, Graux J, El Hage W, Hommet C, Camus V, et al. (2008) Olfaction: A potential cognitive marker of psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav R* 32: 1315–1325.
- Duburoq A, Blin P, Charpak Y, Blachier C, Alicar MP, et al. (1999) Use of a structured diagnostic interview to identify depressive episodes in an epidemiologic study: a posteriori internal validation. *Rev Epidemiol Sante Publique* 47: 455–463.
- Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan K, Amorim P, Janavs J, et al. (1998) The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59 Suppl 20: 22–33; quiz 34–57.
- Montgomery S, Asberg M (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134: 382–389.
- Laing D (1983) Natural sniffing gives optimum odour perception for humans. *Perception* 12: 99–117.
- Hudry J, Saoud M, d' Amato T, Dalery J, Royet J (2002) Ratings of Different Olfactory Judgements in Schizophrenia. *Chem Senses* 27: 407–416.
- Robin O, Alaoui-Ismaïl O, Dittmar A, Vernet-Maury E (1998) Emotional responses evoked by dental odors: an evaluation from autonomic parameters. *J Dent Res* 77: 1638–1646.
- Royet J, Plailly J, Delon-Martin C, Kareken D, Segebarth C (2003) fMRI of emotional responses to odors: influence of hedonic valence and judgment, handedness, and gender. *Neuroimage* 20: 713–728.
- Drevets W, Videan T, Price J, Preskorn S, Carmichael S, et al. (1992) A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 12: 3628–3641.
- Lesser I, Mena I, Boone K, Miller B, Mehlinger C, et al. (1994) Reduction of cerebral blood flow in older depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 51: 677–686.
- Abler B, Erk S, Herwig U, Walter H (2007) Anticipation of aversive stimuli activates extended amygdala in unipolar depression. *J Psychiat Res* 41: 511–522.
- Tanti A, Belzung C (2010) Open questions in current models of antidepressant action. *Br J Pharmacol* 159: 1187–1200.
- Quidé Y, Wittveen AB, El-Hage W, Veltman DJ, Olff M (2012) Differences between effects of psychological versus pharmacological treatments on functional and morphological brain alterations in anxiety disorders and major depressive disorder: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 36(1): 626–644.
- Lane R, Reiman E, Bradley M, Lang P, Ahern G, et al. (1997) Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia* 35: 1437–1444.
- Zald D, Pardo J (2000) Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *Int J Psychophysiol* 36: 165–181.
- Surget A, Wang Y, Leman S, Ibarguen-Vargas Y, Edgar N, et al. (2009) Corticolimbic transcriptome changes are state-dependent and region-specific in a rodent model of depression and of antidepressant reversal. *Neuropsychopharmacology* 34: 1363–1380.
- Bhalla RK, Butters MA, Mulsant BH, Begley AE, Zmuda MD, et al. (2006) Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 14: 419–427.
- Pitchof W, Scantamburlo G, Ansseau M. (2008) Dopamine and depression: the forgotten neurotransmitter. *Rev Med Liege* 63: 378–384.
- Bjorklund A, Lindvall O (1984) Dopamine-containing systems in the CNS. In: Bjorklund A, Hokfelt T, eds. *Handbook of Chemical Neuroanatomy*. Vol. 2: Classical Transmitters in the CNS, Part I. Amsterdam: Elsevier: 55–122.
- Fallon J, Loughlin S (1987) Monoamine innervation of cerebral cortex and a theory of the role of monoamines in cerebral cortex and basal ganglia. In: Jones EG, Peters A, eds. *Cerebral Cortex*. New York: Plenum: 41–127.
- Oades R, Halliday G (1987) Ventral tegmental (A10) system: neurobiology. 1. Anatomy and connectivity. *Brain Res* 434: 117–165.
- Akil M, Lewis D (1993) The dopaminergic innervation of monkey entorhinal cortex. *Cereb Cortex* 3: 533–550.
- Suslow T, Junghanns K, Arolt V (2001) Detection of facial expressions of emotions in depression. *Percept Mot Skills* 92(3 Pt 1): 857–88.
- Surguladze SA, Young AW, Senior C, Brebion G, Travis MJ, et al. (2004) Recognition accuracy and response bias to happy and sad facial expressions in patients with major depression. *Neuropsychology* 18: 212–8.
- Mikhailova ES, Vladimirova TV, Iznak AF, Tsusulkovskaya EJ, Sushko NV (1996) Abnormal recognition of facial expression of emotions in depressed patients with major depression disorder and schizotypal personality disorder. *Biol Psychiatry* 40: 697–705.
- Lehrner JP, Walla P, Laska M, Deacke L (1999) Different forms of human odor memory: a developmental study. *Neurosci Lett* 272: 17–20.

# Étude 2. Mise en évidence de biais multidimensionnels dans la dépression

Cette étude est le fruit d'une collaboration avec le Dr Simon Surguladze du *King's College of London*. Ce travail a été valorisé par un article scientifique publié dans la revue *Plos One* sous le titre : « Perceptive biases in major depressive episode ».

## 1. Introduction

---

L'étude préliminaire précédente a pu mettre en évidence que certains biais olfactifs disparaissent après traitement antidépresseur alors que d'autres semblent persister. De plus, une rémission de l'anhédonie olfactive a été observée pour le stimulus perçu comme étant le plus émotionnel. A travers cette seconde étude, nous avons exploré plus avant ces biais émotionnels dans la dépression en comparant deux types de stimulations. L'objectif était d'observer si l'effet de la rémission est le même lorsque les émotions sont induites par deux vecteurs différents : les odeurs et les émotions faciales. Par rapport à l'étude précédente, une étude longitudinale sur une période un peu plus longue (3 mois) a été réalisée afin de mieux comprendre ces biais émotionnels et leurs rémissions après traitement.

## 2. Matériels et Méthodes

---

Quarante-trois patients dépressifs ont été inclus dans ce protocole de recherche. Toutefois, seuls vingt-deux d'entre eux ont passés les tests en état de rémission. Afin de comparer deux groupes équilibrés (mêmes sujets), nous avons comparé les performances de ces vingt-deux patients avant et après traitement antidépresseur. Par ailleurs, 41 volontaires sains ont également été inclus dans cette étude.

Les patients ont été diagnostiqués pour un épisode de dépression majeure d'après les critères du DMI-IV. Il a été proposé à chacun d'entre eux une batterie de tests incluant une évaluation clinique et sensorielle. Ces tests ont été réalisés deux fois avec chacun des patients : une première fois durant la période de quinze jours suivant leur diagnostic, et une seconde fois après rémission clinique (soit environ trois mois après la première prise du traitement).

Comme pour la première étude, l'entrevue internationale neuropsychiatrique MINI a été effectuée avec chacun des participants (Duburcq et al., 1999) ainsi que la passation de l'échelle MADRS.

Par ailleurs, trois échelles d'auto-évaluation ont été proposées aux patients afin d'évaluer leurs niveaux d'anxiété et d'anhédonie. Les trois échelles étaient les suivantes: une échelle d'anxiété état/trait (Assouly-Besse et al., 1995), une échelle d'anhédonie sociale et physique (Chapman et al., 1976) et une échelle de plaisir/déplaisir (Hardy et al., 1986).

Nous avons choisis l'échelle de plaisir/déplaisir, car elle évalue le sentiment du participant au moment où il effectue le test. Cette auto-évaluation vise plus à comprendre sa capacité à éprouver du plaisir plutôt que l'émoussement. Il s'agit d'une échelle relativement facile d'utilisation, validée et largement acceptée dans la littérature internationale. Dans une perspective complémentaire, l'utilisation de l'échelle d'anhédonie physique et sociale permet de décrire le fonctionnement permanent de la personne (trait) et pas seulement au moment où le patient a passé ce test (état).

Enfin, l'échelle d'anxiété état/trait a l'avantage de pouvoir mesurer à la fois et de manière indépendante l'anxiété du participant au moment de son évaluation (anxiété état) ainsi que le tempérament anxieux habituel du sujet (anxiété trait). La brièveté de son utilisation, mais également la clarté des items et la facilité de quantification nous ont amenés à choisir cette échelle. Par ailleurs, il s'agit d'une des échelles d'auto-évaluation les plus utilisées, ce qui permet d'obtenir des résultats comparables à ceux déjà existants dans la littérature. Les deux parties anxiété « état » et anxiété « trait » peuvent être dissociées.

En ce qui concerne l'évaluation sensorielle, la familiarité et l'aspect hédonique des odeurs ont été mesurés grâce à l'utilisation d'une échelle linéaire non graduée. Par ailleurs,



chaque participant devait sélectionner une émotion évoquée par l'odeur parmi les suivantes : joie, dégoût, tristesse, surprise, peur, colère ou neutre.

Enfin, le test de reconnaissance des émotions faciales nous a été fourni par le Dr. Surguladze (2004) dans le cadre d'une collaboration. Ce test a l'avantage d'utiliser une batterie d'émotions standardisées d'Ekman (1976).

### 3. Principaux résultats

---

Cette étude a permis de confirmer un biais à la fois dans la perception hédonique des stimuli olfactifs et dans la reconnaissance des émotions faciales chez les patients dépressifs. En effet, nos résultats confirment la présence d'une anhédonie olfactive (les odeurs perçues comme étant agréables par les sujets sains sont perçues comme moins agréables par les patients dépressifs). De plus, ces résultats suggèrent la présence d'une alliesthésie olfactive (les odeurs perçues comme désagréables par les sujets sains sont perçues comme étant encore plus désagréables par les patients dépressifs). Par ailleurs, nos données montrent une diminution de la précision de la reconnaissance des visages joyeux lorsqu'ils sont présentés pendant une courte durée. Enfin, une amélioration de ces processus après trois mois de traitement antidépresseur a pu être mise en évidence. Cette étude longitudinale montre donc que les traitements antidépresseurs semblent permettre une amélioration des altérations sur les plans olfactifs et émotionnels.

Toutes les données relatives à cette étude et leurs interprétations complètes sont détaillées dans l'article ci-dessous.



# Perceptive Biases in Major Depressive Episode

Marine Naudin<sup>1</sup>, Tatiana Carl<sup>2</sup>, Simon Surguladze<sup>3</sup>, Catherine Guillen<sup>2</sup>, Philippe Gaillard<sup>1,2</sup>, Catherine Belzung<sup>1</sup>, Wissam El-Hage<sup>1,2</sup>, Boriana Atanasova<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> INSERM U930, Université François Rabelais de Tours, Tours, France, <sup>2</sup> Clinique Psychiatrique Universitaire, CHRU de Tours, Tours, France, <sup>3</sup> Institute of Psychiatry, King's College London, London, United Kingdom

## Abstract

**Introduction:** Alterations in emotional processing occur during a major depressive episode (MDE), and olfaction and facial expressions have implications in emotional and social interactions. To gain a better understanding of these processes, we characterized the perceptive sensorial biases, potential links, and potential remission after antidepressant treatment of MDE.

**Methods:** We recruited 22 patients with acute MDE, both before and after three months of antidepressant treatment, and 41 healthy volunteers matched by age and smoking status. The participants underwent a clinical assessment (Mini International Neuropsychiatry Interview, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, State-Trait Anxiety Inventory, Physical and Social Anhedonia scales, Pleasure-Displeasure Scale), an olfactory evaluation (hedonic aspect, familiarity and emotional impact of odors), and a computerized Facial Affect Recognition task.

**Results:** MDE was associated with an olfactory bias concerning hedonic and emotional aspects, including negative olfactory alliesthesia (unpleasant odorants perceived as more unpleasant), facial emotion expression recognition (happy facial expressions), and in part olfactory anhedonia (pleasant odorants perceived as less pleasant). In addition, the results revealed that these impairments represent state markers of MDE, suggesting that the patients recovered the same sensory processing as healthy subjects after antidepressant treatment.

**Discussion:** This study demonstrated that MDE is associated with negative biases toward olfactory perception and the recognition of facial emotional expressions. The link between these two sensory parameters suggests common underlying processes.

Citation: Naudin M, Carl T, Surguladze S, Guillen C, Gaillard P, et al. (2014) Perceptive Biases in Major Depressive Episode. PLoS ONE 9(2): e86832. doi:10.1371/journal.pone.0086832

Editor: Gregg Roman, University of Houston, United States of America

Received: June 25, 2013; Accepted: November 22, 2013; Published: February 18, 2014

Copyright: © 2014 Naudin et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The authors have no support or funding to report.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

\* Email: atanasova@univ-tours.fr

These authors contributed equally to this work.

## Introduction

Depression is a major public health issue, and the main treatment used is antidepressant therapy. However, some studies have shown that the initial state is not restored after clinical remission obtained by antidepressant treatment, particularly with regard to neural mechanisms [1]. The aim of the present study is to characterize the effect of remission by antidepressant treatment on emotional biases observed in depression [2], which remain unknown. Depression is characterized by anhedonia [3], and it has been suggested that biases in the recognition of emotions could heighten interpersonal functioning impairment in depression [4]. Two sensory mechanisms have strong implications in these features: olfaction and facial expression recognition.

Anhedonia is the inability to experience pleasure from activities that are typically considered enjoyable [5]. Because olfaction evokes stronger emotional memories than other types of sensory stimuli [6], this feature might provide a suitable approach to understanding anhedonia. However, previous studies evaluating the hedonic aspect of odors in depression have reported conflicting results. Although some studies demonstrate no significant differ-

ence between depressed patients and healthy controls [7][8][9][10], other studies show an overevaluation of the pleasantness of odors in depression [11]. Except for two recent reports [12][13], most studies have not considered the valence of odor when analyzing the results, which may explain the observed inconsistencies. A previous study conducted in our laboratory [13] has shown that depressed patients perceive pleasant stimuli (with a high emotional component) as less pleasant than controls, a phenomenon called olfactory anhedonia. However, this alteration was found to be restored after remission, and we suggested that olfactory anhedonia could be a state marker of depression for high emotional component. The aim of the present study is to test whether the effect of remission by antidepressant treatment is the same on the emotions induced by different types of stimuli: odors versus faces.

Facial emotion recognition is directly implied in social interactions. Although a bias with regard to this feature has been established in major depressive episode (MDE), the nature of this condition requires additional examination. Previous studies have revealed either a generalized deficit in the recognition of all primary emotions (fear, anger, surprise, disgust, happiness,

Table 1. Demographic and clinical characteristics.

	Depressed patients (V1) (n = 22)	Clinically improved patients (V2) (n = 22)	Control subjects (n = 41)
Female/male ratio	16/6	16/6	24/17
Mean age, years (SD)	33.2 (11.2)	33.2 (11.2)	34 (11)
Age range, years	19–51	19–51	22–59
Smoker/nonsmoker ratio	16/6	16/6	20/21
MADRS, mean score (SD)	37.1 (6.6)	11.3 (9.2)	1.1 (2.2)
AIS (state), mean score (SD)	57.7 (11)	-	27.2 (5.5)
AIS (trait), mean score (SD)	62.7 (7.9)	-	33.4 (6.3)
MINI 5.0.0			
MDE, current episode	22	-	0
MDE, lifetime	11	-	0
Suicidal risk, last month	20	-	0
(Hypo)-mania, lifetime	2	-	0
Panic disorder, lifetime	3	-	0
Agoraphobia, current episode	4	-	0
GAD, last 6 months	4	-	0
OCD, last month	1	-	0
PTSD, last month	3	-	0
Alcohol abuse, last 12 months	0	-	0
Cannabis abuse, last 12 months	0	-	0
Psychotic disorder, lifetime	0	-	0
Eating disorders, last 3 months	0	-	0

MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; AIS, Anxiety Inventory Scale; MINI 5.0.0, Mini-International Neuropsychiatric Interview version 5.0.0; MDE, Major Depressive Episode; OCD, Obsessive-Compulsive Disorder; PTSD, Post-traumatic Stress Disorder; GAD, Generalized Anxiety Disorder.

doi:10.1371/journal.pone.0086832.t001

sadness, and indifference) [14] or emotion-specific abnormalities [15][16][17] in depression. Surguladze et al. (2004) [17] showed subtle deficits in discrimination accuracy and an identification bias of happy expressions in depressed patients; the authors suggested that this emotion-specific bias could be due to the interpersonal functioning impairment in depression.

The partial overlap between different parts of the brain (e.g., the limbic systems and the orbitofrontal cortex) that are involved in olfaction, emotion, and depression (for a review, see [18]) suggests that there is a link between the mechanisms underlying these processes. Indeed, understanding the perception of the sensory environment might be the key to elucidating the mechanisms underlying depression. In addition, the persistence (trait markers) or improvement (state markers) of these emotional biases after antidepressant treatment might reveal whether medication facilitates the recovery of sensory perception in individuals suffering from depression. This question is crucial for understanding the effects of antidepressant treatments and the status of patients during remission.

Based on the main clinical characteristics of depression and on all the above-cited studies, we made some hypotheses concerning the hedonic evaluation and emotional task. We propose that depressed patients would perceive pleasant odorants as less pleasant (olfactory anhedonia) and unpleasant odorants as more unpleasant (olfactory alliesthesia) than controls, and we predict a restoration of this impairment in patients in response to treatment. We also investigated odor familiarity because this parameter could influence the hedonic and the emotional perception of odor. We hypothesize reduced accuracy in the recognition of positive facial

expressions (happy faces) in depressed patients compared to healthy controls and that this impairment would be restored in patients responding to treatment. Furthermore, we studied the relationship between the clinical state of the subjects and their olfactory and facial emotional recognition abilities.

## Methods

### Participants

At visit 1 (V1), we included 22 depressed patients within two weeks of admission to the Department of Psychiatry at University Hospital (Tours, France); these patients exhibited a current DSM-IV [3] diagnosis of acute MDE (single or recurrent episode). A total of 20 patients were treated with escitalopram, 1 patient was treated with venlafaxine, and one patient was treated with paroxetine. All 22 depressed patients were retested after clinical improvement (visit 2, V2), which occurred after an average of three months (100 days; SD = 64) of antidepressant treatment. Clinical improvement was defined by a psychiatrist who has observed a large improvement in disease symptoms and a significant reduction in the depression score evaluated with a Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). A control sample of 41 age-matched healthy volunteers, with no history of mental illness, was included.

All participants were evaluated using MADRS [19], the Mini-International Neuropsychiatric Interview [20], the State-Trait Anxiety Inventory (STAI; [21]), the French translation of Physical and Social Anhedonia scales (PAS and SAS; [22][23]), and the Pleasure-Displeasure Scale (PDS; [24]). PDS measures a subject's

affective responses to pleasant, unpleasant, and neutral situations. The clusters of responses were analyzed separately. STAI was used only for the healthy controls and patients at V1.

During V1, the patients showed significantly higher state ( $U = 899$ ,  $p = 0.001$ ) and trait ( $U = 901$ ,  $p = 0.001$ ) anxiety inventory scores than the healthy controls. At V2, 85% of the patients had at least a 50% reduction in their MADRS score compared to V1 (Table 1).

### Procedure

The present study is a monocenter, prospective, longitudinal observational study. Approval from the local ethics committee board (CPP Tours Ouest-1, France) was obtained, and the study was conducted in accordance with the Good Clinical Practice procedures and the current Declaration of Helsinki.

The experimental procedure was clearly explained to all the participants, and written informed consent was obtained prior to testing. The participants were informed of the option to discontinue testing at any time. The exclusion criteria comprised possible brain damage, major medical problems, current substance abuse, allergy, current cold, or any alteration of the sense of smell. All subjects were selected based on the absence of anosmia to the odorants used in the study. Smokers were instructed not to smoke for at least 30 min prior to testing.

### General design

Before testing began, all the tasks were explained to the participants, and a brief training session was performed. First, we assessed the participants with clinical scales, and the subjects were then asked to evaluate the hedonic aspect, familiarity, and emotional impact of odors (sensory tests); the participants then performed the facial expression recognition task (emotional task). The different tasks lasted approximately 1 hour and were presented in the same order for all participants. However, the presentation order of the odorants and the emotional stimuli was balanced across the stimuli and for all subjects yet was identical for the groups. For all the sensory experiments, the odorant solutions were prepared with distilled water, and the solutions were poured into 60-ml brown glass flasks (10 ml per flask); each flask was assigned a random three-digit number. The subjects were not limited with regard to the time allowed for sniffing. Indeed, previous experiments have shown that each individual optimizes their parameters of sniffing to obtain the maximum sensitivity [25]. However, a 30-second interval between samples was imposed to prevent olfactory adaptation.

### Hedonic aspect, familiarity, and emotional impact of odors

The subjects successively smelled eight different odorants and were asked to evaluate the pleasantness, familiarity, and intensity of the emotion of the perceived odorant stimulus on a 10-cm linear scale labeled as follows at each end: highly unpleasant and highly pleasant, unfamiliar odor and very familiar odor, and weak intensity of the emotion and strong intensity of the emotion. The resulting response was expressed in a score ranging from 0 to 10. Before evaluating the intensity of the evoked emotion, the subject selected one of the following emotions: happiness, surprise, disgust, fear, sadness, anger, or neutral (no emotion). The intensity was not evaluated when the last response was chosen. The eight studied odorants were as follows: four odors were pleasant (vanillin at 3 g/l, 2-phenylethanol [rose] at 12.25 ml/l, (E)-cinnamaldehyde [cinnamon] at 0.25 ml/l, and benzaldehyde [bitter almond] at 0.25 ml/l); two odors were neutral (eugenol [clove] at 0.25 ml/l

and 1-octen-3-ol [mushroom] at 0.05 ml/l); and two odors were unpleasant (hexanoic acid [mold] at 1.6 ml/l and butyric acid [old cheese] at 0.12 ml/l) [13][26][27][28]. All the odorant compounds were supplied by Fisher Scientific Bioblock (France) and Sigma (Illkirch, France). These compounds are soluble in water, and the selected concentrations were iso-intense.

### Facial expression recognition task

All participants underwent a computerized facial expression recognition (FAR) task [29] that consisted of viewing randomized pictures of 10 facial identities, each displaying an expression of happiness, sadness, anger, or fear [17]. Each face was presented twice during the task (for 500 and 2000 ms), with an inter-stimulus interval of 1500 ms. The experiment included four runs, with one run per emotion (happy versus neutral faces, sad versus neutral faces, anger versus neutral faces, and fear versus neutral faces). In each run, one face was presented, and the participants were asked to label each facial expression as emotional or neutral by moving a computer joystick to the left or right, respectively. Before testing, all the participants performed a practice trial to ensure their ability to perform the task.

### Statistical analysis

The statistical analyses were performed using non-parametrical tests because the Levene test for the homogeneity of variances revealed unequal variance for the majority of the variables and the normal distribution of the data was not always validated (Kolmogorov-Smirnov test).

A Mann-Whitney unpaired test was used to compare the patients at V1 versus the controls and the patients at V2 versus the controls, and a Wilcoxon paired test was used to compare the patients at V1 versus the patients at V2. These two tests were performed with Bonferroni correction ( $\alpha^* = \alpha/k$ , where  $\alpha = 0.05$  and  $k$  is the number of the comparisons performed; i.e.,  $\alpha^* = 0.025$ ) and were used to compare the scores of the clinical evaluations (STAI, MADRS, PAS, SAS, and PDS) and olfactory measures (odor pleasantness response, odor familiarity level, and emotional intensity evoked through perceived odor). To study the hedonic responses, we combined the odorants into three groups (pleasant, unpleasant, and neutral) to enhance the statistical reliability. The same regrouping was used when the odor familiarity responses were studied.

A  $z$  test with Bonferroni correction ( $\alpha = 0.025$ ) was used to compare the number of citations for each emotion (olfactory test) (patients at V1 versus controls, patients at V2 versus controls, and patients at V1 versus patients at V2). For each emotion, the sum of citations was calculated for all eight odorants.

Concerning the FAR task, the raw data were transformed into measures of accuracy and response bias according to the two-high threshold theory [30]. The discrimination accuracy  $Pr$  was calculated for the four separate subsets of emotions (targets) versus neutral faces (distractors) [ $Pr = (\text{hits} + 0.5 / \text{targets} + 0.12) / (\text{false alarms} + 0.5 / \text{distractors} + 1)$ ]. The response bias  $Br$  was computed according to false-alarm scores (i.e., the tendency to label a neutral face as emotional) [ $Br = (\text{false alarms} + 0.5 / \text{distractors} + 1) / (12 Pr)$ ]. An ability to accurately discriminate among emotions was indicated by high accuracy values; higher response bias scores would indicate a tendency to misidentify a neutral face as emotional.

Comparison of the  $Pr$  scores of all emotions for each group of subjects was performed using Friedman's paired test with Bonferroni correction ( $\alpha = 0.008$ ). The post-hoc Nemenyi procedure permitted two-by-two comparisons of the  $Pr$  score of the different emotions.

To compare the Pr and Br scores for each emotion between the three groups, the Mann-Whitney test with Bonferroni correction ( $\alpha = 0.025$ ) was used to compare the patients at V1 versus the controls and the patients at V2 versus the controls. The Wilcoxon paired test with Bonferroni correction ( $\alpha = 0.025$ ) was applied to compare the results among the patients at V1 versus the patients at V2.

For the Mann-Whitney unpaired test, the Wilcoxon paired test, and the z test, the 0.05 level was taken to indicate a marginal effect.

The Spearman correlation coefficient was used to study the relationship between the clinical subjects' state and their olfactory and facial recognition performances. The Spearman coefficient was calculated for the two patient groups and the significant results obtained in the different tests and scales. This last statistical analysis was performed at  $\alpha = 5\%$ . All the statistical analyses were performed using XLSTAT-Pro, release 5.2.

**Results**

**Clinical measures**

During V1 and V2, the patients showed significantly higher social (V1:  $U = 783$ ,  $p = 0.001$ ; V2:  $U = 750$ ,  $p = 0.001$ ) and physical (V1:  $U = 719$ ,  $p = 0.001$ ; V2:  $U = 689$ ,  $p = 0.001$ ) anhedonia scores than the healthy controls. A trend was observed between the patients at V1 and V2 for the social ( $V = 176$ ,  $p = 0.05$ ) anhedonia score but not for the physical ( $V = 162.5$ ,  $p = 0.25$ ) anhedonia score (Table 2).

Regarding the pleasure-displeasure scale results, we observed a significant difference between the patients at V1 and the controls for displeasure ( $U = 291$ ,  $p = 0.025$ ) and neutral ( $U = 283$ ,  $p = 0.025$ ) responses and between the patients at V1 and at V2 for displeasure ( $V = 54$ ,  $p = 0.025$ ) and pleasure ( $V = 167$ ,  $p = 0.025$ ) responses. However, no significant difference between the patients at V2 and the controls was observed for displeasure ( $U = 443$ ,  $p = 0.91$ ), pleasure ( $U = 373$ ,  $p = 0.26$ ), or neutral ( $U = 390$ ,  $p = 0.38$ ) responses (Table 2).

**Olfactory parameters**

Hedonic and familiarity aspects. Concerning the hedonic evaluation, the results demonstrated a significant difference between the patients at V1 and the controls for unpleasant ( $U = 273$ ,  $p = 0.01$ ) but not for neutral odorants ( $U = 405$ ,  $p = 0.5$ ); the difference was only tendentious for the pleasant odorants ( $U = 317$ ,  $p = 0.05$ ). No significant differences were observed between the patients at V1 and at V2 for pleasant ( $V = 77$ ,  $p = 0.11$ ) and neutral odorants ( $V = 119$ ,  $p = 0.93$ ), whereas a significant difference was observed between the patients at V1 and

at V2 for unpleasant stimuli ( $V = 36$ ,  $p = 0.01$ ). No significant differences were shown between the patients at V2 and the controls for pleasant ( $U = 422$ ,  $p = 0.68$ ), unpleasant ( $U = 474$ ,  $p = 0.75$ ), and neutral ( $U = 430$ ,  $p = 0.76$ ) stimuli (Table 3).

There were no significant differences concerning the evaluation of the familiarity of positive (patients at V1 versus controls,  $U = 500$ ,  $p = 0.5$ ; patients at V2 versus controls,  $U = 500$ ,  $p = 0.5$ ; patients at V1 versus V2,  $V = 109$ ,  $p = 0.6$ ), negative (patients at V1 versus controls,  $U = 358$ ,  $p = 0.18$ ; patients at V2 versus controls,  $U = 479$ ,  $p = 0.70$ ; patients at V1 versus V2,  $V = 74$ ,  $p = 0.09$ ), and neutral (patients at V1 versus controls,  $U = 460$ ,  $p = 0.9$ ; patients at V2 versus controls,  $U = 548$ ,  $p = 0.2$ ; patients at V1 versus V2,  $V = 63$ ,  $p = 0.04$ ) odorants.

Emotional impact of odors and their intensity. Regarding the emotional impact of odors, the z test demonstrated no significant differences between the patients at V1 and the controls with regard to surprise ( $z = 2.058$ ,  $p = 0.57$ ), happiness ( $z = 2.150$ ,  $p = 0.13$ ), fear ( $z = 2.064$ ,  $p = 0.53$ ), and neutral ( $z = 2.186$ ,  $p = 0.06$ ) citations. In contrast, a significant difference between these two groups was demonstrated for a sadness citation ( $z = 3.04$ ,  $p = 0.01$ ), and a marginal difference was observed for disgust ( $z = 2.20$ ,  $p = 0.028$ ) (Figure 1). Moreover, no significant differences were observed between the patients at V2 and the controls for surprise ( $z = 0.47$ ,  $p = 0.64$ ), happiness ( $z = 2.177$ ,  $p = 0.08$ ), fear ( $z = 0.33$ ,  $p = 0.74$ ), and neutral ( $z = 2.118$ ,  $p = 0.24$ ) citations. However, our results did show a significant difference between the patients at V2 and the controls with regard to sad citations ( $z = 2.85$ ,  $p = 0.01$ ). Lastly, the z test revealed no significant differences between the patients at V1 and at V2 with regard to surprise ( $z = 2.092$ ,  $p = 0.36$ ), happiness ( $z = 0.23$ ,  $p = 0.82$ ), sadness ( $z = 0.24$ ,  $p = 0.81$ ), and neutral ( $z = 2.058$ ,  $p = 0.57$ ) citations. Significant differences were observed only for disgust ( $z = 4.49$ ,  $p = 0.001$ ) and fear ( $z = 2.63$ ,  $p = 0.01$ ). Anger was not analyzed because there were not enough citations (V1, 1 citation; V2, 1 citation; controls, 2 citations).

Concerning the intensity of odor emotion, we observed a significant difference only for disgust between the patients at V1 and the controls ( $U = 3368$ ,  $p = 0.025$ ) and between the patients at V1 and at V2 ( $V = 1454$ ,  $p = 0.01$ ), with no significant difference observed between the patients at V2 and the controls ( $U = 2115$ ,  $p = 0.22$ ). Additionally, no significant differences were observed for the intensity perception of surprise (patients at V1 versus controls,  $U = 222$ ,  $p = 0.91$ ; patients at V2 versus controls,  $U = 304$ ,  $p = 0.86$ ; patients at V1 versus V2,  $V = 117$ ,  $p = 0.97$ ), happiness (patients at V1 versus controls,  $U = 4326$ ,  $p = 0.11$ ; patients at V2 versus controls,  $U = 3992$ ,  $p = 0.30$ ; patients at V1 versus V2,  $V = 898$ ,  $p = 0.58$ ), sadness (patients at V1 versus controls,  $U = 6$ ,

Table 2. Clinical scale scores.

	Physical and Social Anhedonia Scale		Pleasure-Displeasure Scale		
	Physical anhedonia	Social anhedonia	Pleasure Score	Displeasure score	Neutral score
Depressed patients (V1)	21.7 (9.6) <sup>****</sup>	16.7 (6.6) <sup>****</sup>	7.2 (0.8) <sup>**</sup>	2.9 (0.6) <sup>***</sup>	5.0 (0.4) <sup>**</sup>
Clinically improved patients (V2)	19.0 (8.3) <sup>tttt</sup>	14.8 (6.3) <sup>tttt</sup>	6.8 (0.8)	3.2 (0.7)	5.2 (0.5)
Control subjects	11.7 (6.5)	7.6 (4.3)	7.1 (0.4)	3.2 (0.5)	5.3 (0.4)

Comparison of the mean (SD) of physical and social anhedonia scores and pleasure-displeasure scores among depressed patients ( $n = 22$ ), clinically improved patients ( $n = 22$ ), and controls ( $n = 41$ ).

Patients at V1 versus patients at V2 (Wilcoxon test: <sup>\*</sup> 0.05, <sup>\*\*</sup> 0.025).

Patients at V1 versus controls (Mann-Whitney test: <sup>##</sup> 0.025, <sup>###</sup> 0.001).

Patients at V2 versus controls (Mann-Whitney test: <sup>tttt</sup> 0.001).

The level of significance was set at  $p = 0.025$  to avoid error due to multiple comparisons; a 0.05 level indicates a marginal effect.

doi:10.1371/journal.pone.0086832.t002



Table 3. Odor hedonic scores.

	Pleasant odorants	Neutral odorants	Unpleasant odorants
Depressed patients (V1)	5.0 (1.6) <sup>#</sup>	3.5 (2.4)	0.7 (0.6) <sup>***##</sup>
Clinically improved patients (V2)	5.5 (1.6)	3.5 (2.0)	1.4 (1.1)
Control subjects	5.8 (1.2)	3.9 (2.1)	1.3 (1.0)

Comparison of the mean of odor hedonic scores (SD) of pleasant, neutral, and unpleasant odorants among depressed patients (n = 22), clinically improved patients (n = 22), and controls (n = 41). Patients at V1 versus patients at V2 (Wilcoxon test: <sup>\*\*\*</sup># 0.01). Patients at V1 versus controls (Mann-Whitney test: <sup>#</sup> # 0.05, <sup>###</sup> # 0.01). The level of significance was set at p = 0.025 to avoid error due to multiple comparisons; a 0.05 level indicates a marginal effect. doi:10.1371/journal.pone.0086832.t003

p = 0.87; patients at V2 versus controls, U = 9, p = 0.2; patients at V1 versus V2, V = 13, p = 0.15), or fear (patients at V1 versus controls, U = 8, p = 0.5; patients at V2 versus controls, U = 14, p = 0.19; patients at V1 versus V2, V = 1, p = 0.42).

Facial expression recognition task

Response accuracy. When the groups were analyzed separately, the results demonstrated a significant difference among the ability to accurately discriminate emotions in the depressed patients at V1 (Q = 23.91, p, 0.001), clinically improved patients at V2 (Q = 30.82, p, 0.001), and the controls (Q = 47.93, p, 0.001). The multiple comparison tests showed that the response accuracy for ‘‘happiness’’ was higher than for the other emotions in each group (Figure 2).

When the accuracy to discriminate emotions was compared between the patients at V1 and the controls, the Mann-Whitney test showed a significant difference only for happy expressions when the faces were presented for 500 ms (U = 287, p, 0.025), which was not the case for 2000 ms (U = 343, p = 0.12) (Figure 3). The results demonstrated a lower response accuracy for depressed patients at V1 compared to these patients at V2 for anger (V = 41.5, p, 0.01) and fear (V = 23, p, 0.001) faces and a tendency for happy faces (V = 45, p = 0.026) when they were presented for 500 ms. Moreover, the results showed a lower response accuracy for the depressed patients at V1 compared to V2 for sad (V = 34, p, 0.01) faces when they were presented for 2000 ms (Figure 3).

Response bias. The results showed no significant differences among the three groups concerning anger (for 500 ms, patients at

V1 versus controls, U = 479, p = 0.70, patients at V2 versus controls, U = 353, p = 0.16; at 2000 ms, patients at V1 versus controls, U = 456, p = 0.95, patients at V2 versus controls, U = 326, p = 0.07, patients at V1 versus V2, V = 184, p = 0.07), fear (for 500 ms, patients at V1 versus controls, U = 470, p = 0.80, patients at V2 versus controls, U = 380, p = 0.30, patients at V1 versus V2, V = 166, p = 0.21; for 2000 ms, patients at V1 versus controls, U = 388, p = 0.36, patients at V2 versus controls, U = 391, p = 0.39, patients at V1 versus V2, V = 127, p = 1), and happy faces (for 500 ms, patients at V1 versus controls, U = 430, p = 0.76, patients at V2 versus controls, U = 376, p = 0.28, patients at V1 versus V2, V = 130, p = 0.36; for 2000 ms, patients at V1 versus controls, U = 390, p = 0.38, patients at V2 versus controls, U = 404, p = 0.50, patients at V1 versus V2, V = 113, p = 0.95). A significant difference was observed between the patients at V1 and at V2 with regard to the series of sad versus neutral stimuli at 2000 ms (V = 194, p, 0.01), and a marginal difference was revealed at 500 ms (V = 173, p = 0.048). Indeed, the results showed a more liberal (higher) response bias in the patients at V1 compared to V2 for sad faces. Thus, the patients at V1 had a greater tendency to label neutral faces as sad compared to clinically improved patients at V2.

Correlations

At V1, a negative significant correlation was observed between the MADRS score and the response accuracy for sad faces presented for 2000 ms (r = 2 0.57, p, 0.01). Three significant correlations were also identified for patients at V2. A significant

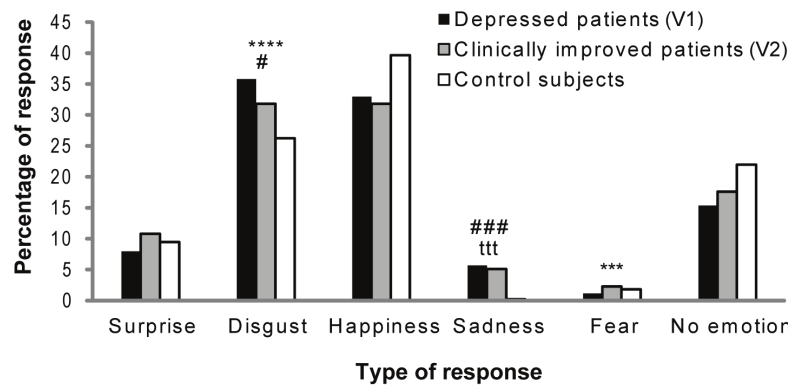


Figure 1. Emotional responses to odors. Between-groups comparison of the emotional responses to odors (z test). Patients at V1 versus patients at V2 (<sup>\*\*</sup> # 0.01, <sup>\*\*\*\*</sup> # 0.001); patients at V1 versus controls (<sup>#</sup> # 0.05, <sup>###</sup> # 0.01); patients at V2 versus controls (<sup>†††</sup> # 0.01). The level of significance was set at p = 0.025 to avoid error due to multiple comparisons; a 0.05 level indicates a marginal effect. doi:10.1371/journal.pone.0086832.g001

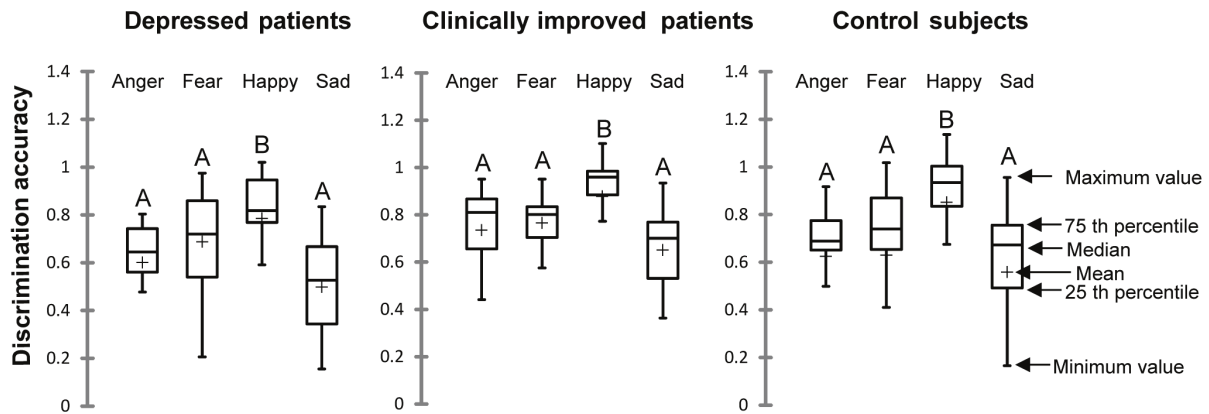


Figure 2. Discrimination accuracy scores of all emotions faces. Comparison of discrimination accuracy scores of all emotions (facial expression recognition task) for each group of subjects. For each group of subjects, values with the same letters are not significantly different at  $\alpha = 0.008$ : significance level Bonferroni corrected (Nemenyi procedure). doi:10.1371/journal.pone.0086832.g002

negative correlation was demonstrated between the displeasure score and the response accuracy for happy faces presented for 500 ms ( $r = -0.48$ ,  $p = 0.05$ ). Significant positive correlations were also observed between the odor intensity of disgust and the response accuracy of fear ( $r = 0.69$ ,  $p = 0.001$ ) and sadness ( $r = 0.45$ ,  $p = 0.001$ ) when the faces were presented for 500 ms.

Discussion

The main goal of the present study was to characterize perceptive biases (i.e., olfactory and facial emotional biases) in major depression and the effect of remission on these biases. Our

results show that the emotional biases observed in depressed patients prior to antidepressant treatment appears to be restored or is in the process of being restoring.

At first, we have demonstrated hedonic olfactory biases in depressives which are being restored after antidepressant treatment. Thus, our results support our first hypothesis that pleasant stimuli were perceived as less pleasant by patients with acute MDE compared with healthy controls (olfactory anhedonia). Besides, unpleasant stimuli were perceived as more unpleasant by depressive patients before antidepressant treatment. In addition, a tendency to perceive pleasant stimuli as less pleasant was also

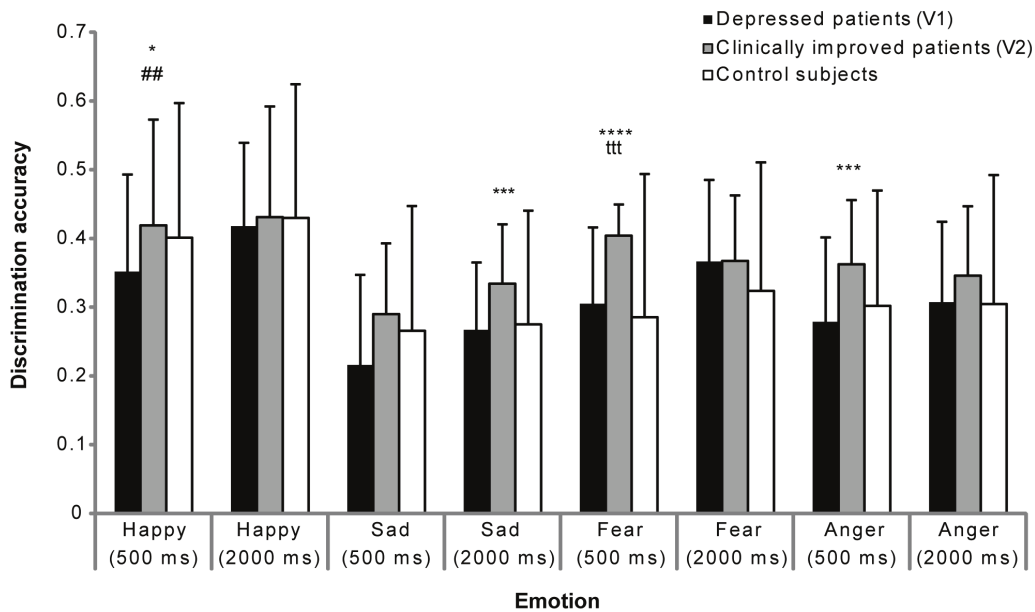


Figure 3. Discrimination accuracy of each emotional face. Between-groups comparison of mean (SD) discrimination accuracy of emotional faces (presented for 500 ms and 2000 ms). Patients at V1 versus patients at V2 (Wilcoxon test; # 0.05, ## 0.01, ### 0.001); patients at V1 versus controls (Mann-Whitney test; \* # 0.025); patients at V2 versus controls (Mann-Whitney test; ttt # 0.01). The level of significance was set at  $p = 0.025$  to avoid error due to multiple comparisons; a 0.05 level indicates a marginal effect. doi:10.1371/journal.pone.0086832.g003



observed in patients with acute MDE compared to healthy controls (olfactory anhedonia). These results partially validate our first hypothesis and are consistent with previous findings, which have demonstrated that, when two odorants with opposite valences are presented to depressed patients, these individuals evaluate the unpleasant odorant as being significantly more unpleasant than do controls [12]. In addition, no difference was observed among the three groups for neutral stimuli (i.e., eugenol and 1-octen-3-ol), which correspond to non-emotional odors. All these results are consistent with the existence of a bias in the perception of emotions conveyed by odors in patients with major depression prior to antidepressant treatment. This phenomenon is confirmed by the fact that depressed patients before treatment cite sadness significantly more frequently than controls and they also have a tendency to cite disgust more than controls. Croy (2011) [31] described that disgust, happiness, and anxiety constitute the main emotions that can be elicited through the olfactory channel. Additionally, Bensafi et al. (2002) [32] showed that healthy subjects more frequently evoke verbally disgust and happiness than any other emotions. Our results are partly in agreement with these previous results, particularly concerning citations of disgust. From a behavioral point of view, olfactory disgust has been closely associated with nutrition, and this parameter might also be associated with the eating disorders frequently observed in MDE. Furthermore, these results could also be associated with the frequent experience of disgust in depression, with regard to both social interactions and directed toward self [33]. Taken together, our results suggest a negative potentiation and a positive attenuation (olfactory anhedonia) at the olfactory level.

Our results further demonstrated that antidepressant treatment can correct these two biases for the hedonic perception of odors. Consequently, these results are consistent with a preliminary study from our laboratory, which suggested that "olfactory anhedonia" for high emotional odorants is a state marker of MDE [13]. These results suggest that patients recover the same olfactory processing as healthy subjects after antidepressant treatment. The neuroanatomic hypothesis might explain the restoration of olfactory deficits during the second session when the patients were clinically improved. Indeed, some studies have demonstrated that orbitofrontal cortex is implied in the hedonic aspect of odors [34][35]. Moreover, the amygdala is involved in the detection of emotional signals. In previous studies, a decrease in activity in the orbitofrontal cortex and hyperactivation of the amygdala [36][37] were observed in depression, leading to hyperactivation in response to negative stimuli. The fact that antidepressant treatment normalizes the abnormal activation of the amygdala and orbitofrontal cortex could explain the results obtained in our study [37][38][39]. Another explanation of the restoration of olfactory function after antidepressant treatment can be found in a potential stimulation of neurogenesis by antidepressant drugs. Indeed, Negoiias et al. (2010) [40] have demonstrated a reduction in olfactory bulb volume in patients with major acute depression compared to healthy controls, which was significantly correlated with the depression score. This alteration could explain olfactory dysfunction in depression. Moreover, authors have suggested that this alteration could be related to reduce neurogenesis in the olfactory bulb and could be resolved by the stimulation of neurogenesis by antidepressants, as has been shown at the level of the hippocampus.

Our results also showed a negative recognition bias concerning the response accuracy of happy faces for shorter presentations while preserving the response accuracy for negative stimuli (i.e., anger, fear, and sad faces). The results suggest a positive attenuation and emotional-specific deficit toward positive

emotions (happy faces) rather than a generalized deficit in the recognition of emotions for depressed patients (V1) compared to healthy controls. This result is consistent with previous studies reporting deficits in the recognition of positive facial expressions [15][16]. The impairment in the discrimination accuracy for happy faces could be explained by dysfunctional and maladjusted cognitive schema in depression [41]. Indeed, depressed patients wrongly interpret reality, and the correlation results showed that, when the displeasure score is high, the less depressed individuals were able to discriminate happy faces, thereby confirming this tendency (noted that the correlation analysis was performed without Bonferroni correction). These deficits disappeared when the faces were presented for a longer time (2000 ms); indeed, in everyday life, emotional signals appear for only a short time. It has been demonstrated that healthy volunteers are able to discriminate stimuli presented for a short duration [42], and impairment of rapid presentations of emotional expressions in depression could be due to a general slowing of cognitive processes. These results highlight the importance of different presentation durations to understand the subtle impairments in the perception of emotional faces during MDE.

Moreover, no response bias was observed in the depressed patients at V1 compared to the healthy controls. However, after treatment, the patients were significantly more conservative (i.e., had a smaller response bias) than before treatment for a sad emotion. These results suggest a modification in cognitive functioning after treatment, with depressed patients consequently selecting fewer negative stimuli (sad facial expressions) after clinical improvement. These results suggest that the dysfunctional cognitive schema observed in depression can recover. Thus, our observations revealed that impairments in response accuracy disappear in remission, a result that is consistent with the literature [43][44]. These previous authors have reported impairments in the recognition of sad and happy faces between depressed and healthy controls, but these deficits were reported to vanish after remission, suggesting a state deficit of emotion processing during depression. Indeed, our results confirm a facial expression recognition bias as a potential state marker of depression. Thus, patients appear to recover the same facial expression recognition processing as healthy subjects after antidepressant treatment, suggesting that medication could allow patients to recover their previous sensory perception concerning these two types of stimuli.

Furthermore, only two significant correlations between the emotions perceived through olfaction and facial expression recognition were demonstrated. Indeed, more odors were perceived as disgusting by the clinically improved patients (V2), and more of these patients exhibited a higher response accuracy for fear and sad faces presented for a short duration (note that the correlation analyses were performed without Bonferroni correction). These results suggest common underlying processes between these two perception mechanisms. Implication of the amygdala in olfactory emotional processing [45][46] and the detection of both threat and sad [37] stimuli could explain these results. Additional studies, including neuroimaging investigations, are needed to confirm these results.

Some limitations of this study must be considered. First, confirmation of the specificity and sensitivity of the olfactory and emotional tests in a larger sample, including several age ranges, is needed to create standardized tools. Second, the effects of different antidepressant treatments and other therapeutic methods on olfactory perception should be tested. Nevertheless, previous studies on olfaction have not identified any effects of usual psychotropic medication [47][48]. Moreover, some of the patients included in this research exhibited a long history of disease and/or

were simultaneously treated with several drugs. Therefore, the potential effects of chronic medication and the synergy of multiple drug use cannot be excluded. Moreover, in the patient population, we combined subjects with a single depressive episode and subjects with recurrent episodes, which added heterogeneity; thus, it would be relevant to study each group separately in future works. Lastly, even though all the participants were asked not to smoke for at least 30 min before testing, a majority of them were smokers,

which could influence olfactory perception [49]. This point must be controlled in future studies

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: BA WEH CB. Performed the experiments: MN CG TC. Analyzed the data: MN BA. Contributed reagents/materials/analysis tools: SS. Wrote the paper: MN BA. Ensured the depressive inpatients: WEH PG.

## References

- Neumeister A, Wood S, Bonne O, Nugent AC, Luckenbaugh DA, et al. (2005) Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biol Psychiatry* 57: 935–937.
- Victor TA, Furey ML, Fromm SJ, Bellgowan PSF, Ohman A, et al. (2012) The extended functional neuroanatomy of emotional processing biases for masked faces in major depressive disorder. *Plos One* 7: e46439. doi: 10.1371/journal.pone.0046439.
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (4th ed). American Psychiatric Association Washington, DC.
- Yoon KL, Joormann J, Gotlib IH (2009) Judging the intensity of facial expressions of emotion: Depression-related biases in the processing of positive affect. *J Abnorm Psychol* 118: 223–228.
- Ribot T (1911) *The psychology of the emotions*, 2nd ed. New York: Walter Scott publishing.
- Chu S et Downes JJ (2002) Proust nose best: odors are better cues of autobiographical memory. *Mem Cognit* 30: 511–518.
- Swiecki L, Zatorski P, Bzinkowska D, Sienkiewicz-Jarosz H, Szyndler J, et al. (2009) Gustatory and olfactory function in patients with unipolar and bipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 827–834.
- Pause BM, Miranda A, Göder R, Aldenhoff JB, Ferstl R (2001) Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J Psychiatr Res* 35: 271–277.
- Thomas HJ, Fries W, Distel H (2002) Evaluation of olfactory stimuli by depressed patients. *Nervenarz* 73: 71–77.
- Clepece M, Gosler A, Reich K, Kornhuber J, Thuermer N (2010) The relation between depression, anhedonia and olfactory hedonic estimates: a pilot study in major depression. *Neurosci Lett* 471: 139–143.
- Lombion-Pouthier S, Vandel P, Nezelof S, Haffen E, Millot JL (2006) Odor perception in patients with mood disorders. *J Affect Disor* 90: 187–191.
- Atanasova B, El-Hage W, Chabanet C, Gaillard P, Belzung C, et al. (2010) Olfactory anhedonia and negative olfactory alliesthesia in depressed patients. *Psychiatry Res* 176: 190–196.
- Naudin M, El-Hage W, Gomes M, Gaillard P, Belzung C, et al. (2012) State and Trait Olfactory Markers of Major Depression. *Plos One* 7: e46938. doi: 10.1371/journal.pone.0046938.
- Persad SM, Polivy J (1993) Differences between depressed and nondepressed individuals in the recognition of and response to facial emotional cues. *J Abnorm Psychol* 102: 358–368.
- Murphy FC, Sahakian BJ, Rubinsztein JS, Michael A, et al. (1999) Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol Med* 29: 1307–1321.
- Suslow T, Junghans K, Arolt V (2001) Detection of facial expressions of emotions in depression. *Percept Mot Skills* 92: 857–868.
- Surguladze SA, Young AW, Senior C, Brébion G, et al. (2004) Recognition accuracy and response bias to happy and sad facial expressions in patients with major depression. *Neuropsychology* 18: 212–218.
- Soudry Y, Lemogne C, Malinvaud D, Consoli SM, Bonfils P (2011) Olfactory system and emotion: common substrates. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 128: 18–23.
- Montgomery SA, Asberg M (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 134: 382–389.
- Leclercq Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, et al. (1997) The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CID-I. *Eur Psychiatry* 12: 224–231.
- Spielberger CD (1983) *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory STAI (Form Y)*.
- Assouly-Besse F, Dollfus S, Petit M (1995) French translation of the Chapman Social and Physical Anhedonia Questionnaire: validation of the French translation in controls and schizophrenic patients. *Encephale* 21: 273–284.
- Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML (1976) Scales for physical and social anhedonia. *J Abnorm Psychol* 85: 374–382.
- Hardy P, Jouvent R, Lancrenon S, Roumengous V, Féline A (1986) The Pleasure-Displeasure Scale. Use in the evaluation of depressive illness. *Encephale* 12: 149–154.
- Laing DG (1983) Natural sniffing gives optimum odour perception for humans. *Perception* 12: 99–117.
- Hudry J, Saoud M, D'Amato T, Daléry J, et al. (2002) Ratings of different olfactory judgements in schizophrenia. *Chem Senses* 27: 407–416.
- Robin O, Alaoui-Ismaïli O, Dittmar A, Vernet-Maury E (1998) Emotional responses evoked by dental odors: an evaluation from autonomic parameters. *J Dent Res* 77: 1638–1646.
- Royet JP, Plailly J, Delon-Martin C, Kareken DA, Segebarth C (2003) fMRI of emotional responses to odors: influence of hedonic valence and judgment, handedness, and gender. *Neuroimage* 20: 713–728.
- Young AW, Perret DI, Calder AJ, Sprengelmeyer R, Ekman P (2002) Facial expressions of emotion: Stimuli and tests (FEEST). *Comput Softw*.
- Corwin J (1994) On measuring discrimination and response bias: Unequal numbers of targets and distractors and two classes of distractors. *Neuropsychology* 8: 110–117.
- Croy I, Olgun S, Joraschky P (2011) Basic emotions elicited by odors and pictures. *Emot Wash* 11: 1331–1335.
- Bensafi M, Rouby, Farget CV, Bertrand B, Vigouroux M, et al. (2002) Psychophysiological correlates of affects in human olfaction. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 32: 326–332.
- Surguladze SA, El-Hage W, Dalgleish T, Radua J, Gohier B, et al. (2010) Depression is associated with increased sensitivity to signals of disgust: a functional magnetic resonance imaging study. *J Psychiatr Res* 44: 894–902.
- Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, et Dolan RJ (2002) Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 22: 10819–10828.
- Anderson AK, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani DG, et al. (2003) Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat Neurosci* 6: 196–202.
- Siegle GJ, Steinhauser SR, Thase ME, Stenger VA, Carter CS (2002) Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biol Psychiatry* 51: 693–707.
- Drevets WC (2003) Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Ann N Y Acad Sci* 985: 420–444.
- Lesser IM, Mena I, Boone KB, Miller BL, Mehlinger CM, et al. (1994) Reduction of cerebral blood flow in older depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 51: 677–686.
- Abler B, Erk S, Herwig U, Walter H (2007) Anticipation of aversive stimuli activates extended amygdala in unipolar depression. *J Psychiatr Res* 41: 511–522.
- Negoias S, Croy I, Gerber J, Puschmann S, Petrowski K, et al. (2010) Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience* 169: 415–421.
- Beck AT (1976) *Cognitive therapy and the emotional disorders*.
- Sato W, Kochiyama T, Yoshikawa S, Matsumura M (2001) Emotional expression boosts early visual processing of the face: ERP recording and its decomposition by independent component analysis. *Neuroreport* 12: 709–714.
- Mikhailova ES, Vladimirova TV, Iznak AF, Tsulsulkovskaya EJ, Sushko NV (1996) Abnormal recognition of facial expression of emotions in depressed patients with major depression disorder and schizotypal personality disorder. *Biol Psychiatry* 40: 697–705.
- Levkovitz Y, Lamy D, Ternochiano P, Treves I, Fennig S (2003) Perception of dyadic relationship and emotional states in patients with affective disorder. *J Affect Disord* 75: 19–28.
- Zald DH, Pardo JV (1997) Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proc Natl Acad Sci* 94: 4119–4124.
- Savic I, Berglund H (2004) Passive perception of odors and semantic circuits. *Hum Brain Mapp* 21: 271–278.
- Martzke JS, Kopala LC, Good KP (1997) Olfactory dysfunction in neuropsychiatric disorders: review and methodological considerations. *Biol Psychiatry* 42: 721–732.
- Pause BM, Miranda A, Göder R, Aldenhoff JB, et al. (2001) Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J Psychiatr Res* 35: 271–277.
- Vennemann MM, Hummel T, Berger K (2008) The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol* 255: 1121–1126.

# Étude 3. Étude de la mémoire de reconnaissance olfactive à long-terme dans la dépression et la maladie d'Alzheimer

Cette étude a donné lieu à deux communications orales dont une au congrès *le Sensolier* à Paris et une au congrès *Biotechnocentre* à Seillac, toutes les deux effectuées en octobre 2012. Par ailleurs, ces travaux ont également été présentés sous forme de quatre communications affichées au congrès de la *Société des Neurosciences* à Lyon en mai 2013, à la *1<sup>ère</sup> journée de la SFR* en juin 2013, au colloque *Biotechnocentre* en octobre 2013 ainsi qu'aux *journées Tours-Poitiers* en novembre 2013 au cours desquels ces travaux ont été récompensés par deux prix de la meilleure communication affichée (*1<sup>ère</sup> journée de la SFR* et *Biotechnocentre*). Ce travail a été valorisé par une publication de colloque (*le Sensolier*) et par un article intitulé « Long-term Odor Recognition Memory in Unipolar Major Depression and Alzheimer's Disease » actuellement en révision dans le journal « *Psychiatry Research* ».

## 1. Introduction

---

Comme cela a été décrit dans l'introduction, la maladie d'Alzheimer et la dépression sont deux maladies fréquentes chez les personnes âgées pour lesquelles on observe une intrication des symptômes notamment en ce qui concerne l'humeur et la mémoire. La mise en évidence de marqueurs précoces pourrait permettre d'améliorer le repérage des patients et ainsi d'optimiser leur prise en charge.

Plusieurs auteurs ont proposé que les troubles olfactifs puissent constituer des marqueurs de ces maladies. Comme cela a été précédemment décrit, cette hypothèse repose principalement sur le constat du chevauchement de certains réseaux neuronaux impliqués à la fois dans les processus olfactifs, la dépression et la maladie d'Alzheimer.

Parmi les paramètres olfactifs, l'étude de la mémoire de reconnaissance olfactive interpelle notamment en raison de son lien avec les émotions (Herz et al, 2004). La dépression et la maladie d'Alzheimer sont deux maladies caractérisées par des difficultés mnésiques bien que qualitativement très différentes. Dans la dépression, une atteinte de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique ont été mises en évidence (Lemogne et al., 2006). Dans les stades précoces de la maladie d'Alzheimer, il s'agit d'un trouble de la mémoire des faits récents, des oublis répétés et des difficultés d'apprentissage d'informations nouvelles (pour la revue, voir (Souchay and Moulin, 2009). Des études ont déjà montré une atteinte de la mémoire de reconnaissance olfactive dans la maladie d'Alzheimer (Gilbert and Murphy, 2004; Luzzi et al., 2007; Moberg et al., 1997; Niccoli-Waller et al., 1999; Nordin and Murphy, 1998; Razani et al., 2010) et dans la dépression (Zucco and Bollini, 2011). Toutefois, aucune n'a comparé la capacité de rétention de stimuli olfactifs récemment appris (non familiers) et anciennement appris (familiers). Par ailleurs, dans la plupart de ces études, les patients sont informés dès le début du test qu'il s'agit d'un test de mémoire (apprentissage explicite), ce qui peut être à l'origine de biais de mémorisation.

L'objectif de notre étude a donc été de comparer les performances en mémoire de reconnaissance des stimuli olfactifs des patients dépressifs et des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (stade léger à modéré) en utilisant des odeurs familières (stimuli connus depuis longtemps) et des odeurs non-familières (stimuli nouveaux) et en proposant un apprentissage incident afin d'éviter les éventuels biais.

## 2. Matériels et Méthodes

---

Vingt patients atteints d'une dépression majeure, vingt patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (stade léger à modéré) ainsi que 24 volontaires sains ont été recrutés pour ce protocole. Le diagnostic des patients dépressifs a été réalisé sur la base du DSM-IV et celui des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer sur la base des critères de McKhann (2011).

Des tests cliniques et sensoriels ont été proposés à chaque participant. L'échelle MADRS précédemment décrite a permis d'évaluer la sévérité de la dépression et l'échelle MMSE (Mini Mental State Evaluation) a évalué l'efficacité globale des patients. Le MMSE

est un test complet pour l'évaluation des capacités cognitives et est très largement utilisé en psychogériatrie. En revanche, il ne constitue en aucun cas un outil diagnostique de la cause de ce déficit cognitif. C'est un test rapide, ce qui permet son utilisation avec une population qui a des difficultés attentionnelles. Il permet de dépister un état démentiel ou confusionnel et de suivre l'évolution de la maladie.

Le test de mémoire de reconnaissance olfactive avec apprentissage incident que nous avons proposé s'est déroulé en deux phases. Lors de la première phase, le participant n'était pas informé qu'il s'agissait d'un test de mémoire. Chaque sujet devait évaluer l'intensité, la familiarité, et l'aspect hédonique de 8 composés odorants (fournies par la société Givaudan®) iso-intenses (dont 4 familiers et 4 non familiers) grâce à une échelle linéaire non graduée. La seconde session avait lieu 1 heure après la première. Seize composés odorants étaient proposés à chacun des participants dont les 8 présentés lors de la première session et 8 distracteurs. Pour chacun des composés odorants, le participant devait dire s'il se souvenait (ou non) de l'avoir rencontré lors de la première session. Avant de réaliser cette étude, des pré-tests ont préalablement été effectués sur 93 volontaires sains (34 hommes et 59 femmes) qui ont évalué l'aspect hédonique, l'intensité et la familiarité de 40 composés odorants. Ces sujets ont été séparés en trois groupes d'âge (de 18 à 29 ans, de 30 à 54 ans et de plus de 55 ans). Afin de constituer le test réalisable chez les patients atteints d'une dépression ou d'une maladie d'Alzheimer (tous âgés de plus de 50 ans), nous avons choisi les composés odorants en fonction de la familiarité perçue par le groupe de personnes de plus de 55 ans ainsi qu'en fonction de leur stabilité dans le temps (en intensité).

### 3. Principaux résultats

---

Ce travail a, d'une part, permis de confirmer un déficit de la mémoire de reconnaissance olfactive globale tant chez les patients dépressifs que chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer. En effet, ces deux types de patients produisent moins de bonnes réponses (détection de cible et rejets de distracteurs) et plus de mauvaises réponses (omissions et fausses alarmes) que les volontaires sains appariés. D'autre part, l'étude de la capacité à reconnaître des odeurs familières (préalablement connues) et non familières (nouvellement apprises) a permis de mettre en évidence deux profils différents suivant la pathologie du

patient. En effet, les patients dépressifs échouent à la fois dans la reconnaissance des odeurs familières et non familières, alors que les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer n'échouent que dans la reconnaissance d'odeurs non-familières. Si des études supplémentaires sur un grand nombre de patients confirment nos résultats, ces profils différents pourraient constituer un outil complémentaire pour les cliniciens pour l'aide à la différenciation précoce de ces maladies.

Toutes les données relatives à cette étude et leurs interprétations complètes sont détaillées dans l'article ci-dessous.

## **Long-term Odor Recognition Memory in Unipolar Major Depression and Alzheimer's Disease**

Marine Naudin<sup>a</sup>, Karl Mondon<sup>a,c</sup>, Wissam El-Hage<sup>a,b</sup>, Thomas Desmidt<sup>a,c</sup>, Nematollah Jaafari<sup>d</sup>, Catherine Belzung<sup>a</sup>, Philippe Gaillard<sup>a,b</sup>, Caroline Hommet<sup>a,c</sup>, Boriانا Atanasova<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> *INSERM U930, équipe 4 « Troubles affectifs » Université François Rabelais, 37200 Tours, France*

<sup>b</sup> *Pôle de Psychiatrie, Clinique Psychiatrique Universitaire, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours, France*

<sup>c</sup> *Centre Mémoire de Ressources et de Recherche région Centre et médecine interne gériatrique, hôpital Bretonneau, CHRU Tours*

<sup>d</sup> *Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, France*

\* Corresponding author:

Borianna Atanasova

University of Tours, France

Phone: +33(0)247367305

Fax: +33(0)247367285

E-mail: [atanasova@univ-tours.fr](mailto:atanasova@univ-tours.fr)

## **Abstract**

Major depression and Alzheimer's disease (AD) are often observed in elderly. The identification of specific markers for these diseases could improve their screening. The aim of this study was to investigate long-term odor recognition memory in depressed and Alzheimer's disease patients, with a view to identifying olfactory markers of these diseases. We included 20 patients with unipolar major depressive episodes (MDE), 20 patients with mild to moderate Alzheimer's disease (AD) and 24 healthy subjects. We investigated the cognitive profile and olfactory memory capacities (ability to recognize familiar and unfamiliar odors) of these subjects. Olfactory memory test results showed that AD and depressed patients were characterized by significantly less correct responses and more wrong responses than healthy controls. Detection index did not differ significantly between patients with major depression and those with AD when the results were analyzed for all odors. However, MDE patients displayed an impairment of olfactory memory for both familiar and unfamiliar odors, whereas AD subjects were impaired only in the recognition of unfamiliar odors, with respect to healthy subjects. If preservation of olfactory memory for familiar stimuli in patients with mild to moderate AD is confirmed, this test could be used in clinical practice as a complementary tool for diagnosis.

**Key words:** Olfaction, memory, familiar and unfamiliar odors, Depression, Alzheimer disease.



## 1. INTRODUCTION

Major depression and Alzheimer's disease (AD) are often observed in elderly. There is a partial overlap between the symptoms of these two diseases. Indeed, the anxiety, somatic and memory disturbances often observed in the elderly may make diagnosis difficult. It also remains unclear whether depression is a risk factor (Copeland et al., 2003; Fuhrer et al., 2003; Gabryelewicz et al., 2007), prodromal, a stress response or a symptom of AD (Aalten et al., 2007). Given the close anatomical links between the olfactory system and the brain circuits involved in memory (Savic et al., 2000) and emotion (Anderson et al., 2003) - two cognitive features frequently affected in subjects with AD and depression - the characterization of olfactory dysfunctions in these diseases might potentially have clinical implications. Many recent studies (presented below) have investigated olfactory deficits in major depression and AD and have reported conflicting results. Olfaction is processed sequentially at two levels: peripherally, in the nasal epithelium (evaluation of odor detection threshold) and centrally (evaluation of odor identification, short- and long-term recognition memory, discrimination, intensity, familiarity and pleasantness). These last four central olfactory parameters have been investigated only occasionally in these two diseases. Two comparative studies have been carried out on odor identification in AD and major depression (Solomon et al., 1998; Pentzek et al., 2007). They reported a deficit for this parameter only in AD patients. The authors suggested that the identification test could be used as a complementary tool for differentiating between these two diseases in the elderly.

Two key characteristics of olfactory recognition memory make it a prime candidate for the study of affective and memory disorders. Firstly, olfactory memory is more emotional than visual and auditory memories (Herz, 2004). Secondly, olfactory memory tends to extend further back in time than the memories created by other types of sensory stimuli (Chu and Downes, 2002). Numerous studies have shown olfactory deficits in AD (for review, see Hawkes, 2003; Kovács, 2004) and more precisely concerning memory deficits in these patients (Gilbert and Murphy, 2004; Luzzi et al., 2007; Moberg et al., 1997; Niccoli-Waller et al., 1999; Nordin and Murphy, 1998; Razani et al., 2010). Besides, some authors have reported that odor recognition task could help to screening patients at risk to develop AD (Murphy et al., 2009). Concerning depression, olfactory deficits have been well documented (Lombion-Pouthier et al., 2006; Negoias et al., 2010; Pause et al., 2001; Swiecicki et al., 2009), however, only one recent study (Zucco and Bollini, 2011) has reported a deficit in

odor-recognition memory in MD patients. The authors have demonstrated that this deficit depended of the disease's severity and concluded that their odor-recognition task could be used as an additional tool for discriminating between patients with MDE of different severities. However, authors used a short-term memory task: each target odor was presented during 4 seconds and 3 to 4 seconds later, each participant has to smell 4 test tubes (1 target odor and 3 competitors) one by one. Subject has to choose the correct tube between the fourth. Given that the long-term episodic memory is impaired in both MD and AD patients, we thought that the study of long-term olfactory memory can bring new insights concerning the functioning of memory in these diseases. Indeed, our study investigated for the first time, the comparison of the long-term olfactory memory performances in AD and MD patients.

Olfactory recognition memory tests require a time interval to be left between the learning and recognition phases. In long-term olfactory memory tests, this time interval is generally a few minutes to a few hours and may even be as long as several months or years. To our knowledge, no study has yet compared long-term odor recognition memory in subjects with AD and depression. Furthermore, previous studies have used mainly common and household odors, making it impossible to differentiate between the contributions to test performance of the subject's previous knowledge of the odor and their memory from the test exposure. Finally, if learning is explicit during the first odor presentation session of the memory test, subjects often try to identify odors (verbalization strategies), thereby improving the quality of restitution during the second, odor recognition phase of the memory test (Rabin and Cain, 1984). This phenomenon biases the results and deviates from the real conditions in which odors are learnt.

In this study, we investigated long-term olfactory memory in depressed patients and patients with AD, comparing the performances of these two groups. We also developed an original olfactory test, using both familiar and unfamiliar odors, including incident learning reflecting fortuitous encoding. Our test also prevents the use of verbalization-based learning strategies, thereby providing a more realistic assessment. In this test, the familiar odors were odors encountered in everyday life. The unfamiliar odors were created such that they would be unknown to the participants, to reflect a new learning. Our recognition test corresponds to the restoration of certain items of information to determine whether or not an item has been encountered before. It does not require the active recovery of information, such as temporo-spatial context or odor identification. Moreover, as previous studies have demonstrated a loss of smell in the elderly (Doty, 1991; Schiffman, 1997), we compared the olfactory

performances of the patients recruited in our study with those of healthy elderly controls. Given the long-term memory deficits previously reported in depressed subjects (Gupta and Kar, 2012), we predicted that these patients would fail to recognize odors. Subjects with mild to moderate AD are characterized by impaired learning of new information. We therefore predicted a deficit of long-term olfactory memory only for unfamiliar odors in these patients.

## **2. METHODS**

### **2.1. Subjects**

Twenty-eight subjects with mild to moderate AD (McKhann et al., 2011b) and thirty patients with unipolar major depression episodes (MDE) were recruited at the hospital (in Tours, France). Eight patients with AD and ten with MDE were excluded from the study due to ineligibility (psychotic features, eating disorders or addictions) or protocol violations (missing data, serious medical problems). We finally included 20 patients with AD, 20 with MDE and 24 healthy controls.

All of the subjects were over the age of 50 years. Patients with MDE (mean age:  $64.9 \pm 11.2$ ) were included on the basis of a diagnosis, according to DSM-IV criteria (1994), of acute unipolar MDE (a single or recurrent episode). The inclusion criterion for depressed patients was a MADRS (Montgomery and Asberg, 1979) score of more than 20/60 (mean MADRS score:  $29.2 \pm 7.7$ ). All MD patients included in this protocol were treated with antidepressant treatments (escitalopram, venlafaxine, paroxetine, seropram) which are the inhibitors of serotonin reuptake or the inhibitors of serotonin-norepinephrine reuptake. In addition, four patients had anxiolytic treatment, two had antihypertensive therapy, two had an antidiabetic treatment, and another had an antihistamine treatment. Half of patients have a commonly prescribed treatment in AD (memantine). Besides, five of MA patients were treated with antidepressant treatments (escitalopram, mianserine). These antidepressant treatments were prescribed to treat anxiety but none of the MA patients had a diagnosis of major depression episode.

Subjects with AD (mean age:  $73 \pm 11.2$ ) were included according to the criteria of (McKhann et al., 2011b), including clinical findings, neuropsychological evaluations and brain imaging. The Mini Mental State Examination score (Folstein et al., 1975) for AD

subjects exceeded 15/30 (mean MMSE score:  $19.4 \pm 3.1$ ) and, for inclusion in this study, an absence of MDE was required for AD patients.

A control sample of 24 healthy volunteers (mean age:  $67 \pm 12.7$ ) with no history of mental or neurodegenerative illness was included. These subjects were matched with the patients for age, educational level and smoking status.

The severity of depressive symptoms and the global efficiency of all participants were evaluated with the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (Montgomery and Asberg, 1979) and the MMSE.

The exclusion criteria for all subjects included head injury, current substance abuse, odor allergy, current cold or any alteration to their sense of smell. Participants were selected on the basis of an absence of anosmia to the odorants used in this study.

The characteristics of the groups are presented in Table 1.

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of the three groups of subjects.

	<b>Depressed patients</b> <b>(n=20)</b>	<b>AD patients</b> <b>(n=20)</b>	<b>Healthy controls</b> <b>(n=24)</b>
Female/male ratio	15/5	14/6	17/9
Mean age, years (SD)	64.9 (11.2)	73.0 (11.2)	67 (12.7)
Age range, years	50-98	53-87	51-98
Non smokers/smokers ratio	16/4	15/2	24/2
MMSE, mean score (SD)	24.9 (3.0)	19.4 (3.1)	28.5 (1.0)
MADRS, mean score (SD)	29.2 (7.7)	8.6 (6.3)	3.3 (2.9)
Socio-educational mean score*	level,2	1.75	1.88

\* Socio-educational level was calculated on a three-level scale (1, 2 and 3, corresponding to primary, middle and high school levels, respectively).

## 2.2. Procedure and experimental design

This study was approved by the local ethical committee board (Comité de Protection des Personnes Tours Ouest-1, France) and was conducted in accordance with good clinical practice and the Declaration of Helsinki. This study was prospective and observational.

The experimental procedure was clearly explained to all participants, who provided written informed consent before participating. The participants were informed that they were free to discontinue testing at any time.

Before testing, the participants were informed that they were going to undergo olfactory tests. However, the term of “olfactory memory” was never used.

A classic method was used to investigate the long-term olfactory recognition memory. It's based in a yes-no-recognition task, in which a first set of stimuli is presented (odor exploration, encoding), followed by a second set of stimuli comprising mixed stimuli from the first set with novel stimuli interleaved (Sulmont et al. 2002; Royet et al., 2011). Indeed, the experimental protocol was carried out in two sessions of 15-20 min duration. During the first session, participants were asked to smell eight odors, one after the other, and to evaluate their level of intensity, pleasantness and familiarity on a 10 cm linear scale labeled at each end (low intensity/high intensity, highly unpleasant/highly pleasant, unfamiliar odor/very familiar odor). These olfactory tasks allowed to the participants to become familiar with the odors and to encode them.

Four of the eight odorants were unfamiliar (cetone V, pandanol, pyralone and allyl amyl glycolate) and four were familiar and would often have been encountered in the subjects' everyday lives (caramel, lavender, banana and coconut). The familiar odors corresponded to essential oils, foods and cosmetic flavors which represent mixtures of several odorant molecules, whereas the unfamiliar odors corresponded to single molecules and/or mixtures of a few monomolecular chemicals. All odors were provided free of charge by Givaudan® (Argenteuil, France). Their concentrations were chosen so as to be of approximately equal intensity in order to avoid any influence of the odors' intensity on the odors' memorization. To ensure that all odors are well perceived by participants, supra-threshold concentrations were used. A preliminary study was conducted in order to choose these odors. 93 healthy subjects (34 men and 59 women) aged from 18 to 90 years (mean age: 47 years  $\pm$  23) have been included in this previous study. They were asked to smell 40 odors including 20 familiar

and 20 unfamiliar odors. For each odor, each participant has to evaluate intensity and familiarity in a 9-point scale. The 8 odors perceived among the most familiar and the 8 odors perceived among the most unfamiliar during this preliminary study were chosen for the present study. The choice of these odors was carried out also according to their stability with the time which depends of their volatility (e.g the odors' perceived intensity did not decrease several weeks after preparation of the stimuli) and according to their different quality for familiar odors: floral, fruity, nut... The results of the preliminary study are presented in supplementary material.

In the second session (one hour later), the subjects performed the long-term odor recognition memory task. Sixteen odors were presented to each subject: the eight odors from the first session and eight new odors called "distracters". The eight distracters consisted of four familiar odors (almond, coffee, jasmine and orange), and four unfamiliar odors (aldehyde C11, caryophyllene, irival and folrosia). For each of the 16 odorants, participants were asked whether they remembered having smelled that particular odor during the first session of the test. Participants were asked to respond "yes" or "no" for each odor. Thus, the subjects indicated whether stimuli in the second session have been previously presented (old) or not (new). From these two experimental sessions, four response categories were defined: 1) hits (correct recognition: response of 'old' for an old odor), 2) misses (incorrect recognition: response of 'new' for an old odor), 3) correct rejections (response of 'new' for a new odor), and 4) false alarms (false recognition: response of 'old' for a new odor).

Stimuli were counterbalanced by quality (e.g., floral, fruity, nut...) and by mean scores of familiarity obtained from the preliminary study. All stimuli and the different tasks concerning the evaluation of the olfactory parameters were presented in the same order for all participants.

Each stimulus was encoded by a three-digit random number. Odors were presented in jars, to prevent their ingestion or spilling. The time allowed for the sniffing of the odors was not limited. Indeed, previous experiments have shown that individuals optimize their sniffing parameters to maximize their sensitivity (Laing, 1983). However, we imposed a 30-second interval between odors, to prevent olfactory adaptation.

### 2.3. Statistical analysis

All statistical analyses were performed with an  $\alpha$  risk of 5%, with XLSTAT<sup>®</sup>-Pro, release 5.2. Statistical analyses were carried out with non-parametric tests, because Levene tests for variance homogeneity showed variances to be heterogeneous for most variables and the data were not always normally distributed (Kolmogorov-Smirnov test).

Prior to statistical analysis, the resulting responses from the evaluation of the odors' parameters (pleasantness, familiarity level, and intensity) were expressed in a score ranging from 0 to 10. The Kruskal-Wallis tests were used to compare the scores of the three groups on each of these olfactory measures. When the hypothesis of the equality of the responses was rejected, the post-hoc Dunn multiple comparison test was performed for two-by-two comparisons of the different groups.

Concerning the long-term odor recognition memory task, as presented previously, four categories of responses were obtained: two correct responses (hits and correct rejections) and two wrong responses (misses and false alarms). The Chi-squared test was used to compare the number corrected and wrong responses for the three groups of subjects. The Marascuilo procedure was performed for two-by-two comparisons of the different groups. The same statistical tests were also used to compare the number of each category of responses (hits, correct rejections, misses and false alarms) for the three groups of subjects.

Odors' recognition memory performance was assessed using parameters issued from the signal-detection theory (Macmillan and Creelman, 2004). As a function of the experimental conditions (old or new odors) and the subjects' answers (yes or no), the hits, misses, correct rejections and false errors response categories were considered. Two scores were calculated: detection index (DI) reflecting the subject's ability to discriminate between old and new odors and response bias (BI) reflecting the decision rule adopted when responding.

The detection index (DI) was calculated as follows:

$$DI = [p(\text{hits}) - p(\text{false alarms})]$$

The response bias (BI) was calculated as follows:

$$BI = 0.5 [(p(\text{misses}) + p(\text{correct rejections})) - (p(\text{hits}) + p(\text{false alarms}))],$$

where,  $p(\text{hits})$  and  $p(\text{misses})$  corresponding to the proportions of "yes" and "no" responses when the sample is a target (old odor), and  $p(\text{false alarms})$  and  $p(\text{correct rejections})$  corresponding to the proportions of "yes" and "no" responses when the sample is a distracter (new odor). The detection index is higher when targets are clearly distinguished from distracters. Response bias scores establish three individual attitudes. Thus, BI value greater than 0 (meaning that participants tend to answer "no") indicates a conservative attitude. A BI value below zero (meaning that participants tend to respond "yes"), indicates a more liberal attitude. A BI value of zero indicates that participants did not tend to reply more frequently "yes" or "no" ("yes" or "no" with equal probability). We used Kruskal-Wallis tests to compare DI and BI scores between the three groups of subjects. Dunn multiple comparison tests were used for pairwise comparisons of groups. DI and BI scores were evaluated for all odors and then for familiar and unfamiliar odors separately.

### 3. RESULTS

#### 3.1. Evaluation of odors' intensity, pleasantness and familiarity

There was no significant difference among the three groups concerning their evaluation of the odors' intensity ( $K=4.1$ ,  $p=0.13$ ), odors' pleasantness ( $K=5.63$ ,  $p=0.06$ ) and odors' familiarity ( $K=0.8$ ,  $p=0.66$ ), (Table 2).

**Table 2. Odor's intensity, pleasantness and familiarity mean scores (Standard Distribution) and p values by the three groups of participants**

	MD patients	Healthy controls	AD patients	p-value
Odor's intensity	6.13 (2.59)	6.19 (2.31)	5.66 (2.49)	0.13
Odor's pleasantness	4.66 (3.42)	5.42 (3.14)	5.50 (3.03)	0.06
Odor's familiarity	4.46 (3.88)	4.58 (2.99)	4.46 (3.79)	0.66



### 3.2. Long-term odor recognition memory task

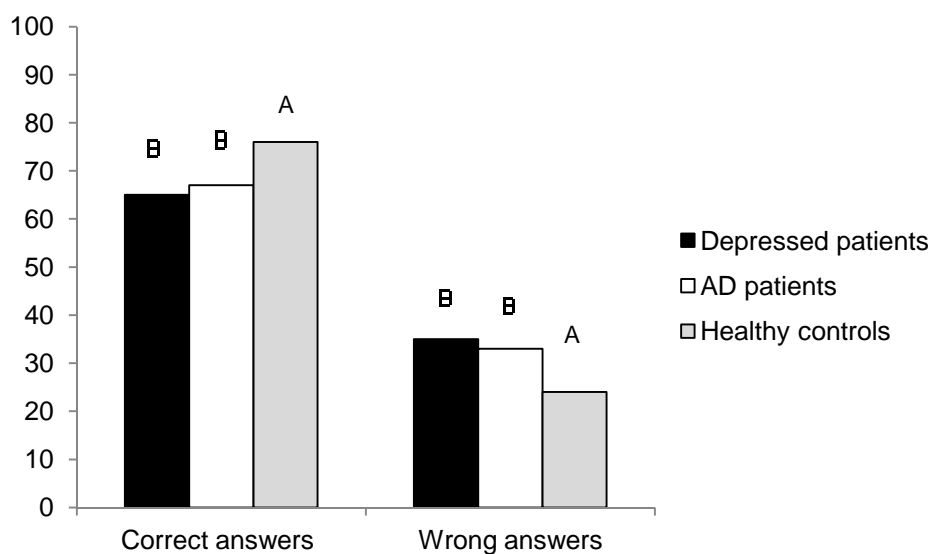
#### 3.2.1. Correct and wrong responses

When the analysis was made on total correct responses (hits and correct rejections), the Chi-squared test showed a significant difference between the three groups ( $\chi^2=10.29$ ;  $p=0.006$ ). The Marascuilo procedure demonstrated weaker correct answer in MD and AD patients compared to healthy controls (Figure 1).

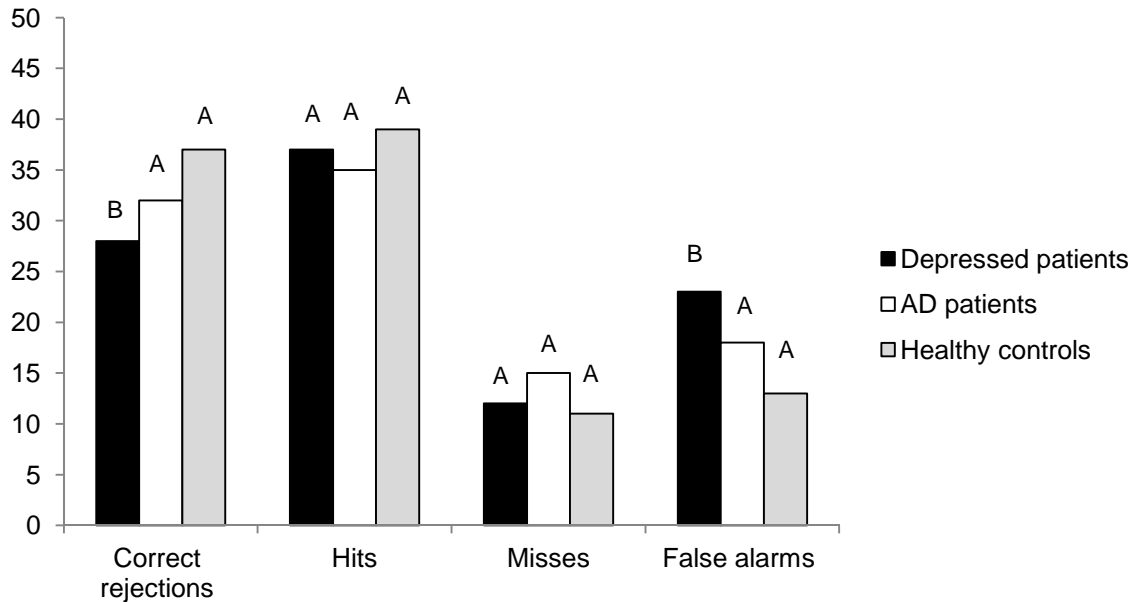
Concerning total wrong responses (misses and false alarms), the Chi-squared test demonstrated a significant difference between the three groups ( $\chi^2=10.29$ ;  $p=0.006$ ). The Marascuilo procedure showed significantly more incorrect response in MD and AD patients compared to healthy controls (Figure 1).

#### 3.2.2. Hits, correct rejections, misses and false alarms

Regarding the comparison of the three groups for each responses category separately, the Chi-squared test revealed a difference only for correct rejection ( $\chi^2=6.83$ ;  $p=0.033$ ) and false alarms ( $\chi^2=13.20$   $p=0.001$ ) but not for hits ( $\chi^2=0.67$ ;  $p=0.72$ ) and misses ( $\chi^2=1.71$ ;  $p=0.43$ ). The Marascuilo procedure showed weaker correct rejections and higher false alarms in MD patients compared to healthy controls (Figure 2).



**Figure 1.** Between-groups comparison of correct (hits and correct rejections) and wrong (misses and false alarms) responses. For each type of answers, values with the same letters are not significantly different at  $\alpha=5\%$  (Marascuilo procedure).



**Figure 2.** Between-groups comparison of hits, correct rejections, misses and false alarms responses. For each type of answers, values with the same letters are not significantly different at  $\alpha=5\%$  (Marascuilo procedure).

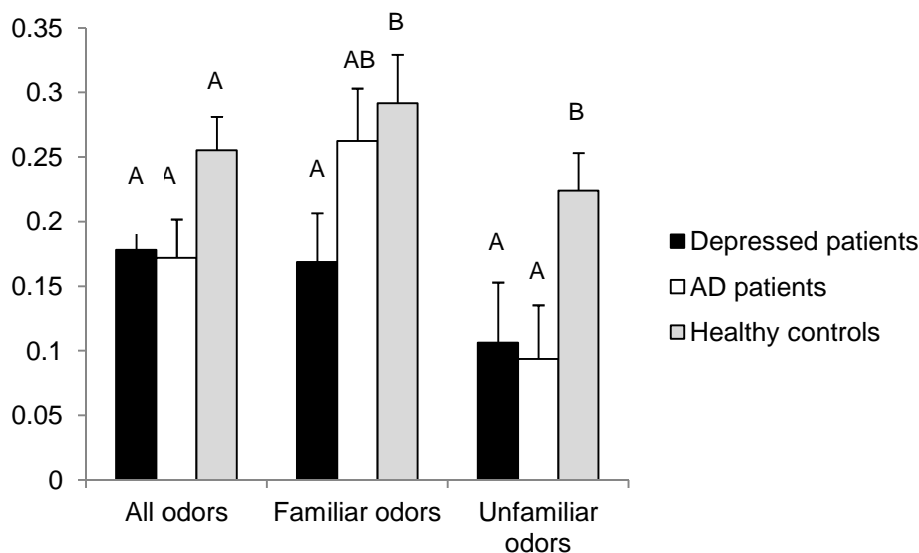
### 2.3. Detection index

For all odors, Kruskal-Wallis test showed that there was no significant difference between the three groups ( $K=5.9$ ;  $p=0.053$ ), but a tendency ( $p<0.1$ ) concerning their ability to distinguish targets (old odors) between distracters (new odors). Therefore, the results were analyzed for familiar and for unfamiliar odors separately.

For familiar odors, comparisons of the ability to distinguish between targets and distracters differed significantly between the three groups ( $K=6.4$ ;  $p=0.04$ ). The detection index was found to be lower for depressed patients than for healthy volunteers (Figure 3).

For unfamiliar odors, the Kruskal-Wallis test revealed a significant difference between the three groups in the ability to distinguish between targets and distracters ( $K=8.2$ ;  $p=0.02$ ). The detection index was found to be lower for subjects with AD and for depressed patients than for healthy volunteers (Figure 3).

**Figure 3.** Between-groups comparison of mean detection index of odors (all odors, only familiar odors and only unfamiliar odors). For each type of odors (all, familiar or unfamiliar), values with the same letters are not significantly different at  $\alpha=5\%$ , using the Dunn post-hoc procedure. Vertical bars indicate the standard deviation of the mean.



#### 3.2.4. Response bias

Regarding the response bias, no significant difference was found between the three groups for total odors ( $K=4.5$ ,  $p=0.103$ )

## 4. DISCUSSION

In this study, we evaluated long-term odor recognition memory in depressed and AD patients, comparing these subjects with a group of healthy controls.

Our results support the hypothesis of long-term odor recognition memory deficits in depressed and AD patients. Indeed, we found that long-term odor recognition memory was altered in both depressed and AD patients, but in different ways. Depressed patients had difficulties in long-term memory recognition of both familiar and unfamiliar odors, whereas AD patients performed poorly only in unfamiliar odor recognition memory tasks. Besides, our

results showed that these data could not be influenced by odors' intensity, pleasantness and familiarity perceived by participants because no significant difference between the three groups was observed.

First of all, the analysis of the data allows us to put in light a difference between patients and healthy subjects concerning the type of response at the memory test. Indeed, results showed that patients (AD and MD) are characterized by significantly less total correct responses (hits and correct rejections) and more total wrong responses (misses and false alarms) than healthy controls. The mean percentage of total correct answers was about 76% for healthy controls, while 65% and 67% for MD and AD patients respectively. Besides, according to Köster (2014), the role of odor memory is more to detect novelty rather than to recollect an odors (Köster et al., 2014). Odor perception is a warning system able to detect a change. In this point of view, the number of total rejections tells us about the integrity of this warning system. Our results showed weaker correct rejections and higher false alarms in MD patients compared to healthy controls. According to this previous theory, these results highlight an alteration at the heart of the function of olfactory function in MD patients: the capacity to reject the distracters. These results are in line with those of Zucco and Bollini (2011) (Zucco and Bollini, 2011) who have shown olfactory memory impairments in MD patients. However, the task that we used is slightly different. Indeed, these authors have proposed a short term memory task and only common odors.

Secondly, index detection analysis allows to characterized differences in the capacity of MD and AD patients to recognize familiar and unfamiliar odors. Depressed patients have difficulties to recognize familiar odors. These patients may have defects of autobiographical episodic memory (Lemogne et al., 2006). Indeed, most people relate familiar odors to autobiographical memories and some of these odors may, with time, come to refer to semantic memory. Given the highly evocative power of odors and their ability to call to mind distant memories in unexpected ways, some authors have suggested that olfactory patterns may act as a "key", providing access to the context to which they are attached (visual, auditory, tactile, gustatory, emotional) (Costermans and Beguin, 1994). Depressed patients seem to be unable to remember key indices (familiar odors) facilitating the reconstruction of a memory. These results are consistent with those of previous studies showing an impairment of autobiographical memory in depressed patients (Gupta and Kar, 2012; Williams and Scott, 1988). However, this remains hypothetical, because the test used cannot accurately identify

the type of memory (episodic, semantic or autobiographical) involved. We did not ask the participants whether the odor called to mind a particular memory.

Unfamiliar odors correspond to an olfactory learning task involving new olfactory stimuli. The use of such odors made it possible to measure the participants' performance without "repetition learning" or "association with a strong emotional context". The difficulty experienced by depressed patients in the recognition of unfamiliar odors probably reflects the attention and concentration difficulties commonly associated with MDE (1994). These attentional deficits may disrupt the encoding of new information and prevent patients from finding the cues required for recognition.

The AD patients observed here had been diagnosed with probable mild/moderate AD. Impairment in the learning of recent information is considered a clinical symptom of probable AD (McKhann et al., 2011b). A similar impairment may apply to olfactory stimuli. Consistent with this hypothesis, AD patients displayed impairments of long-term olfactory memory only for unfamiliar odors (new stimuli). Their recognition of familiar odors (known stimuli) was not impaired.

Taken together, our results demonstrate that depressed and AD patients both performed poorly in long-term recognition memory tasks, but in different ways. The poor performance of both these groups precluded the identification of significant differences between them. Memory problems are common in patients with depression, particularly elderly patients, in whom they are the leading reason for consultation. In some situations, the problem of differential diagnosis with a neurodegenerative disease, such as AD, may arise. The detection of olfactory deficits specific to patients with AD could improve the early diagnosis of this condition and, thus, medical care for affected subjects. In this context, our preliminary results are not sufficient to demonstrate that changes to long-term recognition memory can be used as a specific marker of AD or depression. However, this study highlights, for the first time, the changes to long-term recognition olfactory memory occurring in both AD patients and patients with MDE. It also demonstrates the importance of studying the olfactory memory of familiar (known) and unfamiliar (new) odors, to highlight subtle differences in olfactory memory processes between these two populations of patients. Thus, if future studies in large samples confirm the preservation of long-term recognition memory for familiar odors in AD patients and the impairment of long-term recognition memory for both familiar and unfamiliar

odors in depressed patients, this olfactory test could be used in clinical practice as a complementary tool for diagnosis.

Our study has several limitations that should be taken into account in future studies. First of all, the potential trigeminal odors' property could alter intensity and quality of odors (Laska et al., 1997). Indeed, the influence of this parameter could be verified in further studies. Second, the clinical populations participated in the study are too small to conclude for all AD and depressed patients in general. Further studies in a large population are required to conclude concerning this point and to confirm the specificity and sensitivity of the long-term recognition olfactory test. It might also be interesting to evaluate individuals with prodromal AD (often described as having mild cognitive impairment, MCI), particularly those who subsequently go on to develop AD, to determine whether performance in this test can be used as an early marker of AD. Besides, the potential influence of medications and severity of depression on olfactory performances can't be ignored. At best, these aspects could be controlled by including only patients with the same type of treatment and the same profile of severity. At last, several studies were showed the influence of some factors as gender and smoking on odor perception (Ahlström et al., 1987; Oberg et al., 2002). Consequently these factors should be controlled in future studies.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

We would like to thank E. Perriot and M. Boudjarane for their assistance in the sensory tests and Givaudan®, particularly T. Audibert & J. Guichard, for providing us with the odorants for this study free of charge.

## REFERENCES

- Aalten, P., Verhey, F.R.J., Boziki, M., Bullock, R., Byrne, E.J., Camus, V., Caputo, M., Collins, D., De Deyn, P.P., Elina, K., Frisoni, G., Girtler, N., Holmes, C., Hurt, C., Marriott, A., Mecocci, P., Nobili, F., Ousset, P.J., Reynish, E., Salmon, E., Tsolaki, M., Vellas, B., Robert, P.H., 2007. Neuropsychiatric Syndromes in Dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 24, 457–463. doi:10.1159/000110738
- Ahlström, R., Berglund, B., Berglund, U., Engen, T., Lindvall, T., 1987. A comparison of odor perception in smokers, nonsmokers, and passive smokers. *Am. J. Otolaryngol.* 8, 1–6.
- American Psychiatric Association, 1994. , in: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*.
- Anderson, A.K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D.G., Glover, G., Gabrieli, J.D.E., Sobel, N., 2003. Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat. Neurosci.* 6, 196–202. doi:10.1038/nn1001
- Chu, S., Downes, J.J., 2002. Proust nose best: odors are better cues of autobiographical memory. *Mem. Cognit.* 30, 511–518.
- Copeland, M.P., Daly, E., Hines, V., Mastromauro, C., Zaitchik, D., Gunther, J., Albert, M., 2003. Psychiatric symptomatology and prodromal Alzheimer’s disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 17, 1–8.
- Costermans, J., Beguin, P., 1994. Le traitement de l’information olfactive. *Année Psychol.* 94, 99–121. doi:10.3406/psy.1994.28740
- Doty, R.L., 1991. Olfactory capacities in aging and Alzheimer’s disease. Psychophysical and anatomic considerations. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 640, 20–27.
- 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. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198.
- Fuhrer, R., Dufouil, C., Dartigues, J.F., 2003. Exploring sex differences in the relationship between depressive symptoms and dementia incidence: prospective results from the PAQUID Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 51, 1055–1063.
- Gabryelewicz, T., Styczynska, M., Luczywek, E., Barczak, A., Pfeffer, A., Androsiuk, W., Chodakowska-Zebrowska, M., Wasiak, B., Peplonska, B., Barcikowska, M., 2007. The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 22, 563–567. doi:10.1002/gps.1716
- Gilbert, P.E., Murphy, C., 2004. Differences between recognition memory and remote memory for olfactory and visual stimuli in nondemented elderly individuals genetically at risk for Alzheimer’s disease. *Exp. Gerontol.* 39, 433–441. doi:10.1016/j.exger.2004.01.001
- Gupta, R., Kar, B.R., 2012. Attention and memory biases as stable abnormalities among currently depressed and currently remitted individuals with Unipolar Depression. *Front. Affect. Disord. Psychosom. Res.* 3, 99. doi:10.3389/fpsy.2012.00099

- Hawkes, C., 2003. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 18, 364–372. doi:10.1002/mds.10379
- Herz, R.S., 2004. A naturalistic analysis of autobiographical memories triggered by olfactory visual and auditory stimuli. *Chem. Senses* 29, 217–224.
- Köster, E.P., Møller, P., Mojet, J., 2014. A “Misfit” Theory of Spontaneous Conscious Odor Perception (MITSCOP): reflections on the role and function of odor memory in everyday life. *Cogn. Sci.* 5, 64. doi:10.3389/fpsyg.2014.00064
- Kovács, T., 2004. Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders. *Ageing Res. Rev.* 3, 215–232. doi:10.1016/j.arr.2003.10.003
- Laing, D.G., 1983. Natural sniffing gives optimum odour perception for humans. *Perception* 12, 99–117.
- Laska, M., Distel, H., Hudson, R., 1997. Trigeminal perception of odorant quality in congenitally anosmic subjects. *Chem. Senses* 22, 447–456.
- Lemogne, C., Piolino, P., Jouvent, R., Allilaire, J.-F., Fossati, P., 2006. Mémoire autobiographique épisodique et dépression: Episodic autobiographical memory in depression: a review. *L'Encéphale* 32, 781–788. doi:10.1016/S0013-7006(06)76231-5
- Lombion-Pouthier, S., Vandell, P., Nezelof, S., Haffen, E., Millot, J.-L., 2006. Odor perception in patients with mood disorders. *J. Affect. Disord.* 90, 187–191. doi:10.1016/j.jad.2005.11.012
- Luzzi, S., Snowden, J.S., Neary, D., Coccia, M., Provinciali, L., Lambon Ralph, M.A., 2007. Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia* 45, 1823–1831. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.12.008
- Macmillan, N.A., Creelman, C.D., 2004. *Detection Theory: A User's Guide*. Psychology Press.
- McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Jr, Kawas, C.H., Klunk, W.E., Koroshetz, W.J., Manly, J.J., Mayeux, R., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rossor, M.N., Scheltens, P., Carrillo, M.C., Thies, B., Weintraub, S., Phelps, C.H., 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 7, 263–269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Moberg, P.J., Doty, R.L., Mahr, R.N., Meshulam, R.I., Arnold, S.E., Turetsky, B.I., Gur, R.E., 1997. Olfactory identification in elderly schizophrenia and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 18, 163–167.
- Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 134, 382–389.



- Murphy, C., Solomon, E.S., Haase, L., Wang, M., Morgan, C.D., 2009. Olfaction in aging and Alzheimer's disease: event-related potentials to a cross-modal odor-recognition memory task discriminate ApoE epsilon4+ and ApoE epsilon 4- individuals. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1170, 647–657. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04486.x
- Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., Puschmann, S., Petrowski, K., Joraschky, P., Hummel, T., 2010. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience* 169, 415–421. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.05.012
- Niccoli-Waller, C.A., Harvey, J., Nordin, S., Murphy, C., 1999. Remote Odor Memory in Alzheimer's Disease: Deficits as Measured by Familiarity. *J. Adult Dev.* 6, 131–136. doi:10.1023/A:1021624925786
- Nordin, S., Murphy, C., 1998. Odor memory in normal aging and Alzheimer's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 855, 686–693.
- Oberg, C., Larsson, M., Bäckman, L., 2002. Differential sex effects in olfactory functioning: the role of verbal processing. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* 8, 691–698.
- Pause, B.M., Miranda, A., Göder, R., Aldenhoff, J.B., Ferstl, R., 2001. Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J. Psychiatr. Res.* 35, 271–277.
- Pentzek, M., Grass-Kapanke, B., Ihl, R., 2007. Odor identification in Alzheimer's disease and depression. *Aging Clin. Exp. Res.* 19, 255–258.
- Rabin, M.D., Cain, W.S., 1984. Odor recognition: familiarity, identifiability, and encoding consistency. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 10, 316–325.
- Razani, J., Chan, A., Nordin, S., Murphy, C., 2010. Semantic networks for odors and colors in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 24, 291–299. doi:10.1037/a0018269
- Royet, J.-P., Morin-Audebrand, L., Cerf-Ducastel, B., Haase, L., Issanchou, S., Murphy, C., Fonlupt, P., Sulmont-Rossé, C., Plailly, J., 2011. True and false recognition memories of odors induce distinct neural signatures. *Front. Hum. Neurosci.* 5, 65. doi:10.3389/fnhum.2011.00065
- Savic, I., Gulyas, B., Larsson, M., Roland, P., 2000. Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron* 26, 735–745.
- Schiffman, S.S., 1997. Taste and smell losses in normal aging and disease. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 278, 1357–1362.
- Solomon, G.S., Petrie, W.M., Hart, J.R., Brackin, H.B., Jr, 1998. Olfactory dysfunction discriminates Alzheimer's dementia from major depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 10, 64–67.
- Sulmont, C., Issanchou, S., Köster, E.P., 2002. Selection of odorants for memory tests on the basis of familiarity, perceived complexity, pleasantness, similarity and identification. *Chem. Senses* 27, 307–317.

Swiecicki, L., Zatorski, P., Bzinkowska, D., Sienkiewicz-Jarosz, H., Szyndler, J., Scinska, A., 2009. Gustatory and olfactory function in patients with unipolar and bipolar depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 827–834. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.03.030

Williams, J.M., Scott, J., 1988. Autobiographical memory in depression. *Psychol. Med.* 18, 689–695.

Zucco, G.M., Bollini, F., 2011a. Odour recognition memory and odour identification in patients with mild and severe major depressive disorders. *Psychiatry Res.* 190, 217–220. doi:10.1016/j.psychres.2011.08.025

Zucco, G.M., Bollini, F., 2011b. Odour recognition memory and odour identification in patients with mild and severe major depressive disorders. *Psychiatry Res.* 190, 217–220. doi:10.1016/j.psychres.2011.08.025

# **Étude 4. Comparaison des tests d'identification « active » et « passive » des odeurs dans la dépression et la maladie d'Alzheimer**

La réalisation de ce travail a été possible grâce à la l'équipe 1 « Autisme » de l'unité 930 INSERM « Imagerie et Cerveau » qui nous a fait bénéficier de la plateforme de suivi du regard. Ce protocole est, à ce jour, toujours en cours. Nous avons inclus pour l'instant 16 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer et 7 patients atteints d'une dépression. Il s'agit donc d'une analyse préliminaire. Les résultats et les analyses présentés concernent ces patients.

## **1. Introduction**

---

L'étude précédente a montré que des profils de mémoire de reconnaissance olfactive pourraient aider à différencier les patients dépressifs des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer en stade précoce. Dans ce travail, nous avons souhaité étudier un autre paramètre olfactif : la capacité à identifier les odeurs. En effet, les données de la littérature rapportent de manière unanime une diminution des performances des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer pour la tâche d'identification des odeurs (Djordjevic et al, 2008 ; Doty et al, 1987 ; Serby, 1991 ; Larsson, 1999; Kjellvik, 2007), ce qui n'est pas le cas dans la dépression (Kopala et al, 1996 ; Solomon et al, 1998 ; Postolache et al, 1999 (dépression saisonnière) ; Swiecicki et al, 2009; Pentzek et al, 2007). Deux études ont même proposé que ce paramètre puisse permettre de différencier ces deux types de patients (Pentzek et al., 2007; Solomon et al., 1998). La question est la suivante : un test d'identification des odeurs pourrait-il aider un médecin à orienter son diagnostic vers une dépression ou une maladie d'Alzheimer ? Les études réalisées à ce jour ne permettent pas de répondre à cette question. Les critiques principales quant à l'utilisation d'un tel test en pratique clinique sont : 1) la vérification de la

sensibilité et de la spécificité de ce test sur un large échantillon de patients ; 2) la vérification que l'altération des performances à ce test chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ne soit pas liée à une altération olfactive pure mais à leur déclin cognitif.

En effet, le test d'identification des odeurs couramment utilisé consiste à demander au participant de choisir l'odeur cible parmi quatre descripteurs. Afin de pouvoir effectuer cette tâche, le participant doit accéder à des informations stockées en mémoire à long-terme et doit être capable de nommer ou au moins de désigner la cible. Cette tâche fait donc appel à des capacités verbales et cognitives. Ces capacités sont souvent altérées chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (McKhann, 2011).

Les théories standards proposent que les informations provenant de l'environnement soient encodées en mémoire sensorielle puis traitées en mémoire de travail et en mémoire à long-terme (Atkinson and Shiffrin, 1968). La perception du stimulus sensoriel est ainsi guidée à la fois par les caractéristiques intrinsèques au stimulus sensoriel et par des concepts non sensoriels (Ashcraft, 1989; Solso, 1988). Les processus pilotés par les données sensorielles (dits processus « bottom-up ») dépendent exclusivement des données ou des informations du stimulus sensoriel qui guide la perception. En revanche, les processus pilotés par des concepts (dits processus « top-down ») dépendent de l'information en mémoire, des attentes et de l'état affectif et émotionnel du participant (Isen, 1984). La tâche d'identification des odeurs couramment utilisée fait donc plus appel à des processus « top-down ». Afin de mieux comprendre si l'échec à ce test d'identification des odeurs par les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer est lié à leurs difficultés cognitives, nous avons comparé les performances de ces deux types de patients à un test d'identification classique (identification « active » des odeurs) et à un test demandant une charge cognitive moins importante (identification « passive » des odeurs).

Le test d'identification « passive » des odeurs proposé consiste en l'étude des mouvements oculaires du participant en présence d'une odeur et de 4 images dont 1 cible (image correspondant à l'odeur) et 3 distracteurs (images ne correspondant pas à l'odeur). Les mouvements oculaires peuvent être volontaires (recherche précise d'une cible), spontanés (exploration sans but précis), ou réflexes (orientation de l'exploration vers une cible). Lors de la tâche, aucune consigne n'a été demandée aux participants et nous avons utilisé des odeurs et des images très facilement reconnaissables, ce qui a permis une forte connexion entre l'odeur et le stimulus visuel. Ces deux points méthodologiques ont permis de

baisser la charge cognitive allouée à la tâche. En effet, les stratégies d'exploration dépendent des caractéristiques propres à l'image et de la motivation du sujet. D'après Yarbus (1967), si la consigne est libre et peu contraignante, l'exploration n'est guidée que par les contraintes de l'image (qui ont été contrôlées dans notre cas) (Yarbus, 1967). Certaines études ont en effet montré que les trajets oculaires pouvaient être influencés par le type de tâche ou le but donné pendant l'expérimentation (Rayner et al., 2008; Wedel et al., 2008). Ainsi, lorsqu'aucune consigne n'est donnée, l'attention visuelle dépend plus des processus « bottom-up » que de processus « top-down ».

Le comportement oculaire peut être étudié à l'aide de différents paramètres tels que les saccades oculaires ou encore les fixations.

Une saccade correspond au mouvement rapide et précis de l'œil (rotation des globes oculaires) permettant de modifier la direction du regard vers un nouveau point (et ainsi d'amener les objets d'intérêt sur la fovéa). Une saccade est très rapide (jusqu'à 800°/sec) et de très faible durée (50 à 150 ms). Au niveau cortical, les régions de « commande » des saccades sont multiples (Leigh and Zee, 2006). Les saccades volontaires seraient déclenchées par le champ oculomoteur frontal, ce dernier serait impliqué dans le choix de la cible regardée. Les saccades réflexes impliqueraient le champ oculomoteur pariétal et le cortex préfrontal dorsolatéral. Le premier serait à l'origine de leurs déclenchements et le second de leurs inhibitions. La partie motrice des saccades fait intervenir le colliculus supérieur, les noyaux réticulés du tronc cérébral et les nerfs oculomoteurs (Leigh and Zee, 2006). Le premier est impliqué dans l'orientation de la tête et des yeux vers la région d'intérêt, les seconds dans la génération motrice des saccades et les troisièmes contrôlent les muscles oculomoteurs à l'origine des mouvements des yeux. Au niveau neuronal, les mouvements des yeux sont possibles grâce à l'action conjointe des neurones prémoteurs excitateurs sur les noyaux oculomoteurs contralatéraux et de l'action des neurones inhibiteurs sur les noyaux oculomoteurs ipsilatéraux évitant le mouvement dans le sens opposé (Sparks, 2002).

La fixation correspond au positionnement des yeux sur le même point. Sa fonction est de maintenir l'image fixe sur la fovéa. Au cours de la fixation, les dérives oculaires sont minimisées. Les fixations constituent 85% du temps d'exploration et durent en moyenne 250 ms (Rayner, 1998). Le maintien de l'œil dans une position est possible grâce aux neurones intégrateurs (Sparks, 2002).

Une étude préliminaire réalisée dans notre laboratoire a visé à mettre au point ce test grâce à un système de suivi du regard. Ce test a été validé sur une population de 39 sujets sains (23 femmes et 16 hommes) âgés de 19 à 77 ans. L'objectif de cette étude était de comparer la performance des sujets sains au test d'identification à choix forcé (couramment utilisé dans la littérature) à un test en suivi du regard, sans consigne, ne demandant aucune participation du sujet. Cette étude a pu mettre en évidence qu'en présence d'une odeur, les sujets orientent leur regard vers l'image qui correspond à la cible, ce qui n'est pas le cas quand aucune odeur n'est présentée (dans cette condition, la cible et les distracteurs sont explorés de manière non significativement différente). Cela se traduit par une augmentation du temps d'exploration, du temps de fixation, du nombre de fixation de la cible par rapport aux autres images. Par ailleurs, une diminution significative de la latence d'entrée dans l'image cible a aussi été observée. Cette orientation de l'attention visuelle est également accompagnée d'une dilatation de la pupille significativement plus importante en présence de l'odeur. Enfin, cette étude a permis de mettre en évidence une corrélation positive significative entre le temps d'exploration de la cible et les performances au test d'identification « active » des odeurs, c'est-à-dire celui couramment utilisé. Ce travail préliminaire réalisé chez les sujets sains a donc permis de mettre au point et de valider le test d'identification « passive » des odeurs (sans consigne, faisant appel à des processus plus automatiques).

L'objectif de ce travail a donc été d'étudier les performances des patients atteints d'une dépression et les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer à ce test d'identification « passive » des odeurs et au test d'identification « active » des odeurs couramment. Les résultats présentés dans ce travail de thèse correspondent à une étude préliminaire.

Sur la base des données de la littérature et de travaux préliminaires réalisés dans notre laboratoire, voici les hypothèses que nous formulons :

- Les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer devraient significativement plus échouer au test d'identification « active » des odeurs que les patients dépressifs (Hypothèse 10).
- Aucune donnée n'est actuellement disponible au sujet de l'influence de l'olfaction sur les processus visuels dans la dépression et la maladie d'Alzheimer. L'un des objectifs

de ce travail est d'étudier la préservation de l'intégration multi-sensorielle (olfaction/vision) chez ces patients (Hypothèse 11).

- Si aucune corrélation significative n'est observée entre le test d'identification « active » des odeurs couramment utilisé et le test d'identification « passive » que nous avons proposé, alors cela irait dans le sens d'une indépendance de ces deux tests (Hypothèse 12).

## 2. Matériels et Méthodes

---

### 2.1. Participants

Vingt patients atteints d'une maladie d'Alzheimer en stade léger à modéré et dix patients dépressifs présentant une dépression majeure unipolaire ont été recrutés au Centre Mémoire Ressource Recherche (CMRR) de Tours. Quatre patients atteints d'une maladie d'Alzheimer et trois patients dépressifs n'ont pas été inclus dans l'analyse en raison d'interruption de suivi du regard. Cette interruption peut être liée soit au fait que le patient ait bougé et ne soit par conséquent plus du tout dans le champ permettant la poursuite de son regard, soit à une calibration difficile en raison de faibles contrastes sur le visage (fréquent chez les sujets âgés). Dans les deux cas, le logiciel génère des données manquantes. Étant donné que l'interprétation des résultats n'est pas du tout la même si l'on considère l'une ou l'autre de ces situations et qu'il ne nous est pas possible de savoir à laquelle de ces situations correspondent les données manquantes, seuls les patients ne présentant aucune donnée manquante enregistrée ont été inclus dans cette analyse préliminaire. Ainsi, les données de seize patients atteints d'une maladie d'Alzheimer et sept patients dépressifs ont été analysées.

Cette étude a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes de Tours et a été réalisée en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques et la déclaration d'Helsinki. Les patients ont été informés de la procédure expérimentale avant leur participation et ont donné leur non opposition pour la participation à cette recherche.

Tous les patients inclus dans cette étude étaient âgés de plus de 50 ans.

Les patients dépressifs ont été diagnostiqués d'après les critères du DSM. Les critères d'inclusion des patients dépressifs (âge moyen :  $75 \pm 8$ ) étaient les suivants : 1) un score MADRS (échelle de Montgomery et Asberg)  $\geq 20$  (score moyen  $29.6 \pm 4.3$ ), 2) absence de comorbidités (troubles alimentaires, troubles bipolaires,...), 3) pas d'anosmie et 4) pas d'allergie aux odeurs. Cinq des sept patients ont effectué le test en portant des lunettes. Par ailleurs, cinq des sept patients inclus dans ce protocole étaient sous traitement antidépresseur. Parmi les deux patients sans traitement, l'un venait d'être diagnostiqué pour une dépression majeure et n'avait pas encore pris son traitement et le second se trouvait dans une étape transitoire de changement de traitement antidépresseur. Parmi les cinq patients traités, 2 étaient sous miansérine, 2 autres sous escitalopram (inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine) et 1 sous venlafaxine (inhibiteur de la recapture de sérotonine et de noradrénaline).

Les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ont été diagnostiqués d'après les critères de McKhann (2011) en se basant sur une évaluation clinique, des évaluations neuropsychologiques et en imagerie cérébrale. Les critères d'inclusion des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (âge moyen :  $79 \pm 4$ ) comprenaient : 1) la présence d'une maladie d'Alzheimer diagnostiquée au Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR), 2) être au stade léger à modéré de la maladie d'Alzheimer, 3) avoir un score MMSE (Mini-Mental Test Examination)  $\geq 15$ , (score moyen  $18.8 \pm 2.9$ ), 4) absence de pathologies associées de type toxicomanie, antécédent de traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral, épilepsie, dépression, alcoolisme,..., 5) pas d'anosmie et 6) pas d'allergie aux odeurs. Quatorze des seize patients ont effectué le test en portant des lunettes. Par ailleurs, parmi les seize patients atteints d'une maladie d'Alzheimer inclus dans cette étude, six étaient sous rivastigmine (inhibiteur de l'acétylcholinestérase), quatre étaient sous galantamine (inhibiteur de l'acétylcholinestérase), trois étaient sous mémantine (antagoniste non compétitif des NMDA: N-Methyl-D-aspartate), un était sous donépézil (inhibiteur de l'acétylcholinestérase), et deux n'avaient pas de traitement.

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 5.



**Tableau 5.** Caractéristiques cliniques et démographiques des patients dépressifs et des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer.

	<b>Patients dépressifs (n=7)</b>	<b>Patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (n=16)</b>
Femme / Homme	6/1	13/3
Age moyen, années (écart-type)	75 (8)	79 (4)
Amplitude de l'âge, années	61 – 83	73 – 90
Ratio non fumeurs/fumeurs	5 / 2	16 / 0
MMSE, score moyen (écart-type)	25 (3.5)	18.8 (2.9)
MADRS, score moyen (écart-type)	29.6 (4.3)	4.6 (4.6)
Niveau d'éducation, score moyen*	1.6	1.8
Pas de port de lunettes / Port de lunettes)	5/2	14/2
Droitiers / Gauchers	5**/2	16***/0

\* Le niveau d'éducation a été calculé grâce à une échelle à 3 niveaux (1, 2 et 3, correspondant respectivement au niveau école primaire, secondaire et le niveau universitaire).

\*\* Parmi les cinq droitiers (patients dépressifs), un l'était par apprentissage (à l'école).

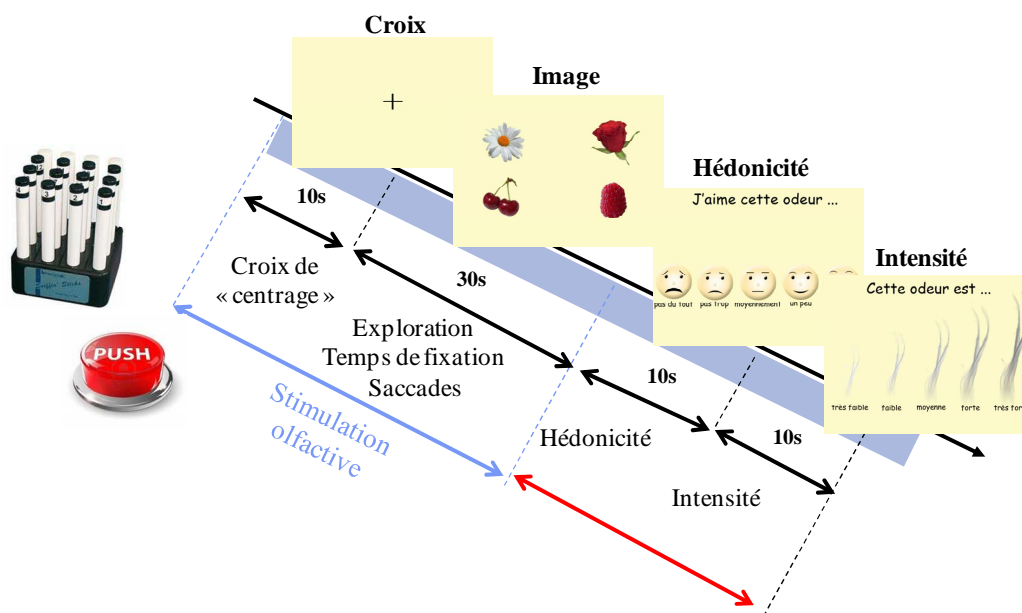
\*\*\* Parmi les seize droitiers (patients atteints d'une maladie d'Alzheimer), l'un a expliqué être parfois ambidextre.

## 2.2. Stimuli et procédure expérimentale

Deux séquences ont été proposées à chaque participant.

La première séquence correspondait au test d'identification « passive » des odeurs. Les stimuli olfactifs utilisés étaient issus du test standardisé : le 'Sniffin' Sticks' (Hummel et al., 1997). Ce test est habituellement constitué de 16 stylos contenant 4 ml de liquide odorant. Chaque stylo est muni d'un bouchon permettant d'éviter la contamination, le séchage ou l'évaporation de l'odeur. Afin de proposer un test court, nous avons choisi de ne réaliser ce test qu'avec 6 odeurs : la cannelle, le cuir, la banane, la rose, l'ananas et le poisson. Les concentrations de chacune des odeurs étaient supra-limaires donc aisément perceptibles par tous les participants y compris ceux dont le seuil de détection des odeurs aurait pu être augmenté. Le design de notre protocole comprenait quatre images dont l'une est congruente

à l'odeur et trois distracteurs (planche « image »). Une planche évaluant l'aspect hédonique (planche « hédonicité ») et une planche évaluant l'intensité (planche « intensité ») ont également été montrée à chacun des participants. La planche « image » était présentée pendant 30 secondes et les planches « hédonicité » et « intensité » étaient chacune présentées pendant 10 secondes. L'évaluation de l'intensité perçue des odeurs et de l'aspect hédonique a été réalisée afin de vérifier si ces paramètres influencent les réponses au test d'identification des odeurs. Par ailleurs, cette période a permis un temps pour la récupération olfactive. Une croix était également présentée avant chaque planche « image » avant de « recentrer » le regard. Cela a permis d'éviter que l'exploration oculaire de la planche précédente n'altère celui de la planche suivante : le regard est replacé au milieu. Aucune consigne spécifique n'a été donnée afin de ne pas influencer le trajet oculaire des participants et afin de ne pas induire de composante cognitive explicite (figure 6).



**Figure 6.** Procédure expérimentale proposée lors des séquences. La différence entre les deux séquences réside dans la consigne (première séquence : pas de consigne ; deuxième séquence : consigne).

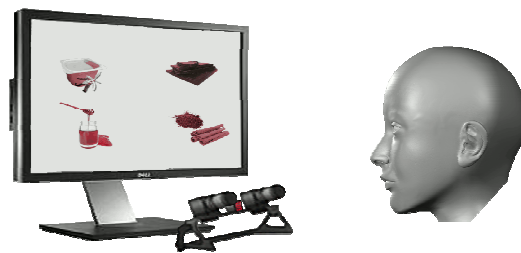
La seconde séquence correspondait au test d'identification « active » des odeurs. Lors de cette séquence, le même schéma expérimental a été proposé mais cette fois une consigne bien précise a été donnée à chacun des participants, celle d'identifier laquelle des quatre images correspondait à l'odeur perçue.

### 2.3. Matériels

Le système de suivi du regard que nous avons utilisé est le système Face - LAB® (<http://www.seeingmachines.com/> ; Seeing Machines, Camberra, Australia).



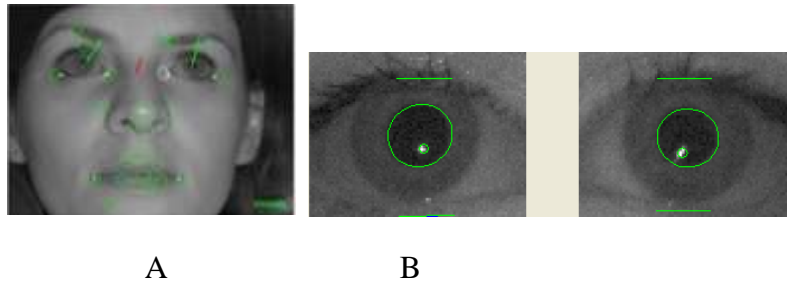
**Figure 7.** Salle de suivi du regard.



**Figure 8.** Dispositif de suivi du regard.

Il s'agit d'un dispositif non invasif, non embarqué (sans mentonnière), tolérant aux mouvements, permettant ainsi des conditions d'enregistrement confortables avec les patients (figure 7). Ce système répond également aux normes CE (Conformité Européenne). Il est composé d'un ordinateur, d'un écran de stimulation disposé face au sujet (résolution : 1024 x 768 pixels), ainsi que deux caméras et d'une diode (HSDL-4200 Series) située à équidistance des caméras émettant une radiation infrarouge de 875 nm. Cette radiation éclaire la rétine et les caméras munies de zooms et de filtres infrarouges filment un champ englobant toute la largeur du visage du sujet, du menton aux sourcils. Le système enregistre donc la position du visage et la direction du reflet de la lumière infrarouge à la surface des cornées du sujet. L'obscurité n'est pas obligatoire mais elle permet une meilleure mesure. Les caméras sont situées à 100 cm du participant assis dans un fauteuil, et l'écran à 120 cm (figure 8).

Le logiciel Face LAB permet de réaliser un maillage virtuel du visage en s'appuyant sur 6 points fixes incluant les coins des yeux et de la bouche, ce qui permet un suivi fiable de la direction du regard (figure 9).



**Figure 9.** Maillage virtuel.

A. Points de contrastes, B. Capture du reflet cornéen (petit cercle) et de la pupille (grand cercle)

Le calcul de la position du regard est possible grâce à plusieurs référentiels spatiaux associés à la mesure de plusieurs jeux de coordonnées tout au long de l'enregistrement.

Afin d'estimer la précision du suivi du regard par les caméras, on effectue une calibration. Pour cela, on demande au participant de fixer plusieurs points blancs apparaissant sur un fond noir. Le résultat de cette calibration révèle l'adéquation entre la position du stimulus de l'écran et la position du regard enregistrée. Une moyenne des déviations (en mm et en degré) entre les cibles et les positions enregistrées est calculée pour chaque œil. Un degré d'erreur de l'enregistrement de la position du regard sur l'écran est obtenu pour chaque œil. Celui-ci doit être inférieur à 2 degrés pour que la calibration soit retenue.

Le logiciel Face LAB échantillonne ensuite les positions du regard et la taille de la pupille à une fréquence de 60 Hz.

Le logiciel Face LAB transmet les données au logiciel Gaze-Tracker® en temps réel. Gaze-Tracker® permet aussi de projeter les stimuli visuels sur l'écran, de synchroniser la présentation des stimuli avec les enregistrements de la position du regard et de dessiner les Régions D'Intérêt (RDI).

Les RDI sont les parties de l'image pour lesquelles nous avons observé le trajet oculaire. Pour les planches correspondant aux images (cibles + distracteurs), cinq RDI ont été dessinées : la cible, les 3 distracteurs et le centre de l'image.

Les paramètres étudiés sont :

- le temps d'exploration de la RDI, c'est-à-dire le temps total passé par le participant à explorer une RDI donnée. Il inclut le temps de fixations et les saccades.

- le temps de fixation de la RDI, c'est-à-dire le nombre de points de fixation dans une RDI donnée. Une fixation a été définie lorsque le temps passé en un point est supérieur à 200 ms, avec un minimum de trois points à l'intérieur de la fixation et un diamètre de fixation de 95 pixels (Komogortsev et al., 2010).
- le nombre d'entrées dans la RDI,
- et la latence d'entrée dans la RDI, c'est-à-dire la durée précédant l'arrivée de la première fixation dans une RDI donnée.

### 3. Analyses statistiques

---

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel XLSTAT<sup>®</sup>-Pro (version 5.2) avec un risque  $\alpha$  de 5%. Les analyses ont été réalisées avec des tests non paramétriques. En effet, le test de Levene a mis en évidence une hétérogénéité des variances pour la plupart des variables étudiées et les données ne suivaient pas toujours une distribution normale (test de Kolmogorov-Smirnov).

En ce qui concerne l'aspect hédonique, les réponses obtenues ont été cotées de 1 à 5 (1 pour « pas du tout », 2 pour « pas trop », 3 pour « moyennement », 4 pour « un peu » et 5 pour « beaucoup »). De la même manière, les réponses obtenues pour l'intensité ont été cotées de 1 à 5 (1 pour « très faible », 2 pour « faible », 3 pour « moyen », 4 pour « fort » et 5 pour « très forte »). Pour le test d'identification des odeurs, un score sur 6 (6 odeurs) a été attribué à chaque sujet. Un test de Mann & Withney a été réalisé afin de comparer les réponses des deux groupes de patients en ce qui concerne l'aspect hédonique, l'intensité, l'identification des odeurs ainsi que les scores aux échelles MMSE et MADRS.

L'analyse des données en suivi du regard a été réalisée à différents niveaux. Dans un premier temps, un test de Friedman a été appliqué afin de vérifier l'homogénéité des 3 distracteurs. Cette analyse a été effectuée pour chaque paramètre étudié (temps d'exploration, temps de fixation, nombre d'entrées, latence d'entrée) et pour chaque groupe séparément. Cela a permis de savoir s'il y a eu une différence dans l'exploration des trois distracteurs. Si

ce n'est pas le cas, ceux-ci pourront être moyennés. Dans un second temps, un test de Wilcoxon a permis de comparer le temps d'exploration de la cible par rapport aux distracteurs dans chaque population (patients dépressifs puis patients atteints d'une maladie d'Alzheimer). Cette opération a également été répliquée pour chacun des paramètres étudiés. Dans un troisième temps, un indice TIP [Test d'Identification Passif] (cible / (cible + compétiteur)) a été calculé pour chaque paramètre. Cet indice reflète la performance au test d'identification « passive » des odeurs. Un test de Mann & Withney a permis de comparer les performances des deux populations.

Enfin, le coefficient de corrélation de Spearman a été utilisé afin d'étudier les éventuelles corrélations entre l'indice TIP et le score au test d'identification « active » des odeurs. Les résultats ont été traités sur l'ensemble des odeurs.

## 4. Résultats

---

### 4.1. Échelles MMSE et MADRS

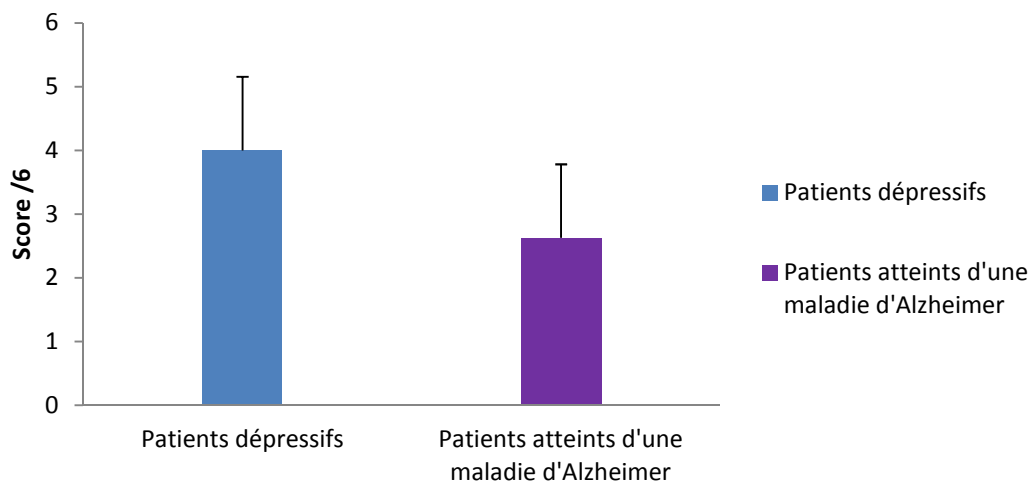
Le test de Mann & Withney montre une différence significative entre le score des patients dépressifs et celui des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer pour le score MADRS ( $U=112$  ;  $p<0,001$ ) et le score MMSE ( $U=104$  ;  $p<0,001$ ). Ainsi, les patients dépressifs présentent un score significativement plus élevé à l'échelle MADRS que les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer et ces derniers présentent un score significativement plus élevé que les patients dépressifs à l'échelle MMSE (voir Tableau 5).

### 4.2. Évaluation de l'aspect hédonique et de l'intensité des odeurs

Le test de Mann & Withney n'a mis en évidence aucune différence significative entre les deux groupes de patients en ce qui concerne l'évaluation de l'aspect hédonique ( $U=2220,5$  ;  $p=0,32$ ) et de l'intensité des odeurs ( $U=1901,5$  ;  $p=0,96$ ).

### 4.3. Test d'identification « active » des odeurs

Le test de Mann & Withney n'a pas mis en évidence de différence significative à 5 % entre les deux groupes de patients en ce qui concerne leurs performances au test d'identification « active » des odeurs ( $U=81$ ,  $p=0,09$ ), (Figure 10). Toutefois, on peut parler d'une tendance si on prend un seuil à 10%. Si on considère un tel seuil, les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer échoueraient significativement plus que les patients dépressifs à ce test.



**Figure 10.** Performance au test d'identification « active » des odeurs chez les patients dépressifs et les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer.

### 4.4. Test d'identification « passive » des odeurs

#### 4.4.1. Évaluation de l'homogénéité des distracteurs

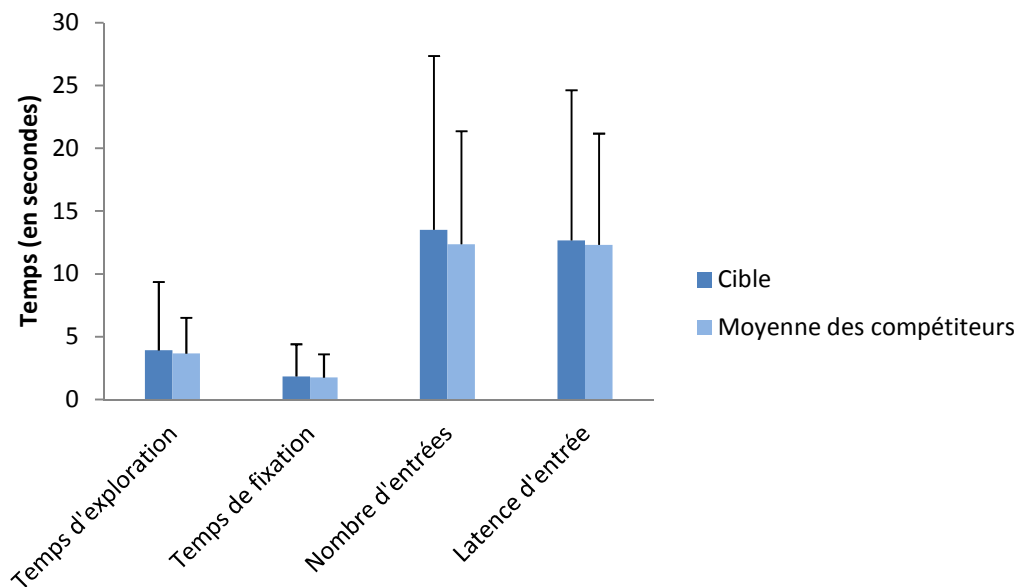
L'homogénéité des distracteurs a été testée sur la totalité des patients.

Le test de Friedman n'a pas mis en évidence de différence significative en ce qui concerne le temps d'exploration ( $Q=4,6$  ;  $p=0,10$ ), le temps de fixation ( $Q=4,05$  ;  $p=0,13$ ), le nombre d'entrées ( $Q=1,7$  ;  $p=0,43$ ), la latence d'entrée ( $Q=3,5$  ;  $p=0,2$ ) des trois distracteurs. Cela signifie que les distracteurs sont homogènes. Étant donné que les distracteurs sont

homogènes, la suite de l'analyse a été faite en comparant les cibles à la moyenne des distracteurs.

#### 4.4.2. Exploration de la cible par rapport aux distracteurs par les patients dépressifs

Le test de Wilcoxon n'a pas montré de différence significative entre le temps d'exploration (N=17 ; p=0,52), le temps de fixation (N=19 ; p=1), le nombre d'entrées (N=22 ; p=0,5) et la latence d'entrée (N=21 ; p=0,75) de la cible par rapport à la moyenne des distracteurs chez les patients dépressifs, (Figure 11).

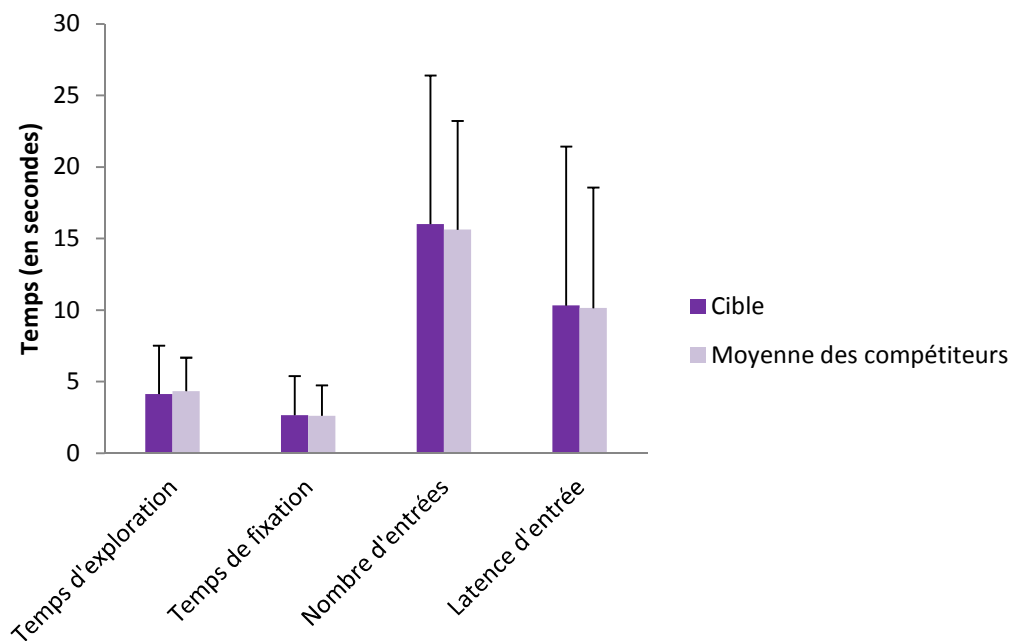


**Figure 11.** Temps d'exploration, de fixation, nombre d'entrées et latence d'entrée de la cible et de la moyenne des distracteurs chez les patients dépressifs.

#### 4.4.3. Exploration de la cible par rapport aux distracteurs par les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer

Le test de Wilcoxon n'a pas mis en évidence de différence significative entre le temps d'exploration (N=44 ; p=0,53), le temps de fixation (N=45 ; p=0,68), le nombre d'entrées (N=44 ; p=0,68) et la latence d'entrée (N=46 ; p=0,84) de la cible par rapport à la moyenne des descripteurs chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (Figure 12).

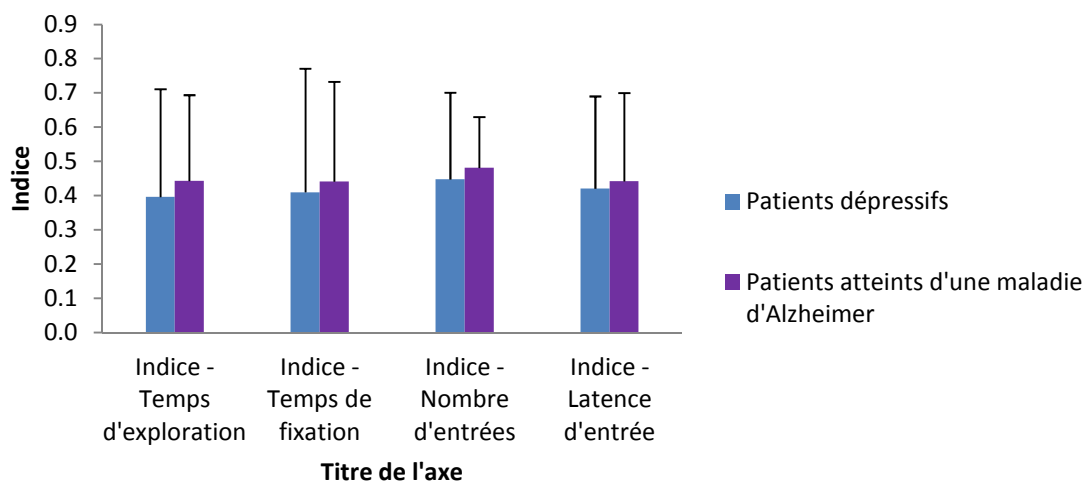




**Figure 12.** Temps d'exploration, de fixation, nombre d'entrées et latence d'entrée de la cible et de la moyenne des compétiteurs chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer.

#### 4.4.4. Comparaison de l'indice de performance au test d'identification « passive » des odeurs chez les patients dépressifs et chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer

En ce qui concerne l'indice de performance au test d'identification « passive » des odeurs, le test de Mann & Withney n'a pas montré de différence significative entre les patients dépressifs et les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer tant en ce qui concerne le temps d'exploration ( $U=2292$  ;  $p=0,3$ ), le temps de fixation ( $U=2167$  ;  $p=0,64$ ), le nombre d'entrées ( $U=2012$  ;  $p=0,87$ ) et la latence d'entrée ( $U=2139$  ;  $p=0,73$ ) (Figure 13).



**Figure 13.** Indice du temps d'exploration, du temps de fixation, du nombre d'entrées et de la latence d'entrée chez les patients dépressifs et chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer.

#### 4.5. Corrélations

Chez les patients dépressifs, le test de Spearman n'a mis en évidence aucune corrélation entre la performance au test d'identification « active » et l'indice de temps d'exploration total ( $r^2 = -0,39$ ;  $p = 0,39$ ), l'indice de temps de fixation ( $r^2 = -0,28$ ,  $p = 0,56$ ), l'indice de nombre d'entrées ( $r^2 = -0,30$ ,  $p = 0,50$ ) et l'indice de latence d'entrée ( $r^2 = 0,10$ ,  $p = 0,83$ ).

Chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, le test de Spearman n'a mis en évidence aucune corrélation entre la performance au test d'identification « active » et l'indice de temps d'exploration total ( $r^2 = 0,25$ ;  $p = 0,35$ ), l'indice de temps de fixation ( $r^2 = 0,14$ ,  $p = 0,59$ ), l'indice de nombre d'entrées ( $r^2 = -0,05$ ,  $p = 0,86$ ) et l'indice de latence d'entrée ( $r^2 = 0,08$ ,  $p = 0,76$ ).

## 5. Discussion

---

L'objectif principal de ce travail était de tester les performances de patients atteints d'une maladie d'Alzheimer et des patients atteints d'une dépression à un test d'identification « passive » des odeurs préalablement validé chez des sujets sains et de le comparer aux performances obtenues au test d'identification « active » des odeurs.

Concernant le test d'identification « active » des odeurs, c'est-à-dire celui couramment utilisé dans la littérature, la performance moyenne (score /6) des patients dépressifs est de 4 ( $\pm$  1,2), et celle des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer est de 2.6 ( $\pm$  1,8). La différence de performance n'est pas statistiquement significative à 5% mais une tendance est observée à 10%. Ces résultats vont donc dans le sens de ceux précédemment décrits dans la littérature indiquant une altération de la performance à ce test chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (Djordjevic et al, 2008 ; Doty et al, 1987 ; Serby, 1991 ; Larsson, 1999; Kjelvik, 2007) et une préservation chez les patients dépressifs (Kopala et al, 1996 ; Solomon et al, 1998 ; Swiecicki et al, 2009; Pentzek et al, 2007).

Pour le test d'identification « passive » des odeurs, nous avons dans un premier temps contrôlé l'homogénéité des distracteurs. Étant donné que les tests n'ont pas montré de différence significative dans le temps d'exploration, de fixation, le nombre d'entrées et la latence d'entrée des 3 distracteurs, nous pouvons en conclure que ceux-ci sont homogènes, ce qui nous a permis, par la suite, de comparer la cible et la moyenne des distracteurs pour chaque paramètre.

Chez les sujets sains, la présentation d'une odeur oriente l'attention visuelle de manière réflexe vers la l'image cible (correspondant à l'odeur). Ce phénomène a été montré dans notre étude préliminaire mais également dans d'autres travaux (Séo et al, 2010 ; Chen et al, 2013). D'après ce dernier auteur, cela pourrait correspondre à une « programmation de l'attention » dans le sens que l'attention dirigée vers une modalité sensorielle se propagerait et engloberait d'autres signaux provenant d'autres modalités sensorielles. Ce phénomène réflexe est-il préservé chez les patients dépressifs et les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ? Pour tenter de répondre à cette question, nous avons comparé le temps d'exploration, de fixation, le nombre d'entrées et la latence d'entrée de la cible par rapport aux distracteurs dans chacun des groupes de patients. Nos résultats ne montrent pas de différence significative entre

l'exploration de la cible et des distracteurs pour chacun des paramètres étudiés et ce, que ce soit dans la maladie d'Alzheimer ou dans la dépression. Ces résultats suggèrent donc : 1) que ce phénomène réflexe n'est pas préservé dans ces pathologies, ce qui pourrait se traduire par un déficit de « programmation de l'attention » chez ces deux profils de patients, 2) que l'altération de ce phénomène n'est pas spécifique d'une pathologie (puisque'on l'observe dans les deux cas).

Si ces résultats sont répliqués sur un grand nombre de sujets, cela montrerait pour la première fois un problème dans la capacité d'intégration des stimuli olfactifs et visuels à la fois dans la dépression et dans la maladie d'Alzheimer. Ce résultat mettrait en évidence une atteinte au cœur de la fonction olfactive. Pour aller plus loin, on pourrait proposer que l'intégration des systèmes visuels et olfactifs puisse permettre d'associer, de manière réflexe, une odeur avec une cible (par exemple, l'association d'une odeur à une cible potentiellement nocive). Si cette intégration ne fonctionne pas, alors, on peut imaginer que les patients ne soient plus capables de détecter les cibles visuelles associées à un stimulus olfactif, ce qui peut avoir des conséquences potentiellement graves. On peut par exemple penser à l'incapacité d'associer une odeur de gaz avec la gazinière... De tels accidents ont souvent été décrits chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer. A l'inverse, si les patients dépressifs ne dirigent plus leur attention visuelle vers la cible d'une odeur agréable, cela pourrait expliquer une forme d'anhédonie, dans le sens d'une incapacité à associer un stimulus agréable à sa source et donc une incapacité à s'orienter vers cette source. Cela soulève une question importante : comment expliquer cette réduction de l'orientation vers les signaux pertinents ?

Une hypothèse possible est que cette perte d'intégration de l'olfaction et de la vision puisse être liée à l'âge. En effet, les personnes âgées ont un seuil sensoriel plus élevé, une moins bonne détection des stimuli et des déficits sensoriels dans toutes les modalités (Gates et al., 1990; Spear, 1993). Ainsi, si la détection des stimuli individuels est altérée, il est probable que l'intégration de plusieurs stimuli le soit également. Les travaux effectués sur ce sujet sont encore très peu nombreux et les résultats sont difficilement interprétables du fait de la difficulté méthodologique de recréer un environnement proche du monde réel. Ainsi, dans une tâche de poursuite de cibles (tantôt à droite, tantôt à gauche) associées ou non à des sons, Diederich et al. (2008) ont mis en évidence un ralentissement du traitement sensoriel périphérique chez les personnes âgées (65-75 ans), et une plus faible probabilité d'intégration multi-sensorielle chez ces sujets. Par ailleurs, lorsque cette intégration se produit, elle est

associée à un plus large recrutement neuronal chez les personnes âgées mais cela ne serait pas suffisant pour compenser le ralentissement périphérique (Diederich et al., 2008). Par ailleurs, une autre étude a montré une réduction des projections inhibitrices provenant du thalamus, du cortex frontal et du tronc cérébral lors d'une tâche d'intégration multi-sensorielle chez les personnes âgées (Amenedo and Díaz, 1998). D'autres études comparant les performances des personnes âgées sans troubles psychiatriques ou neurologiques et celles des patients dépressifs ou atteints d'une maladie d'Alzheimer sont donc nécessaires pour conclure.

Les réseaux neuronaux impliqués dans l'intégration des stimuli olfactifs et visuels sont encore mal élucidés. Chen et coll. (2013) ont proposé l'implication du cortex périhinal dans les processus olfactifs automatiques (Chen et al., 2013). Le cortex périhinal est une structure polymodale connectée à de nombreuses régions corticales et sous-corticales dont les structures frontales seraient impliquées dans l'attention olfactive automatique (Grabenhorst et al., 2011). Par ailleurs, une étude en imagerie par résonance magnétique a montré que le cortex orbito frontal et l'hippocampe antérieur joueraient un rôle important dans l'intégration de stimuli sémantiquement congruent à l'odeur (Gottfried and Dolan, 2003). Le fonctionnement de ces deux structures étant altéré à la fois dans la dépression (Campbell et al., 2004 ; Van Tol et al, 2010) et dans la maladie d'Alzheimer (Braak and Braak, 1991), cela pourrait constituer une piste de recherche quant à l'altération de l'intégration des stimuli olfactifs et visuels dans ces deux populations. Des études complémentaires en imagerie sont nécessaires pour éclaircir ces données.

Si l'orientation réflexe du regard vers la cible en présence d'une odeur semble altérée dans la dépression et la maladie d'Alzheimer lorsqu'elles sont étudiées séparément, y a-t-il une différence dans le temps d'exploration, de fixation, le nombre d'entrées et la latence d'entrée de la cible entre ces deux groupes de patients ? Autrement dit, pourrait-il y avoir un paramètre d'exploration oculaire qui soit spécifique de l'une ou de l'autre de ces pathologies ? Nos résultats semblent montrer qu'il n'en est rien. En effet, aucune différence significative n'a été montrée lorsque nous avons comparé l'indice de performance au test d'identification « passive » des odeurs entre les deux groupes. Ce résultat semble donc indiquer que la performance à ce test serait altérée dans ces deux maladies et de manière non différente. Cela indiquerait donc que la performance à ce test ne constitue pas un marqueur pertinent pour la comparaison de ces deux maladies.

Enfin, si une corrélation a été montrée entre le temps d'exploration de la cible du test d'identification « passive » et la performance au test d'identification « active » chez les sujets

sains, aucune corrélation entre ces deux tests n'a été mise en évidence ni chez les patients dépressifs ni pour les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer. La corrélation obtenue chez les sujets sains relève peut-être de sa composante plus cognitive. Le test d'identification « passive » que nous avons proposé avait pour ambition d'être le plus automatique possible. Ainsi, le fait qu'aucune consigne n'ait été donnée et l'utilisation d'images très facilement reconnaissables a permis de contrôler au maximum la composante cognitive. Toutefois, tous nos paramètres ne reflètent probablement pas le même niveau de traitement. En effet, la latence d'entrée dans la cible reflète probablement plus un processus « bottom-up » que le paramètre de temps total d'exploration ou de fixation qui dure plusieurs dizaines de secondes. Aucune corrélation n'a été mise en évidence chez les sujets sains entre le test d'identification « passive » et « active » des odeurs sur ce paramètre reflétant un traitement plus automatique. Ainsi, la corrélation observée entre le temps d'exploration de la cible et la performance au test d'identification active est probablement en lien avec l'apparition d'une composante « top-down » au fur et à mesure du processus de traitement de l'image. D'un point de vue physiologique, les processus « bottom-up » et « top-down » sont très liés (Borji et al., 2013). Même si les données de la littérature sont contradictoires, certains auteurs proposent tout de même que ces deux composantes soient indépendantes (Pinto et al., 2013). L'absence de corrélation entre les paramètres faisant le plus appel à la composante « bottom-up » et le test d'identification « active » (processus « top-down ») chez les sujets sains et les patients corrobore l'hypothèse de l'indépendance de ces composantes. Ainsi, le test d'identification « passive » ne refléterait pas la performance au test d'identification « active » mais correspondrait à une autre composante indépendante et nos résultats suggèrent que cette composante serait altérée dans ces deux maladies.

Par ailleurs, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne l'évaluation de l'intensité de l'aspect hédonique des odeurs. Ainsi, on peut supposer que ces deux paramètres n'ont pas biaisés la comparaison des performances des patients au test d'identification des odeurs qu'il soit « active » ou « passive ».

Pour conclure, ce travail montre: 1) une altération de l'orientation de l'attention visuelle vers une cible en présence d'une odeur congruente à la cible tant chez les patients dépressifs que chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, 2) qu'aucun paramètre de cette intégration multi-modale n'est spécifique de l'une ou l'autre de ces maladies, 3) que la performance au test d'identification « passive » des odeurs n'est pas corrélée à la performance

au test d'identification « active » chez les patients dépressifs et chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer.

Ainsi, ce travail a, pour la première fois, permis de mettre en évidence une altération de l'intégration des stimuli olfactifs et visuels dans ces deux maladies. Cela constitue une indication supplémentaire dans la description de ces maladies, et ouvre de nouvelles perspectives de recherche que ce soit dans la dépression ou dans la maladie d'Alzheimer. Ces difficultés peuvent-elles être à l'origine d'accidents (non association entre une odeur nocive et sa cible visuelle) ? Ces difficultés pourraient-elle expliquer une anhédonie (non association entre une odeur plaisante et sa cible visuelle) ? Une rééducation de cette intégration est-elle possible ? D'autres travaux seront nécessaires pour tenter de répondre à ces questions.

Nous souhaitons enfin attirer l'attention sur les limites de ce travail. Tout d'abord, il faut bien avoir à l'esprit qu'il s'agit d'une étude préliminaire. Même si une étude préalable réalisée sur une population de sujets sains a permis de valider le test d'identification « passive » des odeurs, seuls 16 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ont été comparé à 7 patients dépressifs. Nos groupes de patients sont donc déséquilibrés, ce qui affaiblit le pouvoir statistique de notre analyse. Par ailleurs, il est nécessaire de comparer les performances de ces deux groupes de patients à celles de volontaires sains appariés. De plus, le nombre d'odeurs utilisées dans ce test était limité puisque celui-ci a été réduit à 6. Une étude utilisant un plus grand nombre d'odeurs pourrait permettre d'apporter d'autres éléments de réponse. Toutefois, cela augmenterait aussi la fatigabilité des patients et le risque d'abandon du protocole en cours. D'autres travaux sont donc nécessaires afin de valider nos hypothèses.





## **Chapitre 3 - Discussion générale et conclusion**



# Discussion générale

---

Le premier objectif de ce travail était d'étudier les effets de la dépression et de sa rémission sur les performances sensorielles.

Comme nous l'avons vu, la littérature décrit que les patients dépressifs sont caractérisés par des biais, des distorsions dans l'interprétation de leurs vécus. De quelle nature sont ces biais au niveau olfactif et émotionnel ? Autrement dit, une odeur désagréable est-elle mieux identifiée, discriminée ou est-elle perçue comme plus intense par un patient dépressif ? Ces patients perçoivent-ils une odeur désagréable comme plus désagréable et/ou une odeur agréable comme moins agréable ? Les patients dépressifs sont-ils plus précis dans la reconnaissance des émotions faciales négatives ? Par ailleurs, la littérature montre que les traitements antidépresseurs ne permettent pas toujours un retour à l'état initial du patient. Quelle est l'influence d'un traitement antidépresseur sur ces paramètres olfactifs et émotionnels ? Permet-il leurs restaurations ? Les données recueillies dans ce travail ont permis d'apporter de nouveaux éléments de réponse à ces questions.

## **La capacité à caractériser les odeurs est-elle dépendante de la valence hédonique de l'odeur dans la dépression ?**

Étant donné que l'un des deux symptômes cardinaux de la dépression est l'anhédonie, notre première hypothèse était que l'altération des différents paramètres olfactifs dans la dépression soit dépendante de la valence hédonique des odeurs. L'étude 1 (Naudin et al., 2012) a confirmé cette hypothèse pour l'évaluation de l'intensité des odeurs mais pas pour la capacité à discriminer différentes intensités d'odeurs ni pour la capacité à les identifier.

Ainsi, d'une part, cette étude a montré une altération de l'évaluation de l'intensité des odeurs désagréables chez les patients dépressifs, ce qui n'est pas le cas pour les odeurs agréables. Ces résultats suggèrent donc que l'évaluation de l'intensité des odeurs dépend de leurs valences hédoniques chez ces patients. Toutefois, nos travaux n'ont montré aucune altération de la capacité à identifier les odeurs lors de la présentation d'une odeur seule quelque soit sa valence hédonique. Par ailleurs, une altération de la capacité à discriminer

différentes intensités d'odeurs a bien été mise en évidence dans la dépression mais celle-ci a été observée quelque soit la valence de l'odeur. Cette capacité semble donc également indépendante de la valence hédonique de l'odeur.

Tous les paramètres olfactifs ne semblent donc pas être affectés par la valence hédonique de l'odeur dans la dépression. Nos résultats ont montré que c'est l'évaluation de l'intensité de l'odeur qui serait sensible à la valence : les patients dépressifs évaluent uniquement les odeurs désagréables comme étant plus intenses que les volontaires sains. D'autres études n'avaient pas mis en évidence d'altération de la capacité à évaluer l'intensité de l'odeur chez les patients atteints de dépression (Clepce et al., 2010; Lombion-Pouthier et al., 2006; Pause et al., 2001). Toutefois, dans ces travaux, l'évaluation de l'intensité avait été faite sur l'ensemble des composés odorants, confondant ainsi les odeurs agréables et les odeurs désagréables. Nos études confirment l'intérêt de prendre en compte la valence hédonique de l'odeur lorsqu'on étudie la perception de son intensité chez les patients dépressifs. Cette analyse permet aussi la mise en évidence d'un biais négatif pour ce paramètre chez les patients dépressifs. De plus, on sait que les différents niveaux d'intensité d'un même stimulus olfactif peuvent affecter le jugement d'un sujet (Gross-Isseroff and Lancet, 1988). Par exemple, une odeur perçue comme très intense peut également être évaluée comme plus désagréable (Henion, 1971). L'intensité et l'évaluation hédonique des odeurs semblent donc deux processus dépendants. La dépression semble se caractériser par un biais négatif dans le sens d'une accentuation du lien entre ces deux paramètres pour les odeurs désagréables. Nos résultats mettent donc en lumière un premier biais sensoriel dans la perception olfactive des patients dépressifs.

### **Y a-t-il un biais négatif dans l'évaluation hédonique d'un composé odorant chez les patients dépressifs ?**

Comme cela a été décrit dans la partie introductive, de nombreuses données contradictoires ont été montrées en ce qui concerne l'évaluation de l'aspect hédonique des odeurs dans la dépression. Alors que certaines études (Clepce et al., 2010; Swiecicki et al., 2009; Thomas et al., 2002) n'ont pas montré de différence entre les patients dépressifs et les participants sains; Lombion-Pouthier et coll. (2006) et Pause et coll. (2001) ont, quant à eux, montré une surévaluation des odeurs par les patients atteints d'une dépression. Toutefois, les

analyses de ces deux derniers travaux ont été effectuées en utilisant uniquement des odeurs agréables. En comparant la perception d'odeurs agréables et désagréables, Atanasova et coll. (2010) ont démontré la présence d'une « anhédonie olfactive » et d'une « alliesthésie olfactive » chez les patients dépressifs. Les études 1 et 2 (Naudin et al., 2012, 2013), réalisées pendant ce travail de thèse, ont toutes les deux confirmé ces hypothèses.

En effet, les résultats des deux premières études montrent que les odeurs perçues comme étant agréables par les volontaires sains (Vanilline, 2-phényléthanol, Aldéhyde cinnamique et benzaldéhyde) sont perçues comme étant significativement moins agréables par les patients atteints d'une dépression, suggérant ainsi la présence d'une « anhédonie olfactive » chez ces patients. Par ailleurs, les odeurs perçues comme désagréables par les volontaires sains (acide hexanoïque et acide butyrique) sont perçues comme étant plus désagréables par les patients dépressifs suggérant cette fois une « alliesthésie olfactive ». L'ensemble de ces résultats, répliqués dans les deux études, vont, eux aussi, dans le sens d'un biais négatif de la perception hédonique des odeurs dans la dépression. Toutefois, notons que ces résultats n'ont pas été répliqués dans l'étude 3. L'objectif principal de l'étude 3 n'était pas d'évaluer la perception hédonique des odeurs. Ce paramètre a tout de même été évalué par les patients dépressifs, les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer et les volontaires sains et aucune différence significative n'a été mise en évidence entre ces trois groupes concernant ce paramètre olfactif. Comment expliquer cette différence ? L'hypothèse la plus probable est que les troubles de la perception hédonique des odeurs dépendent de la sévérité de la dépression. En effet, les patients dépressifs avaient un score moyen à l'échelle MADRS de 35/60 pour la première étude, de 37/60 dans la seconde mais celui-ci était de 29/60 dans l'étude 3. Ainsi, il est probable que l'« anhédonie » et l'« alliesthésie » olfactive ne soient observés que chez des patients présentant une dépression sévère. Cela pourrait aussi expliquer les divergences observées dans la littérature. Une étude incluant des patients avec une sévérité plus ou moins importante pourrait permettre de vérifier cette hypothèse. Une autre hypothèse pourrait résider dans le fait que le contraste de la valence (agréable/désagréable) des odeurs n'était pas aussi importante dans l'étude 3 qu'il l'était dans les deux premières études. En effet, pour la troisième étude, nous avons choisis les odeurs en fonction de leur familiarité et pas de leur aspect hédonique. Ainsi, il est possible que l'anhédonie olfactive et l'alliesthésie olfactive négative ne soient observées que pour les odeurs perçues comme très agréables ou très désagréables par les sujets sains. D'autres travaux devront confirmer cette hypothèse.

Enfin, il est intéressant de noter que ce biais négatif dans la perception des odeurs n'a pas été retrouvé pour la fonction gustative. En effet, dans une étude complémentaire, nous avons étudié la fonction gustative des patients. Ce travail n'a pas été exposé dans la partie « résultats » de ce manuscrit mais figure en annexe (Annexe 4). Contrairement à notre hypothèse, aucune anhédonie gustative n'a été mise en évidence dans la dépression. Comment expliquer qu'une anhédonie soit retrouvée au niveau olfactif mais pas au niveau gustatif ? Dans notre étude, les participants devaient goûter des composés sapides purs. Ces composés n'avaient donc pas de composante olfactive. Une première hypothèse pour expliquer ce résultat est que le plaisir évoqué par des composés sapides purs pourrait être moins important que celui évoqué par la modalité olfactive. Une seconde hypothèse pourrait être qu'il existe bien une anhédonie gustative mais qu'elle soit anticipatoire et pas consommatoire. Certains auteurs ont en effet, proposé une altération de la capacité à aller vers les activités agréables (anhédonie anticipatoire) plutôt qu'une difficulté à les apprécier lorsqu'elles sont effectivement présentes (anhédonie consommatoire) (Sherdell et al., 2012). Ainsi, nos travaux pourraient aller dans le sens de cette hypothèse pour l'appétit. Les patients dépressifs pourraient avoir des difficultés à se tourner vers des aliments agréables, en raison de l'anhédonie olfactive, alors qu'ils pourraient être capables d'apprécier des saveurs lorsqu'on leur présente. Ces données nécessitent des investigations complémentaires mais elles pourraient avoir des implications pour la compréhension et la mise en place de stratégies de rééducation alimentaire des patients. Par exemple, certaines études ont montré que l'utilisation d'odeurs attendues dans un contexte pourrait permettre de susciter des comportements anticipatoires pour des activités plaisantes (Koster, 2014). Ainsi, une étude a montré que la mise en présence d'odeurs très faiblement détectables de nourriture pourrait permettre d'inciter les patients à pratiquer des activités culinaires (Koster et al, 2014). Ce type d'outils pourrait venir compléter des thérapies cognitivo-comportementales déjà en place.

Les tests que nous avons utilisés ici sont des tests subjectifs. Des mesures physiologiques complémentaires pourraient permettre de donner des indications objectives de l'influence de la dépression sur l'évaluation de l'aspect hédonique des odeurs et des saveurs. Ainsi, des données d'activité électrodermale, de fréquence cardiaque, ou encore obtenues grâce à un électromyogramme pourraient permettre de vérifier l'hypothèse d'une hypo-réactivité aux odeurs agréables et d'une hyper-réactivité aux odeurs désagréables dans la dépression.

## **Les patients dépressifs sont-ils capables de discriminer deux odeurs à valence opposée dans un mélange binaire ?**

En pratique courante, on évalue la perception olfactive en utilisant un seul composé odorant à la fois. Cela correspond à des conditions de laboratoire qui sont très éloignées de la réalité puisque nous sommes quotidiennement exposés à un très grand nombre d'odeurs souvent présentes dans des mélanges. Afin d'approcher une condition plus réaliste, nous avons souhaité proposer une tâche d'identification de deux odeurs dans un mélange binaire aux patients. Notre hypothèse était, que lorsqu'on présente deux odeurs iso-intenses dans un mélange binaire, les patients reconnaîtraient préférentiellement l'odeur désagréable.

Souvenons-nous que l'étude 1 n'a montré aucune différence significative entre les patients dépressifs et les volontaires sains quant à leur capacité d'identification d'une odeur seule (quelque soit sa valence hédonique), suggérant que cette capacité n'est pas altérée dans la dépression. Toutefois, lorsqu'on a proposé aux patients dépressifs un test d'identification de deux odeurs iso-intenses à valence opposée dans un mélange binaire, seuls 33% des patients dépressifs ont été capables d'identifier la présence de deux odeurs simultanément, alors que 67% de bonnes réponses avaient été obtenues pour les volontaires sains. Ce résultat montre l'importance de l'utilisation d'un mélange complexe d'odeurs qui a permis de révéler une difficulté qui n'avait pas été mise en évidence en utilisant qu'une seule odeur. Par ailleurs, nos résultats montrent une tendance des patients dépressifs à identifier de manière préférentielle l'odeur désagréable par rapport aux volontaires sains. Ces résultats ne sont ici qu'une tendance statistique. Il est donc nécessaire de les répliquer sur un grand nombre de sujets afin de valider cette tendance ainsi que nos résultats.

En résumé, en plus d'une difficulté dans la capacité à identifier plusieurs composés olfactifs à valence hédonique opposée dans un même mélange, nos données suggèrent un biais vers la perception des odeurs désagréables chez les patients dépressifs. Si ces résultats sont confirmés, ils pourraient permettre d'expliquer les troubles de l'appétit observés dans la dépression. En effet, nous savons qu'une grande partie de la perception gustative provient de la perception olfactive. Ainsi, si les patients dépressifs ont tendance à percevoir davantage le stimulus négatif dans un mélange complexe alors ils pourraient avoir une perception préférentielle pour les aliments désagréables. De plus, cela pourrait être en lien avec une perte du plaisir et/ou de l'envie de manger chez cette population. Étant donné la complexité de l'étude de la perception des mélanges complexes d'odeurs, des études complémentaires sur la

manière dont les composés odorants interagissent entre eux (synergie, inhibition ou encore masquage) pourraient permettre une meilleure compréhension des troubles de l'appétit dans la dépression (Thomas-Danguin et al., 2014).

### **Quelles émotions sont évoquées par les stimuli olfactifs chez les patients dépressifs ?**

En plus de l'aspect hédonique, dont la dimension est binaire (odeur agréable/odeur désagréable), nous avons souhaité évaluer les émotions évoquées par les participants en présence d'une odeur. Ainsi, dans l'étude 2, pour chaque odeur, les participants devaient sélectionner une des émotions suivantes : « joie », « surprise », « dégoût », « peur », « tristesse », « colère » ou « neutre » (pas d'émotion). Ces émotions correspondent aux émotions de base définies par Ekman. Les résultats de l'étude 2 montrent que cette manière d'évaluer les émotions liées aux odeurs n'est peut-être pas la plus pertinente. En effet, certains descripteurs ont tellement peu été choisis par les participants que l'analyse n'a pu être faite : c'est par exemple le cas de la colère. D'après Croy et coll (2011), les descripteurs les plus utilisés pour décrire une odeur sont « le dégoût », « la joie » et l' « anxiété ». Par ailleurs, Bensafi et coll. (2002) ont montré que les descripteurs les plus couramment employés par les volontaires sains pour décrire une odeur sont « le dégoût » et la « joie ». L'ensemble de ces observations suggèrent que la description des émotions en lien avec la modalité olfactive se ferait préférentiellement sur un mode binaire (agréable versus désagréable) que grace aux émotions telles qu'elles sont définies par Ekman.

Par ailleurs, nos résultats montrent que les patients dépressifs citent significativement plus les émotions de « tristesse » et de « dégoût » que les volontaires sains. L'humeur triste est un des symptômes cardinaux de la dépression et le dégoût a été fréquemment décrit chez les patients dépressifs à la fois dans leurs interactions sociales mais également envers eux-mêmes (Surguladze, 2010). Ces données vont donc, elles aussi, dans le sens d'un biais négatif dans le ressenti émotionnel d'une odeur.



## **La précision de la reconnaissance des émotions faciales est-elle influencée par leurs valences ?**

Afin de comparer l'effet du traitement antidépresseur sur les émotions véhiculées par les odeurs à celles véhiculées par d'autres stimulations, nous nous sommes intéressés à la capacité des patients dépressifs à reconnaître les émotions faciales. Les émotions faciales sont en effet des stimuli qui interviennent fortement dans les interactions sociales. Les données de la littérature ont rapporté des difficultés dans la reconnaissance des expressions faciales chez les patients dépressifs. Toutefois, la nature de ce déficit n'a pas pu être clairement identifiée. Certains auteurs ont proposé que cette altération touche la reconnaissance de l'ensemble des émotions faciales, qu'elles soient positives ou négatives (peur, colère, surprise, dégoût, joie, tristesse et indifférence) (Persad and Polivy, 1993) alors que d'autres ont suggéré qu'elle soit spécifique d'une ou plusieurs émotion(s) (Murphy et al., 1999; Surguladze et al., 2004; Suslow et al., 2001). Étant donné l'attention sélective vers les stimuli désagréables et l'atténuation de la réactivité émotionnelle aux stimuli à valence positive décrits dans la dépression, nous avons fait l'hypothèse d'une réduction de la précision de la réponse aux expressions faciales joyeuses chez les patients dépressifs comparativement aux sujets sains (atténuation de la reconnaissance des émotions positives) ainsi qu'une plus grande précision de la réponse aux expressions faciales négatives chez ces patients (exacerbation de la reconnaissance des émotions négatives). Nos résultats ont confirmé la première hypothèse mais pas la seconde.

En effet, les résultats de l'étude 2 montrent une réduction de la précision de la reconnaissance des visages exprimant la joie par rapport aux volontaires sains lorsqu'ils sont présentés pendant une courte durée. Toutefois, nos données ne montrent pas d'altérations de la reconnaissance des visages exprimant la colère, la peur ou la tristesse. Ces résultats suggèrent 1) un biais dans le sens d'une atténuation de la réactivité émotionnelle aux émotions positives 2) une plus grande lenteur dans le traitement des émotions probablement en lien avec des processus cognitifs plus lents 3) une altération « émotion-spécifique » dans la dépression plutôt qu'un déficit généralisé.

## **Ces atteintes sensorielles et émotionnelles sont-elles restaurées après un traitement antidépresseur ?**

Tous les patients inclus dans cette première partie du travail (étude 1 et étude 2) étaient, lorsqu'ils ont été testés pour la seconde fois, des patients dits « répondeurs » aux traitements antidépresseurs puisqu'ils étaient tous en rémission. Or, le traitement antidépresseur ne semble pas toujours entraîner un retour à l'état antérieur (Willner et al., 2012). Qu'en est-il des altérations olfactives et émotionnelles ? Sont-elles rétablies après rémission clinique du patient ? Étant donné que les seules données disponibles suggèrent une rémission de la sensibilité olfactive (Pause et al., 2001) et des émotions (Mikhailova et al., 1996) des patients dépressifs après traitement antidépresseur, notre hypothèse était un rétablissement de l'état initial du patient après traitement pour ces deux types de paramètres.

Cette hypothèse n'a été qu'en partie confirmée. En effet, les études 1 et 2 mettent en évidence, d'une part, des marqueurs d'états (disparition des altérations après traitement antidépresseur) et, d'autre part, des marqueurs de traits (persistance des altérations après traitement antidépresseur). Les marqueurs d'états concernent l'évaluation hédonique et émotionnelle des odeurs et la reconnaissance des émotions faciales et les marqueurs de traits concernent l'évaluation de l'intensité, la capacité à discriminer différentes intensités d'odeurs et à identifier des odeurs dans un mélange binaire.

## **Comment expliquer la disparition de certaines altérations après traitement antidépresseur alors que d'autres persistent ?**

L'étude 1 a mis en évidence que la diminution de la perception agréable d'une odeur (le benzaldéhyde) est rétablie après traitement antidépresseur. Dans cette étude préliminaire, nous n'avons pas observé de rétablissement de l'évaluation hédonique des autres odeurs. Le benzaldéhyde était associé à une forte charge émotionnelle par les patients puisque la plupart d'entre eux nous avaient expliqués que cela leurs rappelaient la colle qu'ils utilisaient à l'école pendant leur enfance. Nous en avons déduit que le traitement antidépresseur permettait la rémission des stimuli olfactifs à fort impact émotionnel. Toutefois, les résultats de l'étude 2, dans laquelle les patients ont été revus après une durée de rémission plus longue (environ 3 mois), montrent un rétablissement de l'évaluation hédonique des odeurs pour

l'ensemble d'entre elles, que ces dernières soient agréables ou désagréables. Ce second résultat nous amène donc à penser que le traitement antidépresseur permet le rétablissement de l'évaluation de l'aspect hédonique de l'ensemble des odeurs (et pas seulement de celles évoquant de vives émotions). Considérés ensemble, ces résultats suggèrent que cette amélioration pourrait être progressive, rétablissant, dans un premier temps, la capacité à retrouver du plaisir à sentir des odeurs pour lesquelles le vécu émotionnel est le plus fort, puis, dans un second temps, ce processus se généraliserait à tous les autres stimuli. L'aspect diachronique de la rémission de la dépression montre que l'aspect hédonique est plus long à être corrigé par les traitements. Une étude longitudinale sur une longue durée et observant des patients guéris et pas simplement en rémission pourra probablement permettre de savoir s'il y a bien une rémission progressive de l'évaluation hédonique des odeurs. Ces résultats ont permis de montrer, pour la première fois, qu'un traitement antidépresseur permet le rétablissement de « l'anhédonie olfactive » et de « l'alliesthésie olfactive négative » dans la dépression. Par ailleurs, on a également observé une rémission d'autres paramètres associés aux émotions tels que la perception de l'intensité du dégoût associée à une odeur ainsi que la rémission de la capacité à reconnaître des visages joyeux.

Par ailleurs, ces travaux ont mis en évidence la persistance de la capacité à discriminer différentes intensités d'odeurs et à identifier deux odeurs dans un mélange binaire après traitement antidépresseur. D'autres études ont montré que les traitements antidépresseurs ne permettaient pas toujours un retour à l'état initial du patient malgré la rémission de ces symptômes. C'est par exemple le cas de l'altération des volumes hippocampiques (Neumeister et al., 2005) et de certaines altérations cognitives telles que les capacités attentionnelles, exécutives et en mémoire différée (Bhalla et al., 2006; Preiss et al., 2009) qui persisteraient après rémission des patients.

Alors comment expliquer que certaines altérations disparaissent après traitement antidépresseur alors que d'autres persistent ? Le premier constat que l'on peut faire est que les marqueurs d'états correspondent à des altérations en lien direct avec les émotions : la rémission de l'évaluation de l'aspect hédonique des odeurs, la rémission de l'association d'une odeur à de la tristesse, la rémission de l'intensité de la perception du dégoût en lien avec une odeur ainsi que la rémission de la précision de la reconnaissance des visages joyeux. Il s'agit, ici, à chaque fois de biais émotionnels. En revanche, ce n'est pas le cas des marqueurs de trait qui concerne des capacités olfactives en lien avec des capacités cognitives :

la persistance de l'incapacité à identifier une odeur, à discriminer différentes intensités d'odeurs, ainsi qu'à identifier deux odeurs dans un mélange binaire. Toutes ces tâches font appel à des capacités de flexibilité puisqu'il faut se souvenir des odeurs préalablement perçues et les comparer. Une hypothèse serait donc que le traitement antidépresseur permettrait une restauration des capacités en lien avec les émotions mais pas de certaines capacités cognitives, ce qui irait dans le sens de la persistance des altérations cognitives après rémission des symptômes cliniques de la dépression (Bhalla et al, 2006 ; Preiss et al, 2009).

Dans la première étude, tous les patients avaient reçus de l'« escitalopram » qui est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. Dans la seconde étude, vingt des vingt-deux patients étaient aussi sous « escitalopram », un était sous « venlafaxine » (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) et un était sous « paroxétine » (inhibiteur de la recapture de la sérotonine). Ainsi, à l'exception de deux patients, tous les autres ont été traités par de l'« escitalopram ». Or, une étude a montré que l'« escitalopram » permet l'activation des réseaux neuronaux impliqués dans les émotions, notamment en ce qui concerne la réduction de l'activation de l'amygdale (Arce et al, 2008). Cela pourrait donc expliquer une partie de ces résultats : les traitements antidépresseurs utilisés auraient une action principalement sur la restauration des atteintes émotionnelles mais pas sur certaines atteintes cognitives dans la dépression. Une étude longitudinale suivant les patients en guérison depuis 6 mois et plus (guérison complète) devrait permettre de vérifier ces données. Par ailleurs, il pourrait être intéressant d'effectuer la même étude avec d'autres types de traitements antidépresseurs ou encore d'autres types de thérapies comme par exemple avec une population de patients traités par stimulation magnétique transcrânienne afin de pouvoir comparer les effets de ces différents traitements sur les capacités émotionnelles et cognitives.

### **Y a-t-il un lien entre les marqueurs d'états et la neurogenèse bulbaire ?**

Certains travaux ont proposé l'idée que des traitements antidépresseurs puissent permettre la rémission de certains paramètres olfactifs via la stimulation de la neurogenèse dans le bulbe olfactif (Negoiias et al, 2010). À ce jour, cette hypothèse n'a pas été testée. Cette idée vient d'une analogie de la théorie selon laquelle certains traitements antidépresseurs stimuleraient la neurogenèse hippocampique, ce qui permettrait une amélioration de certains symptômes dépressifs. En effet, la neurogenèse dans l'hippocampe est diminuée par des

facteurs qui prédisposent à la dépression (comme c'est le cas d'un stress chronique prolongé), et un traitement antidépresseur pourrait rétablir cette neurogenèse (Paizanis et al., 2007a; Perera et al., 2008). Ce phénomène a été montré qu'il s'agisse d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline, ou d'un stabilisateur d'humeur (comme le lithium) (pour revue, voir Paizanis et al., 2007b). Dans une approche similaire, il est possible de discuter l'éventuelle connexion entre le bulbe olfactif, la neurogenèse et la dépression. Des études chez les rongeurs et les primates ont montré que les cellules souches de la zone sous-ventriculaire migrent vers le bulbe olfactif (Gheusi and Lledo, 2014). Les études chez l'homme sont controversées. Des travaux menés chez des souris soumises à un stress chronique ont mis en évidence une diminution de la neurogenèse au niveau des zones sous-ventriculaires. Ainsi, de la même manière que les traitements antidépresseurs semblent stimuler la neurogenèse hippocampique, il est possible que ceux-ci stimulent la neurogenèse bulbaire et restaurent certaines fonctions olfactives. Ces hypothèses sur l'implication de la neurogenèse bulbaire dans la dépression pourraient ouvrir de nouvelles perspectives de recherches. En effet, le système olfactif est connecté à de nombreuses régions cérébrales et une augmentation de l'activité bulbaire pourrait permettre d'activer les afférences sérotoninergiques et noradrénergiques du cerveau antérieur (Corthell et al., 2013), pouvant potentiellement contribuer à la normalisation de la libération des monoamines chez les patients dépressifs.

La neurogenèse dans le bulbe olfactif pourrait-elle permettre une récupération de certaines fonctions qu'il s'agisse des fonctions olfactives, du comportement maternel ou sexuel ? Par ailleurs, comment peut-on stimuler cette neurogenèse ? Le bulbe olfactif étant une structure présentant une grande plasticité en réponse à des stimulations sensorielles (Yuan et al, 2014), une stimulation olfactive pourrait-elle permettre à elle seule une récupération de ces fonctions ? Une stimulation électrique pourrait-elle être envisagée ? Les réponses à ces questions pourraient avoir des conséquences en termes de prise en charge thérapeutique des déficits olfactifs et émotionnels des patients dépressifs.

## **Les marqueurs de trait sont-ils des marqueurs de vulnérabilité ?**

Par ailleurs, d'autres études devront également permettre de comprendre si ces persistances de certaines altérations olfactives peuvent être à l'origine des rechutes. En effet, la dépression est une maladie récurrente puisque la moitié des patients récidivent dans les deux ans et 80% présentent un nouvel épisode dans les quinze années suivantes (Mueller et al, 1999). L'hypothèse est la suivante : si les traitements antidépresseurs ne permettent pas la rémission de toutes les altérations, est-il possible, que celles qui persistent (marqueurs de trait) constitue des marqueurs de vulnérabilité sous-jacents qui pourraient précipiter le patient dans un nouvel état dépressif ? Des études de suivi longitudinal de grande ampleur sont nécessaires afin de répondre à cette question. Une meilleure compréhension de l'action des traitements sur les réseaux neuronaux et les comportements impliqués dans la dépression pourrait permettre de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques répondant à tous ces processus complexes impliqués dans la dépression.

## **Y a-t-il des corrélations entre les échelles cliniques et olfactives ?**

En 2010, Clepce et coll. avaient mis en évidence une corrélation négative significative entre l'anhédonie clinique et l'estimation hédonique des odeurs au cours d'un épisode aigu de dépression. Les auteurs ont expliqué ce résultat par l'implication de l'amygdale dans le codage de la valence de l'odeur (Winston et al., 2005) et dans le réseau neuronal de l'anhédonie (Beyer and Krishnan, 2002; Keedwell et al., 2005). Aux vues des données de ces travaux, nous avons supposé retrouver ces corrélations entre les échelles d'anhédonie clinique et sensorielle. Toutefois, nos données n'ont mis en évidence aucune corrélation. Comment expliquer cette différence ? Tout d'abord, les auteurs de cette étude précisent que cette corrélation est modérée, ce qui pourrait expliquer le fait qu'elle n'ait pas été retrouvée dans nos travaux. Par ailleurs, les auteurs discutent le fait que ce lien pourrait être spécifique d'un profil précis de dépression : la dépression mélancolique, caractérisée par une forte anhédonie. Les patients que nous avons inclus dans ces deux premières études présentaient des scores aux échelles d'anhédonie clinique significativement plus élevés que leurs contrôles. Toutefois, ils ne présentaient pas de dépression de type mélancolique. Cela pourrait donc expliquer les divergences observées.

Globalement, la première partie de ma thèse éclaire donc les données de la littérature sur trois points.

Tout d'abord, ce travail montre que de nombreux paramètres de la fonction olfactive sont altérés dans la dépression. En effet, la perception olfactive des patients dépressifs est modifiée : les odeurs désagréables sont perçues comme plus intenses et plus désagréables, les odeurs agréables comme moins agréables et la perception des odeurs désagréables prédominent dans un mélange binaire.

De plus, ce travail apporte de nouveaux éléments sur la manière dont la dépression affecte les émotions. Les trois principaux courants de la littérature postulent que la dépression serait soit à l'origine d'une réduction de la réactivité émotionnelle aux stimuli à valence positive, soit d'une augmentation de la réactivité émotionnelle aux stimuli à valence négative (Beck, 1976) ou soit d'une insensibilité au contexte émotionnel (Rottenberg, 2005, 2007), c'est-à-dire d'une réduction de la réactivité émotionnelle à la fois pour les stimuli positifs et négatifs. Une question se pose alors : de quelle manière s'inscrivent nos résultats dans ces courants ? Nos données montrent à la fois la présence d'une réduction de la réactivité émotionnelle pour les stimuli à valence positive (anhédonie olfactive, réduction de la précision de la reconnaissance des visages joyeux présentés pendant une courte durée), ainsi qu'une augmentation de la réactivité émotionnelle aux stimuli à valence négative (augmentation de la perception des odeurs désagréables, de l'intensité des odeurs désagréables, d'une odeur désagréable dans un mélange binaire). Toutefois, aucune de nos données ne vont dans le sens d'une insensibilité aux stimuli à valence négative. Dans une méta-analyse, Bylsma et coll. (2008) ont montré une atténuation de la réactivité émotionnelle aux stimuli à valence positive mais celle-ci était préférentiellement associée à une atténuation de la réactivité émotionnelle aux stimuli à valence négative plutôt qu'à une augmentation comme c'est le cas dans notre étude. Comment expliquer cette différence ? Cette méta-analyse incluait 19 études qui portaient sur la reconnaissance de visages, d'images, de vidéos et de sons agréables ou désagréables. Aucune n'avait étudiée la réactivité aux odeurs. Or, l'augmentation de la réactivité aux stimuli désagréables que nous avons retrouvés dans nos résultats porte exclusivement sur l'étude des composés olfactifs. Cela pourrait constituer un premier élément de réponse. L'impact de la dépression sur les émotions semble donc complexe et il est possible qu'elle soit dépendante de la nature sensorielle

**du stimulus observé. Il est également possible que la nature de l'altération soit en lien avec la sévérité du trouble dépressif. La compréhension de l'altération de la composante émotionnelle dans la dépression pourrait amener à des avancées dans le traitement et la prévention de cette maladie. Ainsi, une diminution de la réactivité émotionnelle à certains stimuli positifs pourrait-elle annoncer une dépression plus grave ? Par ailleurs, une prise en charge thérapeutique plus ciblée prenant en compte l'altération de chaque système et agissant de manière spécifique sur chacun d'entre eux pourrait-elle être envisageable ? D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces hypothèses.**

**Enfin, nos données apportent des éléments nouveaux sur la manière dont les traitements antidépresseurs agissent sur les troubles olfactifs et émotionnels dans la dépression. En effet, nos travaux ont permis la mise en évidence des marqueurs d'états et de traits dans la dépression. Une étude longitudinale impliquant des patients avant traitement et après guérison complète devra confirmer ces données. D'après nos résultats, les marqueurs d'états semblent être toujours en lien avec une composante émotionnelle alors que les marqueurs de traits avec une composante cognitive. Il est donc possible que les traitements antidépresseurs n'aient permis la rémission que du réseau neuronal impliqué dans la régulation des altérations émotionnelles de la dépression. Le non rétablissement du réseau impliqué dans les aspects cognitifs pourrait expliquer la présence de marqueurs de trait. Ces derniers pourraient par ailleurs constituer des facteurs de vulnérabilité et favoriser les rechutes. Un suivi longitudinal sur une longue durée pourrait permettre de répondre à cette question.**

Le second axe de recherche de ce travail avait pour objectif de mettre en évidence des marqueurs olfactifs pouvant permettre de différencier des patients dépressifs et des patients atteints d'un stade précoce de la maladie d'Alzheimer.

Comme cela a été décrit dans l'introduction, une intrication des symptômes chez les patients dépressifs et chez les patients présentant un début de maladie d'Alzheimer est parfois observé. La mise en place d'un test fiable pourrait aider au diagnostic précoce et ainsi permettre une amélioration de la prise en charge des patients. Dans cette optique, l'objectif de cette seconde partie du travail a été de mettre en évidence des marqueurs de ces maladies. L'olfaction étant altérée dans ces deux maladies, nous avons cherché quels paramètres



olfactifs pourraient être les plus pertinents pour les différencier. Une revue de la littérature a mis en évidence, d'une part, des altérations mnésiques dans ces deux maladies bien que ces atteintes en mémoire soient qualitativement très différentes, et d'autre part, une altération de la capacité d'identification des odeurs uniquement chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer. Ces constats nous ont amenés à nous intéresser à deux paramètres olfactifs : la mémoire de reconnaissance et la capacité d'identification des odeurs. L'objectif de cette seconde partie du travail a donc été d'observer si des profils d'altérations olfactives différents sont obtenus pour ces deux paramètres dans ces deux maladies.

### **La mémoire de reconnaissance olfactive est-elle altérée dans la dépression et la maladie d'Alzheimer ?**

L'objectif de l'étude 3 était de s'intéresser à la mémoire de reconnaissance olfactive dans la dépression et la maladie d'Alzheimer. De nombreux travaux ont montré une altération de la mémoire olfactive dans la maladie d'Alzheimer (Gilbert and Murphy, 2004; Luzzi et al., 2007; Moberg et al., 1997; Niccoli-Waller et al., 1999; Nordin and Murphy, 1998; Razani et al., 2010) alors qu'une seule étude a étudié ce paramètre dans la dépression (Zucco and Bollini, 2011). Cette dernière a également montré que ce paramètre est aussi altéré chez les patients dépressifs. Étant donné les résultats de ces travaux, notre hypothèse s'inscrivait dans le sens de l'altération de ce paramètre à la fois chez les patients dépressifs et chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer.

Cette hypothèse a bien été confirmée par l'étude 3. En effet, nos données ont montré que les deux populations de patients, qu'il s'agisse des patients dépressifs ou des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, sont caractérisées par un nombre significativement plus faibles de réponses correctes et par un nombre significativement plus élevé de mauvaises réponses que les volontaires sains au test de mémoire proposé. Ces résultats corroborent ceux de la littérature suggérant une altération du fonctionnement de la mémoire de reconnaissance olfactive que ce soit dans la dépression ou dans la maladie d'Alzheimer.

Par ailleurs, une analyse plus fine a permis de mettre en évidence que les patients dépressifs sont significativement moins capables de rejeter les distracteurs et font significativement plus de fausses alarmes (c'est-à-dire qu'ils pensent qu'un distracteur est une

cible), que les volontaires sains. Köster (2014) a proposé que l'olfaction soit un système implicite mais aussi un système d'alarme dont le rôle serait d'alerter la présence d'un stimulus nouveau dans un contexte donné. De ce point de vue, le nombre total de rejets corrects, qui correspond à la capacité à détecter la nouveauté, pourrait témoigner de l'intégrité du rôle du système olfactif. D'après cette théorie, nos données mettent en évidence une altération au cœur de la fonction olfactive chez les patients dépressifs, celle de rejeter les distracteurs et donc celle d'être capable de détecter un stimulus olfactif nouveau.

### **Les patients dépressifs et les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ont-ils le même profil d'altération de la reconnaissance des odeurs familières et non familières ?**

Si la mémoire de reconnaissance des odeurs est altérée dans ces deux maladies, alors ce paramètre olfactif ne semble pas le plus approprié pour les différencier. Dans ce contexte, pourquoi s'y intéresser ? Si des troubles de la mémoire ont été décrits dans ces deux maladies, ils sont qualitativement très différents. En particulier, une difficulté dans la mise en mémoire et la restitution d'informations nouvellement apprises est caractéristique des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, ce qui n'est pas du tout le cas des patients dépressifs. Notre hypothèse était donc que l'étude des capacités à restituer des odeurs non familières (nouvellement apprises) et familières (connues) pourraient permettre de mettre en évidence des profils différents dans la capacité à restituer des stimuli olfactifs.

Nos résultats ont confirmé cette hypothèse. En effet, pour la première fois, notre étude a pu mettre en évidence que les difficultés en mémoire de reconnaissance olfactive sont altérées dans ces deux maladies mais de manière différente. Ainsi, des difficultés ont été observées chez les patients dépressifs à la fois pour la reconnaissance des odeurs familières et des odeurs non familières. En revanche, les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer présentent uniquement une altération de la capacité à détecter les odeurs non familières alors que leur capacité à détecter les odeurs familières est préservée.

La reconnaissance des odeurs non familières témoigne de la capacité d'apprentissage d'odeurs non connues et non préalablement associées à un contexte. La difficulté d'acquiescer et de rappeler de nouvelles informations est une des caractéristiques cliniques d'une maladie d'Alzheimer probable (McKhann et al., 2011) alors, que dans les stades précoces, ces patients n'ont pas de difficulté à restituer des informations anciennement apprises. Notre étude a donc

permis de mettre en évidence que cette dissociation se vérifie également pour les stimuli olfactifs : les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer n'ont pas de difficulté dans la restitution des stimuli olfactifs anciennement appris mais présentent des difficultés dans la restitution des stimuli olfactifs récemment appris.

Par ailleurs, nos résultats montrent que les patients dépressifs présentent, eux aussi, cette difficulté d'apprentissage pour les stimuli olfactifs récemment appris (odeurs non familières). Il est probable que cette difficulté puisse s'expliquer par des difficultés attentionnelles, caractéristiques de la dépression, qui pourraient perturber l'encodage d'informations nouvelles et empêcher les patients de trouver les indices nécessaires à la reconnaissance des cibles. De plus, les patients dépressifs ont également des difficultés à reconnaître les odeurs familières. Nous pensons que cette difficulté pourrait être en lien avec l'altération de la mémoire autobiographique dans la dépression (Lemogne et al., 2006). Les odeurs familières sont des odeurs connues. Elles ont été répétées dans le temps et associées à un contexte donné. Étant donné qu'il a été montré que les odeurs sont associées à la remémoration d'événements plus émotionnels que les autres types de stimuli (Herz, 1998), il est probable qu'elles aient été associées à des souvenirs autobiographiques. Certains auteurs ont même proposé que les odeurs puissent constituer des « clés » permettant la restitution de l'ensemble du souvenir autobiographique auxquels elles sont rattachées (Costermans and Beguin, 1994). La théorie binnésique de Philippot (2001) décrite dans l'introduction propose que la ré-évoation d'une expérience émotionnelle implique l'activation d'un système schématique et propositionnel. Un souvenir autobiographique est composé d'une multitude d'éléments provenant de différents systèmes sensoriels (auditifs, visuels, tactiles, olfactifs, gustatifs). En supposant que l'olfaction est un système principalement implicite comme le propose Koster (2014) et qu'elle est très liée aux émotions, elle pourrait jouer un rôle clé dans le système schématique/associatif décrit par Philippot. Ainsi, les odeurs joueraient un rôle majeur dans le conditionnement émotionnel essentiel à la reconstruction d'un souvenir autobiographique. On peut donc supposer que la difficulté des patients dépressifs à reconnaître les odeurs familières pourrait traduire leurs difficultés à retrouver les clés (indices olfactifs liés à une situation émotionnelle) les rendant capables de reconstruire un souvenir. La difficulté des patients dépressifs à reconnaître des odeurs familières pourrait empêcher ou, au moins, altérer la reconstitution de leurs souvenirs autobiographiques et pourrait donc expliquer l'altération de ce type de mémoire observée par de nombreux auteurs dans la littérature (Gupta and Kar, 2012; Williams and Scott, 1988).

Toutefois, cette théorie reste une hypothèse puisque, dans ce test, les participants n'avaient pas pour consigne de dire si les odeurs leurs rappelaient un souvenir autobiographique. Nous leur avons simplement demandé si les odeurs leurs étaient familières. Pour aller plus loin et tenter de répondre à cette question, il pourrait être intéressant d'utiliser un paradigme « remember/know ». Ce paradigme est basé sur l'idée que la tâche de reconnaissance puisse faire appel à deux types de processus : « remember » et « know » (Gardiner, 1988). Il s'agirait donc de demander à chaque participant de qualifier la nature de la reconnaissance. Ainsi, après avoir dit s'il se souvenait avoir sentie l'odeur lors de la première phase, l'idée serait de lui demander par la suite, s'il est capable de revivre l'apprentissage et de l'associer à un souvenir particulier (« remember »), ou, au contraire, s'il sait juste que l'odeur a été présentée sans pouvoir revivre le contexte dans lequel elle a été apprise (« know »). Le processus « remember » fait appel à la conscience auto-noétique qui correspond à la mémoire épisodique et le processus « know » fait appel à la conscience noétique (« know ») qui correspond à la mémoire sémantique. Étant donné le fort pouvoir des odeurs à remémorer des souvenirs autobiographiques, la question de savoir si l'odeur fait appel à un souvenir autobiographique concret pourrait également être posée au participant, ce qui permettrait d'intégrer la composante émotionnelle. Ce paradigme permettrait de vérifier à quels types de processus correspondent chacune des odeurs familières et non familières pour chacun des sujets.

En résumé, cette étude préliminaire a permis de mettre en évidence des difficultés en mémoire de reconnaissance olfactive à la fois chez les patients dépressifs et chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, l'utilisation d'odeurs familières et non familières a montré des profils d'altération différents dans ces deux populations. Si nos résultats sont confirmés par une étude sur un plus grand nombre de patients, alors ce test pourrait constituer un test complémentaire pertinent pour l'aide au diagnostic précoce des patients.

### **Les performances au test d'identification « active » des odeurs peuvent-elles différencier les patients dépressifs des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ?**

Comme cela a été décrit, les données de la littérature vont dans le sens d'une altération de la capacité à identifier les odeurs chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (Djordjevic et al, 2008 ; Doty et al, 1987 ; Serby, 1991 ; Larsson, 1999; Kjelvik, 2007) alors

que cette altération n'est pas présente chez les patients dépressifs (Kopala et al, 1996 ; Solomon et al, 1998 ; Postolache et al, 1999 (dépression saisonnière) ; Swiecicki et al, 2009; Pentzek et al, 2007). Les études 1 et 2 présentées dans ce travail de thèse vont également dans ce sens, montrant que la capacité à identifier une odeur seule n'est pas altérée dans la dépression (seule la capacité à identifier une odeur dans un mélange binaire serait altérée). Rappelons que le test d'identification « active » des odeurs utilisé dans l'étude 4 est celui couramment utilisé dans la littérature qui consiste en l'identification d'une seule odeur (6 odeurs au total). Notre hypothèse était donc que les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer devraient significativement plus échouer au test d'identification « active » des odeurs par rapport aux patients dépressifs.

Les résultats de l'étude 4 confirment cette hypothèse. En effet, même si la différence de performance n'est pas statistiquement significative à 5%, une tendance est observée à 10%. Le fait que ce résultat ne soit pas significatif à 5% peut s'expliquer par le faible pouvoir statistique de notre étude (faible nombre de patients).

Par ailleurs, ces résultats corroborent ceux trouvés dans une étude complémentaire réalisée sur une autre modalité sensorielle, dans laquelle nous avons étudié les performances de ces deux populations de patients aux tests gustatifs (Annexe 4). En effet, une tâche d'identification de quatre saveurs (l'acide, l'amère, le salé et le sucré), a montré que les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer échouent par rapport aux témoins au test d'identification des saveurs, ce qui n'est pas le cas des patients dépressifs. Ainsi, le même profil d'altération des performances a été montré chez les patients dépressifs et les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer pour le test d'identification des odeurs et des saveurs : les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (stade précoce) échouent alors que les patients atteints d'une dépression ne montrent pas de difficulté. Ces tests pourraient donc constituer des marqueurs pertinents pour différencier ces deux maladies dans les stades précoces.

Toutefois, comme cela a été décrit dans l'introduction, ces tâches font appel à des capacités verbales et cognitives et nécessitent d'accéder à des informations stockées en mémoire à long-terme. Étant donné que ces performances sont souvent altérées dans la maladie d'Alzheimer, certains auteurs ont proposé que ces altérations puissent s'expliquer uniquement par des altérations cognitives. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons mis au point un test d'identification « passive » des odeurs, demandant une charge cognitive

beaucoup moins importante, et nous avons comparé les performances des patients à ce test à celle au test d'identification « active » des odeurs couramment utilisé dans la littérature.

### **Les performances au test d'identification des odeurs « passive» peuvent-elles différencier les patients dépressifs des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ?**

Afin de mettre au point ce test d'identification « passive » des odeurs, nous avons utilisé un système de suivi du regard. Une étude préliminaire a mis en évidence que la présentation d'une odeur associée à celle d'images, oriente l'attention visuelle préférentiellement vers l'image cible. Par ailleurs, des données issues de la littérature ont également montré une orientation préférentielle de l'attention visuelle vers un stimulus congruent à l'odeur présentée (Séo et al, 2010). À notre connaissance, la préservation de ce phénomène n'a pas été testée ni dans la dépression ni dans la maladie d'Alzheimer.

Nos résultats suggèrent que ce phénomène réflexe n'est pas préservé dans ces pathologies, ce qui pourrait se traduire par un déficit de « programmation de l'attention » à la fois dans la dépression et la maladie d'Alzheimer. Ces résultats montrent également que l'altération de ce phénomène ne serait pas spécifique de l'une ou l'autre de ces pathologies puisqu'elle est observée dans les deux cas. Cette incapacité à associer une odeur avec sa cible pourrait avoir des conséquences très concrètes dans la vie quotidienne des patients : seront-ils capables de détecter la source d'une odeur nocive ? Par ailleurs, si les patients dépressifs ne sont plus capables d'associer une odeur agréable à sa source, alors cela pourrait être une piste pour expliquer leurs difficultés à aller vers une odeur agréable, et donc constituer un début d'explication à l'anhédonie précédemment décrite. Les réseaux neuronaux qui sous-tendent l'intégration de l'olfaction et de la vision sont encore mal élucidés. Une étude a suggérée l'implication du cortex orbito frontal et de l'hippocampe dans l'intégration de stimuli sémantiquement congruents à l'odeur (Gottfried and Dolan, 2003) ; régions dont le fonctionnement est altéré à la fois dans la dépression (Campbell et al., 2004 ; Van Tol et al, 2010) et dans la maladie d'Alzheimer (Braak and Braak, 1991), ce qui pourrait expliquer ces résultats. Des études complémentaires en imagerie sont nécessaires pour éclaircir ces données. Par ailleurs, comme nous l'avons discuté dans la partie précédente, d'autres études devront également vérifier que cette perte d'intégration n'est pas tout simplement liée à l'âge.

En plus de l'altération de ce phénomène réflexe dans la dépression et la maladie d'Alzheimer, nos données montrent que tous les paramètres étudiés (temps d'exploration,

temps de fixation, nombre d'entrées et latence d'entrée de la cible) sont altérés de la même manière dans ces deux maladies. Ainsi, le test d'identification « passive » des odeurs ne constituerait pas un marqueur pertinent dans la différenciation de ces deux maladies.

### **Les tests d'identification « active » et « passive » des odeurs sont-ils dépendants ?**

Enfin, nos données montrent aussi que ces deux tests feraient appel à des processus indépendants. En effet, nos résultats ne montrent aucune corrélation linéaire entre les paramètres du test d'identification « passive » des odeurs qui reflètent les processus les plus automatiques (comme c'est le cas de la latence d'entrée dans la cible) et le score au test d'identification « active » des odeurs. Il s'agirait donc de deux tâches indépendantes.

Rappelons notre question de départ. Ce test d'identification « passive » des odeurs a été mis au point afin de tenter de répondre à la question suivante : l'altération des performances au test d'identification « active » des odeurs chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer peut-elle uniquement s'expliquer par les capacités cognitives engendrées par la tâche ? Afin de répondre à cette question, nous avons mis au point un test d'identification « passive » des odeurs dans lequel la charge cognitive allouée à la tâche était beaucoup moins forte. Nos données montrent une altération des performances des patients également pour un test présentant une charge cognitive beaucoup moins importante. Ces résultats suggèrent donc que les troubles cognitifs observés chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ne permettent pas, à eux seuls, d'expliquer les altérations observées aux performances au test d'identification.

**L'objectif de cette seconde partie de ma thèse était de mettre en évidence des marqueurs permettant de différencier les patients dépressifs et les patients en stade précoce de la maladie d'Alzheimer. De nombreux bio-marqueurs sont à l'étude dans la maladie d'Alzheimer (Craig-Schapiro et al., 2009). Toutefois, il est probable qu'un panel de bio-marqueurs soit nécessaire pour obtenir une bonne spécificité et sensibilité, et puisse donc permettre de faire un diagnostic fiable et précoce de la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, concernant la dépression, même si des pistes sont à l'étude comme l'augmentation du taux de cortisol (Chinthapalli et al, 2014), la diminution du**

**BDNF (Hashimoto et al, 2010), ou encore les marqueurs génétiques (Pajer et al, 2012); la littérature montrent qu'il n'existe pas encore de bio-marqueurs fiables. Il n'y a pas, à ce jour, de consensus quant à l'existence d'un bio-marqueur pouvant différencier ces deux maladies. Notre travail a visé à explorer la piste des marqueurs olfactifs. Nos données montrent qu'elle pourrait être pertinente. Toutefois, une étude de grande ampleur doit être réalisée afin de vérifier la sensibilité et la spécificité de ces marqueurs.**

**Plus précisément, nos résultats ont permis de mettre en évidence deux marqueurs olfactifs pouvant différencier ces maladies : la capacité à reconnaître les odeurs familières et non familières (mémoire de reconnaissance olfactive) et la capacité à identifier les odeurs. Pour ce dernier paramètre, c'est le test d'identification « active » des odeurs qui semble être le plus pertinent. Toutefois, le test d'identification « passive » des odeurs que nous avons mis au point a montré que les atteintes cognitives seules ne permettaient pas d'expliquer les difficultés rencontrées par les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer lors d'un test standard d'identification des odeurs. Par ailleurs, ce test a également pu permettre, pour la première fois, de mettre en évidence une autre altération dans ces deux maladies : l'altération de l'intégration des stimuli olfactifs et visuels. Ces données pourraient éclairer la compréhension de ces maladies et ouvrir de nouvelles perspectives de recherches.**



## Conclusion générale

---

Tout d'abord, notons que l'ensemble des études réalisées dans le cadre de ce travail de thèse comporte un certains nombres de limites. Premièrement, un nombre relativement faible de patients a été inclus dans chacune des études. Nos résultats doivent donc être vérifiés sur un grand nombre de sujets incluant toutes les tranches d'âges. Par ailleurs, l'utilisation de tests standardisés n'a pas toujours été possible notamment lorsque nous souhaitions contrôler la composition des composés odorants ou par exemple, pour la création d'un mélange binaire. De plus, bien qu'une attention particulière ait été portée aux profils des patients inclus dans nos études, il n'a pas été possible d'obtenir des populations de patients avec des profils parfaitement homogènes dans le sens où ils ne présentaient pas tous les mêmes antécédents et il ne s'agissait pas du premier épisode de dépression pour tous les patients. D'autre part, la perception olfactive peut varier en fonction de l'heure à laquelle on effectue le test. L'idéal aurait donc été de passer les tests à la même heure avec chacun des participants. Dans la pratique, cela n'a pas été possible, ce qui a pu introduire des biais dans nos données. Enfin, il est envisageable que certains médicaments aient altérés la perception des odeurs. Les seules données dont nous disposons dans la littérature sont issues d'études effectuées chez l'animal. À notre connaissance, aucune donnée de la littérature n'a montré que l'« escitalopram », qui est la molécule la plus fréquemment utilisée dans nos études, n'a d'effet sur la perception olfactive. Cependant, la plupart du temps, les patients ne prenaient pas qu'un seul traitement. Il est donc tout à fait possible que l'interaction de plusieurs médicaments ait pu altérer l'évaluation de la perception des odeurs. Toutefois, la diversité des combinaisons de traitements est difficilement contrôlable mais elle correspond aussi à une réalité clinique.

Ce travail de thèse apporte des éléments nouveaux sur des altérations très peu décrites que ce soit dans la dépression ou la maladie d'Alzheimer. En effet, lorsque l'on pense à l'une ou l'autre de ces maladies, on ne pense pas aux troubles olfactifs. Notre travail s'inscrit dans un courant de la littérature qui montre que ces altérations sont pourtant bien présentes et qu'elles apparaissent mêmes de manière très précoce. Les atteintes olfactives, bien que très largement négligées dans la pratique clinique, pourraient pourtant aider à la compréhension de ces troubles. De plus, ils pourraient aussi constituer des marqueurs pouvant témoigner de l'efficacité d'une thérapie (marqueurs moins subjectifs que les auto-questionnaires), d'un

risque de rechute, ou encore aider à différencier ces deux maladies fortement intriquées chez les sujets âgés. Ces altérations olfactives nous renseignent sur la compréhension de la manière dont les patients perçoivent le monde qui les entoure. Une meilleure compréhension de ces biais olfactifs pourrait, par exemple, éclairer celles des troubles de l'appétit observés dans la dépression et ouvrir de nouvelles perspectives de rééducation. Par ailleurs, la persistance de certains troubles olfactifs après traitement antidépresseur pourrait aider à mieux appréhender l'effet de ces traitements actuellement utilisés et de leurs mécanismes d'action et ouvrir de nouvelles perspectives de recherche dans ce domaine. Enfin, l'étude de l'effet de présentation d'odeurs sur les aspects neuronaux (neurogenèse bulbaire), physiologiques (sécrétion de cytokines), les émotions, les comportements (stress, anxiété, comportement maternel et sexuel) et les aspects cognitifs (mémoire) pourraient aussi ouvrir des perspectives thérapeutiques.

# Bibliographie

- Aalten, P., Verhey, F.R.J., Boziki, M., Bullock, R., Byrne, E.J., Camus, V., Caputo, M., Collins, D., De Deyn, P.P., Elina, K., et al. (2007). Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium: part I. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 24, 457–463.
- Albert, M.S., DeKosky, S.T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H.H., Fox, N.C., Gamst, A., Holtzman, D.M., Jagust, W.J., Petersen, R.C., et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 7, 270–279.
- Amenedo, E., and Díaz, F. (1998). Aging-related changes in processing of non-target and target stimuli during an auditory oddball task. *Biol. Psychol.* 48, 235–267.
- American Psychiatric Association, (2013). in: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder.
- American Psychiatric Association (1994). In Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th Ed), (Washington, DC).
- Amsterdam, J.D., Settle, R.G., Doty, R.L., Abelman, E., Winokur, A. (1987). Taste and smell perception in depression. *Biol. Psychiatry* 22, 1481–1485.
- Anderson, A.K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D.G., Glover, G., Gabrieli, J.D.E., and Sobel, N. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat. Neurosci.* 6, 196–202.
- Arce, E., Simmons, A.N., Lovero, K.L., Stein, M.B., Paulus, M.P. (2008). Escitalopram effects on insula and amygdala BOLD activation during emotional processing. *Psychopharmacology* (Berl.) 196, 661–672. doi:10.1007/s00213-007-1004-8.
- Ashcraft, M. (1989). Human Memory and Cognition.
- Assouly-Besse, F., Dollfus, S., and Petit, M. (1995). [French translation of the Chapman Social and Physical Anhedonia Questionnaire: validation of the French translation in controls and schizophrenic patients]. *L'Encéphale* 21, 273–284.
- Atanasova, Hernandez, Van Nieuwenhuijzen, Mondon, and Belzung (2011). Psychophysical, neurophysiological and neurobiological investigation of olfactory process in humans. Olfactory impairment in some neuropsychiatric disorders. In *The Biology of Odors: Sources, Olfaction and Response*, pp. 1–67.
- Atanasova, B., El-Hage, W., Chabanet, C., Gaillard, P., Belzung, C., and Camus, V. (2010). Olfactory anhedonia and negative olfactory alliesthesia in depressed patients. *Psychiatry Res.* 176, 190–196.
- Atkinson, R., and Shiffrin, R. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In *The Psychology of Learning and Motivation*, (New York), pp. 89–195.

- Averill, J.R. (1985). The social construction of emotion: With special reference to love. *In The Social Construction of the Person*, (New York: Springer-Verlag), pp. 89–109.
- Baddeley, A., and Hitch, G. (1974). Working memory. *In Recent Advances in Learning and Motivation*, (New York: Bower, GA), pp. 47–89.
- Barresi, M., Ciurleo, R., Giacoppo, S., Foti Cuzzola, V., Celi, D., Bramanti, P., and Marino, S. (2012). Evaluation of olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. *J. Neurol. Sci.* 323, 16–24.
- Bechara, A., Damasio, H., and Damasio, A.R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb. Cortex* N. Y. N 1991 10, 295–307.
- Beck, A.T. (1976). *Cognitive therapy and the emotional disorders* (Oxford, England: International Universities Press).
- Beck, A.T. (2008). The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *Am. J. Psychiatry* 165, 969–977.
- Bensafi, M., Rouby, C., Farget, V., Bertrand, B., Vigouroux, M., Holley, A., 2002. Psychophysiological correlates of affects in human olfaction. *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* 32, 326–332.
- Beyer, J.L., and Krishnan, K.R.R. (2002). Volumetric brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disord.* 4, 89–104.
- Bhagwagar, Z., Wylezinska, M., Jezard, P., Evans, J., Boorman, E., M Matthews, P., and J Cowen, P. (2008). Low GABA concentrations in occipital cortex and anterior cingulate cortex in medication-free, recovered depressed patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP* 11, 255–260.
- Bhalla, R.K., Butters, M.A., Mulsant, B.H., Begley, A.E., Zmuda, M.D., Schoderbek, B., Pollock, B.G., Reynolds, C.F., 3rd, and Becker, J.T. (2006). Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* 14, 419–427.
- Boesveldt, S., Lindau, S.T., McClintock, M.K., Hummel, T., and Lundstrom, J.N. (2011). Gustatory and olfactory dysfunction in older adults: a national probability study. *Rhinology* 49, 324–330.
- Bonfils, P., and Tran Ba Huy, P. (1999). Les troubles du goût et de l'odorat Société française d'ORL et de chirurgie de la face et du cou. 464.
- Borji, A., Sihite, D.N., and Itti, L. (2013). What stands out in a scene? A study of human explicit saliency judgment. *Vision Res.* 91, 62–77.
- Braak, H., and Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 82, 239–259.
- Bremner, A.J., Lewkowicz, D.J., and Spence, C. (2012). *Multisensory Development* (Oxford University Press).

- Brennan, P.A., Schellinck, H.M., de la Riva, C., Kendrick, K.M., and Keverne, E.B. (1998). Changes in neurotransmitter release in the main olfactory bulb following an olfactory conditioning procedure in mice. *Neuroscience* 87, 583–590.
- Brezun, J.M., and Daszuta, A. (1999). Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience* 89, 999–1002.
- Brommelhoff, J.A., Gatz, M., Johansson, B., McArdle, J.J., Fratiglioni, L., and Pedersen, N.L. (2009). Depression as a risk factor or prodromal feature for dementia? Findings in a population-based sample of Swedish twins. *Psychol. Aging* 24, 373–384.
- Burt, D.B., Zembar, M.J., and Niederehe, G. (1995). Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychol. Bull.* 117, 285–305.
- Bylsma, L.M., Morris, B.H., and Rottenberg, J. (2008). A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. *Clin. Psychol. Rev.* 28, 676–691.
- Calof, A.L., Bonnin, A., Crocker, C., Kawauchi, S., Murray, R.C., Shou, J., and Wu, H.-H. (2002). Progenitor cells of the olfactory receptor neuron lineage. *Microsc. Res. Tech.* 58, 176–188.
- Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C., and MacQueen, G.M. (2004). Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 161, 598–607.
- Camus, V. (2010). Chapitre 5. In *Les États Dépressifs*.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., et al. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301, 386–389.
- Castiello, U., Zucco, G.M., Parma, V., Ansuini, C., and Tirindelli, R. (2006). Cross-modal interactions between olfaction and vision when grasping. *Chem. Senses* 31, 665–671.
- Chapman, L.J., Chapman, J.P., and Raulin, M.L. (1976). Scales for physical and social anhedonia. *J. Abnorm. Psychol.* 85, 374–382.
- Chen, K., Zhou, B., Chen, S., He, S., and Zhou, W. (2013). Olfaction spontaneously highlights visual saliency map. *Proc. Biol. Sci.* 280, 20131729.
- Chinthapalli, K. (2014). Cortisol levels predict depression in teenage boys, study shows. *BMJ* 348, g1654.
- Christensen, H., Griffiths, K., Mackinnon, A., and Jacomb, P. (1997). A quantitative review of cognitive deficits in depression and Alzheimer-type dementia. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* 3, 631–651.
- Chu, S., and Downes, J.J. (2002). Proust nose best: odors are better cues of autobiographical memory. *Mem. Cognit.* 30, 511–518.

- Clepce, M., Gossler, A., Reich, K., Kornhuber, J., and Thuerauf, N. (2010). The relation between depression, anhedonia and olfactory hedonic estimates--a pilot study in major depression. *Neurosci. Lett.* 471, 139–143.
- Copeland, M.P., Daly, E., Hines, V., Mastromauro, C., Zaitchik, D., Gunther, J., and Albert, M. (2003). Psychiatric symptomatology and prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 17, 1–8.
- Corbetta, M., and Shulman, G.L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 201–215.
- Corcoran, C., Whitaker, A., Coleman, E., Fried, J., Feldman, J., Goudsmit, N., and Malaspina, D. (2005). Olfactory deficits, cognition and negative symptoms in early onset psychosis. *Schizophr. Res.* 80, 283–293.
- Corthell, J.T., Stathopoulos, A.M., Watson, C.C., Bertram, R., and Trombley, P.Q. (2013). Olfactory bulb monoamine concentrations vary with time of day. *Neuroscience* 247, 234–241.
- Da Costa, A., Broad, K., and Kendrick, K. (1997). Olfactory memory and maternal behavior-induced changes in c-fos and zif/268 mRNA expression in the sheep brain. *Brain Res Mol Brain Res* 63–76.
- Costermans, J., and Beguin, P. (1994). Le traitement de l'information olfactive. *Année Psychol.* 94, 99–121.
- Couillard-Despres, S., Wuertinger, C., Kandasamy, M., Caioni, M., Stadler, K., Aigner, R., Bogdahn, U., and Aigner, L. (2009). Ageing abolishes the effects of fluoxetine on neurogenesis. *Mol. Psychiatry* 14, 856–864.
- Craig-Schapiro, R., Fagan, A.M., and Holtzman, D.M. (2009). Biomarkers of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis.* 35, 128–140.
- Croy, I., Nordin, S., and Hummel, T. (2014). Olfactory Disorders and Quality of Life--An Updated Review. *Chem. Senses.*
- Croy, I., Symmank, A., Schellong, J., Hummel, C., Gerber, J., Joraschky, P., and Hummel, T. (2014). Olfaction as a marker for depression in humans. *J. Affect. Disord.*
- Croy, I., Olgun, S., Joraschky, P. (2011). Basic emotions elicited by odors and pictures. *Emot. Wash. DC* 11, 1331–1335. doi:10.1037/a0024437
- Croy, I., Olgun, S., Joraschky, P. (2011). Basic emotions elicited by odors and pictures. *Emot. Wash. DC* 11, 1331–1335. doi:10.1037/a0024437.
- Cummings, J.L. (1997). The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 48, S10–16.
- Deems, D.A., Doty, R.L., Settle, R.G., Moore-Gillon, V., Shaman, P., Mester, A.F., Kimmelman, C.P., Brightman, V.J., and Snow, J.B., Jr (1991). Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 117, 519–528.

- Devanand, D.P., Michaels-Marston, K.S., Liu, X., Pelton, G.H., Padilla, M., Marder, K., Bell, K., Stern, Y., and Mayeux, R. (2000). Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am. J. Psychiatry* 157, 1399–1405.
- Diederich, A., Colonius, H., and Schomburg, A. (2008). Assessing age-related multisensory enhancement with the time-window-of-integration model. *Neuropsychologia* 46, 2556–2562.
- Djordjevic, J., Jones-Gotman, M., De Sousa, K., and Chertkow, H. (2008). Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 29, 693–706.
- Doty (2003). The Odor Memory Test™.
- Doty, R.L. (1991). Olfactory capacities in aging and Alzheimer's disease. Psychophysical and anatomic considerations. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 640, 20–27.
- Doty, R.L., Shaman, P., and Dann, M. (1984a). Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol. Behav.* 32, 489–502.
- Doty, R.L., Shaman, P., Kimmelman, C.P., and Dann, M.S. (1984b). University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *The Laryngoscope* 94, 176–178.
- Doty, R.L., Reyes, P.F., and Gregor, T. (1987). Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. *Brain Res. Bull.* 18, 597–600.
- Drevets, W.C. (1998). Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu. Rev. Med.* 49, 341–361.
- Duburcq, A., Blin, P., Charpak, Y., Blachier, C., Allicar, M.P., Bouhassira, M., Hergueta, T., and Lecrubier, Y. (1999). [Use of a structured diagnostic interview to identify depressive episodes in an epidemiologic study: a posteriori internal validation]. *Rev. Épidémiologie Santé Publique* 47, 455–463.
- Duda, J.E. (2010). Olfactory system pathology as a model of Lewy neurodegenerative disease. *J. Neurol. Sci.* 289, 49–54. doi:10.1016/j.jns.2009.08.042.
- Duff, K., McCaffrey, R.J., and Solomon, G.S. (2002). The Pocket Smell Test: successfully discriminating probable Alzheimer's dementia from vascular dementia and major depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 14, 197–201.
- Van Eijndhoven, P., van Wingen, G., van Oijen, K., Rijpkema, M., Goraj, B., Jan Verkes, R., Oude Voshaar, R., Fernández, G., Buitelaar, J., and Tendolkar, I. (2009). Amygdala volume marks the acute state in the early course of depression. *Biol. Psychiatry* 65, 812–818.
- Eisenberger, N.I., Lieberman, M.D., and Williams, K.D. (2003). Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science* 302, 290–292.

- Ekman, P., Friesen, W.V., 1976. Pictures of facial affect. Consult. Psychol. Press.
- Engen, T., and Ross, B.M. (1973). Long-term memory of odors with and without verbal descriptions. *J. Exp. Psychol.* 100, 221–227.
- Faulcon, P., Portier, F., Biacabe, B., and Bonfils, P. (1999). [Anosmia secondary to acute rhinitis: clinical signs and course in a series of 118 patients]. *Ann. Oto-Laryngol. Chir. Cervico Faciale Bull. Société Oto-Laryngol. Hôp. Paris* 116, 351–357.
- Fogel, J., Eaton, W.W., and Ford, D.E. (2006). Minor depression as a predictor of the first onset of major depressive disorder over a 15-year follow-up. *Acta Psychiatr. Scand.* 113, 36–43.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., and McHugh, P.R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198.
- Fossati, P., Radtchenko, A., and Boyer, P. (2004). Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 14 Suppl 5, S503–510.
- Fuhrer, R., Dufouil, C., and Dartigues, J.F. (2003). Exploring sex differences in the relationship between depressive symptoms and dementia incidence: prospective results from the PAQUID Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 51, 1055–1063.
- Fulbright, R.K., Skudlarski, P., Lacadie, C.M., Warrenburg, S., Bowers, A.A., Gore, J.C., and Wexler, B.E. (1998). Functional MR imaging of regional brain responses to pleasant and unpleasant odors. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 19, 1721–1726.
- Fusetti, M., Fioretti, A.B., Silvagni, F., Simaskou, M., Sucapane, P., Necozone, S., and Eibenstein, A. (2010). Smell and preclinical Alzheimer disease: study of 29 patients with amnesic mild cognitive impairment. *J. Otolaryngol. - Head Neck Surg. J. Oto-Rhino-Laryngol. Chir. Cervico-Faciale* 39, 175–181.
- Gabryelewicz, T., Styczynska, M., Luczywek, E., Barczak, A., Pfeffer, A., Androsiuk, W., Chodakowska-Zebrowska, M., Wasiak, B., Peplonska, B., and Barcikowska, M. (2007). The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 22, 563–567.
- Gardiner, J.. (1988). Functional aspects of recollective experience. *In Memory & Cognition*, pp. 309–313.
- Gates, G.A., Cooper, J.C., Jr, Kannel, W.B., and Miller, N.J. (1990). Hearing in the elderly: the Framingham cohort, 1983-1985. Part I. Basic audiometric test results. *Ear Hear.* 11, 247–256.
- George, M.S., Wassermann, E.M., Williams, W.A., Callahan, A., Ketter, T.A., Basser, P., Hallett, M., and Post, R.M. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 6, 1853–1856.



- Gheusi, G., and Lledo, P.-M. (2014). Adult neurogenesis in the olfactory system shapes odor memory and perception. *Prog. Brain Res.* 208, 157–175.
- Gilbert, P.E., and Murphy, C. (2004). Differences between recognition memory and remote memory for olfactory and visual stimuli in nondemented elderly individuals genetically at risk for Alzheimer's disease. *Exp. Gerontol.* 39, 433–441.
- Gilbert, P.E., Pirogovsky, E., Ferdon, S., and Murphy, C. (2006). The effects of normal aging on source memory for odors. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 61, P58–60.
- Gottfried, J.A. (2006). Smell: central nervous processing. *Adv. Otorhinolaryngol.* 63, 44–69.
- Gottfried, J.A., and Dolan, R.J. (2003). The nose smells what the eye sees: crossmodal visual facilitation of human olfactory perception. *Neuron* 39, 375–386.
- Grabenhorst, F., Rolls, E.T., Margot, C., da Silva, M.A.A.P., and Velazco, M.I. (2007). How pleasant and unpleasant stimuli combine in different brain regions: odor mixtures. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 27, 13532–13540.
- Grabenhorst, F., Rolls, E.T., and Margot, C. (2011). A hedonically complex odor mixture produces an attentional capture effect in the brain. *NeuroImage* 55, 832–843.
- Gross-Isseroff, R., and Lancet, D. (1988). Concentration-dependent changes of perceived odor quality. *Chem. Senses* 13, 191–204.
- Gross-Isseroff, R., Luca-Haimovici, K., Sasson, Y., Kindler, S., Kotler, M., and Zohar, J. (1994). Olfactory sensitivity in major depressive disorder and obsessive compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 35, 798–802.
- Gupta, R., and Kar, B.R. (2012). Attention and memory biases as stable abnormalities among currently depressed and currently remitted individuals with Unipolar Depression. *Front. Affect. Disord. Psychosom. Res.* 3, 99.
- Hamann, S. (2001). Cognitive and neural mechanisms of emotional memory. *Trends Cogn. Sci.* 5, 394–400.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* 6, 278–296.
- Hamilton, J.P., Siemer, M., and Gotlib, I.H. (2008). Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol. Psychiatry* 13, 993–1000.
- Hardy, P., Jouvent, R., Lancrenon, S., Roumengous, V., and Féline, A. (1986). [The Pleasure-Displeasure Scale. Use in the evaluation of depressive illness]. *L'Encéphale* 12, 149–154.
- Hashimoto, K., 2010. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: An historical overview and future directions. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 64, 341–357. doi:10.1111/j.1440-1819.2010.02113.x.
- Hawkes, C. (2003). Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 18, 364–372.

- Hek, K., Demirkan, A., Lahti, J., Terracciano, A., Teumer, A., Cornelis, M.C., Amin, N., Bakshis, E., Baumert, J., Ding, J., et al. (2013). A Genome-Wide Association Study of Depressive Symptoms. *Biol. Psychiatry* 73, 667–678.
- Henion, K.E. (1971). Odor pleasantness and intensity: A single dimension? *J. Exp. Psychol.* 90, 275–279.
- Herz, R.S. (1998). Are odors the best cues to memory? A cross-modal comparison of associative memory stimuli. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 855, 670–674.
- Herz, R.S. (2004). A naturalistic analysis of autobiographical memories triggered by olfactory visual and auditory stimuli. *Chem. Senses* 29, 217–224.
- Hickie, I., Naismith, S., Ward, P.B., Turner, K., Scott, E., Mitchell, P., Wilhelm, K., and Parker, G. (2005). Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 186, 197–202.
- Hikosaka, O., Sesack, S.R., Lecourtier, L., and Shepard, P.D. (2008). Habenula: crossroad between the basal ganglia and the limbic system. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 28, 11825–11829.
- Holley, A., and Sicard, G. (1994). Les récepteurs olfactifs et le codage olfactif de l'odeur. pp. 1091–1098.
- Hummel, T., and Nordin, S. (2005). Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 125, 116–121.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S.R., Pauli, E., and Kobal, G. (1997). “Sniffin” sticks’: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem. Senses* 22, 39–52.
- Isen, A. (1984). Toward understanding the role of affect in cognition. *In Handbook of Social Cognition.*, pp. 179–236.
- Ito, A., Miyoshi, M., Ueki, S., Fukada, M., Komaki, R., and Watanabe, T. (2009). “Green odor” inhalation by rats down-regulates stress-induced increases in Fos expression in stress-related forebrain regions. *Neurosci. Res.* 65, 166–174.
- James, W. (1890). *The principles of psychology* (London: Macmillan).
- James, W. (2007). *What Is an Emotion?* (Wilder Publications).
- Janicak, P.G., Dunner, D.L., Aaronson, S.T., Carpenter, L.L., Boyadjis, T.A., Brock, D.G., Cook, I.A., Lanocha, K., Solvason, H.B., Bonneh-Barkay, D., et al. (2013). Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of quality of life outcome measures in clinical practice. *CNS Spectr.* 18, 322–332.
- Janzing, J., Teunisse, R., Bouwens, P., van 't Hof, M., and Zitman, F. (1999). Mood and motivation disturbance in elderly subjects with and without dementia: a replication study. *J. Nerv. Ment. Dis.* 187, 117–119.

- Jones-Gotman, M., and Zatorre, R.J. (1988). Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. *Neuropsychologia* 26, 387–400.
- Joussain, P., Rouby, C., and BENSAFI, M. (2014). A pleasant familiar odor influences perceived stress and peripheral nervous system activity during normal aging. *Cogn. Sci.* 5, 113.
- Kadohisa, M., and Wilson, D.A. (2006). Separate encoding of identity and similarity of complex familiar odors in piriform cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 15206–15211.
- Kareken, D.A., Mosnik, D.M., Doty, R.L., Dziedzic, M., and Hutchins, G.D. (2003). Functional anatomy of human odor sensation, discrimination, and identification in health and aging. *Neuropsychology* 17, 482–495.
- Katona, C. (2000). Managing depression and anxiety in the elderly patient. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 10 Suppl 4, S427–432.
- Kee, N., Teixeira, C.M., Wang, A.H., and Frankland, P.W. (2007). Preferential incorporation of adult-generated granule cells into spatial memory networks in the dentate gyrus. *Nat. Neurosci.* 10, 355–362.
- Keedwell, P.A., Andrew, C., Williams, S.C.R., Brammer, M.J., and Phillips, M.L. (2005). The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry* 58, 843–853.
- Keller, M.B., and Boland, R.J. (1998). Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biol. Psychiatry* 44, 348–360.
- Kendler, K.S., Thornton, L.M., and Gardner, C.O. (2000). Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the “kindling” hypothesis. *Am. J. Psychiatry* 157, 1243–1251.
- Kendler, K.S., Kuhn, J.W., Vittum, J., Prescott, C.A., and Riley, B. (2005). The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 529–535.
- Kesner, R.P., Gilbert, P.E., and Barua, L.A. (2002). The role of the hippocampus in memory for the temporal order of a sequence of odors. *Behav. Neurosci.* 116, 286–290.
- Kjelvik, G., Sando, S.B., Aasly, J., Engedal, K.A., and White, L.R. (2007). Use of the Brief Smell Identification Test for olfactory deficit in a Norwegian population with Alzheimer’s disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 22, 1020–1024.
- Knupfer, L., and Spiegel, R. (1986). Differences in olfactory test performance between normal aged, Alzheimer and vascular type dementia individuals. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 1, 3–14.

- Komogortsev, O.V., Gobert, D.V., Jayarathna, S., Koh, D.-H., and Gowda, S. (2010). Standardization of automated analyses of oculomotor fixation and saccadic behaviors. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 57.
- Kopala, L.C., and Good, K.P. (1996). Olfactory identification ability in patients with panic disorder. *J. Psychiatry Neurosci. JPN* 21, 340–342.
- Kopala, L.C., Good, K.P., and Honer, W.G. (1994). Olfactory hallucinations and olfactory identification ability in patients with schizophrenia and other psychiatric disorders. *Schizophr. Res.* 12, 205–211.
- Kopala, L.C., Good, K., Goldner, E.M., and Birmingham, C.L. (1995). Olfactory identification ability in anorexia nervosa. *J. Psychiatry Neurosci. JPN* 20, 283–286.
- Kopelman, M.D. (2002). Disorders of memory. *Brain* 125, 2152–2190.
- Koss, E., Weiffenbach, J.M., Haxby, J.V., and Friedland, R.P. (1988). Olfactory detection and identification performance are dissociated in early Alzheimer's disease. *Neurology* 38, 1228–1232.
- Köster, E.P. (2005). Does Olfactory Memory Depend on Remembering Odors? *Chem. Senses* 30, i236–i237.
- Köster, E.P., Møller, P., and Mojet, J. (2014). A “Misfit” Theory of Spontaneous Conscious Odor Perception (MITSCOP): reflections on the role and function of odor memory in everyday life. *Cogn. Sci.* 5, 64.
- Kovács, T. (2004). Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders. *Ageing Res. Rev.* 3, 215–232.
- Krishnan, V., and Nestler, E.J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature* 455, 894–902.
- Kronenberg, G., Tebartz van Elst, L., Regen, F., Deuschle, M., Heuser, I., and Colla, M. (2009). Reduced amygdala volume in newly admitted psychiatric in-patients with unipolar major depression. *J. Psychiatr. Res.* 43, 1112–1117.
- Krusemark, E.A., Novak, L.R., Gitelman, D.R., and Li, W. (2013). When the sense of smell meets emotion: anxiety-state-dependent olfactory processing and neural circuitry adaptation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 33, 15324–15332.
- Laing, D.G. (1983). Natural sniffing gives optimum odour perception for humans. *Perception* 12, 99–117.
- Larsson, M. (1997). Semantic factors in episodic recognition of common odors in early and late adulthood: a review. *Chem. Senses* 22, 623–633.
- Larsson, M., Semb, H., Winblad, B., Amberla, K., Wahlund, L.O., and Bäckman, L. (1999). Odor identification in normal aging and early Alzheimer's disease: effects of retrieval support. *Neuropsychology* 13, 47–53.
- Laska, M., Distel, H., and Hudson, R. (1997). Trigeminal perception of odorant quality in congenitally anosmic subjects. *Chem. Senses* 22, 447–456.

- Lawless, H. (1991). Effects of odors on mood and behavior: aromatherapy and related effects. *In The Human Sense of Smell*, (Berlin), pp. 361–386.
- Leigh, and Zee (2006). The neurology of eye movements.
- Lemogne, C., Piolino, P., Friszer, S., Claret, A., Girault, N., Jouvent, R., Allilaire, J.-F., and Fossati, P. (2006). Episodic autobiographical memory in depression: Specificity, auto-noetic consciousness, and self-perspective. *Conscious. Cogn.* 15, 258–268.
- De Leo, D., Padoani, W., Scocco, P., Lie, D., Bille-Brahe, U., Arensman, E., Hjelmeland, H., Crepet, P., Haring, C., Hawton, K., et al. (2001). Attempted and completed suicide in older subjects: results from the WHO/EURO Multicentre Study of Suicidal Behaviour. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 16, 300–310.
- Loas, G. (2002). *L'anhédonie: l'insensibilité au plaisir* (Wolters Kluwer France).
- Lombion-Pouthier, S., Vandell, P., Nezelof, S., Haffen, E., and Millot, J.-L. (2006). Odor perception in patients with mood disorders. *J. Affect. Disord.* 90, 187–191.
- Luzzi, S., Snowden, J.S., Neary, D., Coccia, M., Provinciali, L., and Lambon Ralph, M.A. (2007). Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia* 45, 1823–1831.
- Lyman, B.J., and McDaniel, M.A. (1990). Memory for odors and odor names: Modalities of elaboration and imagery. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 16, 656–664.
- Macmillan, N.A., and Creelman, C.D. (2004). *Detection Theory: A User's Guide* (Psychology Press).
- Macrides, F., Davis, B.J., Youngs, W.M., Nadi, N.S., and Margolis, F.L. (1981). Cholinergic and catecholaminergic afferents to the olfactory bulb in the hamster: a neuroanatomical, biochemical, and histochemical investigation. *J. Comp. Neurol.* 203, 495–514.
- Mal, R.K., Webber, C., and Nunez, D.A. (2013). Candidate odours for a short form odorant identification test. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 270, 2663–2666.
- Malberg, J.E., Eisch, A.J., Nestler, E.J., and Duman, R.S. (2000). Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 20, 9104–9110.
- Martzke, J.S., Kopala, L.C., and Good, K.P. (1997). Olfactory dysfunction in neuropsychiatric disorders: review and methodological considerations. *Biol. Psychiatry* 42, 721–732.
- Matsunaga, M., Bai, Y., Yamakawa, K., Toyama, A., Kashiwagi, M., Fukuda, K., Oshida, A., Sanada, K., Fukuyama, S., Shinoda, J., et al. (2013). Brain-Immune Interaction Accompanying Odor-Evoked Autobiographic Memory. *PLoS ONE* 8, e72523.
- McCaffrey, R.J., Duff, K., and Solomon, G.S. (2000). Olfactory dysfunction discriminates probable Alzheimer's dementia from major depression: a cross-validation and extension. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 12, 29–33.

- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., and Stadlan, E.M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease Report of the NINCDS-ADRDA Work Group\* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34, 939–939.
- McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack Jr., C.R., Kawas, C.H., Klunk, W.E., Koroshetz, W.J., Manly, J.J., Mayeux, R., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7, 263–269.
- McLean, J.H., and Shipley, M.T. (1987). Serotonergic afferents to the rat olfactory bulb: I. Origins and laminar specificity of serotonergic inputs in the adult rat. *J. Neurosci.* 7, 3016–3028.
- Mezzacappa, E.S., Arumugam, U., Chen, S.Y., Stein, T.R., Oz, M., and Buckle, J. (2010). Coconut fragrance and cardiovascular response to laboratory stress: results of pilot testing. *Holist. Nurs. Pract.* 24, 322–332.
- Mikhailova, E.S., Vladimirova, T.V., Iznak, A.F., Tsusulkovskaya, E.J., Sushko, N.V. (1996). Abnormal recognition of facial expression of emotions in depressed patients with major depression disorder and schizotypal personality disorder. *Biol. Psychiatry* 40, 697–705. doi:10.1016/0006-3223(96)00032-7.
- Mineur, Y.S., Belzung, C., and Crusio, W.E. (2007). Functional implications of decreases in neurogenesis following chronic mild stress in mice. *Neuroscience* 150, 251–259.
- Mitchell, A.J., and Subramaniam, H. (2005). Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am. J. Psychiatry* 162, 1588–1601.
- Moberg, P.J., Doty, R.L., Mahr, R.N., Meshulam, R.I., Arnold, S.E., Turetsky, B.I., and Gur, R.E. (1997). Olfactory identification in elderly schizophrenia and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 18, 163–167.
- Montgomery, S.A., and Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 134, 382–389.
- Morgan, C.D., Nordin, S., and Murphy, C. (1995). Odor identification as an early marker for Alzheimer's disease: impact of lexical functioning and detection sensitivity. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 17, 793–803.
- Mouchet-Mages, S., and Frank, N. (2010). chapitre 44 - psychopathologie cognitive de la dépression. In : *Les États Dépressifs*.
- Mueller, T.I., Leon, A.C., Keller, M.B., Solomon, D.A., Endicott, J., Coryell, W., Warshaw, M., Maser, J.D., 1999. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am. J. Psychiatry* 156, 1000–1006.
- Munafò, M.R., Brown, S.M., and Hariri, A.R. (2008). Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biol. Psychiatry* 63, 852–857.

- Mundiñano, I.-C., Caballero, M.-C., Ordóñez, C., Hernandez, M., DiCaudo, C., Marcilla, I., Erro, M.-E., Tuñón, M.-T., and Luquin, M.-R. (2011). Increased dopaminergic cells and protein aggregates in the olfactory bulb of patients with neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 122, 61–74.
- Murphy, C. (1983). Age-related effects on the threshold, psychophysical function, and pleasantness of menthol. *J. Gerontol.* 38, 217–222.
- Murphy, C., Gilmore, M.M., Seery, C.S., Salmon, D.P., and Lasker, B.R. (1990). Olfactory thresholds are associated with degree of dementia in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 11, 465–469.
- Murphy, C., Schubert, C.R., Cruickshanks, K.J., Klein, B.E.K., Klein, R., and Nondahl, D.M. (2002). Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 288, 2307–2312.
- Murphy, C., Solomon, E.S., Haase, L., Wang, M., and Morgan, C.D. (2009). Olfaction in aging and Alzheimer's disease: event-related potentials to a cross-modal odor-recognition memory task discriminate ApoE epsilon4+ and ApoE epsilon 4- individuals. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1170, 647–657.
- Murphy, F.C., Sahakian, B.J., Rubinsztein, J.S., Michael, A., Rogers, R.D., Robbins, T.W., and Paykel, E.S. (1999). Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol. Med.* 29, 1307–1321.
- Naudin, M., El-Hage, W., Gomes, M., Gaillard, P., Belzung, C., and Atanasova, B. (2012). State and trait olfactory markers of major depression. *PloS One* 7, e46938.
- Naudin, M., Mondon, K., and Atanasova, B. (2013). Alzheimer's disease and olfaction. *Geriatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* 11, 287–293.
- Naudin, M., Carl, T., Surguladze, S., Guillen, C., Gaillard, P., Belzung, C., El-Hage, W., and Atanasova, B. (2014). Perceptive biases in major depressive episode. *PloS One* 9, e86832.
- Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., Puschmann, S., Petrowski, K., Joraschky, P., and Hummel, T. (2010). Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience* 169, 415–421.
- Neumeister, A., Wood, S., Bonne, O., Nugent, A.C., Luckenbaugh, D.A., Young, T., Bain, E.E., Charney, D.S., and Drevets, W.C. (2005). Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biol. Psychiatry* 57, 935–937.
- Niccoli-Waller, C.A., Harvey, J., Nordin, S., and Murphy, C. (1999). Remote Odor Memory in Alzheimer's Disease: Deficits as Measured by Familiarity. *J. Adult Dev.* 6, 131–136.
- Nordin, S., and Murphy, C. (1998). Odor memory in normal aging and Alzheimer's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 855, 686–693.

- Nordin, S., Brämerson, A., Lidén, E., and Bende, M. (1998). The Scandinavian Odor-Identification Test: development, reliability, validity and normative data. *Acta Otolaryngol.* (Stockh.) *118*, 226–234.
- Oberg, C., Larsson, M., and Bäckman, L. (2002). Differential sex effects in olfactory functioning: the role of verbal processing. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* *8*, 691–698.
- Oka, T., Hayashida, S., Kaneda, Y., Takenaga, M., Tamagawa, Y., Tsuji, S., and Hatanaka, A. (2008). Green odor attenuates a cold pressor test-induced cardiovascular response in healthy adults. *Biopsychosoc. Med.* *2*, 2.
- Olin, J.T., Katz, I.R., Meyers, B.S., Schneider, L.S., and Lebowitz, B.D. (2002). Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease: rationale and background. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* *10*, 129–141.
- Oral, E., Aydin, M.D., Aydin, N., Ozcan, H., Hacimuftuoglu, A., Sipal, S., and Demirci, E. (2013). How olfaction disorders can cause depression? The role of habenular degeneration. *Neuroscience* *240*, 63–69.
- Ostergaard, S.D., Jensen, S.O.W., and Bech, P. (2011). The heterogeneity of the depressive syndrome: when numbers get serious. *Acta Psychiatr. Scand.* *124*, 495–496.
- Ownby, R.L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V., and Loewenstein, D. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* *63*, 530–538.
- Paizanis, E., Keläi, S., Renoir, T., Hamon, M., and Lanfumey, L. (2007a). Life-long hippocampal neurogenesis: environmental, pharmacological and neurochemical modulations. *Neurochem. Res.* *32*, 1762–1771.
- Paizanis, E., Hamon, M., and Lanfumey, L. (2007b). Hippocampal neurogenesis, depressive disorders, and antidepressant therapy. *Neural Plast.* *2007*, 73754.
- Pajer, K., Andrus, B.M., Gardner, W., Lourie, A., Strange, B., Campo, J., Bridge, J., Blizinsky, K., Dennis, K., Vedell, P., Churchill, G.A., Redei, E.E., 2012. Discovery of blood transcriptomic markers for depression in animal models and pilot validation in subjects with early-onset major depression. *Transl. Psychiatry* *2*, e101. doi:10.1038/tp.2012.26
- Paulus, M.P., and Stein, M.B. (2006). An insular view of anxiety. *Biol. Psychiatry* *60*, 383–387.
- Pause, B.M., Miranda, A., Göder, R., Aldenhoff, J.B., and Ferstl, R. (2001). Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J. Psychiatr. Res.* *35*, 271–277.
- Peabody, C.A., and Tinklenberg, J.R. (1985). Olfactory deficits and primary degenerative dementia. *Am. J. Psychiatry* *142*, 524–525.
- Pentzek, M., Grass-Kapanke, B., and Ihl, R. (2007). Odor identification in Alzheimer's disease and depression. *Aging Clin. Exp. Res.* *19*, 255–258.



- Perera, T.D., Park, S., and Nemirovskaya, Y. (2008). Cognitive role of neurogenesis in depression and antidepressant treatment. *Neurosci. Rev. J. Bringing Neurobiol. Neurol. Psychiatry* 14, 326–338.
- Persad, S.M., and Polivy, J. (1993). Differences between depressed and nondepressed individuals in the recognition of and response to facial emotional cues. *J. Abnorm. Psychol.* 102, 358–368.
- Petrik, D., Lagace, D.C., and Eisch, A.J. (2012). The neurogenesis hypothesis of affective and anxiety disorders: are we mistaking the scaffolding for the building? *Neuropharmacology* 62, 21–34.
- Philippot, P., and Feldman, R.S. (2004). The regulation of emotion.
- Philippot, P., and Schaefer, A. (2001). Emotion and memory. In *Emotion and Memory*, (Bonanno New York: Guilford), pp. 82–122.
- Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., and Lane, R. (2003a). Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol. Psychiatry* 54, 504–514.
- Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., and Lane, R. (2003b). Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol. Psychiatry* 54, 515–528.
- Pinto, Y., van der Leij, A.R., Sligte, I.G., Lamme, V.A.F., and Scholte, H.S. (2013). Bottom-up and top-down attention are independent. *J. Vis.* 13, 16.
- Piolino, P., Desgranges, B., Belliard, S., Matuszewski, V., Lalevée, C., De la Sayette, V., and Eustache, F. (2003). Autobiographical memory and autonoetic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain J. Neurol.* 126, 2203–2219.
- Plailly, J. (2005). *La mémoire olfactive humaine: Neuroanatomie fonctionnelle de la discrimination et du jugement de la familiarité*. Thèse pour obtenir le grade de docteur en sciences cognitives. Université Lyon 2.
- Plutchik, R. (1980). Emotion, a psychoevolutionary synthesis.
- Pollatos, O., Albrecht, J., Kopietz, R., Linn, J., Schoepf, V., Kleemann, A.M., Schreder, T., Schandry, R., and Wiesmann, M. (2007). Reduced olfactory sensitivity in subjects with depressive symptoms. *J. Affect. Disord.* 102, 101–108.
- Postolache, T.T., Doty, R.L., Wehr, T.A., Jimma, L.A., Han, L., Turner, E.H., Matthews, J.R., Neumeister, A., No, C., Kroger, H., et al. (1999). Monorhinal odor identification and depression scores in patients with seasonal affective disorder. *J. Affect. Disord.* 56, 27–35.
- Postolache, T.T., Wehr, T.A., Doty, R.L., Sher, L., Turner, E.H., Bartko, J.J., and Rosenthal, N.E. (2002). Patients with seasonal affective disorder have lower odor detection thresholds than control subjects. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 1119–1122.

- Potter, H., and Butters, N. (1980). An assessment of olfactory deficits in patients with damage to prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 18, 621–628.
- Pouliot, S., and Jones-Gotman, M. (2008). Medial temporal-lobe damage and memory for emotionally arousing odors. *Neuropsychologia* 46, 1124–1134.
- Preiss, M., Kucerova, H., Lukavsky, J., Stepankova, H., Sos, P., and Kawaciukova, R. (2009). Cognitive deficits in the euthymic phase of unipolar depression. *Psychiatry Res.* 169, 235–239.
- Price, J.L., Davis, P.B., Morris, J.C., and White, D.L. (1991). The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 12, 295–312.
- Rabin, M.D. (1988). Experience facilitates olfactory quality discrimination. *Percept. Psychophys.* 44, 532–540.
- Rabin, M.D., and Cain, W.S. (1984). Odor recognition: familiarity, identifiability, and encoding consistency. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 10, 316–325.
- Rapp, M.A., Schnaider-Beerli, M., Grossman, H.T., Sano, M., Perl, D.P., Purohit, D.P., Gorman, J.M., and Haroutunian, V. (2006). Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 161–167.
- Rayner, K. (1998). Eye movements in reading and information processing: 20 years of research. *Psychol. Bull.* 124, 372–422.
- Rayner, K., Miller, B., and Rotello, C.M. (2008). Eye Movements When Looking at Print Advertisements: The Goal of the Viewer Matters. *Appl. Cogn. Psychol.* 22, 697–707.
- Razani, J., Chan, A., Nordin, S., and Murphy, C. (2010). Semantic networks for odors and colors in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 24, 291–299.
- Reif, A., Fritzen, S., Finger, M., Strobel, A., Lauer, M., Schmitt, A., and Lesch, K.-P. (2006). Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. *Mol. Psychiatry* 11, 514–522.
- Rétiveau, A. n., Iv, E.C., and Milliken, G. a. (2004). Common and Specific Effects of Fine Fragrances on the Mood of Women. *J. Sens. Stud.* 19, 373–394.
- Reynolds, C.F., 3rd, Dew, M.A., Pollock, B.G., Mulsant, B.H., Frank, E., Miller, M.D., Houck, P.R., Mazumdar, S., Butters, M.A., Stack, J.A., et al. (2006). Maintenance treatment of major depression in old age. *N. Engl. J. Med.* 354, 1130–1138.
- Rezek, D.L. (1987). Olfactory deficits as a neurologic sign in dementia of the Alzheimer type. *Arch. Neurol.* 44, 1030–1032.
- Ribot, T. (1896). *La psychologie des sentiments* (Félix Alcan).
- Risch, N., Herrell, R., Lehner, T., Liang, K.-Y., Eaves, L., Hoh, J., Griem, A., Kovacs, M., Ott, J., and Merikangas, K.R. (2009). Interaction between the serotonin transporter gene

- (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 301, 2462–2471.
- Robert, P., and Benoit, M. (2010). Chapitre 30 : Dépression & Démences. In *Les États Dépressifs*.
- Roessner, V., Bleich, S., Banaschewski, T., and Rothenberger, A. (2005). Olfactory deficits in anorexia nervosa. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 255, 6–9.
- Rogers, M.A., Kasai, K., Koji, M., Fukuda, R., Iwanami, A., Nakagome, K., Fukuda, M., and Kato, N. (2004). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neurosci. Res.* 50, 1–11.
- Roiser, J.P., Levy, J., Fromm, S.J., Nugent, A.C., Talagala, S.L., Hasler, G., Henn, F.A., Sahakian, B.J., and Drevets, W.C. (2009). The effects of tryptophan depletion on neural responses to emotional words in remitted depression. *Biol. Psychiatry* 66, 441–450.
- Rolls, E.T. (2005). Taste, olfactory, and food texture processing in the brain, and the control of food intake. *Physiol. Behav.* 85, 45–56.
- Rolls, E.T., Kringelbach, M.L., and de Araujo, I.E.T. (2003). Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur. J. Neurosci.* 18, 695–703.
- Rosli, Y., Breckenridge, L.J., and Smith, R.A. (1999). An ultrastructural study of age-related changes in mouse olfactory epithelium. *J. Electron Microsc.* (Tokyo) 48, 77–84.
- Rottenberg, J. (2005). Mood and Emotion in Major Depression. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 14, 167–170.
- Rottenberg, J. (2007). Major Depressive Disorder: Emerging Evidence for Emotion Context Insensitivity. In *Emotion and Psychopathology: Bridging Affective and Clinical Science*, J. Rottenberg, and S.L. Johnson, eds. (Washington, DC, US: American Psychological Association), pp. 151–165.
- Royet, J.P., Croisile, B., Williamson-Vasta, R., Hibert, O., Serclerat, D., and Guerin, J. (2001). Rating of different olfactory judgements in Alzheimer's disease. *Chem. Senses* 26, 409–417.
- Royet, J.-P., Plailly, J., Delon-Martin, C., Kareken, D.A., and Segebarth, C. (2003). fMRI of emotional responses to odors: influence of hedonic valence and judgment, handedness, and gender. *NeuroImage* 20, 713–728.
- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., Belzung, C., Hen, R. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301, 805–809. doi:10.1126/science.1083328.
- Savic, I. (2001). Processing of odorous signals in humans. *Brain Res. Bull.* 54, 307–312.
- Savic, I., Gulyas, B., Larsson, M., and Roland, P. (2000). Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron* 26, 735–745.

- Schaal, B., and Durand, K. (2012). The role of olfaction in human multisensory development. *In Multisensory Development*.
- Schablitzky, S., and Pause, B.M. (2014). Sadness might isolate you in a non-smelling world: olfactory perception and depression. *Front. Psychol.* 5, 45.
- Schachter et Singer (1962). Cognitive, social and physiological determinants of emotional states. *Psychol. Rev.* 379–399.
- Schiffman, S.S. (1997). Taste and smell losses in normal aging and disease. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 278, 1357–1362.
- Schwob, J.E. (2002). Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat. Rec.* 269, 33–49.
- Scinska, A., Wrobel, E., Korkosz, A., Zatorski, P., Sienkiewicz-Jarosz, H., Lojkowska, W., Swiecicki, L., and Kukwa, W. (2008). Depressive symptoms and olfactory function in older adults. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 62, 450–456.
- Segura, B., Baggio, H.C., Solana, E., Palacios, E., Vendrell, P., Bargallo, N., and Junqué, C. (2013). Neuroanatomical correlates of olfactory loss in normal aged subjects. *Behav. Brain Res.*
- Seligman, M.E., Rosellini, R.A., and Kozak, M.J. (1975). Learned helplessness in the rat: time course, immunization, and reversibility. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 88, 542–547.
- Seligman, S.C., Kamath, V., Giovannetti, T., Arnold, S.E., and Moberg, P.J. (2013). Olfaction and apathy in Alzheimer’s disease, mild cognitive impairment, and healthy older adults. *Aging Ment. Health.*
- Seo, H.-S., Jeon, K.J., Hummel, T., and Min, B.-C. (2009). Influences of olfactory impairment on depression, cognitive performance, and quality of life in Korean elderly. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 266, 1739–1745.
- Seo, H.-S., Roidl, E., Müller, F., and Negoias, S. (2010). Odors enhance visual attention to congruent objects. *Appetite* 54, 544–549.
- Serby, M., Corwin, J., Conrad, P., and Rotrosen, J. (1985). Olfactory dysfunction in Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease. *Am. J. Psychiatry* 142, 781–782.
- Serby, M., Larson, P., and Kalkstein, D. (1990). Olfactory sense in psychoses. *Biol. Psychiatry* 28, 830.
- Serby, M., Larson, P., and Kalkstein, D. (1991). The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer’s disease. *Am. J. Psychiatry* 148, 357–360.
- Serratrice, J., Azulay, J., and Serratrice, j (2006). Olfaction et gustation.
- Seubert, J., Kellermann, T., Loughead, J., Boers, F., Brensinger, C., Schneider, F., and Habel, U. (2010). Processing of disgusted faces is facilitated by odor primes: a functional MRI study. *NeuroImage* 53, 746–756.

- Shepard, R.N. (1967). Recognition memory for words, sentences, and pictures. *J. Verbal Learn. Verbal Behav.* 6, 156–163.
- Sherdell, L., Waugh, C.E., and Gotlib, I.H. (2012). Anticipatory pleasure predicts motivation for reward in major depression. *J. Abnorm. Psychol.* 121, 51–60.
- Shumake, J., Edwards, E., and Gonzalez-Lima, F. (2003). Opposite metabolic changes in the habenula and ventral tegmental area of a genetic model of helpless behavior. *Brain Res.* 963, 274–281.
- Sierksma, A.S.R., van den Hove, D.L.A., Steinbusch, H.W.M., and Prickaerts, J. (2010). Major depression, cognitive dysfunction and Alzheimer’s disease: is there a link? *Eur. J. Pharmacol.* 626, 72–82.
- Skinner, B.F. (1938). *The behavior of organisms*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Sliz, D., and Hayley, S. (2012). Major Depressive Disorder and Alterations in Insular Cortical Activity: A Review of Current Functional Magnetic Imaging Research. *Front. Hum. Neurosci.* 6.
- Sohrabi, H.R., Bates, K.A., Weinborn, M.G., Johnston, A.N.B., Bahramian, A., Taddei, K., Laws, S.M., Rodrigues, M., Morici, M., Howard, M., et al. (2012). Olfactory discrimination predicts cognitive decline among community-dwelling older adults. *Transl. Psychiatry* 2, e118.
- Solomon, G.S., Petrie, W.M., Hart, J.R., and Brackin, H.B., Jr (1998). Olfactory dysfunction discriminates Alzheimer’s dementia from major depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 10, 64–67.
- Solso, R. (1988). *Cognitive Psychology*.
- Song, C., and Leonard, B.E. (2005). The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 29, 627–647.
- Souchay, C., and Moulin, C.J.A. (2009). Memory and consciousness in Alzheimer’s disease. *Curr. Alzheimer Res.* 6, 186–195.
- Soudry, Y., Lemogne, C., Malinvaud, D., Consoli, S.-M., and Bonfils, P. (2011). Olfactory system and emotion: common substrates. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 128, 18–23.
- Sparks, D.L. (2002). The brainstem control of saccadic eye movements. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 952–964.
- Spear, P.D. (1993). Neural bases of visual deficits during aging. *Vision Res.* 33, 2589–2609.
- Stumpf, C. (1899). Stumpf’s cognitive-evaluative theory of emotion. *Am Psychol* 34–45.
- Sullivan, P.F., Neale, M.C., and Kendler, K.S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 157, 1552–1562.
- Surget, A., Wang, Y., Leman, S., Ibarguen-Vargas, Y., Edgar, N., Griebel, G., Belzung, C., and Sibille, E. (2009). Corticolimbic transcriptome changes are state-dependent and

- region-specific in a rodent model of depression and of antidepressant reversal. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 34, 1363–1380.
- Surguladze, S.A., El-Hage, W., Dalgleish, T., Radua, J., Gohier, B., Phillips, M.L. (2010). Depression is associated with increased sensitivity to signals of disgust: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Psychiatr. Res.* 44, 894–902. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.02.010.
- Surguladze, S.A., Young, A.W., Senior, C., Brébion, G., Travis, M.J., and Phillips, M.L. (2004). Recognition accuracy and response bias to happy and sad facial expressions in patients with major depression. *Neuropsychology* 18, 212–218.
- Suslow, T., Junghanns, K., and Arolt, V. (2001). Detection of facial expressions of emotions in depression. *Percept. Mot. Skills* 92, 857–868.
- Suzuki, Y., Takeda, M., and Farbman, A.I. (1996). Supporting cells as phagocytes in the olfactory epithelium after bullectomy. *J. Comp. Neurol.* 376, 509–517.
- Swiecicki, L., Zatorski, P., Bzinkowska, D., Sienkiewicz-Jarosz, H., Szyndler, J., and Scinska, A. (2009). Gustatory and olfactory function in patients with unipolar and bipolar depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 827–834.
- Talamo, B.R., Rudel, R., Kosik, K.S., Lee, V.M., Neff, S., Adelman, L., and Kauer, J.S. (1989). Pathological changes in olfactory neurons in patients with Alzheimer's disease. *Nature* 337, 736–739.
- Thomann, P.A., Dos Santos, V., Toro, P., Schönknecht, P., Essig, M., and Schröder, J. (2009). Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease--a MRI study. *Neurobiol. Aging* 30, 838–841.
- Thomas, H.J., Fries, W., and Distel, H. (2002). [Evaluation of olfactory stimuli by depressed patients]. *Nervenarzt* 73, 71–77.
- Thomas-Danguin, T., Sinding, C., Romagny, S., El Mountassir, F., Atanasova, B., Le Berre, E., Le Bon, A.-M., and Coureaud, G. (2014). The perception of odor objects in everyday life: a review on the processing of odor mixtures. *Front. Psychol.* 5, 504.
- Toates, F. (2002). Application of a multilevel model of behavioural control to understanding emotion. *Behav Proc* 99–114.
- Van Tol, M.-J., van der Wee, N.J.A., van den Heuvel, O.A., Nielen, M.M.A., Demenescu, L.R., Aleman, A., Renken, R., van Buchem, M.A., Zitman, F.G., and Veltman, D.J. (2010). Regional brain volume in depression and anxiety disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 1002–1011.
- De la Torre, J.C. (2004). Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol.* 3, 184–190.
- De la Torre, J.C. (2010). The vascular hypothesis of Alzheimer's disease: bench to bedside and beyond. *Neurodegener. Dis.* 7, 116–121.

- Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Warden, D., Ritz, L., Norquist, G., Howland, R.H., Lebowitz, B., McGrath, P.J., et al. (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am. J. Psychiatry* 163, 28–40.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In *Organization of Memory.*, (New York), pp. 381–403.
- Varendi, H., and Porter, R.H. (2001). Breast odour as the only maternal stimulus elicits crawling towards the odour source. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 90, 372–375.
- Velayudhan, L., Pritchard, M., Powell, J.F., Proitsi, P., and Lovestone, S. (2013). Smell identification function as a severity and progression marker in Alzheimer's disease. *Int. Psychogeriatr. IPA* 25, 1157–1166.
- Venstrom, D., and Amoore, J.E. (1968). Olfactory Threshold, in Relation to Age, Sex or Smoking. *J. Food Sci.* 33, 264–265.
- Walker, J.C., Hall, S.B., Walker, D.B., Kendal-Reed, M.S., Hood, A.F., and Niu, X.-F. (2003). Human odor detectability: new methodology used to determine threshold and variation. *Chem. Senses* 28, 817–826.
- Wang, J., Eslinger, P.J., Smith, M.B., and Yang, Q.X. (2005). Functional magnetic resonance imaging study of human olfaction and normal aging. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 60, 510–514.
- 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., et al. (2010). Olfactory deficit detected by fMRI in early Alzheimer's disease. *Brain Res.* 1357, 184–194.
- Warner, M.D., Peabody, C.A., Flattery, J.J., and Tinklenberg, J.R. (1986). Olfactory deficits and Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry* 21, 116–118.
- Watson, D. (2000). *Mood and Temperament* (Guilford Press).
- Watson, J.B. (1919). *Psychology from the Standpoint of a Behaviorist*.
- Wedel, M., Pieters, R., and Liechty, J. (2008). Attention switching during scene perception: how goals influence the time course of eye movements across advertisements. *J. Exp. Psychol. Appl.* 14, 129–138.
- WHO. (2010). *ICD10 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*.
- Williams, J.M., and Scott, J. (1988). Autobiographical memory in depression. *Psychol. Med.* 18, 689–695.
- Willner, P., Scheel-Krüger, J., and Belzung, C. (2012). The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci. Biobehav. Rev.*
- Wilson, D.A., Fletcher, M.L., and Sullivan, R.M. (2004). Acetylcholine and olfactory perceptual learning. *Learn. Mem. Cold Spring Harb.* N 11, 28–34.

- Winston, J.S., Gottfried, J.A., Kilner, J.M., and Dolan, R.J. (2005). Integrated neural representations of odor intensity and affective valence in human amygdala. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 25, 8903–8907.
- Yarbus, A. (1967). *Eye movements and vision* (New York).
- Yeshurun, Y., and Sobel, N. (2010). An odor is not worth a thousand words: from multidimensional odors to unidimensional odor objects. *Annu. Rev. Psychol.* 61, 219–241, C1–5.
- Yuan, T.-F., Slotnick, B.M., n.d. Roles of olfactory system dysfunction in depression. (2014) *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. doi:10.1016/j.pnpbp.2014.05.013.
- Zald, D.H., and Pardo, J.V. (1997). Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94.
- Zucco, G.M., Hummel, T., Tomaiuolo, F., Stevenson, R.J. (2014). The influence of short-term memory on standard discrimination and cued identification olfactory tasks. *J. Neurosci. Methods* 222, 138–141. doi:10.1016/j.jneumeth.2013.11.006.
- Zucco, G.M., and Bollini, F. (2011). Odour recognition memory and odour identification in patients with mild and severe major depressive disorders. *Psychiatry Res.* 190, 217–220.
- Zunszain, P.A., Anacker, C., Cattaneo, A., Carvalho, L.A., and Pariante, C.M. (2011). Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 722–729.



# Glossaire

## **Alliesthésie olfactive**

Biais dans la perception des odeurs désagréables qui sont perçues comme plus désagréables et/ou plus intenses.

## **Anhédonie**

Perte du plaisir pour des activités qui étaient auparavant vécues comme agréables.

## **Anhédonie olfactive**

Biais dans la perception des odeurs agréables qui sont perçues comme moins agréables et/ou moins intenses.

## **Anosmie**

Perte de la sensibilité aux stimuli olfactifs. L'anosmie peut être totale, partielle ; permanente ou temporaire (AFNOR, 1992).

## **Apathie**

Indifférence, manque d'intérêt pour l'environnement et l'entourage.

## **Apprentissage explicite**

Au cours de la phase d'apprentissage, le participant est informé de la nature de la tâche qu'on va lui proposer.

## **Apprentissage implicite**

Au cours de la phase d'apprentissage, le participant n'est pas informé de la nature de la tâche qu'on va lui proposer.

## **Biais**

Problème méthodologique ou perceptible pouvant entraîner un résultat erroné.

**Bio-marqueur**

Caractéristique biologique mesurable liée à un processus.

**Conscience auto noétique**

Niveau de conscience correspondant à la capacité à revivre des événements remémorés, à voyager mentalement dans le temps.

**Conscience noétique**

Niveau de conscience qui correspond à la mémoire sémantique. La conscience noétique est basée sur un sentiment de familiarité et correspond à la conscience de connaissances.

**Dégénérescences neurofibrillaires**

Dégénérescences liées à la non dégradation des protéines Tau dans le milieu intra cellulaire.

**Démence**

Présence de troubles mnésiques associés à deux autres troubles cognitifs incluant les capacités de raisonnement, de jugement, visuo-spatiales, de langage, ou les changements de personnalité.

**Dépistage**

Recherche d'une maladie dans une population.

**Diagnostic**

Caractérisation d'une maladie chez un individu.

**Dyslipidémie**

Concentration anormale de lipides dans l'organisme.

**Dysphorie**

Perturbation de l'humeur qui se caractérise par un sentiment d'inconfort émotionnel.

### **Échelle d'anhédonie sociale et physique**

Auto-évaluation visant à évaluer l'anhédonie. Cette échelle permet de décrire le fonctionnement permanent de la personne (trait).

### **Échelle d'anxiété état/trait**

Auto-évaluation mesurant à la fois l'anxiété du participant au moment de son évaluation (anxiété état) ainsi que le tempérament anxieux habituel du sujet (anxiété trait).

### **Échelle de plaisir/déplaisir**

Échelle d'auto-évaluation visant à évaluer l'anhédonie. Elle permet d'évaluer l'état dans lequel se sentait le sujet au moment de l'épisode de dépression (état).

### **Encodage**

Processus par lequel l'information est mise en mémoire.

### **Étiologie**

Études des causes d'une maladie.

### **Facteur de risque**

Tout attribut, caractéristique ou exposition d'un individu qui augmente sa probabilité de développer une maladie.

### **Fixation (eye-tracking)**

Positionnement des yeux sur le même point. Sa fonction est de maintenir l'image fixe sur la fovéa.

### **Fovéa**

Zone de la rétine.

### **Guérison de la dépression**

Rémission complète pendant une période de plus de 6 mois sans rechute.

**Humeur**

État diffus, lent et faiblement lié à des stimuli spécifiques de l'environnement.

**Marqueur olfactif d'état**

Disparition des altérations olfactives après traitement.

**Marqueur olfactif de trait**

Persistance des altérations olfactives après traitement.

**Mémoire autobiographique**

Processus qui permet de restituer des informations qui portent sur soi. Elle fait intervenir à la fois la mémoire épisodique et la mémoire sémantique.

**Mémoire de source**

Processus impliqué dans la reconnaissance de l'origine de l'information.

**Mémoire épisodique**

Processus par lequel on se souvient des événements vécus avec leur contexte.

**Mémoire sémantique**

Processus qui permet de stocker les connaissances générales, les concepts et le langage.

**Méta-analyse**

Démarche statistique consistant à combiner les résultats de différentes études indépendantes sur un sujet donné.

**Neurogenèse**

Processus aboutissant à la création de neurones du système nerveux central.

**Neurotoxique**

Agent ayant une action toxique sur le système nerveux central.

**Non répondeur au traitement antidépresseur**

On dit qu'un patient est « non répondeur » lorsqu'aucune amélioration clinique n'est observée après deux semaines de traitement.

**Odeur**

Propriété organoleptique perceptible par l'organe olfactif en flairant certaines substances volatiles.

**Plaques amyloïdes**

Accumulation extracellulaire d'un peptide  $\beta$ -amyloïde.

**Prévalence**

Nombre de cas d'une maladie recensé à un moment donné dans une population.

**Rechute (dans la dépression)**

Réapparition de symptômes dépressifs au cours de la période de rémission et avant le délai nécessaire pour parler d'une guérison.

**Récurrence (dans la dépression)**

Apparition d'un nouvel épisode chez un patient guéri de l'épisode précédent.

**Rémission complète (dans la dépression)**

Le patient ne présente plus de symptômes depuis au moins deux mois.

**Rémission partielle (dans la dépression)**

Le patient ne remplit plus les critères diagnostic de l'épisode dépressif mais souffre encore de symptômes.

**Rumination**

Méditation irrépressible et anxieuse de la même préoccupation.

**Saccade (eye-tracking)**

Mouvement rapide et précis de l'œil permettant de modifier la direction du regard vers un nouveau point.

**Schéma cognitif**

En psychologie cognitive, il s'agit d'une représentation mentale abstraite qui résume et organise des événements, des objets, des situations ou des expériences semblables. Ces schémas sont utilisés pour traiter les informations et diriger des comportements.

**Sensibilité (test clinique)**

C'est la possibilité qu'un test soit positif si la personne est atteinte de la maladie. Cela correspond au nombre de vrais positifs (test positif chez les personnes atteintes de cette maladie) divisé par le nombre total de personnes atteintes par la maladie. Plus un test est sensible et moins il y a de faux négatifs (tests négatifs chez des personnes atteintes de la maladie).

**Somatique**

Relatif au corps.

**Spécificité (test clinique)**

C'est la probabilité qu'un test soit négatif si la personne testée est indemne de la maladie. Cela correspond au nombre de vrais négatifs (test négatif chez les personnes indemnes de la maladie) sur le nombre total de personnes indemnes de la maladie. Plus un test est spécifique, moins il y a de faux positifs (test positif pour les personnes indemnes de la maladie).

**Stimulation Magnétique Transcrânienne**

Technique permettant de stimuler des zones précises du cortex cérébral au moyen d'impulsions magnétiques de très courte durée, avec une intensité comparable à celle utilisée en imagerie par résonance magnétique (jusqu'à 3 Teslas). Les impulsions magnétiques provoquent localement l'apparition de champs électriques de faible intensité modifiant l'activité neuronale.

**Valence**

Qualité agréable ou désagréable d'une situation ou d'un stimulus.





# **Annexes**



**Annexe 1. Déficiences olfactives dans la dépression et dans la maladie d'Alzheimer : étude comparative** (publication de colloque - *Le Sensolier* : des différences de perception entre individus, 9-13)



# Déficiences olfactives dans la dépression et dans la maladie d'Alzheimer : étude comparative

M. Naudin et B. Atanasova

INSERM U930, ERL 3106, Université François Rabelais, Equipe 4 « Troubles Affectifs »,  
37200 Tours, France

**Mots-clés :** Olfaction, Dépression, Maladie d'Alzheimer, Anhédonie, Mémoire olfactive.

## Introduction

La perception que nous avons du monde qui nous entoure provient des informations qui nous sont transmises par nos cinq sens. L'olfaction est un sens particulièrement intéressant de part les deux caractéristiques majeures que constituent son lien avec les émotions et avec la mémoire. En effet, l'odorat est un sens ayant un lien privilégié avec la perception des émotions. Au niveau cérébral, il s'agit du seul sens dont les projections dans le système limbique, région impliquée dans l'analyse des émotions, sont directes (sans relai thalamique). Cette particularité de l'olfaction en fait un candidat de choix dans l'étude des pathologies associées à des troubles émotionnels. D'autre part, l'odorat a des liens très étroits avec la mémoire. La mémoire olfactive reste à ce jour très peu étudiée dans la littérature. Cependant, les études existantes ont mis en lumière deux caractéristiques. D'une part, elle résiste très bien au temps ; et, d'autre part, comparativement aux autres types de stimuli sensoriels, les odeurs génèrent plus de souvenirs autobiographiques (Chu et Downes, 2002) et émotionnels (Herz et al., 2004). Ces spécificités entre l'odorat et la mémoire sont à l'origine (la cause) des différences inter-individuelles très souvent observées lors de la perception olfactive. Il a été largement démontré que d'autres facteurs comme le sexe, l'âge, le tabagisme, le vécu du sujet, son milieu culturel, ou encore l'apprentissage peuvent influencer la perception olfactive et ainsi induire une variabilité inter-individuelle importante (Orhan et al., 2011 ; Doty et al., 2011). Dans le domaine clinique s'ajoute l'effet de certains médicaments et traitements. L'intérêt principal en clinique étant d'identifier les troubles olfactifs associés à une pathologie

en comparant les performances des patients avec celles des sujets sains (comparaison inter-groupes), les différences inter-individuelles qui pourrait être dues aux facteurs cités précédemment sont réduites au maximum dès le recrutement des sujets.

Au vue de ces données de la littérature, nous nous sommes intéressés à l'étude de la mémoire olfactive dans deux pathologies : la dépression et la maladie d'Alzheimer. D'une part, la dépression est une pathologie caractérisée par deux symptômes cardinaux : l'humeur triste et l'anhédonie qui correspond à l'incapacité de ressentir des émotions positives dans des situations habituellement agréables. Par ailleurs, du point de vue de la psychologie cognitive (Beck, 1976), les patients dépressifs ont des schémas cognitifs inadaptés ou dysfonctionnels. Ainsi, ces patients font une interprétation erronée de la réalité, ils sont plus sensibles aux stimuli et aux expériences négatives et sont prédisposés à sélectionner les stimuli négatifs de leur environnement. Ces dysfonctionnements ont pour conséquence que ces patients jugent les interactions sociales et évaluent les situations sociales comme plus négatives ou moins positives. Outre les atteintes émotionnelles, les patients dépressifs présentent d'autres atteintes cognitives incluant des troubles mnésiques, attentionnels et exécutifs. Ainsi, l'étude des troubles olfactifs dans la dépression pourrait permettre de mieux comprendre la façon dont ces patients perçoivent les stimuli extérieurs et donc leur manière d'appréhender le monde qui les entoure. De plus, étant donné qu'il existe de nombreux profils de dépression, la mise en évidence de marqueurs spécifiques des différents versants de cette pathologie pourrait permettre d'en affiner le diagnostic. D'autre part, la maladie d'Alzheimer est quand à elle une pathologie caractérisée par une atteinte principalement mnésique. Toutefois, les troubles émotionnels existent également. La dépression est d'ailleurs une comorbidité fréquente dans les stades précoces de cette pathologie et des études récentes montrent qu'elle pourrait même en constituer une des causes possibles (Vilalta-Franch et al., 2012). Actuellement, un diagnostic définitif et irrévocable de la maladie d'Alzheimer ne peut être confirmé que de manière histopathologique, avec une autopsie post mortem. De plus, la (ou les) cause(s) de cette pathologie est (sont) mal connue(s) et le diagnostic se fait souvent bien après le commencement réel de la maladie. Cependant, de nombreuses stratégies thérapeutiques sont actuellement à l'étude. Ainsi, la mise en évidence de marqueurs olfactifs spécifiques de la maladie d'Alzheimer pourrait permettre d'augmenter la spécificité du diagnostic et ainsi améliorer la prise en charge des patients.

Pour toutes ces raisons, on assiste ces dernières années à un regain d'intérêt pour l'olfaction par les cliniciens et les chercheurs en analyse sensorielle. Pour étudier les atteintes

olfactives dans les pathologies psychiatriques, les chercheurs utilisent des méthodes psychophysiques. La fonction olfactive est historiquement divisée en deux processus hiérarchiques et indépendants. Le premier est dit « périphérique » et correspond au seuil de perception de l'odeur et le second est dit « central » et inclus les processus d'identification, de discrimination, de mémorisation et de dénomination d'une odeur (Martzke et al., 1997). Les données de la littérature concernant les troubles olfactifs dans la dépression sont contradictoires pour tout le spectre olfactif (Negoiias et al., 2010). Dans la maladie d'Alzheimer, les troubles olfactifs sont fréquents, précoces, sévères (à la fois périphérique et centraux) (Doty et al., 2003). Plus spécifiquement, les études concernant la mémoire olfactive dans ces pathologies sont très peu nombreuses. Dans un contexte expérimental, les tests de mémoire couramment utilisés ont pour objectif de juger les capacités d'un individu à se souvenir d'une odeur qu'il a déjà senti ou à décider que cette odeur est nouvelle pour lui (Plailly, 2005). Jusqu'à présent, les études concernant ce paramètre se sont principalement intéressées à la mémoire à court terme. Quelques études ont montré une atteinte de ce type de mémoire dans la maladie d'Alzheimer (Kesslak et al., 1988) et dans les formes sévères de dépression (Zucco et Bollini, 2011). Toutefois, de manière étonnante, il n'existe, d'après nos connaissances, aucune étude n'ayant évalué la mémoire de reconnaissance olfactive à long terme dans ces pathologies.

Ainsi, afin d'étudier la mémoire olfactive dans ces troubles, notre premier objectif a été de mettre au point un test de mémoire de reconnaissance des odeurs à long terme. Par ailleurs, nous avons cherché à étudier la perception des caractéristiques propres aux odeurs (familiarité, hédonicité, intensité et émotion), qui pourrait être influencée et modifiée par l'état anhédonique des patients.

Comme précisé précédemment, dans le domaine clinique, l'objectif est d'étudier les différences inter-groupes et de réduire les facteurs influençant les différences inter-individuelles de la perception olfactive dès le recrutement des individus. C'est pourquoi l'appariement en âge, sexe, niveau d'étude et tabagisme a été effectué pour les trois populations (patients dépressifs, patients atteints de la maladie d'Alzheimer et témoins) participant à la présente étude. D'autres paramètres comme l'exercice d'un métier en lien avec les odeurs (cuisinier, œnologue, parfumeur...), le séjour dans un pays étranger durant plusieurs années et la consommation d'alcool et de stupéfiants ont été également pris en compte.

## **Procédure expérimentale**

### **Participants**

Les patients ont été recrutés à la Clinique Psychiatrique Universitaire (CPU) de Saint Cyr sur Loire ainsi qu'à l'hôpital de Bretonneau de Tours (Centre Mémoire Ressources Recherche, CMRR). Dix patients souffrant de dépression selon les critères du DSMIV et huit patients présentant un stade précoce de la maladie d'Alzheimer ont été inclus dans l'étude. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer a été posé par des neurologues qui se sont basés sur des critères à la fois cliniques et biologiques. Dix-sept sujets sains appariés en sexe, en âge ( $K=4.1$ ,  $p=0.13$ ), en niveau d'étude ( $K=0.8$ ,  $p=0.66$ ) et aspect tabagisme ont également participé à l'étude afin de constituer une population contrôle. Les sujets étaient tous âgés de plus de 50 ans. Ils ne présentaient pas d'anosmie, ni d'allergies aux odeurs utilisées pour notre protocole. Tous les participants ont donné leur consentement informé, libre et exprès à l'étude. L'accord du comité de protection des personnes (Tours Ouest) a été préalablement obtenu pour réaliser cette étude.

### **L'évaluation psychométrique**

Une évaluation psychométrique a été réalisée avec chacun des participants. Deux échelles étaient complétées avec l'aide de l'expérimentateur : l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg, MADRS (Montgomery and Asberg, 1979 ; Lemperière et al., 1984) et l'échelle du Mini-Mental Test Examination, MMSE (Assouly-Besse et al., 1995). De plus, chaque participant devait répondre à un questionnaire correspondant à une évaluation biographique non standardisée des antécédents psychiatriques, médicamenteux ou de tout évènement ayant pu à un moment donné perturber les facultés olfactives, ainsi qu'à la version française (Assouly-Besse et al. 1995) de l'échelle d'anhédonie physique et sociale de Chapman (1976).

### **Les tests olfactifs**

Nous avons ensuite évalué la mémoire de reconnaissance olfactive à long terme des sujets. La mise au point d'un test a nécessité une étude préliminaire portant sur une population de 93



sujets sains dans laquelle chacun d'entre eux devait évaluer la perception de 40 odeurs (fournies par la société GIVAUDAN<sup>®</sup>) selon les critères suivants : niveau de familiarité, aspect hédonique et intensité. Suite à cette étude, 16 odeurs iso-intenses ont été sélectionnées dont la moitié constituaient les cibles présentées lors de la première phase du test et l'autre moitié correspondait aux distracteurs présentés pendant la seconde phase du test (phase de reconnaissance). Dans chacune de ces catégories, on distinguait la moitié d'odeurs familières et l'autre moitié d'odeurs non familières. L'utilisation d'odeurs non familières a pour objectif d'éviter le biais lié au fait que les sujets peuvent déjà connaître certaines des odeurs présentées. Le test de mémoire de reconnaissance olfactive s'est déroulé en deux phases. Lors de la première phase, huit odeurs étaient proposées au sujets (caramel, lavande, banane, noix de coco, cétone, pandanol, pyralone, alhyl amyl glycolate). Le sujet devait caractériser chacun des composés odorants en cotant l'aspect hédonique, la familiarité, l'intensité des odeurs sur une échelle bornée de 9 cm, dont les bornes correspondent aux extrêmes des modalités (je n'aime pas du tout/j'aime beaucoup; odeur pas du tout familière/odeur très familière; intensité nulle/intensité très élevée). Il devait ensuite indiquer à l'expérimentateur l'émotion évoquée par l'odeur (positive, négative ou neutre). Le sujet était autorisé à sentir plusieurs fois la même odeur sans exagération pour éviter la saturation (fatigue) olfactive. Toutefois, une période de récupération de 30-40 secondes était respectée entre deux odeurs différentes. Lors de la seconde phase, l'expérimentateur faisait sentir 16 odeurs incluant les huit odeurs « cibles » préalablement senties et huit nouvelles odeurs « distracteurs » (amande, café, jasmin, orange, aldéhyde C11, caryophyllène, irival, folrosia,) au sujet et lui demandait s'il se souvenait l'avoir déjà senti lors de la première phase.

Selon la réponse du sujet, quatre répartitions différentes étaient possibles. On distinguait ainsi deux types de bonnes réponses : la « détection correcte » correspondant à la reconnaissance d'une cible et le « rejet correct » correspondant à la reconnaissance d'un distracteur. De la même manière, on a distingué deux types de mauvaises réponses : l'« omission » correspondant à l'absence de reconnaissance de la cible et la « fausse alarme » correspondant à une réponse erronée du sujet qui prend un distracteur pour une cible.

### **Schéma expérimental**

La durée globale des évaluations était d'environ 1H15 par sujet. L'inclusion s'est déroulée après la consultation du patient avec son médecin qui lui a préalablement expliqué l'étude.

Etant donné la contrainte d'une heure nécessaire pour tester la mémoire de reconnaissance olfactive à long terme, la première phase du test olfactif a été réalisée dans un premier temps. L'expérimentateur disposait d'une heure pour effectuer les différentes évaluations psychométriques avec le sujet. Une fois le temps écoulé, la seconde phase de l'évaluation olfactive (phase de reconnaissance) était réalisée. Notons que l'ordre de présentation des différents stimuli olfactifs était aléatoire et le même pour tous les sujets.

### **Théorie de détection du signal**

Les performances mnésiques ont été évaluées grâce à la théorie de détection du signal (Macmillan et al., 2005). Cette théorie postule que pour répondre à une question de mémoire, le participant d'un test de reconnaissance juge chaque échantillon selon une variable de décision (souvent appelée familiarité). En moyenne, les échantillons cibles sont plus familiers, cela signifie qu'ils prennent des valeurs plus élevées pour la variable de décision. Toutefois, lorsque le sujet n'arrive pas à décider si l'échantillon est une cible ou un distracteur, il se fixe une valeur de rupture appelé critère de décision  $C$ . Ainsi, d'une part, l'indice de détection appelé  $d'$  illustre la performance mnésique du sujet lors du test de reconnaissance. Si  $d'$  est supérieur à 0, cela indique que le sujet a réussi à détecter les échantillons cibles parmi les distracteurs : on parle d'« effet mémoire ». Un indice  $d'$  non significativement différent ou inférieur à 0 indique un échec. Dans le premier cas, le participant n'a pas réussi à distinguer les cibles parmi distracteurs et dans le second, il a interverti les cibles et les distracteurs. D'autre part, un critère de décision  $C$  non significativement différent de 0 indique que les participants n'ont pas eu de tendance particulière vers les cibles ou les distracteurs pour prendre leur décision. Une valeur de  $C$  significativement supérieure ou inférieure à zéro indique une tendance dans l'attitude du sujet. Dans le premier cas, on dit qu'il est « conservateur » puisque lorsqu'il hésite dans le choix de sa réponse (cible ou distracteur), il préférera répondre que l'échantillon est un distracteur (odeur non préalablement sentie) alors que dans le second cas, il préférera répondre que c'est une cible : son attitude est alors dite « laxiste ».

$$d' = z(p(\text{détectations correctes})) - z(p(\text{fausses alarmes}))$$

$$C = -0.5[(z(p(\text{détectations correctes})) + z(p(\text{fausses alarmes}))]$$

avec :

$p(\text{détectations correctes}) = \text{détectations correctes} / \text{détectations correctes} + \text{omissions}$ ,

$p(\text{fausses alarmes}) = \text{fausses alarmes} / \text{fausses alarmes} + \text{rejets corrects}$ ,

z correspondant à la transformation normale de ces proportions.

## **Résultats et Discussion**

### ***Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ne présentent pas d'anhédonie clinique***

Les résultats au score MADRS ont mis en évidence la présence de symptômes dépressifs (score MADRS > 7) chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Tableau 1). La présence d'une comorbidité dépressive chez certains de ces patients a déjà été décrite en clinique. Par ailleurs, une dépression peut être un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer (Vilalta-Franch et al., 2012). Cependant, aucun des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ne présentaient de dépression majeure à l'examen clinique. Ainsi, deux hypothèses pourraient expliquer les symptômes dépressifs observés. Premièrement, les patients qui ont participé à ce protocole étaient au stade débutant de la maladie d'Alzheimer et l'annonce récente de leur maladie par le clinicien pourrait constituer un premier élément d'explication de ces symptômes. Par ailleurs, une autre hypothèse réside dans les processus lésionnels de la maladie d'Alzheimer touchant de nombreuses structures cérébrales et notamment celles impliquées dans la dépression telles que le système limbique ou le cortex préfrontal. D'autre part, les résultats ont mis en évidence une anhédonie physique uniquement dans le groupe de patients dépressifs mais pas pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Tableau 1). Ainsi, les critères d'un épisode dépressif majeur (dont l'anhédonie est un des symptômes cardinaux) ne sont pas remplis pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans notre étude. Concernant le MMSE, les sujets témoins avaient un score moyen ne mettant pas en évidence de dysfonctionnement cognitif (compte tenu de l'âge des sujets observés). Le score des patients dépressifs témoignait d'un léger dysfonctionnement cognitif habituellement observé dans cette pathologie. Celui des patients atteints de la maladie d'Alzheimer montrait une atteinte cognitive plus importante caractéristique de la maladie.

Tableau 1 : Résultats (moyenne et écart-type) de l'évaluation psychométrique des trois groupes de sujets. Les moyennes avec les mêmes lettres sont significativement non différentes à 5% (procédure de Dunn).

	Patients dépressifs	Patients Alzheimer	Témoins	p (Test de Kruskal- Wallis)
MADRS	29.5 (9.4)	10.8 (7.1)	3.2 (3.3)	
MMSE	23.9 (2.5)	18.8 (3.1)	28.4 (1.0)	
Anhédonie sociale	13.7 (4.5) <sup>A</sup>	10.3 (3.5) <sup>A</sup>	9.9 (4.3) <sup>A</sup>	0.06
Anhédonie physique	19.0 (6.5) <sup>A</sup>	12.1 (2.1) <sup>B</sup>	13.3 (4.8) <sup>B</sup>	0.03

***Seuls les patients dépressifs présentent un biais de réponse ainsi qu'une altération des performances de la mémoire olfactive***

Le test de Student a mis en évidence que seuls les patients dépressifs présentent des difficultés dans la reconnaissance des odeurs cibles ( $t=2,0$ ,  $p=0,08$ ) : ils présentent donc des troubles de la mémoire olfactive. Ces résultats sont cohérents avec ceux de Zucco et al. (2011) qui a montré une atteinte de la mémoire de reconnaissance olfactive à court terme chez les patients présentant une dépression sévère. Le lien existant entre l'anhédonie et la mémoire émotionnelle peut apporter un élément d'explication à ce résultat. En effet, il a été montré chez les sujets sains qu'une association émotionnelle à des stimuli, peut faciliter leur encodage et leur restitution. Toutefois, l'anhédonie dont sont atteints les patients dépressifs semble induire un changement dans le stockage et la rétention d'informations émotionnelles (Mathews et al., 2006). Cette explication permettrait d'expliquer l'absence de trouble de la mémoire olfactive observée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, puisque les patients de notre étude ne présentent pas d'anhédonie clinique. Une hypothèse neuroanatomique pourrait également expliquer ces altérations. En effet, des atteintes du cortex orbito frontal, de l'amygdale et de l'hippocampe ont été mises en évidence dans la dépression. Or, ces aires cérébrales ont été montrées comme intervenant dans des processus de mémoire olfactive (Royet et al., 1999 ; Herz et al., 2004). Par ailleurs, la libération accrue de cortisol

(hypercortisolémie) observée dans la dépression pourrait être à l'origine de la destruction de cellules au niveau de l'hippocampe entraînant des dysfonctionnements mnésiques.

De plus, le test de Student a mis en évidence un biais de réponse au test de mémoire uniquement chez les patients dépressifs ( $t=3,9$ ,  $p=0,003$ ) démontrant ainsi une attitude "conservatrice". Ce résultat peut s'expliquer par certains symptômes caractéristiques de la dépression incluant une lenteur dans l'exécution des tâches, des difficultés de concentration ou encore une aboulie (manque de volonté dans la réalisation d'une tâche).

***Les patients dépressifs et les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ne présentent pas d'anhédonie olfactive sauf pour une odeur***

Les résultats ont mis en évidence que l'odeur de caramel, qui est perçue comme agréable par les sujets sains, est perçue comme significativement moins agréable par les patients dépressifs et les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ( $K=8,1$  ;  $p=0,018$ ) (Figure 1). Cette « anhédonie olfactive » n'a été observée que pour une seule odeur. D'après les réponses données par certains sujets oralement, cela pourrait s'expliquer par le fait que cela concerne les odeurs à fort impact émotionnel ou bien les plus familières puisque grand nombre d'entre eux ont évoqué que cette odeur leur « rappelait l'odeur des gâteaux ou des confiseries ». Par ailleurs, cette altération pourrait aussi s'expliquer pour les lésions cérébrales existantes dans ces deux pathologies au niveau du cortex orbitofrontal, région du cerveau impliqué dans l'aspect hédonique des odeurs. Cependant, comme cette constatation ne concerne qu'un odorant, nous devons rester prudent quand à l'interprétation de nos résultats. Par ailleurs, nous pouvons constater que pour les trois populations, la moyenne des écart-types sur l'ensemble des odeurs est entre 2.7 et 1.9 (Dépressifs : 2.6 ; Alzheimers : 2.7 ; Témoins : 1.9) , ce qui correspond à une variabilité courante en analyse sensorielle. Cependant, les résultats montrent l'existence d'une différence inter-individuelle plus élevée pour les deux groupes de patients par rapport aux témoins qui pourrait s'expliquer par la médication importante et très variée observée chez ces patients et par leur état psychologique différent et dépendant de leur niveau de dépression.

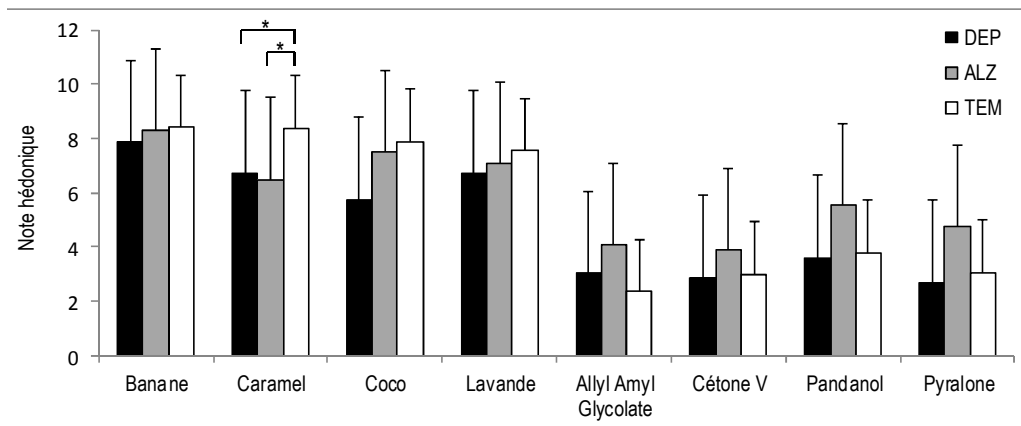


Figure 1 : Note hédonique des 8 odeurs cibles pour les trois groupes de sujets : sujets dépressifs (DEP), sujets atteints de la maladie d'Alzheimer (ALZ) et témoins (TEM). \* :  $\leq 0.05$  (comparaisons multiples par paires : procédure de Dunn).

Par ailleurs, aucune différence entre la perception quantitative (intensité) et le niveau de familiarité des odeurs n'a été observé entre les deux populations cliniques. Ces résultats suggèrent que les populations étudiées sont comparables du point de vue de ces deux aspects. De même, aucune différence significative n'a pas été observée quant à l'aspect émotionnel sur l'ensemble des odeurs (émotion positive :  $\text{Khi}^2=1,2$ ,  $p=0,5$  ; émotion négative :  $\text{Khi}^2=4,6$ ,  $p=0,1$  ; aucune émotion :  $\text{Khi}^2=0,4$ ,  $p=0,8$ ). Des études supplémentaires sur un plus grand nombre de sujets sont nécessaires afin de pouvoir obtenir un nombre de citations suffisantes pour analyser cet aspect pour chacune des odeurs.

## Conclusion

Cette étude apporte de nouveaux éléments de connaissance concernant l'atteinte de la mémoire de reconnaissance olfactive à long terme, paramètre très peu étudié dans la littérature, chez le sujet âgé et dans le domaine clinique. Ces résultats préliminaires doivent être répliqués sur un plus grand nombre de sujets. Toutefois, la confirmation d'une atteinte spécifique de la mémoire olfactive chez les patients dépressifs âgés, inexistante chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer débutante pourrait permettre l'utilisation de ce test comme un outil complémentaire permettant de préciser le diagnostic de dépression chez les sujets âgés. Par ailleurs, à terme, une fois ce test validé, il pourrait être envisagé de

construire des variantes de ce test olfactif intégrant les différents paramètres de variabilité inter-individuelle et pouvant ainsi s'adapter à chaque profil spécifique de patients.

Cette étude préliminaire laisse suggérer que l'olfaction constitue un outil simple d'utilisation avec des patients affaiblis, non invasif, et que la mise en évidence de marqueurs olfactifs spécifiques dans des pathologies en lien avec des troubles affectifs ou mnésiques pourrait permettre d'augmenter la précision du diagnostic et laisse imaginer que ces outils pourraient également être utilisés dans l'évaluation de la progression de la maladie, l'efficacité de la thérapie ainsi que la réduction de l'impact de certaines maladies.

### **Remerciements**

Nous tenons à remercier le Pr. Caroline Hommet, le Dr. Karl Mondon, le Dr. Luc Zawadsky, le Dr. Thomas Desmidt, le Pr. Vincent Camus et le Dr. Wissam El-Hage qui ont accepté de proposer notre protocole de recherche à leurs patients. Nous remercions également M<sup>elle</sup> Elise Perriot pour son aide dans la réalisation des tests sensoriels avec les patients.

## Références bibliographiques

- Assouly-Besse F., Dollfus S., Petit M., (1995), French translation of the Chapman Social and Physical Anhedonia Questionnaire: validation of the French translation in controls and schizophrenic patients. *Encephale*, 21(4):273-84.
- Beck A., (1976), *Cognitive therapy and the emotional disorders*. Madison, CT: International Universities Press.
- Chapman L.J., Chapman J.P., Raulin M.L., (1976), Scales for physical and social anhedonia. *Journal of Abnormal Psychology*, 85:374-382.
- Chu S., Downes J.J., (2002), Proust nose best: odors are better cues of autobiographical memory. *Memory and Cognition*, 30:511-518.
- Doty R.L., (2003), Odor perception in neurodegenerative diseases. In : Doty R.L. (ed.), *Handbook of olfaction and gustation*. Marcel Dekker, New York, pp. 479-502.
- Doty R.L., Petersen I., Mensah N., Christensen K., (2011), Genetic and environmental influences on odor identification ability in the very old. *Psychology Aging*, 26:864-71.
- Hamilton J.P., Siemer M., Gotlib I.H., (2008), Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Molecular Psychiatry*, 13(11):993-1000.
- Kesslak J.P., Cotman C.W., Chui H.C., Van den Noort S., Fang H., Pfeffer R., Lynch G., (1988), Olfactory tests as possible probes for detecting and monitoring Alzheimer's disease. *Neurobiology Aging*, 9:399-403.
- Lemperière, T., Lepine, J.P., Rouillon, F., Hardy, P., Ades, J., Luaute, J.P., Ferrand, I. (1984), Comparaison de différents instruments d'évaluation de la dépression à l'occasion d'une étude sur l'Athymil 30 mg. *Annales Médico-Psychologiques*, 142:1206-1212.
- Macmillan N.A., Creelman C.D., (2005), *Detection theory : A user's guide (2<sup>nd</sup> edition)*. Mahwah (NJ): Erlbaum.
- Martzke J.S., Kopala L.C., Good K.P., (1997), Olfactory dysfunction in neuropsychiatric disorders : review and methodological considerations. *Biological Psychiatry* 42:721-732.
- Mathews J., Barch D., (2006), Episodic memory for emotional and non-emotional words in individuals with anhedonia
- Montgomery S., Asberg M., (1979), A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry*, 134:382-389.
- Negoias S., Croy I., Gerber J., Puschmann S., Petrowski K., Joraschky P., Hummel T., (2010), Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*, 169:415-421
- Orhan K.S., Karabulut B., Keles N., Deger K., (2011), Evaluation of Factors Concerning the Olfaction Using the Sniffin' Sticks Test. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*.
- Plailly J., (2005), *La mémoire olfactive humaine : neuro anatomie fonctionnelle de la discrimination et du jugement de la familiarité*. Thèse de doctorat, Université Lumière Lyon 2.
- Vilalta-Franch J., López-Pousa S., Llinàs-Reglà J., Calvó-Perxas L., Merino-Aguado J., Garre-Olmo J., (2012), Depression subtypes and 5-year risk of dementia and Alzheimer disease in patients aged 70 years. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, doi: 10.1002/gps.3826.
- Zucco G.M., Bollini F., (2011), Odour recognition memory and odour identification in patients with mild and severe major depressive disorders. *Psychiatry Research*, 190(2-3):217-20.



**Annexe 2. Olfactory markers of depression and  
Alzheimer's disease** (revue acceptée pour publication dans le journal  
"Neurosciences and Behavioural Review")



# Olfactory Markers of Depression and Alzheimer's Disease

Naudin Marine, Atanasova Boriana\*

*INSERM U930, équipe 4 « Troubles affectifs » Université François Rabelais, 37200 Tours,  
France.*

\* Corresponding author:

Boriana Atanasova

*Phone: +33(0)247367305*

*Fax: +33(0)247367285*

*E-mail: atanasova@univ-tours.fr*

*Université François Rabelais*

*Inserm U930, Equipe 4 « Troubles Affectifs »*

*Parc de Grandmont*

*37200 Tours*

## **Abstract**

Depression and Alzheimer's disease are two common and closely intertwined diseases in the elderly. Bio-markers for their early diagnosis would be helpful for clinicians. The brain areas involved in depression, Alzheimer's disease and in olfactory processing overlap, leading to suggestions that olfaction could constitute a potential marker of these diseases. Here, we review the literature in the relevant clinical and olfactory fields, and consider which olfactory measures and factors could serve as markers of these diseases. It has been reported repeatedly that there is an alteration of odor identification in Alzheimer's disease but not in depression. These observations provide strong arguments that this olfactory marker may serve as a complementary tool for the early screening of patients. Odor threshold detection and odor hedonic aspect may constitute complementary markers of the efficacy of depression therapy. However, there are numerous contradictory data and innovative methods are required to investigate whether investigations of olfaction can usefully contribute to routine clinical practice.

**Keywords:** Depression, Alzheimer's disease, olfactory markers

## 1. Links between Depression and Alzheimer's disease

Depression and Alzheimer's disease (AD) are both common diseases in the elderly. Depression is also a major public health issue. Almost 1 in 5 of the United States population experience a depressive episode during their lifetime (Kessler et al., 2003); and it has been reported that 1 to 2% of people aged over 65 have major symptoms of depression and 13 to 27% minor symptoms of depression (Olin et al., 2002). AD is the commonest cause of dementia (Sun et al., 2008). Clinicians and researchers have observed close links between these two diseases, although the link between depression and AD is not easy to characterize: is depression a risk factor for, a symptom of, or a stress reaction to, AD?

Depression is the non-cognitive symptom most frequently associated with AD (Aalten et al., 2007), mostly expressed as minor symptoms of depression (Janzing et al., 1999). Depression affects 15 to 25% of AD patients (Cummings, 1997) and 80% of these patients have neuropsychiatric symptoms including affective symptoms (Robert and Benoit, 2010).

Depression could be considered to be a risk factor of AD. The neurotoxic effects of depression (Krishnan and Nestler, 2008) could lead to long-term neurological lesions which could lead to AD. These neurotoxic effects include atrophy of hippocampal cells due to oversecretion of cortisol or abnormally low concentrations of neurotrophic factors including BDNF (Brain-derived neurotrophic factor). Little is known about such interactions. However, a recent review suggests a model including the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and serotonergic system: substantial release of glucocorticoids due to abnormal functioning of the HPA axis in depression may alter receptors and lead to structural modification of the limbic system such that it becomes more vulnerable to AD neurodegeneration (Sierksma et al., 2010). Dysfunction of the HPA axis has been observed in AD, leading to abnormally high cortisol levels and this may influence the production of amyloid plaques (Lee et al., 2009). Besides, serotonin disfavoring the production of A $\beta$  (Nitsch et al., 1996), and an abnormally low abundance of serotonin receptors have been observed in the hippocampus and the frontal cortex of AD patients (Reynolds et al., 1995). This model is consistent with findings that a history of depression may increase the risk of developing AD (Ownby et al., 2006). Another study reported an increase of amyloid plaques and neurofibrillary tangles in the hippocampus of depressed patients (Rapp et al., 2006). Also, a study with twins showed that the risk of developing dementia was three times higher for subjects with than without a history of depression (Brommelhoff et al., 2009).

All these various studies illustrate how depression and AD are closely intertwined; early detection and discrimination between them can therefore be difficult. Appropriate biomarkers for early diagnosis would be clinically valuable. Some researchers have suggested that various olfactory characteristics may constitute markers of these two diseases (Atanasova et al., 2008; Djordjevic et al., 2008). This review article presents arguments in favor of this hypothesis, describes the state-of-the-art concerning olfactory disorders associated with these two diseases and considers which olfactory features could be used to differentiate between depression and AD.

## **2. Reasons for investigating olfactory function in cases of depression and AD**

### **2.1. A mutual relationship**

Numerous studies indicate that there is a relationship between olfaction and depression. On the one hand, symptoms of depression are more prevalent among patients with olfactory loss than the healthy population (Deems et al., 1991; Seo et al., 2009). For example, a study comparing 374 patients with olfactory loss to 362 controls matched for gender and age found that the patients had higher scores than healthy subjects on a depression scale (Beck Depression Inventory) (Deems et al., 1991). Also, depressive symptoms have been observed in 60% of patients with olfactory loss in the months after the beginning of olfactory deficits (Faulcon et al., 1999). On the other hand, olfactory deficits have been described in depressed patients. This point will be considered in more detail later in the paper. Are olfactory deficits a consequence or a cause of depression? A recent study suggests that olfactory disorders could cause depression (Oral et al., 2013): animals with olfactory bulbs lesions display neural degeneration in habenular nuclei, a phenomenon associated with depressive symptoms in animals. Nevertheless, there is currently insufficient evidence or data to resolve this issue definitively, and further experimental works are required.

Reciprocity between olfactory disorders and the risk of AD have been reported. Olfactory impairment has been observed in patients who were genotyped for the presence of the ApoE epsilon4 allele (Bacon et al., 1998; Handley et al., 2006) and in those with mild cognitive impairment (Djordjevic et al., 2008). Also, a Japanese study has shown that among patients who have a genetic risk of developing AD, the risk is five times higher for those who are anosmic (Graves et al., 1999).

## **2.2.Neuro-anatomical links**

We are not aware of any study that has investigated olfactory receptor integrity in depressed patients. However, numerous abnormalities in peripheral olfactory system have been observed in patients at the first stage of AD (Davies et al., 1993; Talamo et al., 1989).

Numerous brain areas including the olfactory bulb, hippocampus, amygdala, anterior cingulate cortex, orbito frontal cortex and habenula, which are altered in depression and in AD are also involved in olfaction processing.

### **2.2.1. The olfactory bulb**

The olfactory bulb is the first relay for olfactory information.

Bilateral olfactory bulbectomy in rodents leads to immune and endocrine alterations similar to those observed in cases of major depression (Song and Leonard, 2005). Stress, a predictive factor for depressive episodes in vulnerable subjects, can not only lead to typical symptoms of depression, including decreased neurogenesis in the hippocampus, but also decreased neurogenesis in the olfactory bulb (Mineur et al., 2007). The olfactory bulb volume has been found to be smaller in depressed patients than controls, and there is a negative correlation between olfactory bulb volume and depression scores (Negoiias et al., 2010). The authors suggested that this indicates a possible link between depression and decreased of neurogenesis in this brain area.

Dopaminergic neuron numbers in the olfactory bulb have been reported to increase (Mundiñano et al., 2011; Thomann et al., 2009) and the volume of the olfactory bulb decrease (Thomann et al., 2009) in AD patients. A positive correlation between olfactory bulb volume and performance in the Mini Mental State test (MMS) (Folstein et al., 1975) has been shown for AD patients (Thomann et al., 2009).

### **2.2.2. Amygdala**

The amygdala is involved in odor intensity perception, odor hedonic judgment and odor memorization tasks (Pouliot and Jones-Gotman, 2008). Anderson et al. (2003) has

showed that the amygdala is specifically activated in response to odor intensity and does not depend on odor valence.

Numerous studies have reported abnormal amygdala activity in depression. However, there are contradictory data: some studies provide evidence of increased activity (van Eijndhoven et al., 2009) whereas others indicate decreased activity of this brain area (Kronenberg et al., 2009) in depression. Some authors suggest that the volume of the amygdala could be decreased in patients without treatment and increased in patients receiving treatment (Hamilton et al., 2008).

The amygdala is one of the first brain areas to be altered in AD (Stéphane P. Poulin et al., 2011), and AD patients display significant atrophy of the amygdala (Basso et al., 2006; Stéphane P Poulin et al., 2011). The magnitude of the atrophy may be related to the severity of the disease (Stéphane P Poulin et al., 2011). Roh et al (2011) suggested that in AD patients, atrophy of the amygdala may correlate with MMS scores (Roh et al., 2011).

### **2.2.3. Hippocampus**

The hippocampus is activated during odor memorization tasks (Kesner et al., 2002). All relevant studies describe a decrease of the hippocampus volume in cases of depression (Campbell et al., 2004). The hippocampus plays a key role in the neurobiology of depression because it is at the heart of HPA axis and thus also its dysregulation. Structural impairment of the hippocampus may be linked to autobiographic memory loss (Lemogne et al., 2006) and anhedonia (inability to experience pleasure from activities usually found enjoyable).

The hippocampus is also one the first brain areas to be altered in AD and the extent of the abnormalities may be related to the severity of the disease (Stéphane P Poulin et al., 2011).

### **2.2.4. Frontal cortex**

There is contradictory data in the literature concerning the involvement of the frontal cortex in olfactory processing. Some authors report that the right part of orbito-frontal cortex is activated in response to pleasant odors and the left part in response to aversive ones (Zald and Pardo, 1997). However, another study indicates that the activation of this brain structure is independent of the hedonic valence of odor (Grabenhorst et al., 2007). The anterior part of



this brain area has been reported to be over activated in depressed patients and could contribute to ruminations, anxiety and pain sensitivity; the dorsal part has been reported to be hypo activated in depressed patients and possibly contributes to psychomotor difficulties, apathy, working memory and attention deficits (Rogers et al., 2004).

There is conflicting data concerning the involvement of the anterior cingulate cortex in olfaction. Some authors have suggested that this brain area is in some way associated with the hedonic valence of odor (Fulbright et al., 1998), whereas others report that this is not the case (Bonfils and Tran Ba Huy, 1999). A decrease in the volume of the anterior part of this brain area is observed in patients with depression (Phillips et al., 2003; van Tol et al., 2010) and this phenomenon may contribute to favoring the recurrence of depressive episodes (Bhagwagar et al., 2008).

Numerous areas of the frontal cortex, including orbitofrontal areas and the anterior cingulate cortex, are affected in cases of AD (Leuba et al., 2009). The abnormalities involve both A $\beta$  deposits and neurofibrillary tangle degenerations and could be related to the attentional and cognitive deficits observed in AD patients.

**Table 1**

Common brain areas involved in olfaction, in early stage of Alzheimer's disease and in depression. + indicates the brain area involved in olfaction processing or that its morphology or functioning is altered in early stage of Alzheimer's disease and in depression.

<b>Brain areas</b>	<b>Olfaction</b>	<b>Early stage of Alzheimer's disease</b>	<b>Depression</b>
Olfactory bulb	+	+	+
Amygdala	+		+
Hippocampus	+	+	+
Entorhinal cortex	+	+	+
Pyriiform cortex	+	+	
Anterior cingulate	+		+
Insula	+		+
Orbitofrontal cortex	+		+

### **3. Olfactory deficits in depression and AD**

#### **3.1. Odor threshold**

The odor threshold is the minimum concentration at which an odor is perceived. The smell threshold test (Sensonics, Inc.) (Doty et al., 1984) and the Sniffin' sticks threshold test (Burghart) (Kobal et al., 1996; Hummel et al., 1997) are normalized, commercially available and widely used tests (for review concerning olfactory tests used clinically for evaluating the various olfactory characteristics, see Atanasova et al. 2011).

Published data concerning odor threshold capacities associated with both depression and AD are contradictory. Numerous studies have suggested lower olfactory sensitivity in depressed patients (Lombion-Pouthier et al., 2006; Negoias et al., 2010; Pause et al., 2001; Postolache et al., 2002 for seasonal depression; Serby et al., 1990) and AD patients (Djordjevic et al., 2008; Doty et al., 1987; Murphy et al., 1990) than in healthy controls, although other studies report normal sensitivity in depressed (Postolache et al., 1999 for seasonal depression; Swiecicki et al., 2009) and in AD (Koss et al., 1988; Larsson et al., 1999; Serby et al., 1991) patients. No study has compared odor threshold abilities between depressed and AD patients. Only one study has compared odor thresholds between elderly depressed patients and healthy controls and no significant difference between these two groups was detected (Scinska et al., 2008).

One study showed a significant negative correlation between olfactory sensitivity and symptoms of depression in non-depressed subjects (Pollatos et al., 2007). No correlation between olfactory sensitivity and cognitive performances has been observed for AD patients (Djordjevic et al., 2008).

Some studies suggest that a decrease of odor sensitivity could constitute a marker of depression, but again there is conflicting data. Indeed, Pause et al. (2001) showed that depressed patients still had lower olfactory sensitivity after antidepressant treatment than healthy volunteers, although the difference was not statistically significant, suggesting remission of this parameter (Pause et al., 2001). Pollatos et al. (2007) reported a negative correlation between olfactory sensitivity and self-description of depression, both of which disappear after antidepressant treatment (Pollatos et al., 2007). Some authors have shown an increase of olfactory odor sensitivity in remitted patients suggesting that this could be due to antidepressant treatment (Gross-Isseroff et al., 1994). Consequently, odor threshold

sensitivity parameter may be relevant to depression. However, further studies are needed to confirm whether the odor threshold abnormality is restored by antidepressant treatment. Were this the case, the improvement of odor threshold would constitute a complementary marker to evaluate disease progression and the efficacy of therapy. Indeed, it may be a less subjective target symptom evaluation than subjective self-reporting of clinical symptoms of mood.

In AD, more works are needed to determine the timing of alteration of odor threshold. According to some research, the threshold is affected during early stage of the disease (Djordjevic et al., 2008; Serby et al., 1991), or during the year immediately preceding the diagnosis of AD (Bacon et al., 1998). Various stages of AD are commonly described (Dubois et al., 2010). The first is the preclinical stage, characterized by the absence of clinical symptoms; this stage may last for twenty years. The second is the prodromal stage, which lasts between 3 and 5 years, and during which the first symptoms of the disease appear but their intensity is too low to allow a diagnosis. The last stage is the dementia stage during which diagnosis is generally made (Dubois et al., 2010). Early diagnosis may allow clinicians to improve the care of patients. However, early diagnosis of the disease requires the identification of biomarkers during preclinical stages and substantial progress is needed before such markers can be identified.

Methodological concerns could explain the contradictory results presented above. The evaluation of the odor threshold is a laborious and repetitive task, requiring the subject to show substantial concentration and motivation. Thus, the design of these tests is not ideal for depressed and AD patients who have difficulties with concentration and motivation. Moreover, habituation and saturation biases can affect the results. Consequently, improved tests are required.

### **3.2. Odor identification**

The odor identification tests are widely used. Forced choice tests, including one target and three competitors, are generally used for this task. The most commonly used tests are the UPSIT test (University Pennsylvania Smell Identification Test) (Doty et al., 1984), the CCSIT test (Cross-Cultural Smell Identification Test) and the Sniffin' Sticks test (Hummel et al., 1997).

Concerning odor identification, only two studies have shown lower scores in depressed patients than healthy controls (Serby et al., 1990; Zucco and Bollini, 2011). The second of these two studies suggests that this odor identification deficit appears at a late stage of depression (Zucco and Bollini, 2011). The majority of the studies have reported intact odor identification performance by depressed patients (Amsterdam et al., 1987; Kopala et al., 1994; Lombion-Pouthier et al., 2006; Pentzek et al., 2007; Postolache et al., 1999; Solomon et al., 1998; Swiecicki et al., 2009). This has been confirmed for older depressed patients by a recent study which found no differences between depressed and healthy participants concerning this capacity (Scinska et al., 2008). By contrast, odor identification has repeatedly been described to be altered in AD patients (Djordjevic et al., 2008; Doty et al., 1987; Kjelvik et al., 2007; Knupfer and Spiegel, 1986; Larsson et al., 1999; Morgan et al., 1995; Peabody and Tinklenberg, 1985; Rezek, 1987; Seligman et al., 2013; Serby et al., 1991, 1985; Warner et al., 1986). Three studies have compared odor identification performances of AD and depressed patients and report that it is altered in AD but not depressed patients (McCaffrey et al., 2000; Pentzek et al., 2007; Solomon et al., 1998); it is therefore plausible that this olfactory characteristic could be used to differentiate between these two diseases. At first glance, these results may seem surprising. Indeed, despite that neuronal network of olfaction seem to be more affected in depressed patients than AD ones in early stages (table 1); olfactory identification performances are unanimously altered in AD and preserved in depression. To date, precise neuronal networks involved in odor identification task are not well described. Currently available data in the literature show that posterior piriform cortex is the only brain area altered in early stages of AD (Li et al., 2010) and preserved in depression. Piriform cortex which is a brain area involved in odour quality. Authors have suggested that degradation of perceptual representation of odour quality in posterior piriform cortex may lead to identification deficits observed in AD patients. Further studies are needed to confirm this hypothesis.

There is evidence that odor identification deficits may occur during the prodromal stage of AD (Devanand et al., 2008, 2000; Djordjevic et al., 2008; Serby et al., 1991) and may therefore be a predictive factor of AD conversion (Djordjevic et al., 2008; Fusetti et al., 2010; Serby et al., 1991). In presymptomatic AD patients, declining odor identification performance is associated with the severity of clinical AD (Wilson et al., 2009), leading to the suggestion that odor identification testing could be a complementary test for AD diagnosis. MMS and odor identification performance have been described to be positively related (Djordjevic et al.,

2008; Larsson et al., 2000, 1999). However, odor identification tests use information stored in the memory for verbal denomination. Indeed, this task is dependent on several factors, including denomination capacities, semantic memory access and understanding of the instructions, some of which are likely to be altered in AD patients. Odor identification involves the activation of brain areas including the hippocampus, parahippocampic gyrus and amygdala (Jones-Gotman et al., 1997) which are also altered in AD processing. Additional investigations controlling for possible denomination agnosia are necessary to ensure that any decline in odor identification capacity detected is independent of other capabilities associated with AD, as cited above. We believe that it would be valuable to develop new, innovative sensory tests free from these biases.

More investigations into the relationship between odor identification capacities and depression are needed. The methods used in different studies are not always the same, complicating comparisons. Some authors used the UPSIT test (Kopala et al., 1994; Postolache et al., 1999), others a EZUS olfactory test including 16 odors (Lombion-Pouthier et al., 2006; Pentzek et al., 2007), and Swiecicki et al. (2009) used the “Sniffin’ Sticks” test. Most of the odorants used in these tests were considered as pleasant, with three exceptions (fuel, fish and garlic). Depressed patients are characterized by anhedonia and difficulties with emotion perception. Therefore, it is plausible that odor hedonic valence influences odor identification performance in depressed patients. Indeed, odor identification (odors presented in binary mixtures) is dependent on hedonic valence of odor (Atanasova et al., 2010). In this study, each participant was asked to smell two odors with opposite hedonic valence: vanillin and butyric acid. When these two odors were in an iso-intense mixture, depressed patients identified the pleasant odor significantly less well than the unpleasant one. Also, the results of this test seemed to predict depression score (Atanasova et al., 2010): patients with higher depression scores perceived the unpleasant odor in the iso-intense mixture better and the pleasant stimulus less well. Recent preliminary work suggests that the inability to identify two opposite odors in a binary mixture may constitute a trait marker of depression (Naudin et al., 2012). Further investigation of the influence of the valence on the odor identification ability in depressed patients would be useful.

### 3.3. Odor recognition memory

The odor recognition memory task require two phases including a phase of familiarization with target odors and a recognition phase during which the participant has to recognize previously presented target odors among distractors. The interval between the two phases can be a few seconds for studying short-term recognition memory, and between a few tens of minutes to years, for studying long-term odor recognition memory.

To our knowledge, only one study has investigated odor memory performance in depressed patients (Zucco and Bollini, 2011). In this study, each target odor was presented for 4 seconds; 3 to 4 seconds later, each participant had to smell four test tubes (one target odor and three competitors) one by one. The participant had to choose the correct tube. Depressed patients failed significantly more frequently than healthy controls and the failure rate was positively correlated with the severity of depression (Zucco and Bollini, 2011). Abnormality of olfactory memory has also been reported in AD patients (Gilbert and Murphy, 2004; Nordin and Murphy, 1998). Murphy et al. (2009) proposed a recognition memory task (using event-related potentials) to distinguish between subjects at risk of developing AD deficits (positive for APO $\epsilon$ 4 allele) and subjects not at risk; they suggest that this olfactory task could help in screening for patients at risk of developing AD. Other authors have suggested that the olfactory recognition memory task in functional magnetic resonance imaging (fMRI) could be useful for the early diagnosis of AD (Henkin, 2000). Investigating olfactory memory could help elucidate semantic and episodic memory deficits in AD. Recent work indicates that the measure of olfactory event-related potential activity during encoding and retrieval in an odor recognition memory task could distinguish between  $\epsilon$ 4<sup>-</sup> and  $\epsilon$ 4<sup>+</sup> individuals and contribute to an earlier diagnosis of AD (Green et al., 2013).

How olfactory memory works is poorly understood. Some authors have suggested that there is holistic encoding of odors (Engen and Ross, 1973), whereas others have underlined the importance of semantic factors and highlight the higher odor performances when odors are associated with name, life events or visual stimuli (Lyman and McDaniel, 1986). We thought that implicit rather than explicit learning could avoid semantic bias. Consistent with this view, a new olfactory memory test using familiar (known odors) and unfamiliar (new odors) odors has recently been developed; it allows the avoidance of confusion between performance with

long-known stimuli and that defined by the test (Naudin et al., 2013). The results of this study reveal subtle differences in olfactory memory profiles of depressed and AD patients.

### **3.4. Odor hedonicity**

Hedonicity is usually investigated using linear scales (Atanasova et al., 2010; Pause et al., 2001).

Very few studies have investigated odor hedonicity in depressed patients. However, given the substantial alterations of emotions associated with depression, this is likely to be highly relevant. Besides, the few data available in the literature are inconsistent. Some authors report that there are no differences between depressed patients and healthy controls in odor hedonic evaluation (Clepce et al., 2010; Swiecicki et al., 2009; Thomas et al., 2002). However, studying only pleasant odors, Lombion-Pouthier et al. (2006) found that depressed patients over-evaluate these odors. These results were opposite to those expected because depressed patients generally show decreased emotional reactivity to pleasurable stimuli. According to the authors, this over-evaluation could be due to a functional consequence of the alteration of the orbito frontal cortex observed in patients with depression (Drevets et al., 1998); this structure is also involved in hedonic evaluation of odor (Savic, 2001). In another study, Pause et al (2001) observed a difference for only one odor, citral, which is perceived as more pleasant by depressed patients than healthy controls. The authors explained this result as being a consequence of the relaxing properties of this odorant (Lawless, 1991). Recent work shows that depressed patients perceive unpleasant odors as more unpleasant than healthy controls, a phenomenon called “negative olfactory alliesthesia” (Atanasova et al., 2010) and pleasant odors as less pleasant than controls called “olfactory anhedonia” (Naudin et al., 2012; Naudin et al., 2014).

Clepce et al. (2010) reported no difference in hedonic evaluation between depressed patients and healthy volunteers either before or after antidepressant treatment. However, a significant negative correlation was demonstrated between clinical anhedonia and odor hedonic evaluation during acute episodes of depression. The authors suggest that the involvement of the amygdala in both odor hedonicity (Winston et al., 2005) and anhedonia (Keedwell et al., 2005) could explain these results. A recent preliminary study (Naudin et al., 2012) found that “olfactory anhedonia” for high emotional odor was a state marker of depression whereas “olfactory anhedonia” for no emotional component was a trait marker of

this disease. Analyses of odor hedonic valence and the emotion evoked by odors recently confirmed that “olfactory anhedonia” may constitute a state marker of depression (Naudin et al., 2014).

The inconsistencies between results in this field could be due to the use of different methods, the diverse clinical profiles of patients included, the heterogeneity of drugs used, and the different ages and motivation of the participants. There is no data available describing the alteration, if any, of odor hedonicity in AD patients. More investigations are needed.

### **3.5 Odor intensity evaluation and discrimination**

Odor intensity evaluation and discrimination have been only poorly investigated in patients with AD or depression. There are two types of tests involving discrimination: odor quality discrimination and odor intensity discrimination. Two tests are commonly used for evaluate odor quality discrimination tasks. In one, the participant is asked to say if pairs of odors presented are identical (Rabin, 1988). In the second, three samples of odors are presented, two of which are identical and one different; the subject is asked to determine which of the three odors is different. For odor intensity discrimination tasks, the participant is asked to smell one odor at several different concentrations above the detection threshold. The aim is to classify different intensities in increasing order. The perceived odor intensity of the stimuli is generally evaluated on a linear scale (Pause et al., 2001; Atanasova et al., 2010).

Several studies have found that odor intensity evaluation by patients with depression is normal (Clepce et al., 2010; Lombion-Pouthier et al., 2006; Pause et al., 2001). Using a quality discriminative task, Pollatos et al (2007) reported that olfactory discrimination was not related to depressive symptoms. A study involving intensity discrimination tasks demonstrated that depressed patients had a lower than normal performance only for pleasant odors and a better than normal performance only for unpleasant odors (Atanasova et al., 2010). Recent preliminary work (Naudin et al, 2012) confirmed this negative bias in the discrimination of odor intensity and suggests that it could constitute a trait marker of depression.

Odor intensity and discrimination have also been only poorly investigated in AD patients. Royet et al (2001) reported lower intensity scores for AD patients than young controls. However, multiple regression analysis showed that this result could be largely



explained by age. An alteration of odor quality discrimination has been observed in AD patients (Djordjevic et al., 2008; Luzzi et al., 2007). The findings of Djordjevic et al. (2006) suggest that odor discrimination is independent of odor threshold performances. However, the odor quality discrimination task gives results similar to those for the working memory task (Djordjevic et al, 2006). As suggested by Jone-Gotman & Zatorre (1990), there is a possible specialization of discrimination within the right cerebral hemisphere, especially the hippocampus (Savic et al., 2000), which may explain why AD patients have difficulties with this task. Djordjevic et al (2008) demonstrated that odor quality discrimination capacities of AD patients are positively correlated with their neuropsychological test performances (Djordjevic et al, 2008).

**Table 2**

Potential olfactory markers of depression and Alzheimer's disease (AD).

Olfactory parameters	Depression		Alzheimer's disease		A potential marker ?
	Intact	Altered	Intact	Altered	
<b>Odor threshold</b>	Swiecicki et al (2009) (unipolar and bipolar depression) Scinska et al (2008) (elderly patients) Postolache et al (1999) (seasonal depression) Serby et al (1990)	Negoias et al (2010) Lombion-Pouthier et al (2006) Pause et al (2001)	Li et al (2010) Larsson et al (1999) Serby et al (1991) Koss et al (1988)	Djordjevic et al (2008) Doty et al (1987) Murphy et al (1990)	- If it is found that this parameter is a state marker of depression, it may be a potentially less subjective target than questionnaires for evaluating the progression of depression and efficacy of therapy.  If it turns out that this parameter is altered in very early stages of AD, it would be valuable for early diagnosis.
<b>Odor identification</b>	Swiecicki et al (2009) (unipolar and bipolar depression) Scinska et al (2008) (elderly patients) Pentzek et al (2007) Lombion-Pouthier et al	Zucco et al, 2011 (late stage of depression) Serby et al, 1990 Atanasova et al (2010) (use of binary	-	Seligman et al (2013) Li et al (2010) Djordjevic et al (2008) Pentzek et al (2007) Kjelvik et al (2007) Duff et al (2002) Royet et al (2001)	- This olfactory parameter is one of the most useful to differentiate between depressed and AD patients.  Innovative methods need to be developed to avoid biases of

	(2006) Duff et al (2002) McCaffrey et al (2000) Postolache et al (1999) (seasonal depression) Solomon et al (1998) Kopala et al (1994) Amsterdam et al (1987) Naudin et al (2012)	mixture) Naudin et al (2012) (use of binary mixture)	McCaffrey et al (2000) Devanand et al (2000) Larsson et al (1999) Solomon et al (1998) Morgan et al (1995) Serby et al (1991) Koss et al (1988) Rezek et al (1987) Doty et al (1987) Warner et al (1986) Knupfer et al (1986) Peabody et al (1985) Serby et al (1985)	denomination, memorization, cognitive level, semantic processes, agnosia and odor hedonic valence.
<b>Odor recognition memory</b>	-	Zucco et al, 2011	Gilbert et Murphy (2004) (genetically at risk of AD) Nordin & Murphy (1998)	- There have been too few studies for any conclusion as to whether this olfactory parameter could help in screening for depressed and AD patients.
<b>Odor hedonicity</b>	Swiecicki et al (2009) Thomas et al (2002)	Lombion-Pouthier et al (2006) Pause et al (2001) Atanasova et al (2010) Atanasova et al (2012) Naudin et al (2012) Naudin et al (2014)	Li et al (2010) -	- Further studies are necessary to elucidate the relationship between this characteristic and both depression and AD.  Olfactory hedonicity impairment could be a marker for depressed patients given their clinical anhedonia.

---

					The effects of olfactory hedonicity on other olfactory parameters must be clarified.
<b>Odor intensity</b>	Clepce et al (2010) Lombion-Pouthier et al (2006) Pause et al (2001)	Atanasova et al (2010) Naudin et al (2012) (only for unpleasant odors)	Li et al (2010)	Royet et al (2001) (probably explained by the age of participants)	- There have been too few studies to conclude about the value of this olfactory marker. Further studies are necessary.
<b>Odor quality discrimination</b>	Pollatos et al (2007)	Croy (2014) (study realized only in women with a history of childhood maltreatment)		Djordjevic et al (2006) Luzzi et al (2007)	- Further studies are necessary to conclude of the impairment of this parameter in depression and AD.  If it turns out that odor quality discrimination capacity correlates with neuropsychological test performances in AD patients, this parameter would be a convenient marker for AD.
<b>Odor intensity discrimination</b>		Atanasova et al (2010) Naudin et al (2012)	-		- Further studies are necessary to confirm the reported negative bias (better perception of unpleasant odors) in the discrimination of odor intensity in depressed patients. If confirmed, this parameter

---

---

could be a trait marker of  
major depression.

---

#### 4. Conclusion

Olfactory deficits have been observed in 85 to 95% of AD patients tested, and therefore such deficits can be considered to be a sensitive marker of AD (Doty, 2003). However, no data regarding the sensitivity of olfactory disorders in depression are available. The determination of which olfactory parameters are specifically altered in each of these diseases could help to differentiate between them. Olfactory impairments have also been reported in others diseases including Parkinson disease (Hoyles and Sharma, 2013), epilepsy (Chen et al., 2003), multiple sclerosis (Tepavčević et al., 2012), migraine (Saisu et al., 2011) and Huntington's disease (Mitchell et al., 2005), and also in healthy elderly individuals (Sohrabi et al., 2012). The odor detection threshold increase by a factor of 2 every 10 years, between 20 and 70 years of age (Venstrom and Amoore, 1968). The decline in olfactory performance in healthy subjects with age appears to be positively correlated with the degeneration of olfactory structures both peripherally and centrally. The aim of the present review was to consider which olfactory parameters are specifically altered in AD or depressed patients. This overview of the literature reveals that odor identification is more severely impaired in AD patients than in depressed patients. It also indicates that odor threshold detection may constitute a complementary marker for evaluating the efficacy of depression therapy. However, there is substantial conflict between the reported results, and further studies are necessary before rigorous conclusions can be drawn. In addition to the potential interest of olfaction as a marker of AD or depression, this review underlined the existence of sensorial deficits both in these two diseases. Probable AD is defined by the presence of dementia, insidious onset, and numerous cognitive inabilities (Mc Khann, 2011). Besides, DSMV criteria defined depression as an affective disorder characterized by depressed mood, diminished interest of pleasure, appetitive and sleeping disorders, psychomotor and energy troubles, devaluation, diminished ability to concentrate and suicidal ideation (DSMV). Thus, sensorial deficits are described neither in AD nor in depression criteria. This review confirms the presence of sensorial impairments and specifically olfactory ones in the clinical spectrum of AD and depression patients.

The psychophysics methods commonly used are based on verbalization and memorizing information, which generates semantics and memory biases. Thus, the use of other complementary methods is necessary to control for, and avoid, these biases. Zucco et al. (2014) studied the influence of short term memory on identification and discrimination

olfactory tasks in healthy subjects. They used new discrimination and identification tasks requiring less short-term memory and showed better performances by elderly participants.

Some studies have used other methods. Morgan and Murphy (2002) demonstrated significantly longer event-related potential latencies in AD patients than in healthy subjects; they suggest including olfactory measures in the clinical evaluation of AD. However, there is substantial inter-individual variability in human olfactory perception due to non-olfactory inputs (Morrot et al., 2001) or intrinsic physiological differences; and there is also substantial variability of activation in the main olfactory areas as assessed by fMRI (Morrot et al., 2013). For these reasons, the authors have major reservations about using fMRI as a diagnostic tool in this context.

Schofield et al. (2012) proposed an olfactory “stress test”, a simple and cheap possible alternative test for detecting preclinical AD. AD is characterized by abnormally low concentrations of acetylcholine. In this test, participants are given an intranasal perfusion of atropine (anti-cholinergic); the concentration of anti-cholinergic in olfactory bulb may cause a greater reduction of olfactory performances in AD patients than in healthy controls. Thus, despite the conflicting results and contradictory data published, it is possible that innovative methods could be developed to determine whether and which olfactory markers are of value for investigations of depression and AD.

## References

Aalten, P., Verhey, F.R.J., Boziki, M., Bullock, R., Byrne, E.J., Camus, V., Caputo, M., Collins, D., De Deyn, P.P., Elina, K., Frisoni, G., Girtler, N., Holmes, C., Hurt, C., Marriott, A., Mecocci, P., Nobili, F., Ousset, P.J., Reynish, E., Salmon, E., Tsolaki, M., Vellas, B., Robert, P.H., 2007. Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium: part I. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 24, 457–463.

American Psychiatric Association, 2013. in: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*.

Amsterdam, J.D., Settle, R.G., Doty, R.L., Abelman, E., Winokur, A., 1987. Taste and smell perception in depression. *Biol. Psychiatry* 22, 1481–1485.

Anderson, A.K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D.G., Glover, G., Gabrieli, J.D.E., Sobel, N., 2003. Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat. Neurosci.* 6, 196–202.

Atanasova, B., Graux, J., El-Hage, W., Hommet, C., Camus, V., and Belzung, C., 2008. Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 32, 1315-1325.

Atanasova, B., El-Hage, W., Chabanet, C., Gaillard, P., Belzung, C., Camus, V., 2010. Olfactory anhedonia and negative olfactory alliesthesia in depressed patients. *Psychiatry Res.* 176, 190–196.

Atanasova, B., Gaillard, P., Minier, F., Belzung, C., El-Hage, W. 2012. Hedonic olfactory impairment in depression: relationship between self-evaluation and autonomic response. *Psychology*, 11 (3), 959-965, doi:10.4236/psych.2012.311144.

Bacon, A.W., Bondi, M.W., Salmon, D.P., Murphy, C., 1998. Very Early Changes in Olfactory Functioning Due to Alzheimer's Disease and the Role of Apolipoprotein E in



Olfaction. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 855, 723–731.

Basso, M., Yang, J., Warren, L., MacAvoy, M.G., Varma, P., Bronen, R.A., van Dyck, C.H., 2006. Volumetry of amygdala and hippocampus and memory performance in Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.* 146, 251–261.

Beyer, J.L., Krishnan, K.R.R., 2002. Volumetric brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disord.* 4, 89–104.

Bhagwagar, Z., Wylezinska, M., Jezzard, P., Evans, J., Boorman, E., Matthews, P., Cowen, P., 2008. Low GABA concentrations in occipital cortex and anterior cingulate cortex in medication-free, recovered depressed patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP* 11, 255–260.

Bonfils, P., Tran Ba Huy, P., 1999. Les troubles du goût et de l'odorat Société française d'ORL et de chirurgie de la face et du cou 464.

Brommelhoff, J.A., Gatz, M., Johansson, B., McArdle, J.J., Fratiglioni, L., Pedersen, N.L., 2009. Depression as a risk factor or prodromal feature for dementia? Findings in a population-based sample of Swedish twins. *Psychol. Aging* 24, 373–384.

Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C., MacQueen, G.M., 2004. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 161, 598–607.

Chen, C., Shih, Y.-H., Yen, D.-J., Lirng, J.-F., Guo, Y.-C., Yu, H.-Y., Yiu, C.-H., 2003. Olfactory auras in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 44, 257–260.

Clepce, M., Gossler, A., Reich, K., Kornhuber, J., Thuerauf, N., 2010. The relation between depression, anhedonia and olfactory hedonic estimates—a pilot study in major depression. *Neurosci. Lett.* 471, 139–143.

Cummings, J.L., 1997. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 48, S10–16.

Croy, I., Symmank, A., Schellong, J., Hummel, C., Gerber, J., Joraschky, P., Hummel, T., 2014. Olfaction as a marker for depression in humans. *J. Affect. Disord.* doi:10.1016/j.jad.2013.12.026.

Davies, D.C., Brooks, J.W., Lewis, D.A., 1993. Axonal loss from the olfactory tracts in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 14, 353–357.

Deems, D.A., Doty, R.L., Settle, R.G., Moore-Gillon, V., Shaman, P., Mester, A.F., Kimmelman, C.P., Brightman, V.J., Snow, J.B., Jr, 1991. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 117, 519–528.

Djordjevic, J., Jones-Gotman, M., De Sousa, K., Chertkow, H., 2008a. Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 29, 693–706.

Doty, R., 2003. Odor perception in neurodegenerative diseases, in: *Handbook of Olfaction and Gustation*, Marcel Dekker. New York, pp. 479–502.

Doty, R.L., Reyes, P.F., Gregor, T., 1987. Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. *Brain Res. Bull.* 18, 597–600.

Doty, R.L., Shaman, P., Dann, M., 1984. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol. Behav.* 32, 489–502.

Drevets, W.C., Ongür, D., Price, J.L., 1998. Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex: implications for the pathophysiology of familial mood disorders. *Mol. Psychiatry* 3, 220–226, 190–191.

Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., Cummings, J.L., DeKosky, S.T., Barberger-Gateau, P., Delacourte, A., Frisoni, G., Fox, N.C., Galasko, D., Gauthier, S., Hampel, H., Jicha, G.A., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S.,

Sarazin, M., de Souza, L.C., Stern, Y., Visser, P.J., Scheltens, P., 2010. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 9, 1118–1127.

Engen, T., Ross, B.M., 1973. Long-term memory of odors with and without verbal descriptions. *J. Exp. Psychol.* 100, 221–227.

Faulcon, P., Portier, F., Biacabe, B., Bonfils, P., 1999. [Anosmia secondary to acute rhinitis: clinical signs and course in a series of 118 patients]. *Ann. Oto-Laryngol. Chir. Cervico Faciale Bull. Société Oto-Laryngol. Hôp. Paris* 116, 351–357.

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. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198.

Fulbright, R.K., Skudlarski, P., Lacadie, C.M., Warrenburg, S., Bowers, A.A., Gore, J.C., Wexler, B.E., 1998. Functional MR imaging of regional brain responses to pleasant and unpleasant odors. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 19, 1721–1726.

Fusetti, M., Fioretti, A.B., Silvagni, F., Simaskou, M., Sucapane, P., Necozone, S., Eibenstein, A., 2010. Smell and preclinical Alzheimer disease: study of 29 patients with amnesic mild cognitive impairment. *J. Otolaryngol. - Head Neck Surg. J. Oto-Rhino-Laryngol. Chir. Cervico-Faciale* 39, 175–181.

Gilbert, P.E., Murphy, C., 2004. Differences between recognition memory and remote memory for olfactory and visual stimuli in nondemented elderly individuals genetically at risk for Alzheimer's disease. *Exp. Gerontol.* 39, 433–441.

Grabenhorst, F., Rolls, E.T., Margot, C., da Silva, M.A.A.P., Velazco, M.I., 2007. How pleasant and unpleasant stimuli combine in different brain regions: odor mixtures. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 27, 13532–13540.

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, 1480–1487.

Green, A.J., Cervantez, M., Graves, L.V., Morgan, C.D., Murphy, C., 2013. Age and apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 effects on neural correlates of odor memory. *Behav. Neurosci.* 127, 339–349.

Gross-Isseroff, R., Luca-Haimovici, K., Sasson, Y., Kindler, S., Kotler, M., Zohar, J., 1994. Olfactory sensitivity in major depressive disorder and obsessive compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 35, 798–802.

Hamilton, J.P., Siemer, M., Gotlib, I.H., 2008. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol. Psychiatry* 13, 993–1000.

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. *Neurobiol. Aging* 27, 1425–1430.

Henkin, R.I., 2000. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease. *Lancet* 355, 1014–1015.

Hoyles, K., Sharma, J.C., 2013. Olfactory loss as a supporting feature in the diagnosis of Parkinson's disease: a pragmatic approach. *J. Neurol.* 260, 2951–2958.

Hudry, J., Saoud, M., D'Amato, T., Daléry, J., Royet, J.-P., 2002. Ratings of different olfactory judgements in schizophrenia. *Chem. Senses* 27, 407–416.

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. *Chem. Senses* 22, 39–52.

Janzing, J., Teunisse, R., Bouwens, P., van 't Hof, M., Zitman, F., 1999. Mood and motivation disturbance in elderly subjects with and without dementia: a replication study. *J. Nerv. Ment. Dis.* 187, 117–119.

Jones-Gotman, M., Zatorre, R.J., Cendes, F., Olivier, A., Andermann, F., McMackin, D., Staunton, H., Siegel, A.M., Wieser, H.G., 1997. Contribution of medial versus lateral temporal-lobe structures to human odour identification. *Brain J. Neurol.* 120 ( Pt 10), 1845–1856.

Kareken, D.A., Mosnik, D.M., Doty, R.L., Dziedzic, M., Hutchins, G.D., 2003. Functional anatomy of human odor sensation, discrimination, and identification in health and aging. *Neuropsychology* 17, 482–495.

Keedwell, P.A., Andrew, C., Williams, S.C.R., Brammer, M.J., Phillips, M.L., 2005. The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry* 58, 843–853.

Kesner, R.P., Gilbert, P.E., Barua, L.A., 2002. The role of the hippocampus in memory for the temporal order of a sequence of odors. *Behav. Neurosci.* 116, 286–290.

Kesslak, J.P., Cotman, C.W., Chui, H.C., Van den Noort, S., Fang, H., Pfeffer, R., Lynch, G., 1988. Olfactory tests as possible probes for detecting and monitoring Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 9, 399–403.

Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K.R., Rush, A.J., Walters, E.E., Wang, P.S., National Comorbidity Survey Replication, 2003. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 289, 3095–3105.

Kjelvik, G., Sando, S.B., Aasly, J., Engedal, K.A., White, L.R., 2007. Use of the Brief Smell Identification Test for olfactory deficit in a Norwegian population with Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 22, 1020–1024.

Knupfer, L., Spiegel, R., 1986. Differences in olfactory test performance between normal aged, Alzheimer and vascular type dementia individuals. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 1, 3–14.

Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., Wolf, S., 1996. “Sniffin’ sticks”: screening of olfactory performance. *Rhinology* 34, 222–226.

Kopala, L.C., Good, K.P., Honer, W.G., 1994. Olfactory hallucinations and olfactory identification ability in patients with schizophrenia and other psychiatric disorders. *Schizophr. Res.* 12, 205–211.

Koss, E., Weiffenbach, J.M., Haxby, J.V., Friedland, R.P., 1988. Olfactory detection and identification performance are dissociated in early Alzheimer’s disease. *Neurology* 38, 1228–1232.

Krishnan, V., Nestler, E.J., 2008. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 455, 894–902.

Kronenberg, G., Tebartz van Elst, L., Regen, F., Deuschle, M., Heuser, I., Colla, M., 2009. Reduced amygdala volume in newly admitted psychiatric in-patients with unipolar major depression. *J. Psychiatr. Res.* 43, 1112–1117.

Larsson, M., Finkel, D., Pedersen, N.L., 2000. Odor identification: influences of age, gender, cognition, and personality. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 55, P304–310.

Larsson, M., Semb, H., Winblad, B., Amberla, K., Wahlund, L.O., Bäckman, L., 1999. Odor identification in normal aging and early Alzheimer’s disease: effects of retrieval support. *Neuropsychology* 13, 47–53.

Lawless, H., 1991. Effects of odors on mood and behavior: aromatherapy and related effects, in: *The Human Sense of Smell*. Berlin, pp. 361–386.

Lee, K.-W., Kim, J.-B., Seo, J.-S., Kim, T.-K., Im, J.-Y., Baek, I.-S., Kim, K.-S., Lee, J.-K., Han, P.-L., 2009. Behavioral stress accelerates plaque pathogenesis in the brain of Tg2576 mice via generation of metabolic oxidative stress. *J. Neurochem.* 108, 165–175.

Lemogne, C., Piolino, P., Jouvent, R., Allilaire, J.-F., Fossati, P., 2006. Mémoire autobiographique épisodique et dépression: Episodic autobiographical memory in depression:

a review. *L'Encéphale* 32, 781–788.

Leuba, G., Vernay, A., Zimmermann, V., Saini, K., Kraftsik, R., Savioz, A., 2009. Differential damage in the frontal cortex with aging, sporadic and familial Alzheimer's disease. *Brain Res. Bull.* 80, 196–202.

Li, W., Howard, J.D., Gottfried, J.A., 2010. Disruption of odour quality coding in piriform cortex mediates olfactory deficits in Alzheimer's disease. *Brain J. Neurol.* 133, 2714–2726.

Lombion-Pouthier, S., Vandell, P., Nezelof, S., Haffen, E., Millot, J.-L., 2006. Odor perception in patients with mood disorders. *J. Affect. Disord.* 90, 187–191.

Luzzi, S., Snowden, J.S., Neary, D., Coccia, M., Provinciali, L., Lambon Ralph, M.A., 2007. Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia* 45, 1823–1831.

Lyman, B.J., McDaniel, M.A., 1986. Effects of encoding strategy on long-term memory for odours. *Q. J. Exp. Psychol. Sect. A* 38, 753–765.

McCaffrey, R.J., Duff, K., Solomon, G.S., 2000. Olfactory dysfunction discriminates probable Alzheimer's dementia from major depression: a cross-validation and extension. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 12, 29–33.

McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Jr, Kawas, C.H., Klunk, W.E., Koroshetz, W.J., Manly, J.J., Mayeux, R., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rossor, M.N., Scheltens, P., Carrillo, M.C., Thies, B., Weintraub, S., Phelps, C.H., 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 7, 263–269.

Mineur, Y.S., Belzung, C., Crusio, W.E., 2007. Functional implications of decreases in neurogenesis following chronic mild stress in mice. *Neuroscience* 150, 251–259.

Mitchell, I.J., Heims, H., Neville, E.A., Rickards, H., 2005. Huntington's disease patients show impaired perception of disgust in the gustatory and olfactory modalities. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 17, 119–121.

Moberg, P.J., Turetsky, B.I., 2003. Scent of a disorder: olfactory functioning in schizophrenia. *Curr. Psychiatry Rep.* 5, 311–319.

Morgan, C.D., Nordin, S., Murphy, C., 1995. Odor identification as an early marker for Alzheimer's disease: impact of lexical functioning and detection sensitivity. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 17, 793–803.

Morrot, G., Bonny, J.-M., Lehallier, B., Zanca, M., 2013. fMRI of human olfaction at the individual level: Interindividual variability. *J. Magn. Reson. Imaging* 37, 92–100.

Morrot, G., Brochet, F., Dubourdieu, D., 2001. The color of odors. *Brain Lang.* 79, 309–320.

Mundiñano, I.-C., Caballero, M.-C., Ordóñez, C., Hernandez, M., DiCauldo, 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 Neuropathol. (Berl.)* 122, 61–74.

Murphy, C., Gilmore, M.M., Seery, C.S., Salmon, D.P., Lasker, B.R., 1990. Olfactory thresholds are associated with degree of dementia in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 11, 465–469.

Naudin, M., El-Hage, W., Gomes, M., Gaillard, P., Belzung, C., Atanasova, B., 2012. State and Trait Olfactory Markers of Major Depression. *PLoS ONE* 7, e46938.

Naudin, M., , Carl, T., Surguladze, S., Guillen, C., Gaillard, P., Belzung, C., El-Hage, W., Atanasova, B., 2014. Perceptive Biases in Major Depressive Episode. *PLoS ONE* 9(2): e86832. doi:10.1371/journal.pone.0086832.

Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., Puschmann, S., Petrowski, K., Joraschky, P.,



Hummel, T., 2010. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience* 169, 415–421.

Nitsch, R.M., Deng, M., Growdon, J.H., Wurtman, R.J., 1996. Serotonin 5-HT<sub>2a</sub> and 5-HT<sub>2c</sub> receptors stimulate amyloid precursor protein ectodomain secretion. *J. Biol. Chem.* 271, 4188–4194.

Nordin, S., Murphy, C., 1998. Odor memory in normal aging and Alzheimer's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 855, 686–693.

Olin, J.T., Katz, I.R., Meyers, B.S., Schneider, L.S., Lebowitz, B.D., 2002. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease: rationale and background. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* 10, 129–141.

Oral, E., Aydin, M.D., Aydin, N., Ozcan, H., Hacimuftuoglu, A., Sipal, S., Demirci, E., 2013. How olfaction disorders can cause depression? The role of habenular degeneration. *Neuroscience* 240, 63–69.

Ownby, R.L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V., Loewenstein, D., 2006. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 530–538.

Pause, B.M., Miranda, A., Göder, R., Aldenhoff, J.B., Ferstl, R., 2001. Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J. Psychiatr. Res.* 35, 271–277.

Pause, B.M., Raack, N., Sojka, B., Göder, R., Aldenhoff, J.B., Ferstl, R., 2003. Convergent and divergent effects of odors and emotions in depression. *Psychophysiology* 40, 209–225.

Peabody, C.A., Tinklenberg, J.R., 1985. Olfactory deficits and primary degenerative dementia. *Am. J. Psychiatry* 142, 524–525.

Pentzek, M., Grass-Kapanke, B., Ihl, R., 2007. Odor identification in Alzheimer's disease and depression. *Aging Clin. Exp. Res.* 19, 255–258.

Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., Lane, R., 2003. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol. Psychiatry* 54, 515–528.

Pollatos, O., Albrecht, J., Kopietz, R., Linn, J., Schoepf, V., Kleemann, A.M., Schreder, T., Schandry, R., Wiesmann, M., 2007. Reduced olfactory sensitivity in subjects with depressive symptoms. *J. Affect. Disord.* 102, 101–108.

Postolache, T.T., Doty, R.L., Wehr, T.A., Jimma, L.A., Han, L., Turner, E.H., Matthews, J.R., Neumeister, A., No, C., Kroger, H., Bruder, G.E., Rosenthal, N.E., 1999. Monorhinal odor identification and depression scores in patients with seasonal affective disorder. *J. Affect. Disord.* 56, 27–35.

Postolache, T.T., Wehr, T.A., Doty, R.L., Sher, L., Turner, E.H., Bartko, J.J., Rosenthal, N.E., 2002. Patients with seasonal affective disorder have lower odor detection thresholds than control subjects. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 1119–1122.

Poulin, S.P., Dautoff, R., Morris, J.C., Barrett, L.F., Dickerson, B.C., 2011. Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 194, 7–13.

Pouliot, S., Jones-Gotman, M., 2008. Medial temporal-lobe damage and memory for emotionally arousing odors. *Neuropsychologia* 46, 1124–1134.

Rabin, M.D., 1988. Experience facilitates olfactory quality discrimination. *Percept. Psychophys.* 44, 532–540.

Rapp, M.A., Schnaider-Beeri, M., Grossman, H.T., Sano, M., Perl, D.P., Purohit, D.P., Gorman, J.M., Haroutunian, V., 2006. Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 161–167.

Razani, J., Chan, A., Nordin, S., Murphy, C., 2010. Semantic networks for odors and colors in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 24, 291–299.

Reynolds, G.P., Mason, S.L., Meldrum, A., De Keizer, S., Parnes, H., Eglén, R.M., Wong, E.H., 1995. 5-Hydroxytryptamine (5-HT)<sub>4</sub> receptors in post mortem human brain tissue: distribution, pharmacology and effects of neurodegenerative diseases. *Br. J. Pharmacol.* 114, 993–998.

Rezek, D.L., 1987. Olfactory deficits as a neurologic sign in dementia of the Alzheimer type. *Arch. Neurol.* 44, 1030–1032.

Robert, P., Benoit, M., 2010. Chapitre 30: Dépression & Démences, in: *Les États Dépressifs*.

Rogers, M.A., Kasai, K., Koji, M., Fukuda, R., Iwanami, A., Nakagome, K., Fukuda, M., Kato, N., 2004. Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neurosci. Res.* 50, 1–11.

Roh, J.H., Qiu, A., Seo, S.W., Soon, H.W., Kim, J.H., Kim, G.H., Kim, M.-J., Lee, J.-M., Na, D.L., 2011. Volume reduction in subcortical regions according to severity of Alzheimer's disease. *J. Neurol.* 258, 1013–1020.

Royet, J.P., Croisile, B., Williamson-Vasta, R., Hibert, O., Serclerat, D., Guerin, J., 2001. Rating of different olfactory judgements in Alzheimer's disease. *Chem. Senses* 26, 409–417.

Saisu, A., Tatsumoto, M., Hoshiyama, E., Aiba, S., Hirata, K., 2011. Evaluation of olfaction in patients with migraine using an odour stick identification test. *Cephalalgia Int. J. Headache* 31, 1023–1028.

Savic, I., 2001. Processing of odorous signals in humans. *Brain Res. Bull.* 54, 307–312.

Savic, I., Gulyas, B., Larsson, M., Roland, P., 2000. Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron* 26, 735–745.

Schofield, P.W., Ebrahimi, H., Jones, A.L., Bateman, G.A., Murray, S.R., 2012. An

olfactory “stress test” may detect preclinical Alzheimer’s disease. *BMC Neurol.* 12, 24.

Scinska, A., Wrobel, E., Korkosz, A., Zatorski, P., Sienkiewicz-Jarosz, H., Lojkowska, W., Swiecicki, L., Kukwa, W., 2008. Depressive symptoms and olfactory function in older adults. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 62, 450–456.

Seligman, S.C., Kamath, V., Giovannetti, T., Arnold, S.E., Moberg, P.J., 2013. Olfaction and apathy in Alzheimer’s disease, mild cognitive impairment, and healthy older adults. *Aging Ment. Health* 17, 564–570.

Seo, H.-S., Jeon, K.J., Hummel, T., Min, B.-C., 2009. Influences of olfactory impairment on depression, cognitive performance, and quality of life in Korean elderly. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 266, 1739–1745.

Serby, M., Corwin, J., Conrad, P., Rotrosen, J., 1985. Olfactory dysfunction in Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease. *Am. J. Psychiatry* 142, 781–782.

Serby, M., Larson, P., Kalkstein, D., 1990. Olfactory sense in psychoses. *Biol. Psychiatry* 28, 830.

Serby, M., Larson, P., Kalkstein, D., 1991. The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer’s disease. *Am. J. Psychiatry* 148, 357–360.

Sierksma, A.S.R., van den Hove, D.L.A., Steinbusch, H.W.M., Prickaerts, J., 2010. Major depression, cognitive dysfunction and Alzheimer’s disease: Is there a link? *Eur. J. Pharmacol.* 626, 72–82.

Sohrabi, H.R., Bates, K.A., Weinborn, M.G., Johnston, A.N.B., Bahramian, A., Taddei, K., Laws, S.M., Rodrigues, M., Morici, M., Howard, M., Martins, G., Mackay-Sim, A., Gandy, S.E., Martins, R.N., 2012. Olfactory discrimination predicts cognitive decline among community-dwelling older adults. *Transl. Psychiatry* 2, e118.

Solomon, G.S., Petrie, W.M., Hart, J.R., Brackin, H.B., Jr, 1998. Olfactory

dysfunction discriminates Alzheimer's dementia from major depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 10, 64–67.

Song, C., Leonard, B.E., 2005. The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 29, 627–647.

Sun, X., Steffens, D.C., Au, R., Folstein, M., Summergrad, P., Yee, J., Rosenberg, I., Mwamburi, D.M., Qiu, W.Q., 2008. Amyloid-associated depression: a prodromal depression of Alzheimer disease? *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 542–550.

Swiecicki, L., Zatorski, P., Bzinkowska, D., Sienkiewicz-Jarosz, H., Szyndler, J., Scinska, A., 2009. Gustatory and olfactory function in patients with unipolar and bipolar depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 827–834.

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, 736–739.

Tepavčević, V., Nait-Oumesmar, B., Baron-Van Evercooren, A., 2012. [Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: role for subventricular zone progenitors]. *Médecine Sci. MS* 28, 683–687.

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. *Neurobiol. Aging* 30, 838–841.

Thomas, H.J., Fries, W., Distel, H., 2002. [Evaluation of olfactory stimuli by depressed patients]. *Nervenarzt* 73, 71–77.

Van Eijndhoven, P., van Wingen, G., van Oijen, K., Rijpkema, M., Goraj, B., Jan Verkes, R., Oude Voshaar, R., Fernández, G., Buitelaar, J., Tendolkar, I., 2009. Amygdala volume marks the acute state in the early course of depression. *Biol. Psychiatry* 65, 812–818.

Van Tol, M.-J., van der Wee, N.J.A., van den Heuvel, O.A., Nielen, M.M.A.,

Demenescu, L.R., Aleman, A., Renken, R., van Buchem, M.A., Zitman, F.G., Veltman, D.J., 2010. Regional brain volume in depression and anxiety disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 1002–1011.

Venstrom, D., Amoore, J.E., 1968. Olfactory Threshold, in Relation to Age, Sex or Smoking. *J. Food Sci.* 33, 264–265.

Warner, M.D., Peabody, C.A., Flattery, J.J., Tinklenberg, J.R., 1986. Olfactory deficits and Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry* 21, 116–118.

Wilson, R.S., Arnold, S.E., Schneider, J.A., Boyle, P.A., Buchman, A.S., Bennett, D.A., 2009. Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1170, 730–735.

Winston, J.S., Gottfried, J.A., Kilner, J.M., Dolan, R.J., 2005. Integrated neural representations of odor intensity and affective valence in human amygdala. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 25, 8903–8907.

Zald, D.H., Pardo, J.V., 1997. Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94, 4119–4124.

Zucco, G.M., Bollini, F., 2011. Odour recognition memory and odour identification in patients with mild and severe major depressive disorders. *Psychiatry Res.* 190, 217–220.

Zucco, G.M., Hummel, T., Tomaiuolo, F., Stevenson, R.J., 2014. The influence of short-term memory on standard discrimination and cued identification olfactory tasks. *J. Neurosci. Methods* 222, 138–141.

**Annexe 3. Alzheimer's disease and olfaction** (revue publiée dans le journal « Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement », 11, 287-293)





## Maladie d'Alzheimer et olfaction

### Alzheimer's disease and olfaction

Marine Naudin<sup>1</sup>  
Karl Mondon<sup>1,2</sup>  
Boriana Atanasova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Inserm U930, Equipe 4 « Troubles affectifs » Université François Rabelais, Tours, France  
<atanasova@univ-tours.fr>

<sup>2</sup> CMRR région, Centre et médecine interne gériatrique, Hôpital Bretonneau, CHRU Tours, France

Tirés à part :  
B. Atanasova

**Résumé.** Bien que les troubles olfactifs ne soient pas au premier plan de la description clinique de la maladie d'Alzheimer (MA), ils sont fréquents et souvent oubliés tant dans la pratique clinique que par les patients largement anosognosiques de leurs troubles. Ces 30 dernières années, la littérature a mis en évidence une atteinte olfactive précoce dans la MA qui se généralise sur l'ensemble du spectre olfactif au fur et à mesure de l'aggravation de la maladie. Cette revue a pour objectif de rappeler l'intérêt clinique de l'étude des troubles olfactifs dans la MA mais également de décrire les paramètres et les tests olfactifs les plus utilisés ainsi que les données principales et récentes dont nous disposons actuellement sur l'atteinte olfactive dans la MA.

**Mots clés :** maladie d'Alzheimer, olfaction, tests olfactifs, marqueurs olfactifs

**Abstract.** Although olfactory disorders are not at the forefront of the clinical description of Alzheimer's disease (AD), they are common and often overlooked by clinicians and by patients who are largely unaware of their deficits. The past 30 years, the literature has shown early olfactory deficits in AD that is spreading across the olfactory spectrum with disease worsening. Partial overlap between brain areas implies both in olfaction and AD - especially limbic system - motivating these researches. This study describes olfactory parameters and tests using to investigate peripheral (odor threshold) and central (hedonicity, familiarity, intensity, discrimination, identification, olfactory memory) levels. Besides, this article takes an inventory of olfactory disorders in AD including odor threshold, discrimination, identification and olfactory memory capacities with controversial results observed in literature. At last, we discuss which type of olfactory dysfunction could have a clinical interest.

**Key words:** Alzheimer's disease, olfaction, olfactory tests, olfactory markers

### L'olfaction : une piste ?

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause la plus fréquente de démence chez le sujet âgé [1]. En 2012, sa prévalence était de 24 millions de personnes dans le monde et les estimations indiquent que ce chiffre devrait doubler tous les 20 ans [2]. Un diagnostic précoce est primordial pour la prise en charge des patients et l'accompagnement des familles. La MA est une maladie multifactorielle complexe pour laquelle un certain nombre de biomarqueurs (marqueur dans le liquide céphalorachidien, imagerie des plaques amyloïdes...) existent déjà. D'autres biomarqueurs qu'ils soient biologiques, cliniques ou encore sensoriels semblent nécessaires pour permettre d'améliorer le diagnostic [3]. La caractérisation des altérations olfactives ne fait actuellement pas partie de la pratique clinique courante. Pourtant, de très nombreuses études réalisées ces 30 dernières années ont mis en évidence la présence de troubles olfactifs dans la MA et ont suggéré le potentiel intérêt clinique de l'olfaction.

### Olfaction et MA : une relation réciproque

De nombreux travaux ont mis en évidence une réciprocity entre la présence d'altérations olfactives et le risque de développer une MA. D'une part, les patients à risque génétique de MA [4] ou ayant des troubles cognitifs modérés [5] présentent des altérations olfactives significativement plus importantes que les sujets sains et, d'autre part, une étude menée au Japon a montré que les patients présentant une anosmie associée à un risque génétique de développer une MA présentaient un risque cinq fois plus important de développer une MA par la suite [6].

### Olfaction et MA : des liens neuroanatomiques

De nombreuses anomalies du système olfactif périphérique (épithélium olfactif, noyau olfactif antérieur) ont été

doi:10.1684/pnv.2013.0418

Pour citer cet article : Naudin M, Mondon K, Atanasova B. Maladie d'Alzheimer et olfaction. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil 2013; 11(3):287-93  
doi:10.1684/pnv.2013.0418

287

© John Libbey Eurotext, 2013

mises en évidence dans la MA [7]. Par ailleurs, une altération des structures cérébrales impliquées dans la fonction olfactive telles que le cortex olfactif primaire ou l'insula a également été observée chez ces patients [8]. De plus, une augmentation du nombre de neurones dopaminergiques dans le bulbe olfactif [9] et une diminution du volume du bulbe olfactif [9, 10] ont également été constatées chez ces patients. Par ailleurs, le cortex transentorhinal précocement atteint dans la MA [11] est impliqué à la fois dans la mémoire, les émotions et l'olfaction. Enfin, une corrélation positive entre le volume du bulbe olfactif et la performance au MMS (mini mental state [12]) a été mise en évidence [10].

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

## Les paramètres olfactifs

Dans un premier temps, l'évaluation des capacités olfactives permet de vérifier qu'il n'y a pas de confusion entre la plainte olfactive et gustative, ce qui est fréquemment observé. De plus, cette évaluation permet au patient de prendre conscience de l'existence de ce trouble [13]. En effet, la plupart du temps, les patients sont anosognosiques de leurs symptômes puisque seuls 6 % d'entre eux s'en plaignent alors que 90 % en souffrent [14]. Cela peut avoir des conséquences importantes sur la manière dont les patients s'alimentent ainsi que sur leur qualité de vie [15].

Des travaux mettant en évidence une altération des capacités d'identification ou de mémorisation des odeurs chez des patients présentant une altération du cortex orbitofrontal ou du noyau dorso-médian du thalamus [16, 17] ont conduit à une division de la fonction olfactive en deux processus indépendants et distincts. Le premier est dit « périphérique » et correspond à la capacité à détecter une odeur (le seuil de détection de l'odeur) : il témoigne du fonctionnement de l'épithélium nasal et/ou des récepteurs olfactifs. Le second est dit « central » et implique les capacités d'identification, de discrimination, de mémorisation ou encore de dénomination d'une odeur [18]. Il s'agit de tâches olfactives cognitives qui font appel à des représentations perceptives et sémantiques des odeurs qui témoignent de processus corticaux et limbiques.

## Les tests utilisés pour mettre en évidence les troubles olfactifs

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

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

Au niveau périphérique, le seuil de détection correspond à la concentration minimale à laquelle l'odeur est perçue. Les deux tests normalisés, commercialisés et couramment utilisés dans le domaine clinique sont le Smell threshold test développé par Doty et al. [19] et le Sniffin' sticks threshold test développé par Hummel et al. [20]. Au niveau central, ce sont les échelles qui sont généralement utilisées en pratique clinique pour évaluer la perception hédonique, le niveau de familiarité de l'odeur ou encore son intensité. Pour la tâche d'identification, il est généralement proposé au participant de choisir le bon descripteur parmi une liste de quatre réponses comprenant la cible et les trois distracteurs (procédure de choix forcé). Les plus connus sont le test UPSIT (University Pennsylvania smell identification test) de Doty [19] qui prend en compte l'âge et le sexe du sujet, le test CCSIT (Cross-cultural smell identification test) du même auteur qui a l'avantage de s'adapter aux populations d'origine culturelle différente et le Sniffin' sticks développé par Hummel [20]. La tâche de dénomination, qui consiste à nommer l'odeur sans l'aide de descripteurs n'est généralement pas utilisée dans le domaine clinique, car elle est beaucoup trop difficile pour la plupart des sujets non experts. Afin de mesurer les capacités de discrimination d'une odeur, deux tests peuvent être utilisés : le test dit de discrimination et le test d'appariement. Pour le test de discrimination, le participant doit dire si les paires d'odorants qui lui sont présentées sont identiques. Le test d'appariement se déroule en deux sessions [21] : ainsi après avoir senti l'odeur cible, le participant doit reconnaître parmi quatre odeurs celle qui lui a été présentée lors de la première session. La tâche de mémoire de reconnaissance à court terme se déroule de manière similaire au test d'appariement, l'intervalle entre le moment de la présentation de l'odeur et le moment de la présentation des quatre odeurs parmi lesquelles il doit choisir le descripteur correspondant est généralement de quelques dizaines de secondes [22]. Enfin, les tâches de mémoire de reconnaissance olfactive à long-terme nécessitent deux étapes : une phase de familiarisation avec les odeurs cibles et une phase

de reconnaissance pendant laquelle le sujet doit reconnaître les cibles préalablement présentées parmi les distracteurs. L'intervalle entre les deux phases peut durer de quelques dizaines de minutes jusqu'à plusieurs années pour le test de mémoire de reconnaissance olfactive à long terme [23] (pour plus d'informations concernant les tests utilisés dans le domaine clinique, voir Atanasova et al. [24]).

Les méthodes précédemment décrites dépendent directement de la réponse du sujet et de sa volonté à participer aux tests. Toutefois, des mesures objectives existent également pour explorer la fonction olfactive même si elles sont très peu utilisées en clinique. A ce jour, quelques études ont utilisé les potentiels évoqués olfactifs (OERPs) ou des techniques d'imagerie cérébrale en recherche. Toutefois, leur utilisation déjà peu fréquente en recherche est rare en clinique. Pourtant, Kobal et Hummel [25] ont montré l'intérêt d'enregistrer les potentiels évoqués chimiosensoriels pour diagnostiquer une anosmie chez un patient. Par ailleurs, la taille des bulbes ou d'autres structures du système olfactif, mais également les dysfonctionnements olfactifs, peuvent être mis en évidence grâce aux techniques d'IRM.

Les troubles olfactifs surviennent dans les stades précoces de la MA et s'aggravent jusqu'à ce que tout le spectre olfactif soit atteint.

## Les troubles olfactifs au niveau périphérique dans la MA

La majorité des études qui ont comparé les performances de patients atteints de la MA à celles de sujets contrôles, ont mis en évidence une augmentation du seuil de détection chez les patients [5, 26]. Toutefois, il existe des données contradictoires dans la littérature, puisque quelques études n'ont pas mis en évidence de différences entre les patients et les contrôles [27, 28]. Ainsi, l'intégrité de ce paramètre dans la MA n'est pas clair. De la même manière, le moment de l'altération de ce paramètre fait débat. En effet, bien qu'une étude ait mis en évidence sa préservation dans les stades précoces de la maladie [27], une autre a observé son altération dans l'année précédant le diagnostic de MA [29] ou encore chez des patients au stade léger à modéré de la MA [5]. Ces données contradictoires sont très probablement en grande partie liées à des limites méthodologiques. En effet, les tests permettant d'évaluer le seuil de détection sont longs et répétitifs. Par ailleurs, l'étude de Djordjevic et al. [5] montre qu'il n'y avait pas de corrélation entre ce paramètre et les performances cognitives des patients atteints d'une MA.

## Les troubles olfactifs au niveau central dans la MA

L'intensité, la familiarité, l'aspect hédonique, ou encore la discrimination des odeurs ont été très peu étudiés. Toutefois, Djordjevic et al. [5] et Luzzi [30] ont mis en évidence une altération de la capacité à discriminer des odeurs chez les patients atteints d'une MA. La capacité à discriminer une odeur s'apparente à une tâche de mémoire de travail. D'après certaines études, cette tâche ferait intervenir le cortex orbitofrontal droit, les structures du lobe temporal médian [31] et plus particulièrement l'hippocampe [32, 33] ; ce qui pourrait expliquer la difficulté des patients atteints d'une MA dans la réalisation de cette tâche.

La capacité à identifier les odeurs est unanimement décrite comme altérée dans la MA [5, 26-28, 30, 34]. Par ailleurs, une étude a mis en évidence une association entre la baisse des performances d'identification des odeurs et les manifestations cliniques et pathologiques de la MA chez des patients asymptomatiques suggérant que l'évaluation de ce paramètre combiné à d'autres marqueurs biologiques décrits plus haut pourrait contribuer à la détection précoce des patients atteints d'une MA [35]. Cette tâche dépend de nombreux paramètres souvent altérés dans la MA comme la capacité de dénomination, l'accès à la mémoire sémantique, la bonne compréhension de la consigne, la mémoire de travail, ainsi que la capacité à détecter (seuil de détection) l'odeur. Selon certains auteurs, cette tâche impliquerait des aires cérébrales telles que l'hippocampe, le gyrus parahippocampique ainsi que l'amygdale [36] également altérées dans la MA.

Par ailleurs, plusieurs études ont décrit une altération de la mémoire de reconnaissance olfactive dans la MA [37-39]. Le fonctionnement de la mémoire olfactive reste peu connu et controversé. La plupart des études s'étant intéressées à la mémoire de reconnaissance dans la MA ont plutôt proposé des épreuves de mémoire à court terme [38, 39]. Par ailleurs, la manière dont les odeurs sont encodées fait également débat, puisque certains auteurs ont proposé un encodage holistique des odeurs sans composante sémantique ou de processus verbaux de haut niveau [40], alors que d'autres ont mis en évidence une meilleure reconnaissance des odeurs lorsqu'elles sont associées à des noms, des événements de vie ou encore des stimuli visuels, soulignant ainsi l'importance des facteurs sémantiques dans la mémoire olfactive [41]. Étant donné que la plupart des tâches de mémoire de reconnaissance olfactive décrites dans la littérature proposent un apprentissage explicite, les stratégies de verbalisation et de mise en relation avec des éléments sémantiques peuvent biaiser le calcul

Tableau 1. Les principaux paramètres olfactifs, leurs corrélats neuroanatomiques et leur intérêt en tant que marqueurs dans la MA.  
Table 1. The main olfactory parameters, their neuroanatomical correlates, and their interest as markers in Alzheimer's disease.

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

des performances au test. Un autre biais méthodologique réside dans les stimuli odorants utilisés. En effet, la plupart des travaux utilisent des composés odorants familiers donc connus des participants : cela entraîne une confusion entre la reconnaissance de stimuli connus depuis longtemps et la performance réelle au test de mémoire (apprentissage de nouveaux stimuli). L'utilisation d'odeurs non familières pourrait permettre de pallier ce biais (tableau 1).

Enfin, certaines études ont tenté de corréler la performance aux tests olfactifs avec les données des tests neuropsychologiques. Ainsi, Djordjevic et al. [5] ont montré que les capacités d'identification et de discrimination des odeurs chez les patients MA sont positivement corrélées aux performances aux tests neuropsychologiques.

L'ensemble des études préalablement présentées ont utilisé des méthodes psychophysiques « subjectives » qui dépendent de la motivation du sujet, de sa capacité à comprendre la consigne et à utiliser le langage. Ces méthodes témoignent de la restitution d'informations qui ont été à la fois verbalisées et mémorisées. Cette manière d'évaluer la performance olfactive du sujet est importante car elle témoigne de son ressenti. Toutefois, des méthodes objectives complémentaires sont nécessaires pour pallier ses biais. Très peu d'études cliniques ont utilisé de telles méthodes. Toutefois, un travail utilisant la technique des potentiels évoqués corticaux a montré une réduction de l'amplitude ainsi qu'un retard de latence de la réponse évoquée par l'odeur significativement plus important chez les patients atteints d'une MA que chez les sujets âgés sains

[42]. Par ailleurs, une étude en IRMf a comparé l'activité cérébrale en réponse à des tâches olfactives chez de jeunes adultes, des sujets âgés sains et des patients atteints d'une MA. Cette étude a mis en évidence une diminution de la connectivité entre le cortex orbito-frontal et le lobe temporal chez les sujets âgés sains. Par ailleurs, cette diminution est d'autant plus importante chez les patients atteints d'une MA qui présentent une activation particulièrement faible principalement dans le lobe temporal médian [43].

## Discussion

Si les troubles olfactifs sont présents dans la MA puisque 85 à 90 % des patients en sont atteints [14], ils restent peu spécifiques. En effet, ces troubles se trouvent aussi au cours du vieillissement qu'il soit pathologique ou non. Van Toller et al. [44] ont proposé le terme de « pré-sbyosmie » pour désigner la perte sensorielle progressive liée à l'âge. Bien qu'il ne soit pas clair que les fonctions olfactives déclinent de manière linéaire avec le temps, il semble établi que les déficits olfactifs soient plus importants après 60 ans. Ainsi, le seuil de détection augmenterait lentement d'un facteur 2 tous les 10 ans, entre 20 et 70 ans [45]. Une diminution des performances olfactives chez les sujets âgés sains corrélée à une dégénérescence des structures olfactives a été mise en évidence tant au niveau périphérique que central (pour revue, voir [13]). Toutefois, les nombreuses études décrites plus haut ayant comparé

les performances des patients atteints d'une MA à des sujets sains appariés en âge ont montré que l'altération de la fonction olfactive est plus sévère dans la MA que chez le sujet âgé. Des atteintes olfactives plus ou moins similaires ont également été mises en évidence dans d'autres pathologies telles que la maladie de Parkinson, les maladies du motoneurone, l'épilepsie, la sclérose en plaques, la migraine (pour revue, voir [13]) ou encore la maladie de Huntington, de même que la dépression du sujet âgé. Tout l'enjeu est donc de mettre en évidence une altération précoce d'un paramètre spécifique à la MA.

Ainsi, au vu des nombreuses données de la littérature, quels paramètres pourraient constituer les marqueurs les plus pertinents pour les cliniciens ?

Au niveau périphérique, Talamo proposait déjà en 1989 [7], qu'une biopsie du neuro-épithélium olfactif puisse permettre d'identifier une MA. Toutefois, en plus d'être invasif, cet examen paraît peu fiable puisqu'une atteinte de la muqueuse olfactive chez les sujets âgés sains a également été rapportée [46]. Par ailleurs, si les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques séniles dans le bulbe olfactif ont été considérées comme étant des marqueurs potentiels de la MA [47], ils semblent peu spécifiques car leur présence a également été mise en évidence dans le vieillissement normal [46] ainsi que dans d'autres pathologies. Concernant les tests psychophysiques, comme nous l'avons décrit plus haut, les études ne s'accordent pas sur le moment de l'altération de ce paramètre. Ceci est probablement en lien avec la difficulté à réaliser cette tâche comme évoqué plus haut. Ce paramètre ne semble donc pas être le candidat idéal comme marqueur d'une MA.

Au niveau central, les études en imagerie cérébrale sont encore trop rares pour conclure à l'atteinte d'une structure cérébrale impliquée dans la fonction olfactive en particulier, laquelle pourrait constituer un marqueur de la MA. Toutefois, de bons candidats sont à l'étude comme c'est le cas du cortex pyriforme [48]. En ce qui concerne les tests psychophysiques, nous verrons que le traitement de toutes les tâches olfactives de haut niveau fait, d'une manière ou d'une autre, appel à des processus mnésiques.

La difficulté à identifier les odeurs chez les patients atteints d'une MA semble constituer un marqueur intéressant. En effet, de nombreuses études décrites plus haut montrent unanimement une altération de ce paramètre dans la MA. Il a été suggéré que les déficits d'identification des odeurs existent au stade prodromal de la maladie [5, 27] et pourraient constituer un facteur prédictif de conversion vers une MA [5, 27, 49]. Enfin, cette altération pourrait permettre de distinguer une MA d'une dépression puisque certaines études ont suggéré que ce paramètre est altéré dans la MA mais préservé dans la dépression [50, 51]. Par

ailleurs, plusieurs études montrent une corrélation entre ce paramètre et les performances cognitives des patients atteints d'une MA [5, 52]. Toutefois, il faut rester prudent. Comme cela a été discuté plus haut, la tâche d'identification nécessite différentes capacités, lesquelles peuvent être altérées dans la MA. D'autres études contrôlant la participation d'une agnosie, de troubles du langage sont nécessaires afin de vérifier que l'atteinte de ce paramètre est indépendante de ces fonctions cognitives.

La mémoire de reconnaissance olfactive semble également être un marqueur potentiellement intéressant. En effet, ce paramètre est aussi unanimement décrit comme altéré dans la MA. Une étude a proposé une tâche de mémoire de reconnaissance olfactive couplée à des potentiels évoqués à des sujets dépourvus de troubles cognitifs mais à risque de développer une MA (positifs pour l'allèle epsilon 4), ainsi qu'à des sujets ne présentant pas de risque de développer cette pathologie. Les auteurs de cette étude ont conclu que cette tâche olfactive pourrait permettre de repérer les sujets à risque de développer une MA [53]. D'autres auteurs ont proposé qu'une tâche de mémoire de reconnaissance olfactive en IRMf pourrait permettre de contribuer au diagnostic précoce de la MA [54]. Par ailleurs, l'étude de la mémoire olfactive pourrait permettre d'éclairer les dysfonctionnements en mémoire sémantique et épisodique dans la MA. Toutefois, les difficultés méthodologiques décrites plus haut sont nombreuses et justifient la nécessité de réaliser d'autres investigations.

Enfin, d'autres types de tests ont été expérimentés plus récemment. Ainsi, Schofield et al. [55] ont proposé qu'un « test de stress olfactif », consistant à administrer de l'atropine (anticholinergique), pourrait constituer un test complémentaire simple et peu coûteux permettant le dépistage des patients atteints d'une MA au stade précoce voire même au stade préclinique. L'hypothèse est que la concentration de l'anticholinergique au niveau du bulbe

#### Points clés

- Les troubles olfactifs sont fréquents, précoces, et pourraient précéder l'apparition des premiers symptômes de la MA.
- La plupart des patients sont anosognosiques de leurs troubles olfactifs, ce qui peut avoir des conséquences sur leur qualité de vie ainsi que sur leur manière de s'alimenter.
- De nombreuses recherches ont suggéré le potentiel intérêt diagnostique prédictif des troubles olfactifs précoces de la MA.
- La spécificité des atteintes olfactives dans la MA reste un point à éclaircir dans les recherches futures.

olfactif provoquerait une réduction plus importante des performances olfactives chez ces patients que chez les sujets sains, permettant ainsi d'aider à la détection d'une MA.

## Conclusion

La caractérisation des troubles olfactifs consiste en des méthodes non invasives, faciles d'utilisation et peu

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

Liens d'intérêts : aucun.

## Références

1. Sun GH, Raji CA, Maceachern MP, Burke JF. Olfactory identification testing as a predictor of the development of Alzheimer's dementia : a systematic review. *Laryngoscope* 2012 ; 122 : 1455-62.
2. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect* 2012 : 2.
3. Craig-Schapiro R, Fagan AM, Holtzman DM. Biomarkers of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2009 ; 35 : 128-40.
4. Handley OJ, Morrison CM, Miles C, Bayer AJ. ApoE gene and familial risk of Alzheimer's disease as predictors of odour identification in older adults. *Neurobiol Aging* 2006 ; 27 : 1425-30.
5. Djordjevic J, Jones-Gotman M, De Sousa K, Chertkow H. Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2008 ; 29 : 693-706.
6. Graves AB, Bowen JD, Rajaram L, McCormick WC, McCurry SM, Schellenberg GD, et al. Impaired olfaction as a marker for cognitive decline : interaction with apolipoprotein E epsilon4 status. *Neurology* 1999 ; 53 : 1480-7.
7. Talamo BR, Rudel R, Kosik KS, Lee VM, Neff S, Adelman L, et al. Pathological changes in olfactory neurons in patients with Alzheimer's disease. *Nature* 1989 ; 337 : 736-9.
8. Wang J, Eslinger PJ, Doty RL, Zimmerman EK, Grunfeld R, Sun X, et al. Olfactory deficit detected by fMRI in early Alzheimer's disease. *Brain Res* 2010 ; 1357 : 184-94.
9. Mundiñano IC, Caballero MC, Ordóñez C, Hernandez M, DiCauldo C, Marcilla I, et al. Increased dopaminergic cells and protein aggregates in the olfactory bulb of patients with neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol* 2011 ; 122 : 61-74.
10. Thomann PA, Dos Santos V, Toro P, Schönknecht P, Essig M, Schröder J. Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease : a MRI study. *Neurobiol Aging* 2009 ; 30 : 838-41.
11. Braak H, Braak E, Bohl J. Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *Eur Neurol* 1993 ; 33 : 403-8.
12. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. " Mini-mental state " . A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 ; 12 : 189-98.
13. Demarquay G, Ryvlin P, Royet JP. Olfaction and neurological diseases: a review of the literature. *Rev Neurol (Paris)* 2007 ; 163 : 155-67.
14. Doty R. Odor perception in neurodegenerative diseases. In : Doty RL, ed. *Handbook of olfaction and gustation*. New York : Marcel Dekker, 2003 : 479-502.
15. Seo H, Jeon K, Hummel T, Min B. Influences of olfactory impairment on depression, cognitive performance, and quality of life in Korean elderly. *Europ Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2009 ; 266 : 1739-45.
16. Potter H, Butters N. An assessment of olfactory deficits in patients with damage to prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 1980 ; 18 : 621-8.
17. Jones-Gotman M, Zatorre RJ. Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. *Neuropsychologia* 1988 ; 26 : 387-400.
18. Martzke JS, Kopala LC, Good KP. Olfactory dysfunction in neuropsychiatric disorders : review and methodological considerations. *Biol Psychiatry* 1997 ; 42 : 721-32.
19. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania smell identification test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 1984 ; 32 : 489-502.
20. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. " Sniffin " sticks : olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997 ; 22 : 39-52.
21. Kesslak JP, Cotman CW, Chui HC, Van den Noort S, Fang H, Pfeiffer R, et al. Olfactory tests as possible probes for detecting and monitoring Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1988 ; 9 : 399-403.
22. Choudhury E, Moberg P, Doty R. Influences of age and sex on a microencapsulated odor memory test. *Chemical Senses* 2003 ; 28 : 799-805.
23. Plally J. La mémoire olfactive humaine : neuroanatomie fonctionnelle de la discrimination et du jugement de la familiarité. Thèse de doctorat. Université Lumière Lyon 2, 2005.
24. Atanasova B, Hernandez N, Van Nieuwenhuijzen P, Mondon K, Belzung C. Psychophysical, neurophysiological and neurobiological investigation of olfactory process in humans. Olfactory impairment in some neuropsychiatric disorders. In : Weiss LE, Atwoog JM, eds. *The biology of odors : sources, olfaction and response*. New York : Nova biomedical, 2011 : 1-67.
25. Kobal G, Hummel T. Olfactory evoked potentials in humans. In : Getchel TV, Baroshuk LM, Doty RL, Snow JB, eds. *Smell and taste in health and disease*. New York : Raven Press, 1991 : 255-75.
26. Doty RL, Reyes PF, Gregor T. Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. *Brain Res Bull* 1987 ; 18 : 597-600.
27. Serby M, Larson P, Kalkstein D. The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1991 ; 148 : 357-60.
28. Larsson M, Semb H, Winblad B, Amberla K, Wahlund LO, Bäckman L. Odor identification in normal aging and early Alzheimer's disease : effects of retrieval support. *Neuropsychology* 1999 ; 13 : 47-53.
29. Bacon AW, Bondi MW, Salmon DP, Murphy C. Very early changes in olfactory functioning due to Alzheimer's disease and the role of apolipoprotein E in olfaction. *Ann NY Acad Sci* 1998 ; 855 : 723-31.
30. Luzzi S, Snowden JS, Neary D, Coccia M, Provinciali L, Lambon Ralph MA. Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia* 2007 ; 45 : 1823-31.



31. Zatorre RJ, Jones-Gotman M. Right-nostril advantage for discrimination of odors. *Percept Psychophys* 1990; 47: 526-31.
32. Kareken DA, Mosnik DM, Doty RL, Dziedzic M, Hutchins GD. Functional anatomy of human odor sensation, discrimination, and identification in health and aging. *Neuropsychology* 2003; 17: 482-95.
33. Savic I, Gulyas B, Larsson M, Roland P. Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron* 2000; 26: 735-45.
34. Kjelvik G, Sando SB, Aasly J, Engedal KA, White LR. Use of the Brief smell identification test for olfactory deficit in a Norwegian population with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatr* 2007; 22: 1020-4.
35. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Boyle PA, Buchman AS, Bennett DA. Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1170: 730-5.
36. Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Cendes F, Olivier A, Andermann F, McMackin D, et al. Contribution of medial versus lateral temporal-lobe structures to human odour identification. *Brain J Neurol* 1997; 120: 1845-56.
37. Nordin S, Murphy C. Odor memory in normal aging and Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 1998; 855: 686-93.
38. Gilbert PE, Murphy C. Differences between recognition memory and remote memory for olfactory and visual stimuli in nondemented elderly individuals genetically at risk for Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2004; 39: 433-41.
39. Razani J, Chan A, Nordin S, Murphy C. Semantic networks for odors and colors in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2010; 24: 291-9.
40. Engen T, Ross BM. Long-term memory of odors with and without verbal descriptions. *J Exp Psychol* 1973; 100: 221-7.
41. Lyman BJ, McDaniel MA. Effects of encoding strategy on long-term memory for odours. *Q J Exp Psychol Sect* 1986; 38: 753-65.
42. Morgan CD, Murphy C. Olfactory event-related potentials in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 753-63.
43. Murphy C, Cerf-Ducastel B, Calhoun-Haney R, Gilbert PE, Ferdon S. ERP, fMRI and functional connectivity studies of brain response to odor in normal aging and Alzheimer's disease. *Chem Senses* 2005; 30 (Suppl. 1): 170-1.
44. Van Toller S, Dodd GH, Billing A. Ageing and the sense of smell. Springfield, IL: Thomas, 1985.
45. Venström D, Amoore J. Olfactory threshold in relation to age, sex or smoking. *J Food Sci* 1968: 264-5.
46. Smutzer G, Doty S, Trojanowski J. Olfactory system neuropathology in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and schizophrenia. In: Doty RL, ed. *Handbook of olfaction and gustation. Second edition.* New York: Marcel Dekker, 2003: 503-23.
47. Reyes PF, Deems DA, Suarez MG. Olfactory-related changes in Alzheimer's disease: a quantitative neuropathologic study. *Brain Res Bull* 1993; 32: 1-5.
48. Kareken DA, Doty RL, Moberg PJ, Mosnik D, Chen SH, Farlow MR, et al. Olfactory-evoked regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2001; 15: 18-29.
49. Fusetti M, Fioretti AB, Silvagni F, Simaskou M, Supapane P, Necozione S, et al. Smell and preclinical Alzheimer disease: study of 29 patients with amnesic mild cognitive impairment. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 39: 175-81.
50. Solomon GS, Petrie WM, Hart JR, Brackin HB Jr. Olfactory dysfunction discriminates Alzheimer's dementia from major depression. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 1998; 10: 64-7.
51. Pentzek M, Grass-Kapanke B, Ihl R. Odor identification in Alzheimer's disease and depression. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19: 255-8.
52. Larsson M, Finkel D, Pedersen NL. Odor identification: influences of age, gender, cognition, and personality. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2000; 55: 304-10.
53. Murphy C, Solomon ES, Haase L, Wang M, Morgan CD. Olfaction in aging and Alzheimer's disease: event-related potentials to a cross-modal odor-recognition memory task discriminate ApoE epsilon4+ and ApoE epsilon4- individuals. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1170: 647-57.
54. Henkin RI. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease. *Lancet* 2000; 355: 1014-5.
55. Schofield PW, Ebrahimi H, Jones AL, Bateman GA, Murray SR. An olfactory "stress test" may detect preclinical Alzheimer's disease. *BMC Neurol* 2012; 12: 24.





**Annexe 4. Taste identification test: a discriminative test among depression and Alzheimer's disease in elderly**

(Publication soumise dans le journal "Psychiatry Research")



# Taste identification test: a discriminative test among depression and Alzheimer's disease in elderly

Marine Naudin <sup>a</sup>, Karl Mondon <sup>a,c</sup>, Wissam El-Hage <sup>a,b</sup>, Thomas Desmidt <sup>c</sup>, Adrien Lorette <sup>c</sup>, Catherine Belzung <sup>a</sup>, Caroline Hommet <sup>a,c</sup>,  
Boriana Atanasova <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> INSERM U930, Université François Rabelais de Tours, Tours France

<sup>b</sup> Pôle de Psychiatrie, Clinique Psychiatrique Universitaire, CHRU de Tours, Tours, France

<sup>c</sup> CMRR région Centre et médecine interne gériatrique, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, Tours, France

\* Corresponding author:

Boriana Atanasova

Equipe 4 Troubles Affectifs, INSERM U930

UFR Sciences et Techniques - Parc de Grandmont - 37 000 Tours - France

*Phone:* +33(0)247367305

*Fax:* +33(0)247367285

*E-mail:* [atanasova@univ-tours.fr](mailto:atanasova@univ-tours.fr)

## **Abstract**

Major Depression and Alzheimer's disease (AD) are two diseases in the elderly characterized by an overlap of early symptoms like memory and emotional disorders. The identification of specific markers could improve their diagnosis. The aim of this study was to bring out such markers by investigating the gustatory function in depressed and AD patients. We included 20 patients with unipolar major depressive episodes (MDE), 20 patients with mild to moderate AD and 24 healthy subjects. We investigated the cognitive profile (depression, global cognitive efficiency and social/physical anhedonia) and gustatory function (identification capacities, hedonicity and intensity perception) in all subjects. The main result of this work was that AD patients failed at the identification test (for all confounded flavors) compared to healthy participants which is not the case of depressed patients, suggesting that taste identification test could be used to distinguish AD and healthy controls. No significant difference among the three groups was observed concerning hedonicity and intensity evaluation of flavors. These promising results need further investigations to conclude if the use of gustatory identification test could differentiate AD and depressed patients.

**Key words:** gustation, identification capacities, hedonicity, intensity, Depression, Alzheimer's disease.

## 1. INTRODUCTION

Alzheimer disease (AD) and major depression (MD) are two common diseases in the elderly. They are closely related in early stage. For instance, AD patients are often characterized by dysphoria which corresponds to self depreciation and sadness. This symptom could be related to apathy observed in depressed patients which corresponds to a lack of interests, emotions and motivation. In numerous cases, clinical observation could guide the diagnosis. However, specific presymptomatic markers of each disease could improve early diagnosis and the clinical care of patients.

Olfaction and gustation could be divided in two levels: peripherally (evaluation of odor / flavor detection threshold) and centrally (evaluation of odor / flavor identification, memory, discrimination, intensity, familiarity and pleasantness). In recent years, numerous works have suggested that olfactory deficits could constitute a marker of AD (Djordjevic et al., 2008; Fusetti et al., 2010; Serby et al., 1991). In particular, it has been reported that the inability to identify odors could be altered only in AD patients compared to depressed patients. Thus, this olfactory parameter could differentiate the two diseases (Pentzek et al., 2007; Solomon et al., 1998). Nevertheless, the lack of data prevents the clinical use of such sensory tests. In the same way, it was reported that, gustatory function could be an early marker of such diseases (Steinbach et al., 2010). More precisely, if taste identification test could differentiate the AD and MD diseases, arguments to use smell and taste identification tests in clinical practice should be strengthened.

Very few studies have been realized concerning taste deficits in these two diseases. An overview of literature about taste deficits in depression show conflicting results and need more investigations. Taste detection threshold has been reported to be altered (Berlin et al., 1998), whereas taste identification was preserved (Swiecicki et al., 2009) in MD. Besides, hedonicity has been a little more investigated in depression. Depression is characterized by anhedonia (American Psychiatric Association, 1994) which corresponds to a lack of pleasure for stimuli previously considered as pleasant. The highlighting of a potential taste anhedonia could allow clinicians to understand some aspects of depression like eating disorders often altered in this disease. Previous studies didn't report differences between depressed patients and healthy controls concerning the hedonic aspect of flavors (Berlin et al., 1998; Dichter et al., 2010; Swiecicki et al., 2009). However, Amsterdam et al (1987) suggested that hedonic ratings could depend on the concentration of the flavor compound. Indeed, higher

pleasantness ratings were observed only for higher concentrations of sucrose solutions (Amsterdam et al., 1987). Besides, a study which has compared unipolar and bipolar patients reported an increase of pleasantness ratings only for bipolar patients. Currently, heterogeneity of the results is not convincing. Moreover, the most of studies have analyzed all tastes together and not one by one, which does not take into account subtle differences.

Concerning Alzheimer's disease, some studies suggested that taste deficits should appear at central rather than peripheral level (Broggio et al., 2001). A study using taste identification test has suggested, that it could differentiate between AD/MCI (Mild Cognitive Impairment) patients and healthy controls but not between AD and MCI (Steinbach et al., 2010). Once again, given the lack of data, more investigations are necessary.

Taken together, previous studies showed an alteration of gustatory function in AD and depressed patients but not for the same parameters. To our knowledge, no study has compared gustatory function in AD and depressed patients. In order to attempt to discriminate these two diseases, we investigated: taste identification capacities, hedonicity and intensity evaluation. We suppose that identification capacities, which correspond to central processes, will be preserved in depression and altered in AD patients.

## **2. METHODS**

### **2.1. Subjects**

We included twenty patients with mild to moderate AD (McKhann et al., 2011), twenty patients with unipolar major depression disorder (MDD) and twenty four healthy volunteers. Patients with MDD were included according to DSM-IV criteria (1994). For a MADRS scale (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, Montgomery and Asberg, 1979), a score of more than 20/60 (mean MADRS score:  $29.2 \pm 7.7$ ) was required for each depressed patients in order to be included in this study. Subjects with AD were included according to the criteria of McKhann (McKhann et al., 2011), including clinical findings, neuropsychological evaluations and brain imaging. Besides, for inclusion in this study, an absence of MDD was required for AD patients. The Mini Mental State Examination score (Folstein et al., 1975) for AD subjects must exceeded 15/30 (mean MMSE score:  $19.4 \pm 3.1$ ). Patients were recruited at the university hospital of Tours (the CMRR "Centre Mémoire de Ressources et de Recherche" unit and the psychiatric department) (Table 1).

Healthy volunteers were matched in age, educational level and smoking status within both clinical groups. The exclusion criteria for all subjects included head injury, current substance abuse, alimentary allergy, current cold or any alteration to their sense of taste.

The characteristics of the three groups are presented in Table 1.

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of the three groups of subjects.

	<b>Depressed patients</b>	<b>AD patients</b>	<b>Healthy controls</b>
	<b>(n=20)</b>	<b>(n=20)</b>	<b>(n=24)</b>
Female/male ratio	15/5	14/6	17/9
Mean age, years (SD)	64.9 (11.2)	73.0 (11.2)	67 (12.7)
Age range, years	50-98	53-87	51-98
Non smokers/smokers ratio	16/4	15/2	24/2
MMSE, mean score (SD)	24.9 (3.0)	19.4 (3.1)	28.5 (1.0)
MADRS, mean score (SD)	29.2 (7.7)	8.6 (6.3)	3.3 (2.9)
Socioeducational level, mean score*	2	1.75	1.88

\* Socioeducational level was calculated on a three-level scale (1, 2 and 3, corresponding to primary, middle and high school levels, respectively). Mean values with the same letters are not significantly different, at an  $\alpha$  risk of 5%, in the Dunn post-hoc procedure.

## 2.2. Procedure and experimental design

This is a prospective and observational study conducted in accordance with good clinical practice and the Declaration of Helsinki. Each participant provided written informed consent before participating. Experimental procedure was clearly explained and participants were informed that they were free to discontinue testing at any time.

First all gustatory tests were carried out. After tasting each solution, the participant was asked to assess firstly the hedonic aspect, then the intensity and finally, the subject had to identify each taste. Second, the participant was invited to complete the physical and social anhedonia scales. The different tasks were presented in the same order in all participants.

### **2.2.1. Clinical measures**

Anhedonia state of all participants were evaluated according to the French version of Physical and Social Anhedonia scales (PAS and SAS; Assouly-Besse et al., 1995; Chapman et al., 1976).

### **2.2.2. Taste identification test**

For identification task, five taste solutions preconized by the French association of the normalization (AFNOR, 2007) were used: saccharose (1.8 g/100 ml, sweet), sodium chloride (0.3 g/100 ml, salty), caffeine (0.05g/100 ml, bitter), citric acid (0.05g/100 ml, sour) and water used as control. In order to avoid a possible influence of flavor intensity on hedonic response, the concentrations of the four flavors were chosen to be approximately iso-intense. They were selected after a preliminary experiment undertaken in a reduced internal panel.

Each solution was prepared daily with water and presented in a disposable goblet of 33 ml. A three-digit random number coded each goblet. The five solutions were presented one after the other in a random order. Thus, acid, salty, bitter, water and sweet solutions were presented to each participant. The same presentation order was kept for all participants. Participants were asked to taste each solution and to choose one between five answers including: “sour”, “salty”, “bitter”, “sweet” or “water”. One point was given for good answer and zero point for incorrect answer.

Subjects were allowed to taste the same flavor several times. In order to avoid interference between two tastes, participants were asked to rinse the mouth with clear water and to wait one minute between two tastings.

### **2.2.3. Flavor hedonicity and intensity**

Besides, a 10 cm linear scale labeled at each end (highly unpleasant/highly pleasant; very low intensity/very high intensity) was used to evaluate the pleasantness and the intensity level of the perceived flavors. The resulting response was expressed with a score ranging from 0 to 10.

## **2.3. Statistical analysis**



All statistical analyses were performed with XLSTAT<sup>®</sup>-Pro, release 5.2.

Because of heterogeneous variance of most variables (Levene tests) and lack of normal distribution (Kolmogorov-Smirnov test), statistical analyses were carried out with non parametric tests.

The Kruskal-Wallis test (unpaired test) was used to compare the scores of the three groups (AD patients, depressed patients, healthy controls) for the clinical scales (PAS, SAS), for the flavor hedonicity and intensity measures and for the identification measure of all flavors. When the hypothesis of the equality of the responses was rejected, the post-hoc Dunn multiple comparison test was performed for two-by-two comparisons of the different groups. All these tests were performed with Bonferroni correction ( $\alpha^*=\alpha/k$ , where  $\alpha=0.05$  and  $k$  is the number of the comparisons performed; i.e.,  $\alpha^*=0.0167$ ).

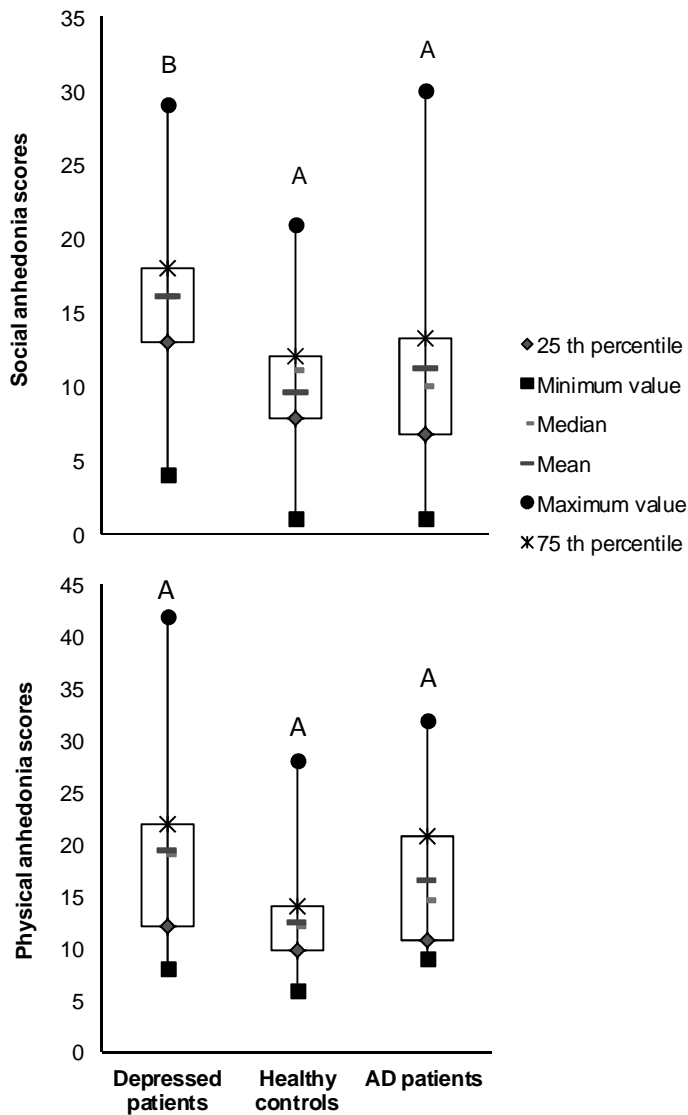
The Chi-squared test with Marascuilo procedure was used for taste identification measure of each flavor in order to compare the number of correct responses for the three groups of subjects.

All analyzes were first performed on all flavors together. When a significant difference was demonstrated, the analysis was then made for each flavor one by one.

### **3. RESULTS**

#### **3.1. Clinical measures**

We observed a significant difference among the three groups for social ( $K=12.3$ ,  $p<0.01$ ) and physical ( $K=6.3$ ,  $p<0.05$ ) anhedonia scores. For the social anhedonia scale, the post-hoc Dunn's multiple comparison tests showed that depressed patients had significantly higher scores compared with AD patients and healthy controls. However, the post-hoc tests demonstrated no difference between the groups concerning physical anhedonia scale (Figure 1).

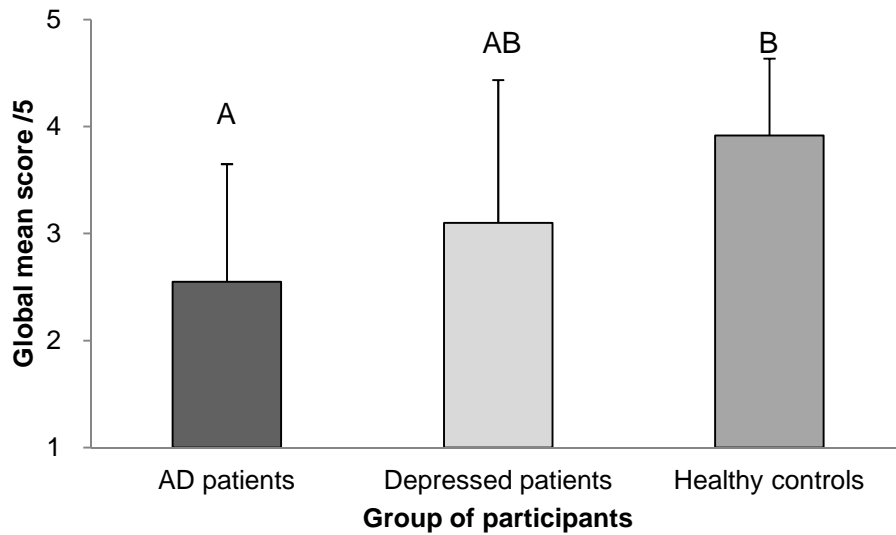


**Figure 1. Social and physical anhedonia scores**

Comparison of social and physical anhedonia scores for depressed patients, healthy controls and Alzheimer’s disease patients. For each type of anhedonia, values with the same letters are not significantly different at  $\alpha=0.0167$ : significance level Bonferroni corrected.

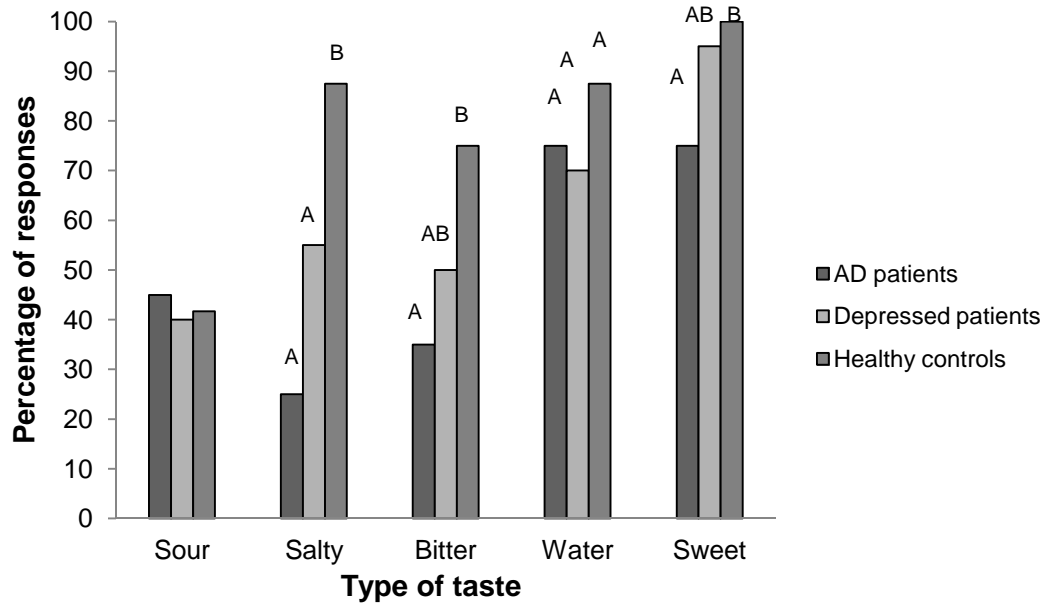
### 3.2. Taste identification test

For all confounded flavors, the results showed a significant difference among the three groups ( $K=14.79$ ,  $p<0.001$ ). The Dunn’s multiple comparison showed that AD patients failed significantly more to identify flavors compared to healthy controls (Figure 2).



**Figure 2.** Between-groups comparison of the mean identification scores (SD) for all confounded tastes. The values with the same letter are not significantly different at  $\alpha=0.0167$  according to the Dunn procedure.

When the result are analyzed per flavor, Chi-squared test demonstrated no significant difference between the three groups for sour ( $K=0.11$ ;  $p=0.95$ ) and water ( $K=2.12$ ;  $p=0.35$ ). However, significant differences were observed for salty ( $K=17.57$ ;  $p<0.001$ ), bitter ( $K=7.30$ ;  $p=0.026$ ) and sweet ( $K=8.68$ ;  $p=0.013$ ) flavors. The Marascuilo procedure demonstrated that AD patients failed to identify these three flavors compared to healthy controls (Figure 3).



**Figure 3.** Between-groups comparison of the identification responses for each taste. For each flavor, the values with the same letter are not significantly different at  $\alpha=0.0167$  according to the Marascuilo procedure.

### 3.3. Flavor hedonicity and intensity

For all confounded flavors, the results of hedonicity ( $K=4.87$ ,  $p=0.088$ ) and intensity ( $K=5.69$ ,  $p=0.058$ ) evaluations demonstrated no significant difference among the three groups.

## 4. DISCUSSION

The main result of our study is that AD patients failed at the identification test (for all confounded flavors) compared to healthy participants, which is not the case of depressed patients. These results are consistent with those of Steinback (2010) and Swiecicki (2009). These results suggest that taste identification test could be used to distinguish AD and healthy controls and are consistent with the results of other authors suggesting that gustatory identification test could differentiate AD and MD diseases (Pentzek et al., 2007; Solomon et al., 1998). However, it seems more difficult to conclude concerning depression, because performances of depressed patients were not different neither from the ones of healthy subjects nor from the ones of AD patients, suggesting an intermediary state. A larger sample of participants could help us to conclude if they rather join AD patients' performances or

healthy subjects' ones. Several taste-responsive brain regions have been identified including insula, orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex and thalamus (Veldhuizen et al., 2011a). More precisely, two studies have suggested the implication of anterior insula in taste identification task (Nakamura et al., 2013; Veldhuizen et al., 2011b). On the one hand, the implication of this brain area in AD is not clear but a recent study has shown a regional atrophy of insular cortex (Moon et al., 2014) which could be in link with neuropsychiatric symptoms of AD. On the other hand, insula belongs to ventral system (Phillips et al., 2003), and the functioning of this system would be increased in depression. These observations suggest that the insula could be a region of interest to understand why taste identification is defected in AD and not in depression. Further imagery studies are necessary to answer this question.

Concerning the hedonic aspect, no difference was observed between depressed patients and healthy controls when all flavors were analyzed. Moreover, there is no significant difference between the three groups concerning flavors' intensity. These results imply that the chosen flavors' intensity are perceived as iso-intense and respectively suggest that the judgment of taste hedonicity has not been influenced by this parameter. No difference between unipolar depressed patients and controls has already been suggested in the gustatory field concerning hedonic aspect of taste (Berlin et al., 1998; Dichter et al., 2010; Swiecicki et al., 2009). These results could be surprising given that anhedonia is commonly described in depression at clinical level (American Psychiatric Association, 1994). In this study, depressed patients showed significant lower social anhedonia scores than healthy controls and AD patients. This result confirms the clinical anhedonia of depressed patients who have participated in the present work. In the literature, anhedonia has also been observed at olfactory level in depressed patients (Atanasova et al., 2010; Naudin et al., 2012). However, anhedonia may be composed of two phases: preparatory and consummatory phases. Consummatory anhedonia is the inability to like something usually considered as pleasant, while preparatory anhedonia is the inability to go towards a pleasant stimulus. In this second case, the person is able to appreciate the stimulus but is not able to go towards the pleasant stimulus. Some authors have suggested that depressed patients show deficits in preparatory rather than consummatory phases of anhedonia (Gard et al., 2007; Layne et al., 1980; Pizzagalli et al., 2005). This has also been suggested at the gustatory level (Swiecicki et al., 2009), and could explain the absence of consummatory anhedonia in patients observed in the

present study. Indeed, our results are in line with this previous study and seem to confirm a potential consummatory anhedonia at taste level in major unipolar depression.

Taken our results and previous studies in the literature, we can suggest that taste impairments do not appear at the same level in depression and AD. AD would present a central gustatory deficit which is expressed by a failure at identification test, which is not the case of depressed patients. Broggio et al. (2001) confirm a central rather than peripheral deficit in mild stage of AD patients with an associative agnosia. Concerning depressed individuals, taste impairments should appear at peripheral level (Berlin et al., 1998). This different profile of taste alterations in depression and AD could help to differentiate these two diseases, but further studies are needed to confirm this preliminary work.

This study has some limitations. Firstly, the potential effects of chronic medication and the synergy of multiple drug use on the gustatory performances cannot be excluded. Secondly, while all patients were more than 65, AD and MD patients included in this study were not match in age. More investigations evaluated the effect of age on gustatory function are necessary to understand if this parameter could bias our results. Finally, this is a preliminary work and further studies on a larger number of subjects are needed to confirm these results. Nevertheless, our results are promising but other investigations are necessary to conclude if the use of gustatory test could differentiate AD and depressed patients.

## REFERENCES

- Analyse Sensorielle, AFNOR, 2007. Méthode d'éveil à la sensibilité gustative, NF ISO 3972, 151-161.
- American Psychiatric Association, 1994. , in: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder.
- Amsterdam, J.D., Settle, R.G., Doty, R.L., Abelman, E., Winokur, A., 1987. Taste and smell perception in depression. *Biol. Psychiatry* 22, 1481–1485.
- Ansoleaga, B., Garcia-Esparcia, P., Llorens, F., Moreno, J., Aso, E., Ferrer, I., 2013. Dysregulation of brain olfactory and taste receptors in AD, PSP and CJD, and AD-related model. *Neuroscience* 248C, 369–382.
- Assouly-Besse, F., Dollfus, S., Petit, M., 1995. [French translation of the Chapman Social and Physical Anhedonia Questionnaire: validation of the French translation in controls and schizophrenic patients]. *L'Encéphale* 21, 273–284.
- Atanasova, B., El-Hage, W., Chabanet, C., Gaillard, P., Belzung, C., Camus, V., 2010. Olfactory anhedonia and negative olfactory alliesthesia in depressed patients. *Psychiatry Res.* 176, 190–196.
- Berlin, I., Givry-Steiner, L., Lecrubier, Y., Puech, A.J., 1998. Measures of anhedonia and hedonic responses to sucrose in depressive and schizophrenic patients in comparison with healthy subjects. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 13, 303–309.
- Broggio, E., Pluchon, C., Ingrand, P., Gil, R., 2001. [Taste impairment in Alzheimer's disease]. *Rev. Neurol. (Paris)* 157, 409–413.
- Chapman, L.J., Chapman, J.P., Raulin, M.L., 1976. Scales for physical and social anhedonia. *J. Abnorm. Psychol.* 85, 374–382.
- Dichter, G.S., Smoski, M.J., Kampov-Polevoy, A.B., Gallop, R., Garbutt, J.C., 2010. Unipolar depression does not moderate responses to the Sweet Taste Test. *Depress. Anxiety* 27, 859–863.
- Djordjevic, J., Jones-Gotman, M., De Sousa, K., Chertkow, H., 2008. Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 29, 693–706.
- 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. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198.

Fusetti, M., Fioretti, A.B., Silvagni, F., Simaskou, M., Sucapane, P., Necozone, S., Eibenstein, A., 2010. Smell and preclinical Alzheimer disease: study of 29 patients with amnesic mild cognitive impairment. *J. Otolaryngol. - Head Neck Surg. J. Oto-Rhino-Laryngol. Chir. Cervico-Faciale* 39, 175–181.

Gard, D.E., Kring, A.M., Gard, M.G., Horan, W.P., Green, M.F., 2007. Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr. Res.* 93, 253–260.

Heath, T.P., Melichar, J.K., Nutt, D.J., Donaldson, L.F., 2006. Human taste thresholds are modulated by serotonin and noradrenaline. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 12664–12671.

Layne, C., Gross, R.S., Buckley, M.F., 1980. Ratio scales of the reward values and punisher aversions of depressed undergraduates. *J. Clin. Psychol.* 36, 640–646.

McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Jr, Kawas, C.H., Klunk, W.E., Koroshetz, W.J., Manly, J.J., Mayeux, R., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rossor, M.N., Scheltens, P., Carrillo, M.C., Thies, B., Weintraub, S., Phelps, C.H., 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 7, 263–269.

Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 134, 382–389.

Moon, Y., Moon, W.-J., Kim, H., Han, S.-H., 2014. Regional Atrophy of the Insular Cortex Is Associated with Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease Patients. *Eur. Neurol.* 71, 223–229.

Nakamura, Y., Tokumori, K., Tanabe, H.C., Yoshiura, T., Kobayashi, K., Nakamura, Y., Honda, H., Yoshiura, K., Goto, T.K., 2013. Localization of the primary taste cortex by contrasting passive and attentive conditions. *Exp. Brain Res.* 227, 185–197.

Naudin, M., El-Hage, W., Gomes, M., Gaillard, P., Belzung, C., Atanasova, B., 2012. State and Trait Olfactory Markers of Major Depression. *PLoS ONE* 7, e46938.

Pentzek, M., Grass-Kapanke, B., Ihl, R., 2007a. Odor identification in Alzheimer's disease and depression. *Aging Clin. Exp. Res.* 19, 255–258.

Pentzek, M., Grass-Kapanke, B., Ihl, R., 2007b. Odor identification in Alzheimer's disease and depression. *Aging Clin. Exp. Res.* 19, 255–258.

Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., Lane, R., 2003. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol. Psychiatry* 54, 504–514.



Pizzagalli, D.A., Jahn, A.L., O'Shea, J.P., 2005. Toward an objective characterization of an anhedonic phenotype: a signal-detection approach. *Biol. Psychiatry* 57, 319–327.

Serby, M., Larson, P., Kalkstein, D., 1991. The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry* 148, 357–360.

Solomon, G.S., Petrie, W.M., Hart, J.R., Brackin, H.B., Jr, 1998a. Olfactory dysfunction discriminates Alzheimer's dementia from major depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 10, 64–67.

Solomon, G.S., Petrie, W.M., Hart, J.R., Brackin, H.B., Jr, 1998b. Olfactory dysfunction discriminates Alzheimer's dementia from major depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 10, 64–67.

Steinbach, S., Hundt, W., Vaitl, A., Heinrich, P., Förster, S., Bürger, K., Zahnert, T., 2010a. Taste in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Neurol.* 257, 238–246.

Steinbach, S., Hundt, W., Vaitl, A., Heinrich, P., Förster, S., Bürger, K., Zahnert, T., 2010b. Taste in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Neurol.* 257, 238–246.

Swiecicki, L., Zatorski, P., Bzinkowska, D., Sienkiewicz-Jarosz, H., Szyndler, J., Scinska, A., 2009. Gustatory and olfactory function in patients with unipolar and bipolar depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 827–834.

Veldhuizen, M.G., Albrecht, J., Zelano, C., Boesveldt, S., Breslin, P., Lundström, J.N., 2011a. Identification of human gustatory cortex by activation likelihood estimation. *Hum. Brain Mapp.* 32, 2256–2266.

Veldhuizen, M.G., Douglas, D., Aschenbrenner, K., Gitelman, D.R., Small, D.M., 2011b. The anterior insular cortex represents breaches of taste identity expectation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 31, 14735–14744.



**Étude des marqueurs olfactifs de la dépression  
et d'une maladie co-occurrence: la maladie  
d'Alzheimer**

L'objectif de ce travail de thèse était de vérifier l'hypothèse selon laquelle les troubles olfactifs peuvent constituer des marqueurs de la dépression. Tout d'abord, deux études longitudinales ont évalué l'effet du traitement antidépresseur sur les atteintes olfactives et émotionnelles. Deux autres études ont étudié quelles atteintes olfactives peuvent aider à différencier la dépression d'une maladie d'Alzheimer débutante. Les résultats de ce travail ont confirmé la présence de marqueurs olfactifs d'état (pour les aspects hédonique et émotionnel) et de trait (pour les atteintes en rapport avec des capacités cognitives) dans la dépression. Par ailleurs, nos données ont mis en évidence des profils d'altérations différents dans la dépression et la maladie d'Alzheimer débutante, concernant la mémoire de reconnaissance et l'identification des odeurs, ce qui pourrait aider à différencier ces deux maladies. D'autres travaux devront confirmer l'implication de ces marqueurs dans l'efficacité de la thérapie, le suivi et le diagnostic précoce des patients.

**Mots clés :** dépression, maladie d'Alzheimer, olfaction, marqueurs

The aim of this study was to test the hypothesis of olfactory deficits as potential markers of depression. Firstly, two longitudinal studies have evaluated the effect of antidepressant treatment on olfactory and emotional alterations. In two other studies, we wanted to investigate which olfactory deficits could differentiate depression and early stage of Alzheimer's disease. The results have confirmed the presence of state (for hedonic and emotional aspects) and trait (for alterations involving cognitive capacities) olfactory markers of depression. Besides, we have demonstrated two different profiles of alterations in depression and early stage of Alzheimer's disease, concerning odors' memory recognition and identification, which could help to discriminate these two diseases. Other investigations are necessary to confirm the implication of these markers in the efficiency of the therapy, the diagnostic and the take care of patients.

**Key words:** depression, Alzheimer disease, olfaction, markers