



Les troubles olfactifs au cours de la sénescence et de deux principales pathologies neurodégénératives

Olfactory dysfunction during the senescence and in the two main neurodegenerative diseases

Clovis Foguem

Médecin Interniste et Gériatre, Praticien Hospitalier, Hôpital Auban Moët
Centre Hospitalier d'Epernay, 137, rue de l'hôpital - 51200 Epernay
cfoguem@yahoo.fr

Résumé

L'importance du sens olfactif chez l'Homme est largement sous-estimée, comparée à d'autres mammifères. Le système olfactif chez l'humain est complexe et fait intervenir deux composantes principales : l'une périphérique (nerfs et épithélium olfactif) et l'autre centrale (bulbe olfactif et d'autres structures cérébrales impliqués dans l'émotion et la cognition). Avec l'amélioration de l'espérance de vie surtout dans les pays développés, il a été objectivé une diminution de la fonction olfactive avec la sénescence. Une dysfonction olfactive plus marquée a été objectivée dans certaines maladies neurodégénératives notamment la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Cette relation entre dysfonction olfactive et maladies neurodégénératives a contribué également à relancer l'intérêt et la recherche sur l'olfaction et les troubles olfactifs chez l'humain.

Mots-clés

Troubles olfactifs ; Sénescence ; Maladie d'Alzheimer ; Maladie de Parkinson

Abstract

The importance of the Human's sense of smell is largely underestimated compared to other mammals. The olfactory system in humans is complex and involves two main components: one peripheral (olfactory nerve and epithelium) and the other one central (olfactory bulb and other brain structures involved in emotion and cognition). With improving of life expectancy, especially in developed countries, a declining of olfactory function with aging was objectified. A greater olfactory dysfunction was furthermore described in number of neurodegenerative diseases including Alzheimer's and Parkinson's disease. This relationship between olfactory dysfunction and neurodegenerative diseases has also contributed to revive interest and research on olfaction and olfactory disorders in humans.

Keywords

Olfactory dysfunction; Aging; Alzheimer's disease; Parkinson's disease

Introduction

L'olfaction est une modalité sensorielle qui permet d'analyser et de distinguer les substances chimiques volatiles présentes dans l'air. Elle est particulièrement importante dans la reconnaissance des dangers (gaz naturel, fumée...), les relations interpersonnelles, l'humeur, hédonicité, l'alimentation (perception de la saveur arômes des aliments et des boissons) [1] ; l'ensemble des éléments suscités impactent gravement la qualité de vie. Deux autres systèmes sensoriels : le système trigéminal et la gustation interagissent avec l'olfaction pour mener à bien ses fonctions. La fonction olfactive a deux composantes indépendantes, l'une périphérique située au niveau de l'épithélium olfactif [sensibilité (seuil de détection des odorants), acuité (degré de sensibilité)] et l'autre, centrale (bulbe olfactif, cortex olfactif et autres

structures centrales) faisant intervenir des composantes cognitives plus complexes (discrimination, mémoire, identification). Les facteurs cognitifs modulent l'interprétation de l'olfaction.

Ainsi, il a été objectivé par plusieurs chercheurs et scientifiques une baisse de la sensibilité olfactive au cours du vieillissement physiologique [2, 3]. L'hyposmie olfactive, voire l'anosmie est l'une des caractéristiques de plusieurs maladies neurodégénératives ; c'est le cas de la maladie d'Alzheimer et de la maladie de Parkinson, les deux principales pathologies neurodégénératives. En ce qui concerne la maladie de Parkinson, l'apparition précoce de troubles olfactifs précède de plusieurs années (une dizaine environ) les signes moteurs cardinaux de la maladie [4]. Dans le contexte actuel d'allongement de l'espérance de vie, l'augmentation de la prévalence des maladies neurodégénératives et la reconnaissance des résultats scientifiques sur la recherche sur l'olfaction (attribution du Prix Nobel en 2004 à Linda Buck et Richard Axel pour leurs travaux sur les récepteurs olfactifs) ont dynamisé la recherche clinique et fondamentale sur l'olfaction. Cet article résume de façon succincte les connaissances actuelles sur les troubles olfactifs au cours de la sénescence et des deux principales maladies neurodégénératives : la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

L'Olfaction

La muqueuse olfactive comprend le nerf olfactif (CN I) au niveau de l'épithélium olfactif (de coloration jaunâtre) située au tiers supérieur (région dorsale postérieure) de la cavité nasale (Fig. 1). Trois autres types de cellules : les cellules basales, les cellules à microvillosités et les cellules de soutien constituent également l'épithélium olfactif [5], qui contribue au renouvellement continu de 6 à 30 millions de neurones de récepteurs olfactifs dont 380 récepteurs fonctionnels codés par le génome humain. Cette capacité de renouvellement diminue avec l'avancée en âge [6].

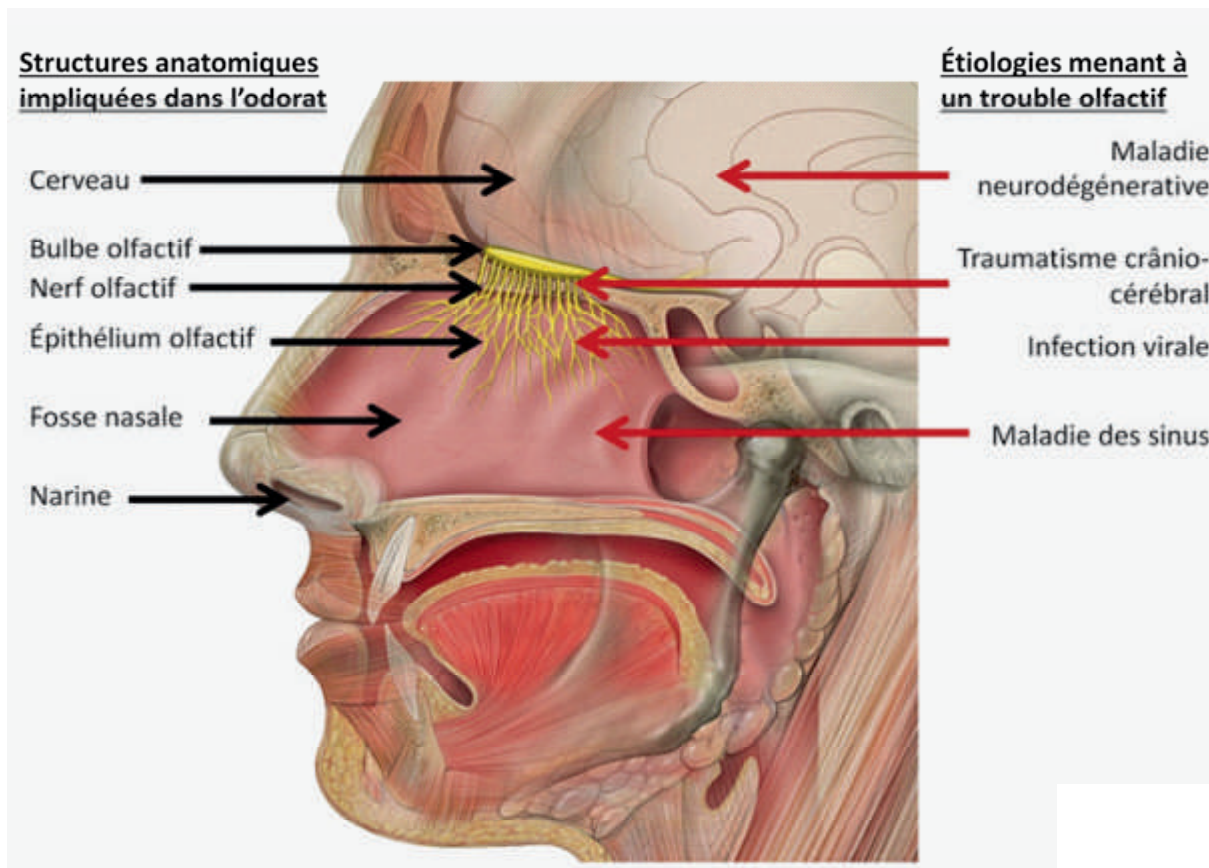


Figure 1
Structures anatomiques et voies olfactives. Principales structures impliquées dans l'olfaction, les deux voies olfactives : orthonasale (voie nasale) et rétronasale (voie transitant par la bouche) et les localisations potentielles des principales étiologies de dysfonction olfactive



Les molécules odorantes comprises dans les 10 % de l'air inhalé qui atteignent la muqueuse olfactive de deux façons : voie ortho-nasale (responsable de la perception des odeurs par l'inspiration) ou voie rétro-nasale (mise en jeu dans la perception majoritairement des arômes des aliments ou boissons mis en bouche) pénètrent la membrane basale et stimulent les récepteurs protéiques olfactifs (situés au niveau des cils des dendrites des neurones olfactifs). Une odeur qui est définie physiologiquement comme une molécule chimique pouvant être capturée par un neurorécepteur olfactif situé au niveau de l'épithélium olfactif, peut se lier à plusieurs récepteurs olfactifs. Les neurones (de récepteurs olfactifs) qui expriment le même récepteur olfactif projettent leurs axones à travers la lame criblée (*os ethmoidal*), dans les glomérules spécifiques au niveau du bulbe olfactif. Ces glomérules qui sont des lieux de contacts synaptiques très denses entre quelques dizaines de milliers d'axones de cellules réceptrices et quelques dizaines de cellules-relais, les cellules mitrales (2^e neurone ou neurone-relais est le neurone principal du bulbe olfactif), permettent de coder la qualité des odeurs.

Le message olfactif est ensuite transmis par la cellule mitrale (ou 2^e neurone) au cortex olfactif primaire ou COP (cortex piriforme et enthorhinal, à la base du cerveau) ; il joue un rôle de mémoire associative [7]. La partie antérieure du cortex piriforme représenterait principalement la structure moléculaire des odorants (mais non leur qualité en tant que telle), tandis que la partie postérieure représenterait davantage leur qualité (plutôt que leur structure). Du COP, le message nerveux est adressé vers le cortex limbique, l'amygdale, les corps mamillaires et l'hippocampe impliqués dans les processus « plaisir-mémoire-émotion » puis vers le cortex orbito-frontal qui est souvent considéré comme le cortex olfactif secondaire [8, 9]. On comprend ainsi le rôle inconscient de l'olfaction dans de nombreux comportements fondamentaux dépendants de l'hypothalamus et du système limbique (sexualité, faim, sociabilité,..). Deux voies connectent le cortex olfactif primaire au cortex orbito-frontal : une voie directe, cortico-corticale, vers les régions latérale et ventrolatérale, et une voie qui fait relais dans le noyau médiodorsal du thalamus. Le cortex orbito-frontal reçoit également par ailleurs, en plus de l'olfaction, des messages de toutes les autres aires sensorielles (goût, vision, audition, tact). De nombreuses aires cérébrales s'activent pendant l'exposition aux odeurs. Parmi elles, plusieurs sont connues pour leur implication dans l'élaboration, par apprentissage, de la valence affective des stimuli et la préparation à l'action [10].

Certaines observations font supposer cependant, que deux circuits neuronaux distincts interviennent dans le traitement des odeurs, l'un associé à l'acceptation du stimulus et l'autre, à son rejet. Les deux types d'informations se complètent pour engendrer la détection, la discrimination, l'identification et la mémorisation des odeurs.

Par ailleurs, trois traits majeurs de la perception des odeurs sont traditionnellement reconnus : la qualité, l'intensité et la valeur hédonique ou affective ; ils sont sujets à de grandes différences individuelles. La qualité d'une odeur est son identité. L'intensité d'une odeur est la force de sa sensation. Elle croît avec la concentration des molécules odorantes, lorsque le seuil de perception est atteint. On distingue deux seuils de perception : celui de la détection correspondant à l'impression qu'une odeur est présente, et celui, plus élevé, de la reconnaissance et de l'identification représentant la limite inférieure de concentration d'un odorant qui permet à une personne de déceler la qualité particulière de son odeur. La valeur affective de l'odeur dépend de sa qualité, de l'apprentissage acquis lors des expériences antérieures et de son intensité. Ces attributs dépendent à la fois des propriétés physicochimiques des substances odorantes et de celles du système perceptif.

En pratique, l'appréciation des troubles olfactifs amène à caractériser deux types de déficience : une déficience qualitative et une déficience quantitative. Leurs évaluations se font à l'aide des tests olfactifs qui sont des méthodes psycho-physiques qui permettent une évaluation quantitative et l'exploration des différentes composantes de la fonction olfactive : l'identification, la discrimination, le seuil de détection (sensibilité olfactive) et la reconnaissance des odeurs. Les tests simples de détermination des seuils olfactifs ou les tests d'identification des odorants avec des réponses à choix forcé sont souvent préférés aux batteries de tests plus précises mais bien plus contraignantes telles que le "Sniffin 'sticks" (cette batterie de tests olfactifs comprend un test de seuil de détection, de discrimination et d'identification des odeurs [11]); le "Brief Smell Identification Test" (B-SIT) à 12 items, l'UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) [12], le CCCRC (Connecticut Chemosensory Clinical Research Center) [13], le Zürcher Geruchstest [14] ou encore l'odoratest.

Cependant, l'exploration ou investigation des troubles olfactifs devrait commencer par une bonne anamnèse à la recherche d'antécédents de troubles olfactifs ; elle devrait être complétée si possible par la réalisation d'un examen (*a fortiori* en cas de doute sur une anomalie ORL) et par la réalisation de tests olfactifs validés dont certains sont cités ci-dessus. D'autres examens complémentaires comme l'endoscopie endonasale, les tests de Potentiels évoqués olfactifs (PEO) (protocole objectif d'exploration olfactif), la rhinométrie acoustique, la rhinomanométrie, l'électro-encéphalogramme (EEG) ainsi que l'icnographie cérébrale notamment l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomodensitométrie (scanner) et l'imagerie neuro-fonctionnelle, peuvent être réalisées afin de préciser le diagnostic étiologique du trouble olfactif.



Les principales causes de troubles olfactifs chez l'humain sont : les conditions environnementales ou expositions à certaines substances toxiques pour l'épithélium ou des récepteurs olfactifs, les traumatismes, les affections des voies aériennes supérieures dont les étiologies infectieuses surtout virales, les affections de la sphère ORL dont les polyposes nasales, les affections inflammatoires ou immuno-allergiques ; la sénescence, des maladies neuropsychiatriques (schizophrénie, dépression, etc.) ou certaines pathologies neurodégénératives dont la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

Les troubles olfactifs liés à la Sénescence

L'importance des troubles olfactifs chez l'humain est largement sous-estimée, dans la mesure où les personnes affectées n'en ont pas conscience ou seulement à des stades avancés. De nombreuses publications scientifiques montrent que le vieillissement physiologique est accompagné par une perte de la sensibilité olfactive (hyposmie/anosmie) qui est également une caractéristique de plusieurs maladies neurodégénératives.

Les altérations de l'olfaction liées à l'âge sont bien documentées. Par exemple, plus des trois quarts des personnes âgées de plus de 80 ans ont des difficultés majeures à détecter et identifier les odeurs [2].

Ce déclin de la perception olfactive dû à la sénescence (lié à l'âge) intéresse aussi la détection, la discrimination, la perception, l'intensité, que l'identification des odeurs. Le début de la diminution des performances olfactives en rapport avec la sénescence commence graduellement et s'accélère après 60 ans. Les facteurs étiologiques les plus incriminés sont la diminution de la surface de l'épithélium olfactif en rapport à une altération des processus de régénération cellulaire. La diminution du nombre des cellules mitrales en rapport à la sénescence est également objectivée. Au niveau central encore, il a été démontré que l'activation de certaines zones cérébrales impliquées dans le traitement des odeurs (cortex piriforme, cortex orbito-frontal...) était plus faible chez les sujets âgés.

Cette perte de la sensibilité olfactive impacte également la nutrition par une diminution d'appréciation des saveurs essentiellement par l'olfaction rétro-nasale (responsable à elle seule de près de 80 % de la sensation gustative globale) et le plaisir de s'alimenter. Elle peut également induire de graves désordres psychologiques chez la personne âgée (troubles de l'humeur et syndrome dépressif). Elle a également un impact sur la diminution d'alerte et de protection chez la personne âgée (détection d'incendies ou de produits avariés). L'hyposmie ou l'anosmie altèrent de ce fait la qualité de vie. Le nerf trijumeau contribue également au mécanisme des détections d'odeurs irritantes ou néfastes.

Les troubles olfactifs dans les deux principales pathologies neurodégénératives : la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson

Les maladies dégénératives du système nerveux central sont caractérisées par la dégénérescence, la perte graduelle et progressive de cellules nerveuses (neuronaux ou gliales) du cerveau ou de la moelle épinière qui développent des inclusions filamenteuses avant la dégénérescence [15] entraînant un dysfonctionnement de la cellule nerveuse voire son apoptose chez les populations concernées. Il en résulte une apparition progressive des troubles cognitifs et des troubles moteurs ou sensitifs favorisant une perte d'autonomie et à plus ou moins long terme, le décès. Il a été montré que les protéines dont l'agrégation est associée aux pathologies neurodégénératives se propagent de cellule en cellule dans le cerveau contribuant à la dégénérescence de proche en proche des neurones [16, 17]. Les deux principales pathologies neurodégénératives sont la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Ces deux pathologies sont caractérisées par des déficits olfactifs [18].

Troubles olfactifs dans la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer, qui est la plus commune des pathologies neuro-dégénératives, affecte 20 à 25 millions de personnes à travers le monde et est la quatrième cause de décès dans les pays industrialisés. Le taux de prévalence est d'environ 7 % pour les personnes âgées de 65 ans ou plus, avec un risque double tous les 5 ans après 65 ans [19].

La dysfonction olfactive quoiqu'encore méconnue, fait partie des signes précoces de la maladie d'Alzheimer (MA) et a été objectivée dans les états pré-démenciels chez des sujets ayant un Mild cognitive impairment (MCI) ou déficit cognitif léger. En effet, dans le système olfactif chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer, des changements physiopathologiques ont été mis en évidence. En effet, il a été objectivé en nombre



disproportionné des plaques séniles (bêta-amyloïde) et des dégénérescences neurofibrillaires (protéine tau) en comparaison aux autres voies sensorielles, suggérant que le système olfactif et surtout ses composantes centrales, peut être l'un des sites initiaux du processus neurodégénératif dans la maladie d'Alzheimer.

Selon Braak *et al.* [20], il existe une implication assez précoce du cortex entorhinal, qui joue un rôle à la fois dans le traitement des informations mnésiques et olfactives dans la maladie d'Alzheimer, et contrairement à la maladie de Parkinson, une bonne corrélation entre la gravité des symptômes de la maladie d'Alzheimer et la performance des patients lors de la réalisation des tests. Les tests d'identification des odeurs sont perturbés ainsi que la réponse aux potentiels évoqués olfactifs comparés aux témoins appariés. Cependant, à l'instar de la maladie de Parkinson, il est mis en évidence à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) une diminution du volume du bulbe olfactif [17]. Par ailleurs, des troubles olfactifs sévères ont été également décrits dans d'autres démences d'origine neurodégénérative notamment la démence à corps de Lewy et la démence fronto-temporale.

Troubles olfactifs dans la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est la deuxième pathologie neurodégénérative la plus courante. Elle affecte 6 à 7 000 000 personnes à travers le monde. A l'instar du tremblement, de la rigidité et de l'akinésie, la dysfonction olfactive est considérée actuellement comme un symptôme majeur de la maladie de Parkinson Idiopathique. Du fait de sa survenue précoce dans la maladie de Parkinson précédant les signes cardinaux moteurs d'une dizaine d'années, l'hyposmie est considérée comme un signe précurseur de la maladie de Parkinson idiopathique [4, 21]. Mais du fait de sa diminution progressive dans cette pathologie, la perte de l'acuité olfactive n'est pas toujours notée par les patients. Cependant, les tests olfactifs et la mesure de potentiels évoqués olfactifs après stimulation olfactive objectivent une hyposmie significative chez les patients parkinsoniens par rapport aux témoins sains appariés.

L'association des troubles olfactifs aux troubles du sommeil paradoxal (REM) et/ou à la dépression (deux autres signes non moteurs de la maladie de Parkinson) chez des patients ayant un parkinsonisme est fortement évocatrice d'une maladie de Parkinson idiopathique.

Sur le plan anatomo-pathologique, le modèle d'accumulation pathologique d'alpha-synucléine et de corps de Lewy proposée par Braak *et al.* dans la maladie de Parkinson [22], suit une séquence prévisible des lésions en six stades avec une progression ascendante à partir de noyaux médullaires et olfactifs au cortex. Cette accumulation d'alpha-synucléine, de neurites ou corps de Lewy a été considérée comme liée à des dysfonctionnements cliniques. Les premiers changements pathologiques se produiraient au cours du stade I dans le bulbe olfactif et le noyau olfactif antérieur tandis que le Logus niger (substance noire) n'est pas impliqué avant le stade III [22]. Hawkes *et al.* ont également proposé que les changements neuropathologiques dans la maladie de Parkinson idiopathique commenceraient dans le système olfactif avant de s'étendre dans les noyaux gris centraux [23].

L'hyposmie objectivée par des tests olfactifs peut être également un élément de diagnostic différentiel entre la maladie de Parkinson idiopathique et la paralysie supranucléaire progressive (PSP). Ces deux pathologies : maladie de Parkinson et PSP partagent des symptômes moteurs quasi-similaires mais sont des entités neuropathologiques différentes.

Aspects thérapeutiques

Les options thérapeutiques dans le cadre de la dysfonction olfactive en rapport avec la sénescence ou les deux principales maladies neurodégénératives sont actuellement limitées. Parmi les approches prometteuses, on cite la stimulation et l'entraînement olfactifs durant lesquels le patient sent régulièrement une variété d'échantillons de différentes odeurs. L'utilisation des molécules odorantes ayant une sensibilité trigéminal plus prononcée peut être également l'une des alternatives car dans certains cas d'hyposmie, voire d'anosmie, les sensations trigéminales sont encore perçues.

Il n'existe pas pour l'instant de traitement médicamenteux validé dans la prise en charge des troubles olfactifs chez les personnes âgées. Dans la maladie de Parkinson idiopathique, alors que le traitement dopaminergique et les agonistes dopaminergiques n'ont pas donné d'effets satisfaisants sur l'amélioration des troubles de la fonction olfactive, la stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques a montré un effet positif sur certains aspects du traitement des informations olfactives [24].

Des recherches sur l'effet de certaines thérapeutiques médicamenteuses retardatrices actuelles (GABAergiques, corticoïdes, anticholinestérasiques...) sur les troubles olfactifs chez la personne âgée saine ou les porteurs de pathologies neurodégénératives, ont été entreprises et les premiers résultats ne sont pas probants. Des études précliniques et cliniques sont en cours pour retrouver des traitements neuro-protecteurs et modificateurs de l'évolution de la dysfonction olfactive dans la sénescence et deux principales pathologies neurodégénératives.



Conclusion

Les troubles olfactifs sont communs chez les personnes âgées et sont plus marqués dans les deux principales pathologies neurodégénératives : la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Les troubles de détection, de l'identification, de la discrimination et de la mémorisation olfactive objectivés chez les sujets âgés ainsi que les deux pathologies neurodégénératives ci-dessus cités sont liés à des mécanismes multiples et intriqués [sénescence, dépôts et l'accumulation des protéines anormales dans le système olfactif (protéine Bêta-amyloïde dans la maladie d'Alzheimer et protéine alpha-synucléine dans la maladie de Parkinson), exposition à des toxiques environnementaux...]. Une attention particulière est actuellement portée par les cliniciens et les chercheurs sur les troubles olfactifs comme signes précurseurs de la maladie de Parkinson et de la maladie d'Alzheimer. L'hyposmie peut contribuer en association avec d'autres signes cliniques et para-cliniques au diagnostic positif précoce de la maladie de Parkinson et de la démence de type Alzheimer ; et permettre ainsi de débiter le traitement de ses pathologies. Cependant, la prise en charge des troubles olfactifs liés au vieillissement ou à la maladie de Parkinson et/ou à la maladie d'Alzheimer est encore balbutiante. Il est proposé aux sujets une stimulation et un réapprentissage olfactifs.

Références

1. Stevenson RJ. An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chem Senses* 2010;35:3-20.
2. Doty RL. Olfactory capacities in aging and Alzheimer's disease. *Psychophysical and anatomic considerations. Ann N Y Acad Sci* 1991;640:20-7.
3. Doty RL. Aged-related alterations in taste and smell function. *Geriatric Otorhinolaryngology* 1989;16:97-104.
4. Foguec C, Brand G. Comparison olfactory thresholds between elderly with Parkinson Disease and controls. *J Aging Gerontol* 2014;2(1):5-12.
5. Pailly J. La mention olfactive humaine : neuro-anatomie fonctionnelle de la discrimination et du jugement de la familiarité. Thèse doctorale des sciences cognitives-Université Lumière de Lyon 2-16 septembre 2015.
6. Hüttenbrink KB, Hummel T, Berg D, Gasser T, Hähner A. Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(1-2):1-7.
7. Chrea C, Valentin D, Sulmont-Rossé C, Ly Mai H, Hoang Nguyen D, Abdi H. Culture and odor categorization: agreement between cultures depends upon the odors. *Food Quality and Preference* 2004;15(7-8):669-79.
8. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D et al. The chemical senses. in (eds.) *Neuroscience*, 2nd ed. Sinauer Assoc., Sunderland; 2001 p. 317-44.
9. Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 1992;26;360(6402):339-40.
10. Nussbaum-Krammer CI, Park KW, Li L, Melki R, Morimoto RI. Spreading of a prion domain from cell-to-cell by vesicular transport in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet* 2013;9(3):e1003351.
11. Wolfensberger M, Schnieper I, Welge-Lüssen A. Sniffin'Sticks: a new olfactory test battery. *Acta Otolaryngol* 2000;120(2):303-6.
12. Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. Smell identification ability: changes with age. *Science* 1984;226:1441-43.
13. Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope* 1988;98(1):83-8.
14. Briner HR, Simmen D. Smell diskettes as screening test of olfaction. *Rhinology* 1999; 37(4):145-8.
15. Goedert M. Filamentous nerve cell inclusions in neurodegenerative diseases: tauopathies and a-synucleinopathies. *Phil Trans R Soc Lond B* 1999;354:1101-18.
16. Freundt EC, Maynard N, Clancy EK et al. Neuron-to-neuron transmission of a-synuclein fibrils through axonal transport. *Ann Neurol* 2012;72(4):517-24.
17. Rey NL, Petit GH, Bousset L, Melki R, Brundin P. Transfer of human a-synuclein from the olfactory bulb to interconnected brain regions in mice. *Acta Neuropathol* 2013;126(4):555-73.
18. Ruan Y, Zheng XY, Zhang HL, Zhu W, Zhu J. Olfactory dysfunctions in neurodegenerative disorders. *J Neurosci Res* 2012;90(9):1693-700.
19. McDowell I. Alzheimer's disease: insights from epidemiology. *Aging (Milano)* 2001;13(3):143-62. Review.
20. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82: 239-59.
21. Foguec C, Novella JL. Maladie de Parkinson du sujet âgé. *Revue « Tout Prévoir - Espace FMC »* dec 2011-jan 2012;427:27-31.
22. Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:97-211.
23. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Is Parkinson's disease a primary olfactory disorder? *QJM* 1999;92(8):473-80.
24. Hummel T, Jahnke U, Sommer U, Reichmann H, Müller A. Olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease: Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *J Neural Transm* 2005;112:669-76.

Lien d'intérêt : aucun