



Association des Aidants  
et Malades à Corps de Lewy

# Colloque sur la maladie à corps de Lewy

Paris Université Necker – 25 novembre 2022





# Partie 1 Module 1

## le diagnostic clinique de la maladie à corps de Lewy via l'analyse des symptômes

Module présidé par :

**Dr Julien SMADJA**

*Psychiatre – Paris*

**Dr Jean ROCHE**

*Psychiatre – Lille*

**Dr Jean-Michel DOREY**

*Psychiatre - Lyon*

# Le diagnostic clinique de la maladie à corps de Lewy Via l'analyse des symptômes

01

## Diagnostic de la MCL : une affaire de psychiatre ?

*Dr Benoit SCHORR - Psychiatre*

---

02

## Les difficultés du diagnostic de la MCL avec la maladie bipolaire

*Dr Emmanuel COGNAT - Neurologue*

---

03

## Diagnostic précoce de la MCL - Focus olfaction

*Dr Corinne ELOIT – ORL et Cécile PERNOSSI - orthophoniste*

---

04

## Le diagnostic tardif de la MCL

*Dr Lisette VOLPE-GILLOT – Neurologue et gériatre*



# Olfaction et maladies neuro évolutives

## Que nous a appris le COVID ?

**Corinne Eloit**

**Charlotte Hautefort**

**Michael Eliezer**

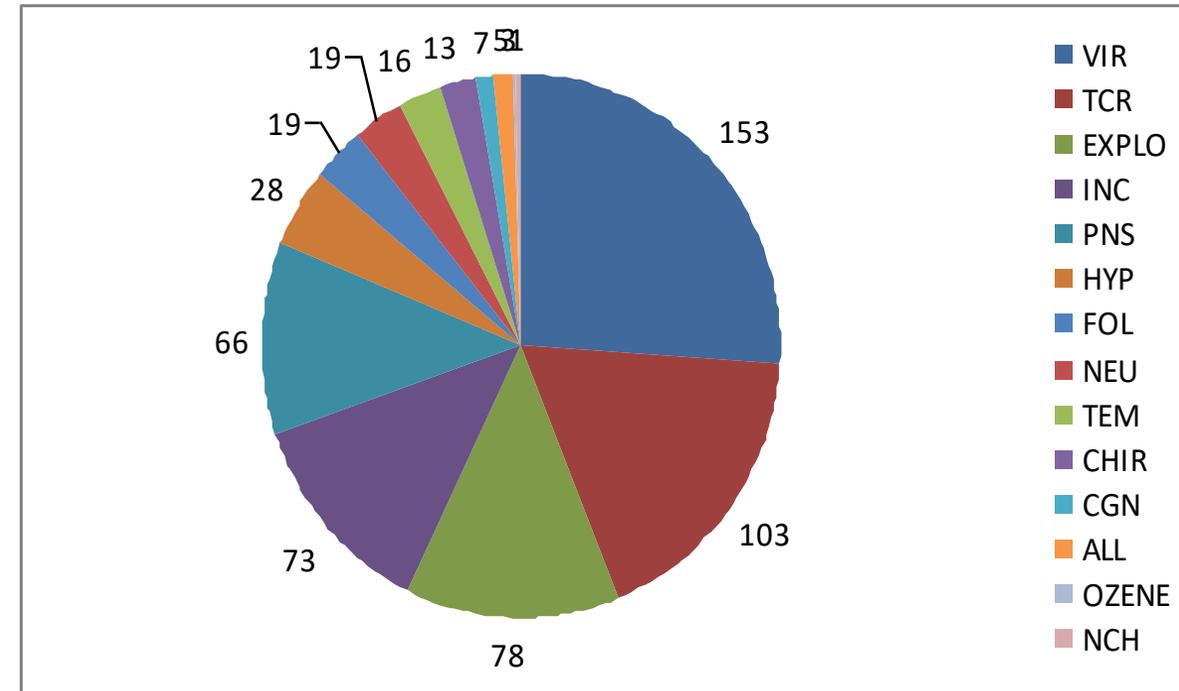
**Françoise Lazarini**

[corinne.eloit47@gmail.com](mailto:corinne.eloit47@gmail.com)

# Etiologie des troubles olfactifs

## Etiologies : 584 patients consécutifs

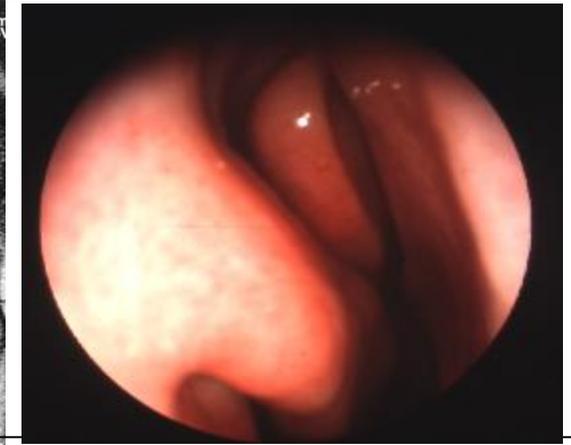
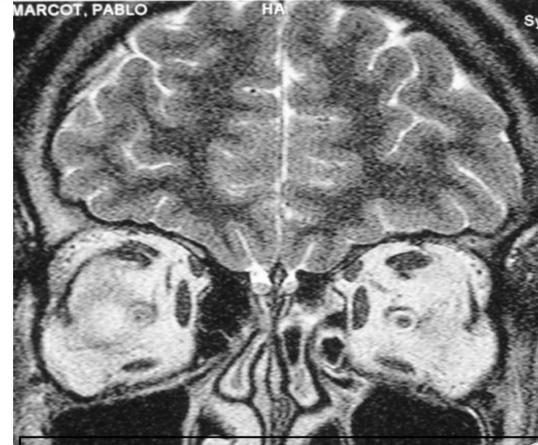
- Anosmie post «virale » 26%
- Traumatismes crâniens 18%
- Etiologie « inconnue » 26%
- Parmi lesquels se trouvent les maladies neuro-dégénératives
- Beaucoup d'autres étiologies possibles : sinusites, polypes, toxiques, tumorales, endocriniennes, .....



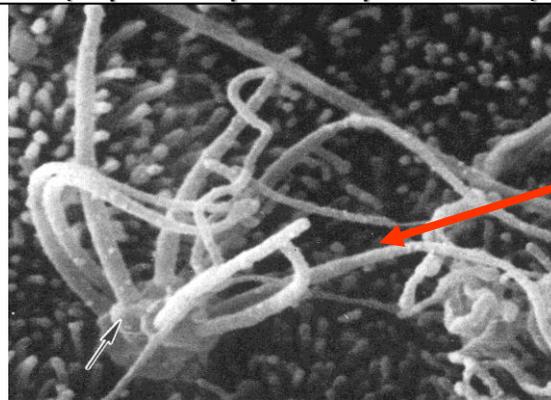
Coupe scanner coronale : fente olfactive au 1/3 supérieur des FN



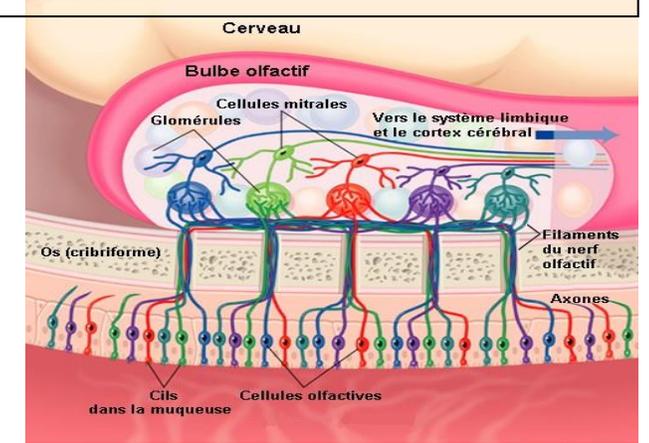
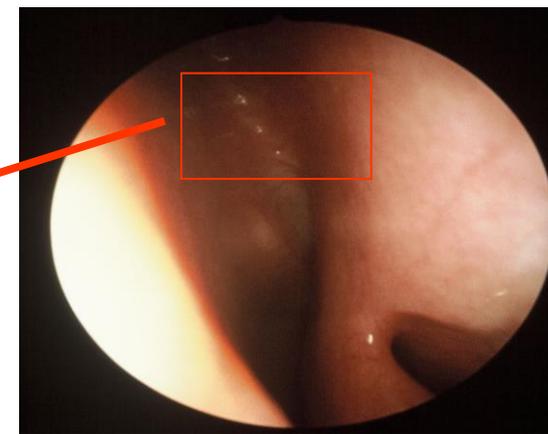
Aspect endoscopique d'une FND. Aspect IRM des bulbes olfactifs, du cortex orbito-frontal et des giri et sulci olfactifs.



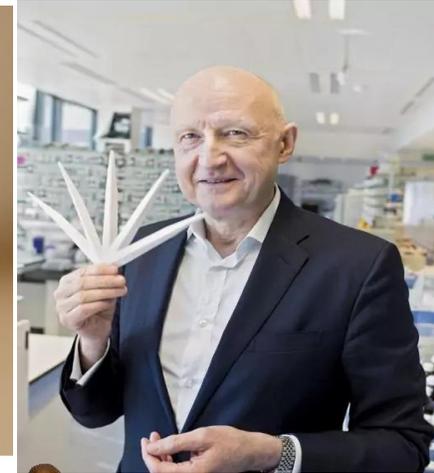
Emplacement de Epithélium Olf (EO). Vésicule olfactive vue au ME porte les cils olfactifs. Les récepteurs olfactifs sont visibles (aspérités portées par les cils)



Les neurones primaires exprimant la même protéine réceptrice se connectent au même glomérule. Ainsi se crée «l'image» spécifique à chaque molécule odorante au niveau du bulbe olfactif.

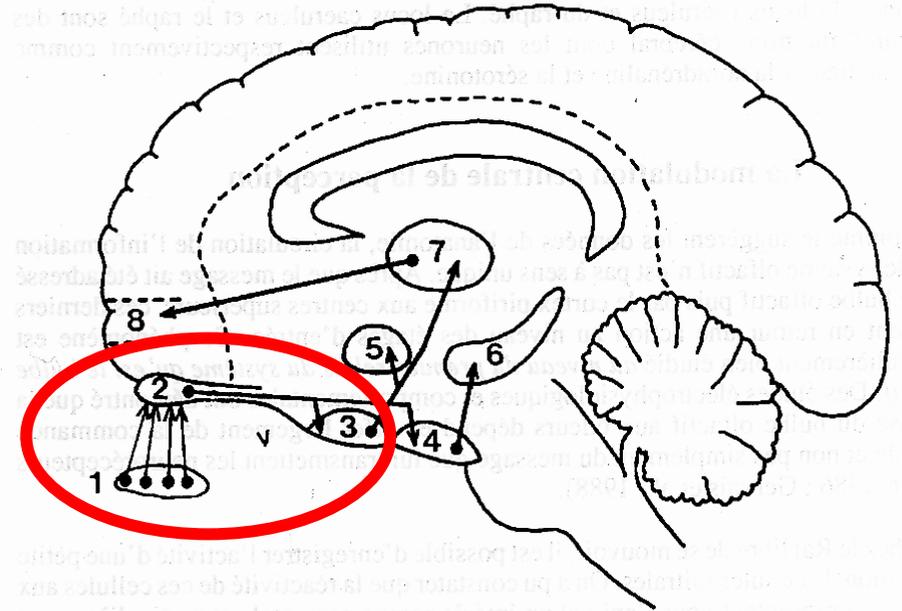


# L'odorat c'est aussi bien d'autres choses...



# PET et IRM : régions cérébrales impliquées dans l'olfaction

- **1-2 Epithélium olfactif (EO) Bulbe olfactif (BO)**  
Réception des odorants, polluants, microbes, virus, pollens
- **3 - Cortex piriforme:** Réponses transitoires, flairage
- **5 - Amygdale :** mémoire des odorants aversifs
- **4 – 6 -Cortex entorhinal et Hippocampe :**  
Mémoire olfactive
- **7 - Thalamus filtrage informations sensorielles**  
État de veille, vigilance, filtrage
- **8 - Cortex orbito-frontal :** réponses durables, discrimination, jugements hédoniques, mémoire processus de décision



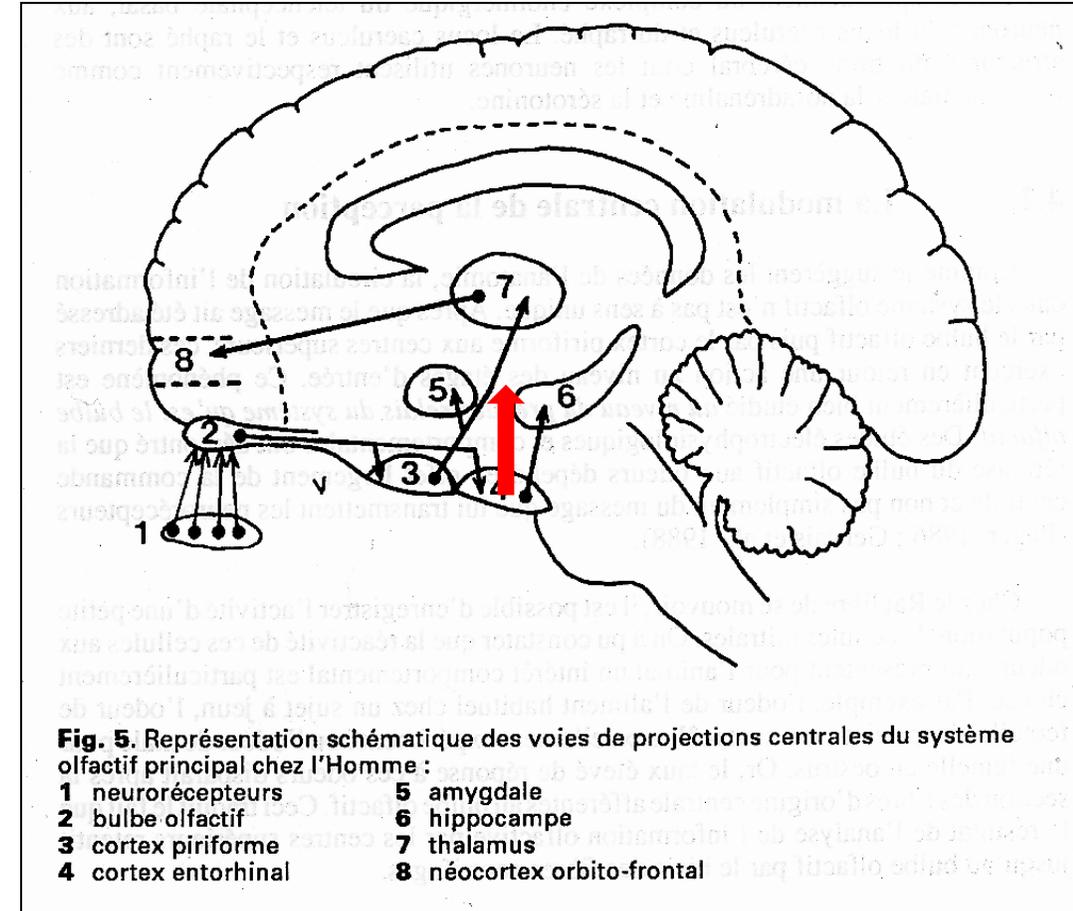
**Fig. 5.** Représentation schématique des voies de projections centrales du système olfactif principal chez l'Homme :

- |                     |                            |
|---------------------|----------------------------|
| 1 neurorécepteurs   | 5 amygdale                 |
| 2 bulbe olfactif    | 6 hippocampe               |
| 3 cortex piriforme  | 7 thalamus                 |
| 4 cortex entorhinal | 8 néocortex orbito-frontal |

Functional neuroimaging olf system in humans Zald D; Pardo J.  
International Journal of Psychophysiology 36 2000. 165-181

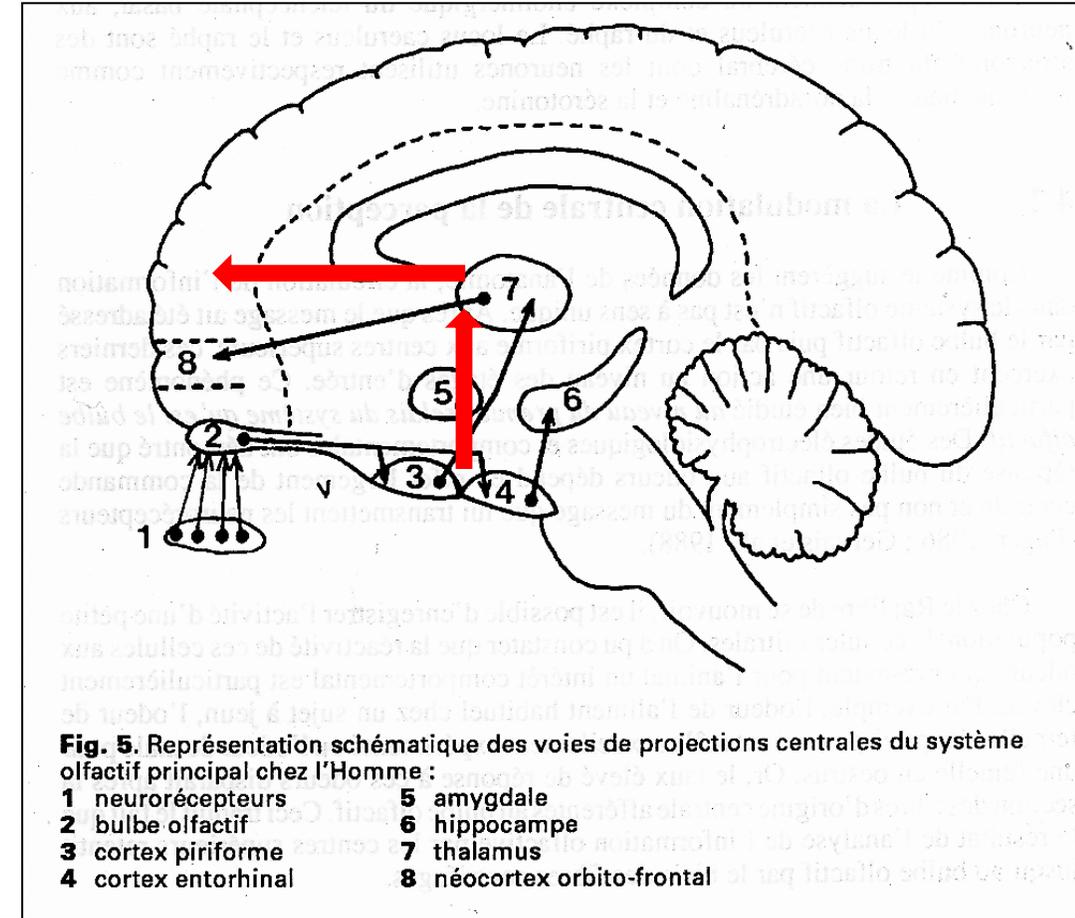
# PET et IRM : régions cérébrales impliquées dans l'olfaction

- **1-2 Epithélium olfactif (EO) Bulbe olfactif (BO)**  
Réception des odorants, polluants, microbes, virus, pollens
- **3 - Cortex piriforme:** Réponses transitoires, flairage
- **5 - Amygdale :** mémoire des odorants aversifs
- **4 – 6 -Cortex entorhinal et Hippocampe :**  
Mémoire olfactive
- **7 - Thalamus filtrage informations sensorielles**  
État de veille, vigilance, filtrage
- **8 - Cortex orbito-frontal :** réponses durables, discrimination, jugements hédoniques, mémoire processus de décision

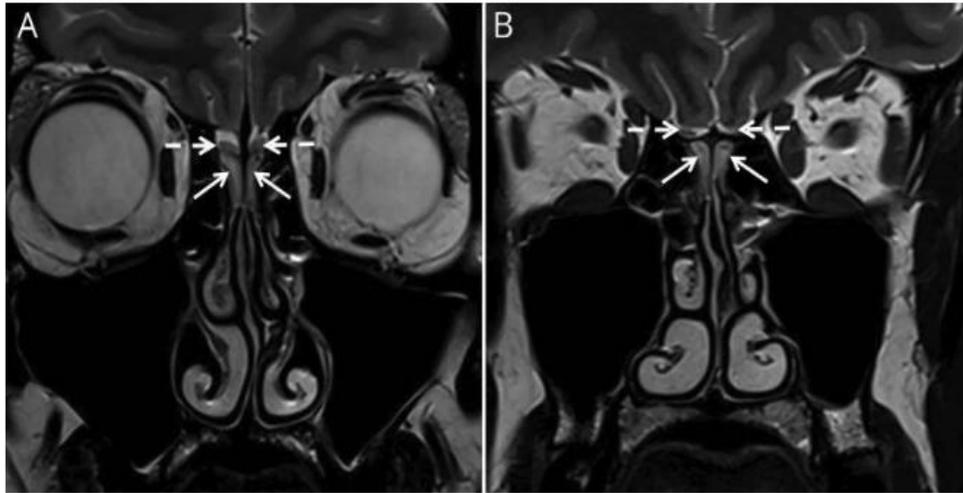


# PET et IRM : régions cérébrales impliquées dans l'olfaction

- **1-2 Epithélium olfactif (EO) Bulbe olfactif (BO)**  
Réception des odorants, polluants, microbes, virus, pollens
- **3 - Cortex piriforme:** Réponses transitoires, flairage
- **5 - Amygdale :** mémoire des odorants aversifs
- **4 – 6 -Cortex entorhinal et Hippocampe :**  
Mémoire olfactive
- **7 - Thalamus filtrage informations sensorielles**  
État de veille, vigilance, filtrage
- **8 - Cortex orbito-frontal :** réponses durables, discrimination, jugements hédoniques, mémoire processus de décision



# Pour avoir des informations sur la cause et l'évolution d'un déficit olfactif il faut des examens précis et reproductibles



IRM. Femme de 38 ans atteinte d'une forme sévère de Covid-19. Vue frontale des fentes olfactives et des bulbes olfactifs. Les bulbes olfactifs sont normaux (à droite :  $38,1 \text{ mm}^3$  ; à gauche  $42,1 \text{ mm}^3$ , flèches en pointillé) alors que l'on observe une obstruction inflammatoire des fentes olfactives (flèches pleines blanches).



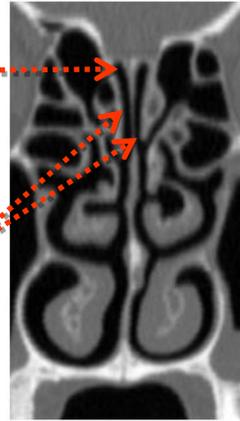
**COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters**

G. D. de Melo *et al.*, *Sci. Transl. Med.*  
10.1126/scitranslmed.abf8396 (2021).

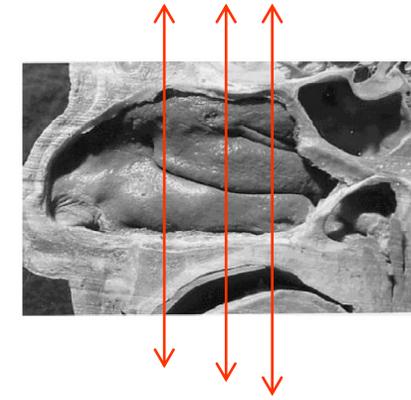
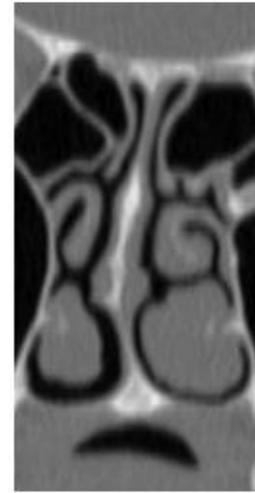
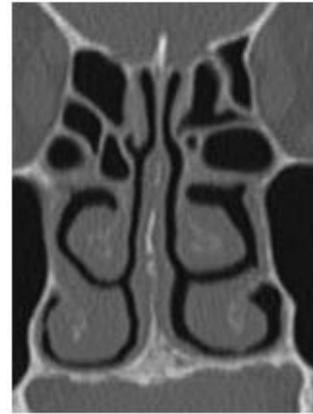
## Coupes scanner sériees coronales : verticales

Lame criblée

Fentes olfactives

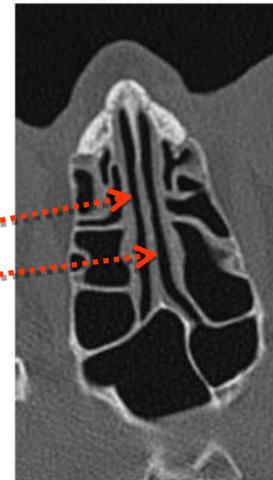


A



Prélèvement de mucus olfactif  
sous guidage endoscopique

Fentes olfactives



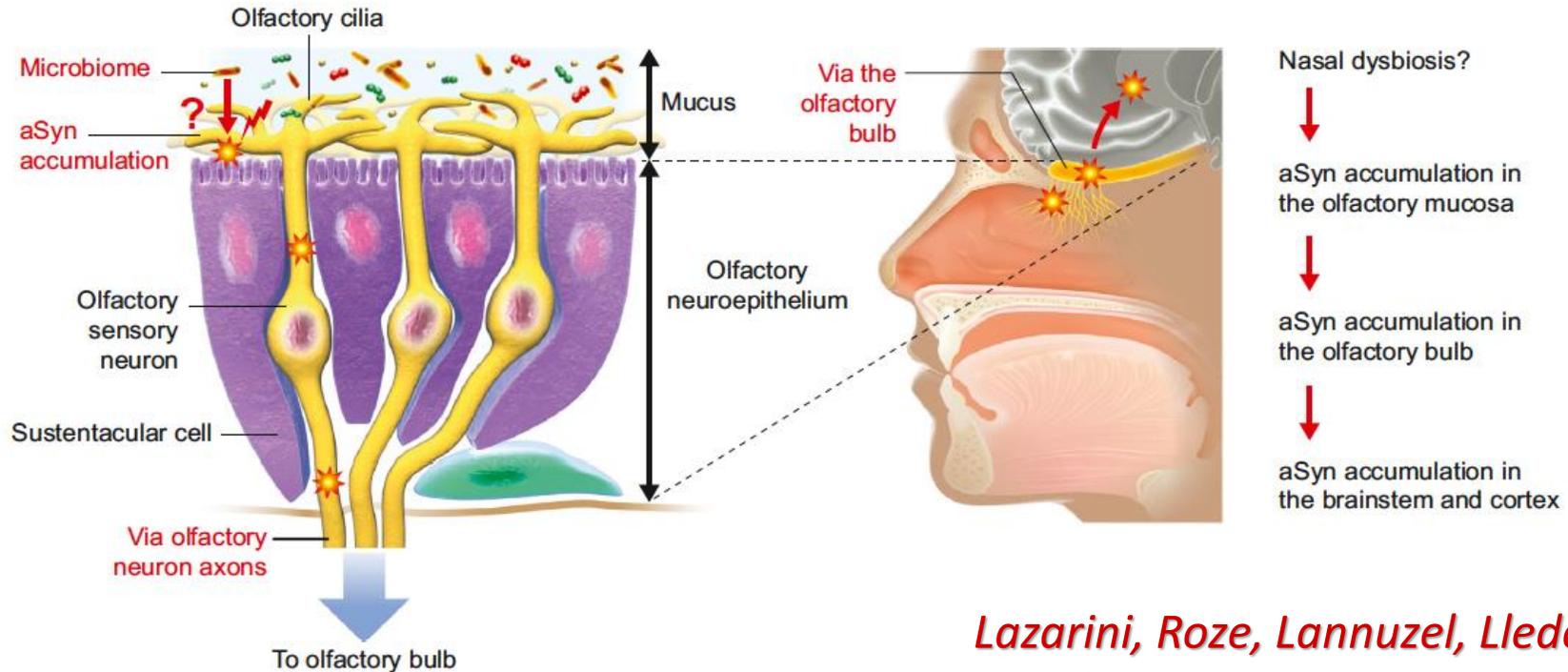
Coupes scanner axiales horizontales

Identification of  
Human Olfactory  
Cleft Mucus Proteins  
Using  
Proteomic Analysis

Journal of Proteome  
Research Published  
on Web 03/2 /2007

# The microbiome-nose-brain axis

From nasal dysbiosis and olfactory disturbance to motor and cognitive impairments in Parkinson's disease



*Lazarini, Roze, Lannuzel, Lledo, Trends In Neurosciences, October 2022*

Microbiotic signature of PD ?

Propagation of the neuropathology from the olfactory mucosa to the brain?

# CONCLUSIONS

## La zone olfactive est un neuro-épithélium

- Constitue une barrière sélective pour les odorants et tout ce qui est aéroporté y compris les pathogènes
- Est une piste sérieuse pour l'utilisation de traitements in situ pour pénétrer dans l'espace endo-cérébral.
- Joue un rôle dans la physio-pathologie des MND

La pandémie SRAS-COV-2 a permis de reconsidérer la stratégie et les moyens pour progresser dans les MND mais pour l'instant le débat est ouvert sur l'évolution du « covid long »



**Merci pour votre  
attention**



Partie 1 Module 1

# Troubles olfactifs dans la maladie à corps de Lewy : de la clinique à l'imagerie

Laboratoire Icube UMR7357, Equipe d'Imagerie Multimodale Intégrative en Santé (IMIS), Plate forme d'imagerie IRIS, CNRS de Strasbourg

Cécile Pernossi – orthophoniste



# Olfaction et maladie à corps de Lewy

- o Déclin normal des performances olfactives avec l'âge : presbyosmie (déclin sensoriel et cognitif)<sup>1</sup>
- o Dans de nombreuses maladies neurodégénératives : l'atteinte olfactive est précoce et sévère
  - Notamment dans la maladie d'Alzheimer et dans la **maladie à Corps de Lewy** <sup>2</sup>

# L'étude :

o 2 étapes :

1) entre janvier 2014 et juin 2015 : collecte des données d'olfaction auprès de patients suivis à hôpital universitaire de Strasbourg

2) 1<sup>er</sup> semestre 2022 : corrélations des résultats avec des données neuroanatomiques (IRM acquises au moment des tests olfactifs)

➤ Aspect longitudinal de l'étude permet une bonne fiabilité diagnostique

# Population testée

- 23 patients atteints de la maladie à corps de Lewy (âge moyen : 70,04 ans – 8 hommes / 15 femmes)
- 10 patients atteints de la maladie d'Alzheimer (âge moyen : 75,20 ans – 2 hommes / 8 femmes)
- 13 sujets témoins (âge moyen : 70 ans – 9 hommes / 4 femmes)

Population : MCI ou stade léger à modéré (MMSE supérieur à 12)

➤ **On va s'intéresser ici à une partie de l'étude qui concerne l'identification des odeurs**

# Test utilisé

## Test olfactif clinique de Lyon : (TOCL) <sup>3</sup>

### Tâche d'identification sur 16 odorants

- ✓ Chaque flacon : un choix parmi 4 réponses

### Odeurs très communes de différents types :

- ✓ Odeurs alimentaires : vanille, citron, menthe, poisson ...
- ✓ Odeurs non alimentaires : fioul, lavande, herbe coupée ...



# Résultats des tests olfactifs d'identification

## MCL vs Témoins : différence significative ( $p < 0.05$ )

- On trouve des résultats qui écartent un effet dû au hasard

MA vs Témoins : différence significative

MA vs MCL : différence non significative

# Résultats étude VBM

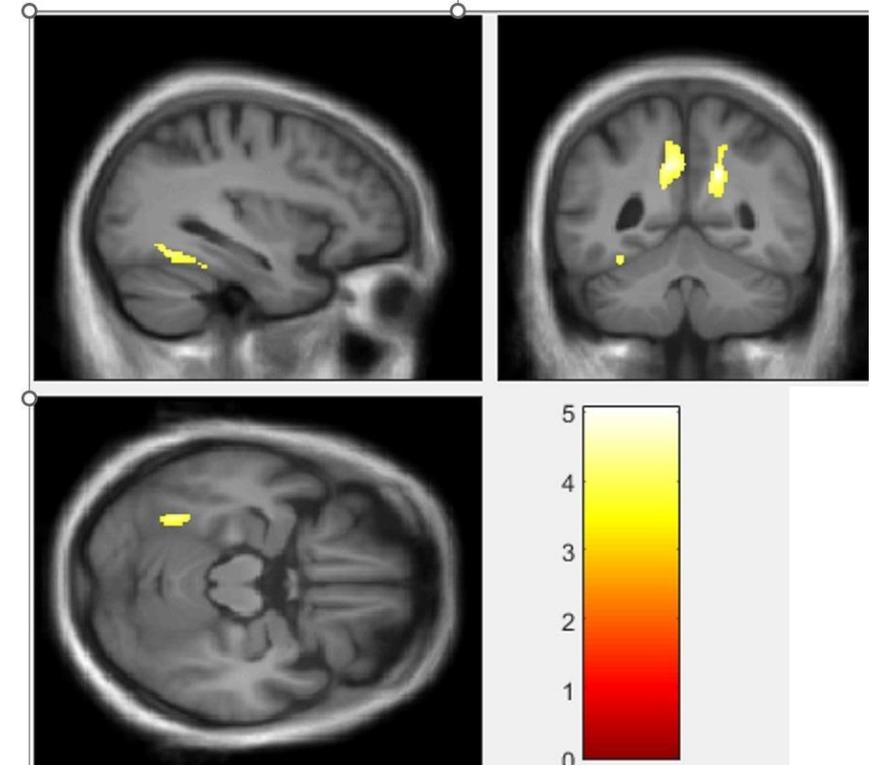
VBM (*Voxel Based Morphometry*): Corrélation entre une baisse de la substance grise et des scores bas aux tâches d'identification des odeurs

- **Plus les scores sont bas aux épreuves plus les régions sont atrophiées**

# Résultats

- Gyrus temporal gauche inférieur
- Fusiforme gauche
- Précuneus bilatéraux

➤ Ces trois zones cérébrales jouent un rôle dans le traitement de l'information olfactive

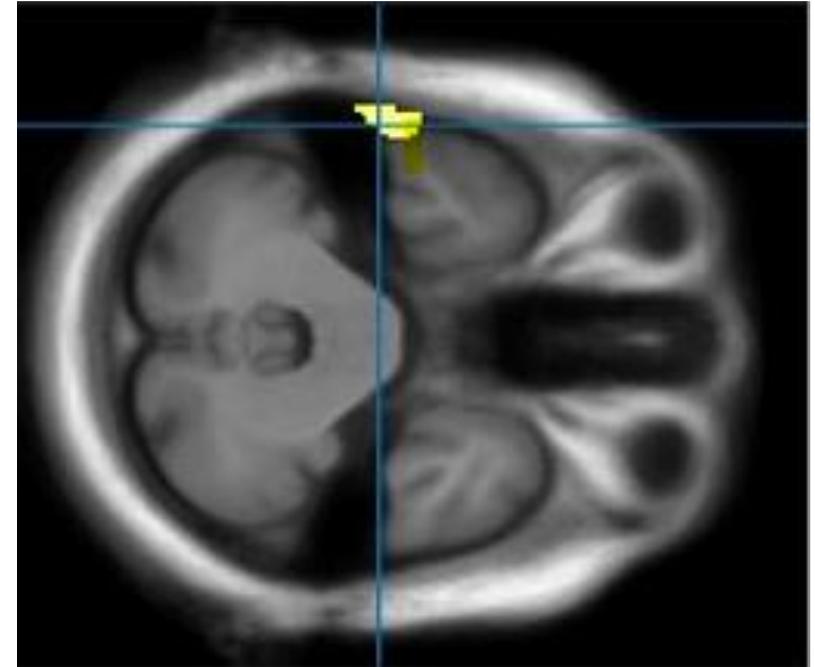


(Identification  $p=0.001$  / Cluster size 100)

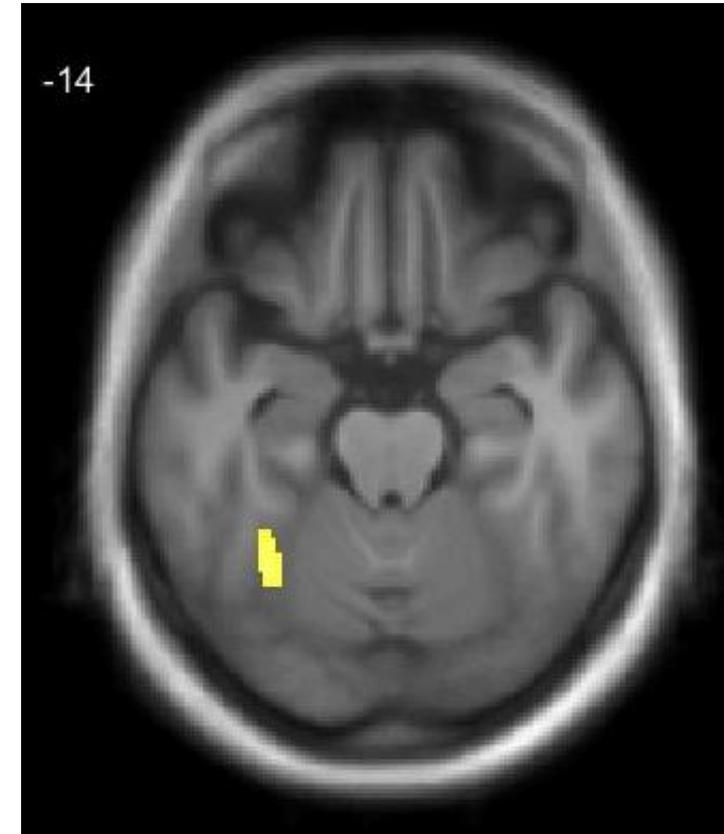
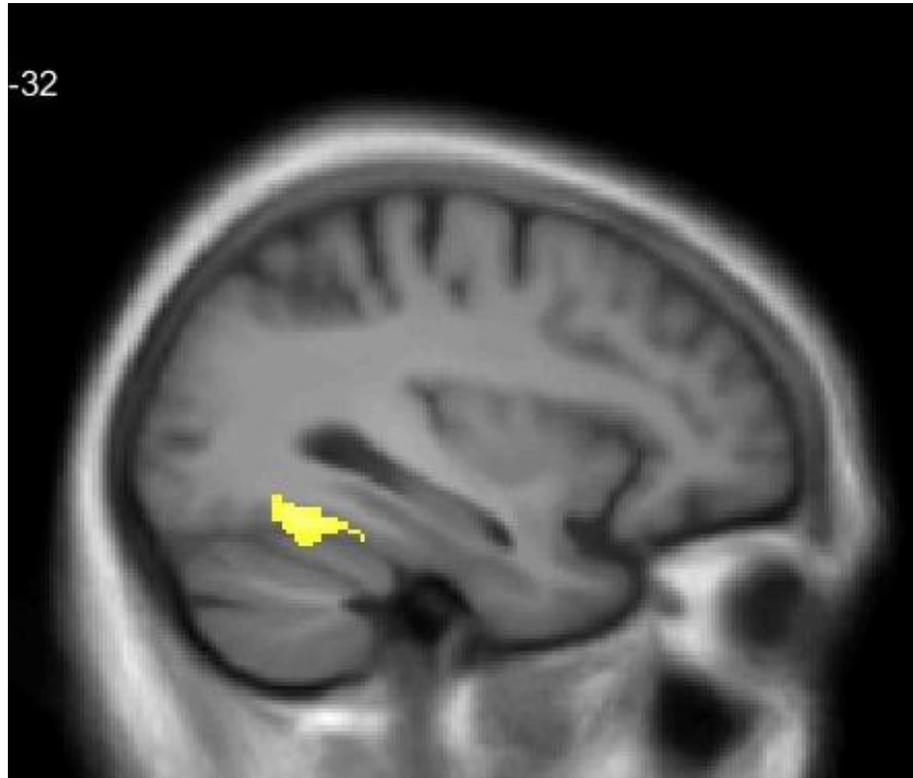
# Gyrus temporal gauche inférieur

Implication dans le traitement de l'information olfactive (proximité avec le cortex entorhinal) <sup>4</sup>

Proximité avec les aires de traitement liées à la mémoire (hippocampe) et aux émotions (amygdale)

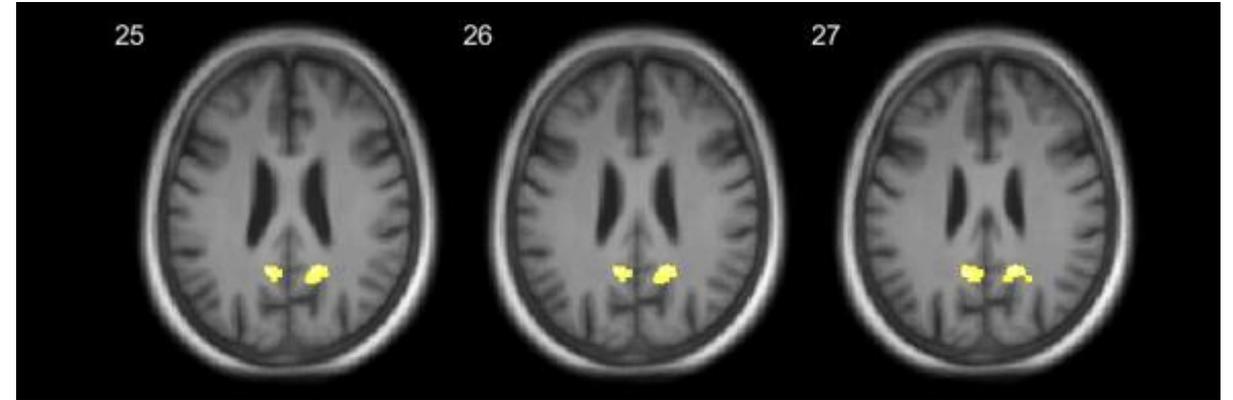
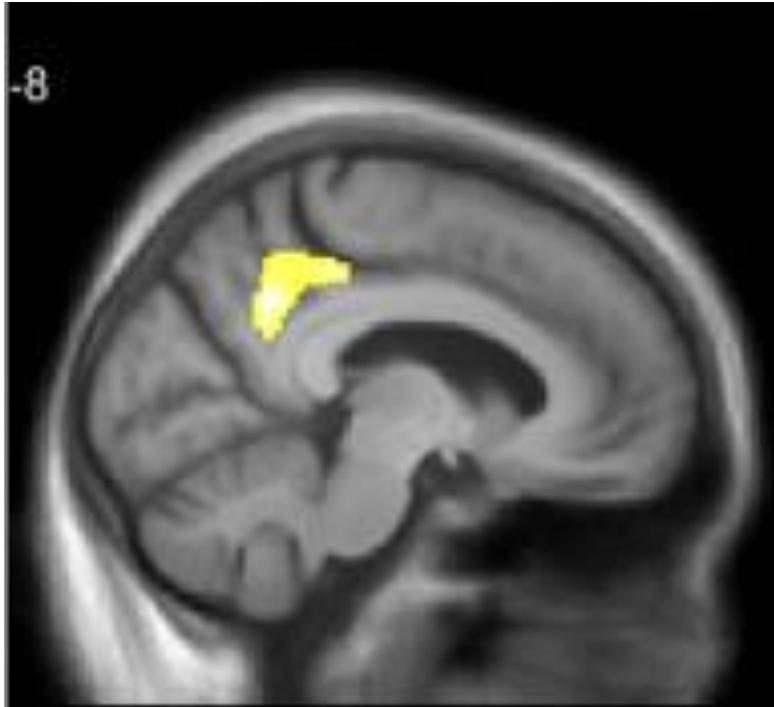


# Gyrus fusiforme



Implication dans la mémoire olfactive <sup>5-6</sup>

# Précuneus



Rôle dans le traitement olfactif <sup>7-8-9</sup>

Rôle dans la mémoire autobiographique <sup>10</sup> et dans les processus émotionnels <sup>11</sup>

# Conclusion

- Etude assez originale dans la littérature avec une partie clinique (tests olfactifs) et une partie imagerie
- Résultats de l'étude confirment une atteinte olfactive dans la maladie à corps de Lewy
- L'étude VBM ouvre des pistes de réflexions intéressantes en imagerie anatomique

# Perspectives

Réflexion autour d'un test olfactif simplifié qui pourrait représenter une aide dans le diagnostic clinique

➤ odeurs les plus significatives parmi les 16 du test

Une étude à plus grande échelle pour explorer notamment la différence dans l'atteinte olfactive entre maladie d'Alzheimer et maladie à corps de Lewy et à différents stades de chaque pathologie

<sup>1</sup> Van Toller S, Dodd GH, Billing A, 1985, Ageing and the sense of smell, Charles C. Thomas, Springfield, IL.

<sup>2</sup> Doty RL, Reyes PF, Gregor T, 1987a, Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer disease. *Brain Res Bull*, 18 : 597-600.

<sup>2</sup> Doty RL, Riklan M, Deems DA, Reynolds C, Stellar S, 1989, The olfactory and cognitive deficits of Parkinson's disease : evidence for independence. *Ann Neurol* 25, 166-171.

<sup>3</sup> Rouby C et al., 2011, The Lyon Clinical Olfactory Test : Validation and Measurement of Hyposmia and Anosmia in Healthy and Diseased Populations, *International Journal of Otolaryngology*, 10.1155/2011/203805.

<sup>4</sup> Kiernan, J. A. (2012). Anatomy of the temporal lobe. *Epilepsy research and treatment*, 2012.

<sup>5</sup> Cerf-Ducastel, B., & Murphy, C. (2006). Neural substrates of cross-modal olfactory recognition memory: an fMRI study. *Neuroimage*, 31(1), 386-396.

<sup>6</sup> Syrina Al Aïn, Daphnée Poupon, Sébastien Héту, Noémie Mercier, Jason Steffener, Johannes Frasnelli, Smell training improves olfactory function and alters brain structure, *NeuroImage*, Volume 189, 2019, Pages 45-54, ISSN 1053-8119.

<sup>7</sup> Savic, I. and Berglund, H. (2004), Passive perception of odors and semantic circuits. *Hum. Brain Mapp.*, 21: 271-278. <https://doi.org/10.1002/hbm.20009>

<sup>8</sup> Callara AL, Greco A, Frasnelli J, Rho G, Vanello N, Scilingo EP. Cortical network and connectivity underlying hedonic olfactory perception. *J Neural Eng.* 2021 Oct 11;18(5). doi: 10.1088/1741-2552/ac28d2. PMID: 34547740

<sup>9</sup> A. Welge-Lüssen, E. Wattendorf, U. Schwerdtfeger, P. Fuhr, D. Bilecen, T. Hummel, B. Westermann, Olfactory-induced brain activity in Parkinson's disease relates to the expression of event-related potentials: a functional magnetic resonance imaging study, *Neuroscience*, Volume 162, Issue 2, 2009, Pages 537-543, ISSN 0306-4522

<sup>10</sup> Andrea E. Cavanna, Michael R. Trimble, The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates, *Brain*, Volume 129, Issue 3, March 2006, Pages 564-583,

<sup>11</sup> Junsuk Kim, Johannes Schultz, Tim Rohe, Christian Wallraven, Seong-Whan Lee and Heinrich H. Bülthoff, Abstract Representations of Associated Emotions in the Human Brain, *Journal of Neuroscience* 8 April 2015, 35 (14) 5655-5663

# Un grand Merci

A Laura David (orthophoniste), Mary Mondino (ingénieur au laboratoire Icube)

**Aux deux personnes qui continuent à encadrer ce projet :**

**Luc Marlier, chercheur au CNRS de Strasbourg**

**Pr. Frédéric Blanc, neurologue et chercheur au CNRS de Strasbourg**

**Un immense merci enfin aux organisateurs et à tous pour votre attention 😊**

[cecile.pernossi@gmail.com](mailto:cecile.pernossi@gmail.com)



# Merci pour votre attention



**Cécile Pernossi**  
Orthophoniste