

Université de Montréal

**L'effet de l'entraînement olfactif sur les capacités
olfactives et l'épaisseur corticale de patients avec un
trouble de l'odorat post-viral**

par Geneviève Nuckle

Programme de sciences biomédicales
Faculté de médecine
en extension à l'Université du Québec à Trois-Rivières

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)
en sciences biomédicales

Janvier 2021

© Geneviève Nuckle, 2021

Université de Montréal

Unité académique : département d'anatomie, Université du Québec à Trois-Rivières

Ce mémoire intitulé

L'effet de l'entraînement olfactif sur les capacités olfactives et l'épaisseur corticale de patients avec un trouble de l'odorat post-viral

Présenté par

Geneviève Nuckle

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Denis Boire

Président-rapporteur

Simon Rigoulot

Membre du jury

Johannes Frasnelli

Directeur de recherche

Résumé

L'infection virale des voies respiratoires supérieures est la cause la plus fréquente des troubles de l'odorat. L'entraînement olfactif permet un rétablissement des fonctions olfactives chez une bonne proportion des patients avec une perte olfactive post-virale. Aussi, les fonctions olfactives sont corrélées avec différentes mesures neuroanatomiques du cortex olfactif. L'objectif de ce mémoire est donc de reproduire les résultats bénéfiques de l'entraînement olfactif chez des patients avec un trouble de l'odorat post-viral et d'observer si le rétablissement des performances olfactives modifie l'épaisseur corticale des régions olfactives. Trente-neuf patients ayant un trouble de l'odorat post-viral ont complété un entraînement olfactif d'une durée de 12 semaines. L'entraînement olfactif consistait à sentir des contenants avec une odeur de rose, de citron, d'eucalyptus et de clou de girofle, deux fois par jour. Les capacités olfactives ont été mesurées avec les tests *Sniffin' Sticks* au début et à la fin de l'étude. L'entraînement olfactif a permis l'amélioration clinique (≥ 6 points SDI) des fonctions olfactives chez 59% des patients. Ces patients avaient une épaisseur corticale plus importante au niveau du cortex orbitofrontal latéral gauche à $p < 0,0001$ non corrigé. Les patients avec une amélioration du score SDI ($\geq 0,25$ points) ont une augmentation de l'épaisseur du cortex orbitofrontal médial gauche, du cortex entorhinal droit et du cortex cingulaire postérieur gauche ($p < 0,0001$, non corrigé). Ces résultats démontrent l'efficacité de l'entraînement olfactif chez les patients avec un trouble de l'odorat post-viral et que la rémission des fonctions olfactives semble modifier l'épaisseur corticale de certaines régions du cortex olfactif.

Mots-clés : olfaction, trouble de l'odorat, entraînement olfactif, post-viral, épaisseur corticale, neuroimagerie, plasticité, cerveau, capacités olfactives, *Sniffin' Sticks*

Abstract

Viral infection of the upper respiratory tract is the most common cause of disturbances in smell. Olfactory training allows a reestablishment of olfactory functions in a good proportion of patients with post-viral olfactory loss. Also, olfactory functions are correlated with different neuroanatomic measures of the olfactory cortex. The objective of this dissertation is therefore to reproduce the beneficial results of olfactory training in patients with post-viral olfactory dysfunction and to observe whether the restoration of olfactory performances changes the cortical thickness of the olfactory cortex. Thirty-nine patients with post-viral olfactory dysfunction completed a twelve-week olfactory training. The olfactory training consisted of smelling containers with the scent of roses, lemon, eucalyptus and cloves, twice a day. Olfactory functions were measured with the *Sniffin' Sticks* tests at the start and end of the study. Olfactory training resulted in clinical improvement (≥ 6 SDI points) of olfactory functions in 59% of patients. These patients had greater cortical thickness in the left lateral orbitofrontal cortex at $p < 0,0001$ uncorrected. Patients with improved SDI score ($\geq 0,25$ points) had an increase in the thickness of the left medial orbitofrontal cortex, right entorhinal cortex and left posterior cingulate cortex ($p < 0,0001$, uncorrected). These results demonstrate the effectiveness of olfactory training in patients with post-viral olfactory loss and that remission of olfactory functions appears to alter the cortical thickness of certain regions of the olfactory cortex.

Keywords: olfaction, olfactory dysfunction, olfactory training, post-viral olfactory loss, cortical thickness, neuroimaging, plasticity, brain, olfactory functions, *Sniffin' Sticks*

Table des matières

Résumé.....	5
Abstract.....	6
Table des matières.....	7
Liste des tableaux.....	10
Liste des figures.....	11
Liste des sigles et abréviations.....	12
Remerciements.....	15
Chapitre 1 : Introduction.....	16
1.1 Mise en contexte.....	16
1.2 Anatomie et physiologie de l'olfaction.....	17
1.2.1 L'épithélium olfactif.....	17
1.2.2 Le bulbe olfactif.....	18
1.2.3 Le cortex olfactif.....	20
1.3 Troubles de l'odorat.....	23
1.3.1 Troubles de l'odorat post-viral.....	27
1.4 Tests olfactifs.....	29
1.4.1 <i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i>	30
1.4.2 Les tests <i>Sniffin' Sticks</i>	31
1.5 Les traitements du trouble de l'odorat post-viral.....	34
1.5.1 L'entraînement olfactif.....	35
1.5.2 Les corticostéroïdes.....	40
1.5.3 L'acide alpha-lipoïque.....	41
1.5.4 La vitamine A.....	41
1.5.5 Solution de citrate de sodium.....	42
1.6 Neuroimagerie.....	43
1.6.1 La morphométrie voxel-basée.....	44
1.6.2 L'épaisseur corticale.....	45

1.6.2.1 Choix de l'épaisseur corticale.....	46
1.6.3 L'odorat et la neuroimagerie.....	47
1.7 Problématique	50
Chapitre 2 : Méthodologie	51
2.1 Stratégie de recherche.....	51
2.2 Déroulement de l'étude	51
2.3 Considérations éthiques.....	52
2.4 Sujets de l'étude.....	53
2.5 Techniques de collecte de données.....	55
2.5.1 Mesure de la capacité olfactive	55
2.5.2 Imagerie par résonnance magnétique	56
2.5.3 Entraînement olfactif	56
2.6 Analyse des données.....	56
2.6.1 Statistiques.....	56
2.6.2 Épaisseur corticale.....	57
Chapitre 3 : Résultats	59
3.1 Fonctions olfactives.....	59
3.1.1 Sévérité du trouble de l'odorat	59
3.1.2 Résultats des tests <i>Sniffin 'Sticks</i>	60
3.1.3 Amélioration clinique	62
3.2 Épaisseur corticale.....	63
3.2.1 Participants avec une amélioration clinique	63
3.2.2 Participants avec une amélioration des fonctions olfactives	64
Chapitre 4 : Discussion	66
4.1 L'efficacité de l'entraînement olfactif.....	66
4.2 L'épaisseur corticale.....	71
Conclusion	75
Références.....	76

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résultats moyens des participants aux différents tests *Sniffin' Sticks* au début de l'étude (T1) et après l'entraînement olfactif (T2). Les étoiles représentent les différences significatives entre les deux temps. ***= $p < 0.001$ 61

Liste des figures

Figure 1: Photographie de la traduction francophone du test UPSIT	31
Figure 2 : Photographie des trois batteries de tests <i>Sniffin 'Sticks</i>	32
Figure 3 : Représentation schématisée du prisme des odeurs de (Henning, 1916).....	37
Figure 4 : Représentation schématique de : A. Volume de la matière grise basée sur les voxels B : L'épaisseur corticale	46
Figure 5 : Représentation schématique du déroulement de l'étude.	52
Figure 6 : Fréquence des différents niveaux de sévérité du trouble de l'odorat aux deux temps de l'étude. A) Avant l'entraînement olfactif. B) Après l'entraînement. Les astérisques représentent le niveau de significativité du test Wilcoxon de la différence des fréquences de sévérité entre les deux temps de l'étude (* : $p \leq 0,01$; *** : $p \leq 0,0001$).....	60
Figure 7 : Résultats aux différents tests <i>Sniffin 'Sticks</i> avant et après l'entraînement olfactif. La barre d'erreur représente l'écart-type. (** : $p \leq 0,001$, *** : $p \leq 0,0001$)	62
Figure 8 : Différence au niveau de l'épaisseur corticale des patients avec une amélioration clinique des fonctions olfactives suite à un entraînement olfactif. Vue latérale de l'hémisphère gauche. Coordonnées : [-27, 23, -6], cortex orbitofrontal latéral, $p < 0,0001$ non corrigé en retirant l'effet de l'âge et de la durée du trouble olfactif.....	64
Figure 9 : Différence au niveau de l'épaisseur corticale des patients avec une amélioration des fonctions olfactives suite à un entraînement olfactif. A. Hémisphère gauche, vue du dessous. B. Hémisphère gauche, vue sagittale. C. Hémisphère droit, vue sagittale. $p < 0,0001$ non corrigé : 1. Cortex orbitofrontal médial gauche, 2. Cortex cingulaire postérieur gauche, 3. Cortex entorhinal droit.	65

Liste des sigles et abréviations

BO : Bulbe olfactif

M/T : Cellules mitrales et touffues

TCC : traumatisme craniocérébral

UPSIT: *University of Pennsylvania Smell Identification Test*

Score SDI : seuil (S), discrimination (D) et identification (I)

CCCRC: *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center*

IVRS: Infection des voies respiratoires supérieures

IRM : Imagerie par résonance magnétique

NMR : Résonance magnétique nucléaire

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

IRMs : Imagerie par résonance magnétique structurelle

VBM : *Voxel-based morphometry*

OFC: Cortex orbitofrontal

PEA : phényléthanol

SRAS-CoV-2 : Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère

Pour Rick...

Remerciements

Je tiens premièrement à remercier Johannes Frasnelli, mon directeur de recherche. Merci Johannes de m'avoir laissé ma chance dans ton laboratoire à l'UQTR. En grande partie grâce à ton support, j'ai maintenant un emploi que j'adore avec une équipe merveilleuse. Merci aussi pour toutes les belles opportunités, ma vie ne serait définitivement pas la même si tu ne m'avais pas accueillie dans ton laboratoire. Je t'en serai toujours tellement reconnaissante. Et aussi, merci pour ta patience!

Merci également à tout le département pour votre support et vos encouragements; vous êtes une équipe formidable. Une mention spéciale pour vous Gilles à qui je dois tellement.

Je ne peux pas passer à côté de la gang du 3470LP, merci à vous tous d'avoir rendu mon quotidien si agréable, je vais toujours penser activement à vous. Mention spéciale à Cécilia, Cindy et Salomé : pour tous ces bons moments, votre support et votre écoute. Je suis chanceuse de vous avoir comme amies. Merci Florence, toutes ces périodes d'études et de travail n'auraient pas été de si bons moments sans toi. Merci Josiane et Marie-Ève pour nos longues discussions, remises en question et analyses de vie; j'aime grandir en votre compagnie, et ce, depuis si longtemps. Merci à toi Elsa qui est présente et encourageante quotidiennement.

Merci à mes frères et sœurs : Merci Mario pour les discussions avec ma face cartonnée, j'ai ressenti les encouragements jusqu'ici. Merci Mélanie pour ces appels et discussions d'une grande pertinence; ça a forgé mon esprit critique... Merci Mathieu pour cette belle complicité; les grands esprits se rencontrent! Merci Véro pour ta sagesse, tes conseils et ta *drive*, ça me pousse toujours plus loin. Merci aussi à mes beaux-frères et belles-sœurs, vous êtes tous aussi importants pour moi. À mes 9 neveux et nièces, merci de rendre nos moments familiaux si dynamiques! Merci maman et papa pour vos constants encouragements, votre confiance en moi et toutes les pensées que vous m'avez envoyées. Vous êtes tous si précieux pour moi, je suis tombée sur la meilleure famille. Je vous aime tellement.

Merci Fred, pour tes encouragements, ta compréhension, ton soutien, ton aide au quotidien, mais aussi beaucoup pour ta patience et ton amour.

Chapitre 1 : Introduction

1.1 Mise en contexte

L'olfaction ou l'odorat est le sens chimique nous permettant de percevoir les odeurs et, de pair avec le goût, de percevoir les saveurs des aliments. L'odorat est particulièrement susceptible aux infections virales, à l'inflammation et aux traumatismes craniocérébraux : ces différents événements sont les causes les plus fréquentes d'un trouble de l'odorat. D'ailleurs, environ une personne sur cinq souffrira d'une perte partielle ou complète de l'odorat qui occasionnera des changements au niveau de la qualité et des habitudes de vie (Landis, Konnerth, & Hummel, 2004). Il est donc primordial d'étudier les différentes options thérapeutiques et d'accorder une attention particulière aux mécanismes et à l'évolution de ce trouble, autant sur les structures anatomiques olfactives, périphériques et centrales. Contrairement aux autres sens, l'odorat bénéficie d'une régénérescence de ses neurones le rendant ainsi plus propice à un rétablissement. Cependant, les effets d'une perte olfactive et de son rétablissement restent encore peu étudiés au niveau des structures neuroanatomiques.

Ce projet de recherche portera sur le trouble de l'odorat post-viral puisqu'il a une forte prévalence et certaines avenues de traitements ont déjà été explorées. L'entraînement olfactif semble prometteur pour retrouver certaines capacités olfactives. Il s'agit d'une méthode simple pour les patients consistant à sentir quotidiennement quelques odeurs. En reproduisant ses effets chez nos patients, nous pourrions évaluer les changements structuraux, plus précisément l'épaisseur corticale des différentes régions olfactives avant et après un traitement. Ainsi, nous comprendrions davantage le processus de plasticité cérébrale impliqué dans la perte et le rétablissement des fonctions olfactives.

Le but de cette étude est donc de confirmer les effets positifs de l'entraînement olfactif de personnes atteintes d'un trouble de l'odorat post-viral et de prédire ce que le rétablissement entraînera au niveau de l'épaisseur corticale du cerveau.

Dans ce premier chapitre, l'anatomie et la physiologie de l'olfaction seront d'abord présentées. Suivra, ensuite, la description des troubles de l'odorat, des tests olfactifs, des

différents traitements possibles en lien avec le trouble de l'odorat post-viral et des différentes techniques de neuroimagerie.

1.2 Anatomie et physiologie de l'olfaction

1.2.1 L'épithélium olfactif

La paroi intérieure des cavités nasales est recouverte de deux types d'épithéliums, un épithélium respiratoire et un épithélium olfactif. Ce dernier représente seulement 1,25% de l'épithélium nasal et se retrouve principalement dans le toit de la cavité nasale ainsi que dans les cornets nasaux supérieurs et moyens où il couvre au moins 2 cm² de surface dans chaque narine (Sahin-Yilmaz & Naclerio, 2011; van Riel, Verdijk, & Kuiken, 2015). Cependant, l'emplacement de l'épithélium olfactif varierait avec l'âge ou certaines pathologies puisque, dans ces cas, certains neurones olfactifs seraient graduellement remplacés par des cellules de l'épithélium respiratoire (Kern, 2000). L'épithélium olfactif est pseudostratifié et composé de trois types de cellules : les cellules sustentaculaires (1), les cellules basales (2) et les cellules sensorielles olfactives (3) (Young, O'Dowd, Woodford, & Wheater, 2015). Les cellules sustentaculaires (1) sont allongées et possèdent un noyau apical et des microvillosités à leur surface. Elles ont un rôle de support et permettraient une concentration en ions optimale du liquide extracellulaire entourant les cellules sensorielles (Kern, 2000) ainsi que la dégradation des molécules odorantes (Glezer & Malnic, 2019) (Doty, 2009). On retrouve deux types de cellules basales (2); les cellules horizontales et globuleuses (Holbrook, Wu, Curry, Lin, & Schwob, 2011). Les cellules horizontales se retrouvent collées sur la membrane basale et se divisent moins rapidement. Les cellules basales globuleuses, quant à elles, se retrouvent sur le dessus des cellules horizontales et agissent comme cellules souches, permettant la régénérescence des différentes cellules de l'épithélium olfactif (Glezer & Malnic, 2019). Cette neurogenèse continue des neurones olfactifs est une caractéristique particulière au système olfactif. Ce trait est d'autant plus nécessaire puisque l'épithélium olfactif est en contact direct avec l'air ambiant et est donc plus susceptible de dégénérer. C'est ainsi que l'épithélium olfactif se renouvelle toutes les quatre semaines (Breer, Fleischer, & Strotmann, 2017). Finalement, les

cellules sensorielles olfactives (3) sont des neurones bipolaires ayant des cils à l'extrémité de leur dendrite. Ces cils ont, dans leur membrane, des récepteurs transmembranaires permettant de se lier aux odorants. De plus, à la surface de l'épithélium olfactif, on retrouve du mucus synthétisé par les glandes de Bowman (Patel & Pinto, 2014).

Les molécules odorantes doivent atteindre l'épithélium olfactif afin d'être perçues. Elles peuvent le faire par la voie orthonasale ou rétronasale, c'est-à-dire par le nez ou bien via le nasopharynx. Dans les deux cas, les molécules odorantes se combinent avec des protéines olfactives liant des odeurs. Celles-ci facilitent la liaison des molécules odorantes lipophiles avec les récepteurs olfactifs se trouvant dans un milieu hydrophile muqueux (Pevsner, Reed, Feinstein, & Snyder, 1988; Sahin-Yilmaz & Naclerio, 2011). Chez l'humain, des 636 gènes codants pour les récepteurs olfactifs, 339 seraient fonctionnels comparativement à 1000 chez la souris (Malnic, Godfrey, & Buck, 2004). Cependant, il ne faut pas tirer des conclusions hâtives sur ces différences entre les espèces. En effet, bien qu'il ait parfois été considéré comme « microsmate » – avec un odorat faible – l'humain a des capacités olfactives remarquables et croire le contraire devrait être chose du passé (McGann, 2017). D'ailleurs, les termes « microsmate » et « macrosmate » ne devraient plus être utilisés sans avoir réellement testé les compétences olfactives (Laska & Seibt, 2002).

Les odorants se lient donc avec les récepteurs des cellules sensorielles olfactives et, s'ils sont en concentration suffisante, les dépolarisent. Chez les mammifères et les vertébrés, la liaison de la molécule d'odeur active une protéine G qui entraîne l'activation d'une adénylate cyclase III. Celle-ci permettra la synthèse d'AMP cyclique qui provoquera l'ouverture des canaux ioniques à calcium et sodium. Si le stimulus est assez fort, plusieurs canaux ioniques ouvriront et l'entrée massive de cations dépolarisera la cellule sensorielle olfactive (Breer et al., 2017; Firestein, 2001). L'information se rend ensuite au bulbe olfactif via les axones amyélinisés passant par la lame criblée de l'os ethmoïde du crâne, et ce, ipsilatéralement.

1.2.2 Le bulbe olfactif

Les axones des neurones olfactifs menant au bulbe olfactif sont entourés par des cellules gliales particulières : les cellules olfactives engainantes. Ces cellules favorisent la régénération

neuronale en participant à divers mécanismes tels que la croissance et réparation axonale, l'angiogenèse, la myélinisation, etc. (Gómez et al., 2018; Yao et al., 2018). Ces cellules uniques sont étudiées, chez certains modèles animaux, mais aussi dans certains cas cliniques, afin de voir si leur utilisation permettrait de traiter les blessures à la moelle épinière (Gómez et al., 2018).

Le bulbe olfactif (BO) est bilatéral et organisé en six couches circulaires : (1) la couche externe, (2) la couche glomérulaire, (3) la couche plexiforme externe, (4) la couche de cellules mitrales, (5) la couche plexiforme interne et (6) la couche de cellules granuleuses (Huart, Rombaux, & Hummel, 2013).

Les afférences de l'épithélium olfactif forment la couche externe (1) du BO. La plupart des neurones de l'épithélium olfactif présente un type de récepteur à sa surface (Wilson & Mainen, 2006). Chez le rongeur, les neurones olfactifs présentant le même type de récepteur convergent vers un même glomérule au niveau du bulbe olfactif (Firestein, 2001). Chez l'humain, une certaine répartition spatiale existe probablement (Pinto, 2011), bien qu'elle reste toujours à étudier. Ainsi, déjà, dans le bulbe olfactif, nous observons une transition vers un modèle d'activation spatiale des glomérules. Ce phénomène permettrait une plus grande sensibilité et spécificité de détection des odeurs en améliorant le rapport signal sur bruit (Cleland & Linster, 2005). Les neurones olfactifs forment des synapses avec les cellules mitrales et les cellules touffues dans les différents glomérules qui forment la deuxième (2) couche du BO (Huart et al., 2013). Les cellules mitrales et touffues (M/T) sont des cellules nerveuses qui acheminent l'information provenant de l'épithélium olfactif vers les différentes régions du cortex olfactif et qui utilisent principalement le glutamate comme neurotransmetteur (Huart et al., 2013). Mis à part les cellules M/T, le bulbe olfactif est composé de plusieurs types d'interneurones qui engendrent une inhibition ou une excitation du signal olfactif et qui permettent la communication interglomérulaire. Par exemple, les cellules périglomérulaires transmettent des signaux inhibiteurs (GABA et/ou dopamine) venant limiter la libération de neurotransmetteurs par les neurones olfactifs. (Freiherr, 2017; Wilson & Mainen, 2006). D'autres interactions se font également au niveau des glomérules du bulbe olfactif : des

projections provenant de régions supérieures du cerveau vont influencer les réponses de neurones olfactifs et des cellules M/T (Wilson & Mainen, 2006).

Les cellules M/T font également synapse avec des interneurons au niveau de la couche plexiforme externe (3) du bulbe olfactif (Huart et al., 2013). La couche de cellules mitrales (4) est composée des corps cellulaires des cellules mitrales dont les axones se dirigeront vers différentes régions olfactives du cerveau. Finalement, dans les dernières couches (5-6), on retrouve des cellules granuleuses; un autre type d'interneurone agissant comme inhibiteur (GABA) au niveau des connexions dendrodendritiques avec les cellules mitrales (Lazarini & Lledo, 2011). Grâce aux différents interneurons, les glomérules peuvent interagir entre eux via une excitation ou une inhibition qui permet de moduler le signal sortant du bulbe olfactif. Ainsi, le bulbe olfactif filtre et condense ses nombreuses afférences similairement à ce qui est fait au niveau des cortex primaires des autres informations sensorielles (Cleland & Linster, 2005). Certains auteurs proposent qu'il doive porter le titre de cortex olfactif primaire, même si le bulbe olfactif n'est pas une structure corticale (Freiherr, 2017; Haberly, 2001; Lundström, Boesveldt, & Albrecht, 2011; Weiss & Sobel, 2011).

1.2.3 Le cortex olfactif

Une des particularités du sens de l'odorat est l'absence de relais thalamique obligatoire; les informations sont directement envoyées dans le cortex olfactif primaire. Donc, les axones des cellules mitrales et touffues du bulbe olfactif projettent via le tractus olfactif et ensuite la strie olfactive latérale à différentes régions corticales primaires : le cortex piriforme, entorhinal, le noyau olfactif antérieur, le tubercule olfactif et l'amygdale. À partir de ces régions, les informations sont envoyées, entre autres, vers le cortex orbitofrontal, le cortex insulaire et le système limbique que nous pouvons qualifier de régions secondaires du traitement chimiosensoriel (Huart et al., 2013; Kalogjera & Dzepina, 2012; Lundström et al., 2011).

Le cortex piriforme est la région recevant le plus d'afférences du bulbe olfactif. Il serait impliqué dans l'apprentissage et la mémoire olfactive (Gottfried, Winston, & Dolan, 2006). Fonctionnellement, il est divisé en deux parties : le cortex piriforme antérieur (frontal) et postérieur (temporal). Le cortex piriforme antérieur encoderait les informations provenant de la

structure des molécules odorantes alors que le cortex piriforme postérieur encoderait davantage pour la qualité de l'odeur (Gottfried et al., 2006; Howard, Plailly, Grueschow, Haynes, & Gottfried, 2009). Cette qualité de l'odeur serait influencée par différents facteurs comme l'apprentissage, l'expérience, la mémoire, l'attention, etc. (Freiherr, 2017; Gottfried, 2010). C'est pourquoi le cortex piriforme postérieur est davantage considéré comme étant une région associative de l'olfaction (Weiss & Sobel, 2011).

Le cortex entorhinal latéral se situe dans le lobe temporal médial et est la structure la plus éloignée du bulbe olfactif qui en reçoit des afférences directes (Cleland & Linster, 2019). Il reçoit également des informations provenant du cortex piriforme, mais sa caractéristique particulière est son association autant afférente qu'efférente avec l'hippocampe : il en est la porte d'entrée pour le système olfactif (Wilson et al., 2014). L'hippocampe est essentiel pour la représentation spatiale de notre environnement, mais aussi pour la mémoire épisodique (Lisman et al., 2017). Les connexions entre le cortex entorhinal et l'hippocampe expliquent le rôle du cortex entorhinal au niveau de la mémoire olfactive. Ce cortex est particulièrement sensible à la dégénérescence liée à la maladie d'Alzheimer (Braak & Braak, 1992). Cette maladie aurait donc un effet sur ses connexions avec le cortex piriforme et entraînerait des troubles de l'odorat (Wilson et al., 2014). Le cortex entorhinal émet des efférences vers le cortex piriforme et le bulbe olfactif lui permettant de moduler la réponse aux odeurs. Il aurait un rôle au niveau de l'anticipation des odeurs et procurerait des informations sur le caractère hédonique des odeurs et l'expérience qui leur est associée (Chapuis et al., 2013).

Le noyau olfactif antérieur et le tubercule olfactif sont deux régions olfactives primaires recevant des afférences du bulbe olfactif, mais encore trop peu étudiées chez l'humain, à cause de leur petite taille. Chez les rongeurs, il est proposé que le noyau olfactif antérieur ait un rôle au niveau de la mémoire et de la localisation olfactive. Certaines implications de ces régions chez l'humain sont proposées dans une récente étude sur leurs différentes connexions fonctionnelles (Zhou, Lane, Cooper, Kahnt, & Zelano, 2019). Ces auteurs proposent que le noyau olfactif antérieur ait un premier rôle au niveau de la représentation olfactive d'objets. De plus, cette structure serait fonctionnellement reliée au cortex orbitofrontal; une région importante du cortex olfactif secondaire (Zhou et al., 2019). Une revue de différentes études sur

le tubercule olfactif démontre qu'il reste beaucoup d'incertitudes par rapport aux fonctions olfactives de cette région (Wesson & Wilson, 2011). Ces auteurs suggèrent que cette région participerait à de l'intégration multisensorielle et détecterait des odeurs avec un seuil de détection plus élevé. De plus, puisque le tubercule olfactif est fortement lié aux centres de la récompense, de l'affection et des émotions, il agirait dans l'établissement de certains comportements motivés par les odeurs et au niveau de réponses sociales et émotionnelles face aux odeurs (Wesson & Wilson, 2011; Zhou et al., 2019).

L'amygdale est associée au traitement des émotions et de la motivation (Janak & Tye, 2015). Elle est également importante dans l'intégration des différents stimuli sensoriels, particulièrement le goût et l'olfaction. L'amygdale reçoit principalement des axones du bulbe olfactif et du cortex piriforme et projette vers ceux-ci ainsi que certaines structures tertiaires (cortex orbitofrontal, hypothalamus) (Patin & Pause, 2015). L'amygdale permettrait de détecter l'intensité du stimulus si celui-ci a une valence émotionnelle plus forte (plaisant ou non plaisant) (Freiherr, 2017; Patin & Pause, 2015).

Parmi les régions secondaires, c'est le cortex orbitofrontal qui est lié par le plus d'afférences et d'efférences avec le cortex piriforme et les autres régions du cortex olfactif primaire (amygdale, entorhinal) (Gottfried & Zald, 2005). Ainsi, il est grandement impliqué dans l'odorat. Le cortex orbitofrontal a également un rôle au niveau du goût, de la vision, du toucher et des comportements de récompense (Rolls, 2004). Le cortex orbitofrontal permet la perception finale des odeurs et jouerait un rôle au niveau de discrimination des odeurs (Freiherr, 2017). La perception serait, entre autres, influencée par les expériences de la personne (Lundström et al., 2011).

Le cortex olfactif est donc composé de plusieurs régions primaires et secondaires qui sont susceptibles de subir des changements neuroanatomiques lorsque les performances olfactives sont altérées par un trouble de l'odorat.

1.3 Troubles de l'odorat

Troubles de l'odorat quantitatifs et qualitatifs

Il existe deux types de troubles de l'odorat : les troubles quantitatifs et les troubles qualitatifs. Les troubles de l'odorat quantitatifs sont l'anosmie et l'hyposmie. L'anosmie est une perte complète de l'odorat alors que l'hyposmie est une perte partielle. Il est courant de voir le terme anosmie fonctionnelle, car, en général, les gens souffrant d'anosmie ont une olfaction résiduelle minimale lors des tests, mais cela ne suffit certainement pas à leurs activités quotidiennes (Hummel, Landis, & Rombaux, 2017). Ces troubles de l'odorat quantitatifs affectent environ 20% de la population générale (Landis et al., 2004). Dans le cas où les capacités olfactives sont normales, il s'agit de normosmie. La parosmie et la phantosmie sont des troubles de l'odorat qualitatifs qui sont définis comme étant une perception incorrecte de la qualité des odeurs. La parosmie est une distorsion qualitative de certaines odeurs perçues. Ce changement fait en sorte que ces odeurs, peu importe leur qualité initiale, deviennent déplaisantes pour le patient. La phantosmie, quant à elle, est une distorsion d'odeurs avec l'absence d'un stimulus initial. La personne perçoit donc des odeurs, typiquement désagréables, malgré l'absence d'odeur dans son environnement. La parosmie affecterait environ 4% de la population générale alors que la phantosmie a une prévalence de 0.8% à 2.1% (Hummel, Landis, et al., 2017).

Qualité de vie

Le trouble de l'odorat reste encore peu étudié malgré son impact sur la qualité de vie des gens affectés. En effet, 25 à 76% des patients avec cette perte sensorielle souffrent de dépression (Croy, Nordin, & Hummel, 2014; Jung, Lee, & Park, 2014). Une revue systématique rapporte que les sujets dépressifs ont de moins bonnes performances olfactives autant au niveau du seuil de détection, de la discrimination ou de l'identification (Kohli, Soler, Nguyen, Muus, & Schlosser, 2016). Inversement, cette même étude explique que les patients avec un trouble de l'odorat ont des scores dépressifs plus élevés et que ce résultat dépend de la sévérité du trouble de l'odorat; les anosmiques souffrant davantage que les hyposmiques. Les conséquences d'un trouble olfactif ne sont pas seulement au niveau de la santé mentale, on rapporte également des

changements au niveau des habitudes alimentaires (baisse de l'intérêt et appréciation de la nourriture), de la détection de stimuli dangereux (fumée, nourriture avariée), de l'hygiène personnelle (odeur corporelle, haleine, enfants) et de la vie sociale (Croy et al., 2014). Ces inquiétudes ne sont pas à prendre à la légère et démontrent l'importance d'étudier davantage les mécanismes menant à cette perte sensorielle afin de mieux comprendre l'évolution de ces maladies et éventuellement développer de nouveaux traitements.

Trouble de l'odorat lié à l'âge

L'âge est une cause naturelle de la perte de l'odorat. Plus de la moitié de la population âgée de 65 ans et plus serait atteinte d'une perte olfactive, allant à plus du trois quarts pour les 80 ans et plus. Cette perte est causée, entre autres, par une réduction de l'épithélium olfactif. Celui-ci peut dégénérer et se transformer graduellement en épithélium respiratoire (Attems, Walker, & Jellinger, 2015). Cette perte pourrait également être causée par une diminution du volume du bulbe olfactif, une atteinte au niveau des cortex olfactifs (Attems et al., 2015) ou bien l'ossification de la lame criblée (Godoy, Voegels, Pinna, Imamura, & Farfel, 2015). Cependant, le fait de vieillir est loin d'être la seule problématique pour cette sensibilité chimiosensorielle.

Le diagnostic

Il existerait près de 200 différentes causes pouvant mener à une perte olfactive (Whitcroft & Hummel, 2019). Pour connaître la cause d'un trouble de l'odorat, il est primordial de poser un diagnostic juste. Pour ce faire, un clinicien doit s'informer de l'histoire médicale du patient. Celle-ci permet de s'informer de plusieurs aspects concernant le patient et la perte sensitive. Des professionnels de la santé et de la recherche en olfaction incluent dans l'histoire médicale : le type de perte (quantitative, qualitative), l'apparition des symptômes (spontanée ou graduelle), la durée et la fluctuation de la perte, la médication, les allergies, etc. (Hummel et al., 2016). Ces mêmes experts suggèrent de procéder ensuite à un examen clinique par rhinoscopie et endoscopie et finalement de tester les capacités olfactives (Hummel et al., 2016). Cette dernière étape se fait parfois subjectivement, mais différents tests olfactifs, expliqués plus loin dans ce mémoire, permettent d'obtenir des résultats objectifs et plus sensibles. Le diagnostic ne peut pas reposer seulement sur les dires du patient, puisque la plupart du temps ceux-ci vont croire à une perte du goût plutôt qu'à une perte olfactive (Rombaux, Huart, Levie, Cingi, &

Hummel, 2016). Les patients ont tendance à surestimer leurs capacités olfactives et il est donc avantageux de reposer sur un test objectif (Kollndorfer, Kowalczyk, et al., 2015). Suite à l'évaluation du patient, il sera donc possible d'identifier le type de trouble de l'odorat. Dans la majorité des cas, ces troubles sont causés par une infection virale aiguë des voies respiratoires, une sinusite chronique, un traumatisme craniocérébral, une maladie neurodégénérative, un trouble idiopathique, ou sont de nature congénitale. Dans cette section, une brève description sera faite de chacun des troubles de l'odorat. La prochaine section sera accordée dans son entièreté au trouble de l'odorat post-viral puisque c'est de cette cause qu'il sera question dans le projet de recherche.

Trouble de l'odorat : les rhinosinusites chroniques

Les rhinites et rhinosinusites chroniques sont des inflammations des muqueuses nasales. Cette inflammation peut directement endommager les cellules sensibles olfactives (Mattos, 2020). L'inflammation peut également modifier la composition du mucus et par conséquent modifier la diffusion et la solubilité des odorants qui n'atteindront plus l'épithélium olfactif (Dalton, 2004). Ce dernier, chez les personnes souffrant d'une rhinopathie, est endommagé par les médiateurs d'inflammation et empêche ainsi sa neurogenèse. Une infime modification anatomique des cavités nasales par l'inflammation peut venir modifier le flux d'air parvenant à l'épithélium olfactif et ainsi diminuer la quantité d'odorants s'y rendant (Dalton, 2004; Rombaux et al., 2016). Finalement, il est possible que la longue durée des symptômes des rhinopathies chroniques et l'absence de stimulation entraînent une diminution du volume du bulbe olfactif et ainsi une diminution des capacités olfactives (Rombaux et al., 2016). Les rhinites et rhinosinusites chroniques entraînent 7 à 56% des cas de trouble de l'odorat (Nordin & Bramerson, 2008).

Trouble de l'odorat : le traumatisme craniocérébral

Le traumatisme craniocérébral (TCC) peut mener à un trouble de l'odorat dans la mesure où il affecte la cavité nasale et l'épithélium, le nerf olfactif, les cortex impliqués dans l'odorat (Coelho & Costanzo, 2016). Le nerf olfactif, parce qu'il passe par de petites ouvertures dans la lame criblée, est particulièrement susceptible de se déchirer lors d'un TCC de type coup-contrecoup. Même principe pour le bulbe olfactif, qui par sa position anatomique, est

particulièrement fragile (Coelho & Costanzo, 2016). D'ailleurs, l'olfaction serait plus sensible à un TCC suite à un impact dans la région occipitale que dans la région frontale. De plus, la proximité des cortex olfactifs et du bulbe olfactif entre eux en fait une région d'autant plus vulnérable; s'il y a une contusion ou une hémorragie, plusieurs de ces cortex peuvent être affectés simultanément (Schofield & Doty, 2019). 8-20% des troubles de l'odorat sont causés par un traumatisme craniocérébral (Kim et al., 2017; Nordin & Bramerson, 2008; Temmel et al., 2002). La prévalence dépend de la sévérité du TCC : TCC léger entre 20-44%; TCC modéré entre 37-68%; et TCC sévère entre 33-61% (Schofield, Moore, & Gardner, 2014).

Trouble de l'odorat : les maladies neurodégénératives

Les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique (maladie de Lou Gehrig) et la maladie de Huntington vont souvent de pair avec le trouble de l'odorat bien qu'il soit plus prononcé chez les patients Alzheimer et parkinsoniens (Doty, 2009). En effet, la prévalence d'un trouble de l'odorat est de 85 à 90% chez ce type de patients et précède de plusieurs années les dysfonctions cognitives (Marin et al., 2018) et les symptômes classiques moteurs (Doty, 2009; Schapira, Chaudhuri, & Jenner, 2017). La perte de l'odorat est donc une avenue prometteuse pour un diagnostic précoce de ces différentes maladies. Dans la maladie d'Alzheimer, ce sont les régions olfactives qui sont les premières affectées par l'accumulation de plaques amyloïdes et d'amas de protéines tau (Marin et al., 2018). Pour la maladie de Parkinson, ce serait plutôt l'accumulation de corps de Lewy dans les régions olfactives qui entraînerait leur perte de fonction (Marin et al., 2018). Le trouble de l'odorat serait donc causé par la baisse d'activation des différents cortex olfactifs (Godoy et al., 2015).

Trouble de l'odorat congénital

Le trouble de l'odorat congénital, assez rare (0-4% parmi les troubles de l'odorat), est diagnostiqué lorsque le patient n'a aucun souvenir d'avoir la capacité de sentir, et ce depuis son enfance (Nordin & Bramerson, 2008). Ce type de patient n'a, pour le moment, aucun espoir de retrouver l'odorat puisqu'ils ont pour la grande majorité une absence de bulbe olfactif et/ou de tractus olfactif (Yousem, Geckle, Bilker, McKeown, & Doty, 1996).

Trouble de l'odorat idiopathique

Les troubles de l'odorat idiopathiques sont diagnostiqués lorsqu'on ne peut identifier aucune autre cause d'une perte sensorielle. Le clinicien s'assurera qu'il n'y a pas d'histoire de TCC, de sinusite chronique, de rhume ou grippe, de neurodégénérescence ou encore d'exposition à des matières toxiques. L'endoscopie permettra également d'écarter différentes causes. Les troubles idiopathiques représentent 6 à 30% des cas rapportés (Liu et al., 2018). Cependant, plusieurs scientifiques soulignent qu'il faut rester prudent quant à ce diagnostic, car il pourrait s'agir d'un début de maladie neurodégénérative ou d'un trouble de l'odorat post-viral asymptomatique (Hummel et al., 2016).

1.3.1 Troubles de l'odorat post-viral

Il est possible de perdre l'odorat lors d'une infection virale des voies respiratoires. La plupart du temps, cette perte est temporaire et les symptômes disparaissent avec ceux de l'infection (surproduction de mucus, œdème de la muqueuse nasale, etc.). Cependant, il arrive parfois que ce trouble perdure malgré la disparition des symptômes de la grippe ou du rhume : c'est le trouble de l'odorat post-viral (post-IVRS).

Ce projet de recherche s'intéresse particulièrement aux troubles de l'odorat suivant une infection des voies respiratoires supérieures puisque ceux-ci sont parmi les plus fréquents avec une prévalence de 18 à 45% des cas (Nordin & Bramerson, 2008). Une étude de Fonteyn et al. (2014) rapporte une prévalence de 37,9% et sur cette proportion atteinte d'un trouble de l'odorat post-viral, il y avait significativement plus de femmes (74,4% versus 26,6% pour les hommes). Des fréquences similaires sont rapportées dans une étude comprenant 1231 patients avec un trouble de l'odorat post-viral; on y rapportait 70,5% de femmes comparativement à 29,5% d'hommes (Fark & Hummel, 2013). Dans cette même étude, la tranche d'âge la plus vulnérable à ce trouble de l'odorat était les 50-65 ans. On peut donc conclure que les femmes ménopausées sont plus à risque d'un trouble de l'odorat post-viral.

Comme l'épithélium olfactif est en contact direct avec l'air inspiré, il est plus susceptible aux infections virales qui l'endommagent selon des mécanismes encore mal compris (Whitcroft & Hummel, 2019). Les cellules olfactives endommagées ne transmettront plus

l'information reçue au système nerveux central entraînant alors une absence ou une diminution de perception des odeurs. Dépendamment de l'étendue des dommages à l'épithélium olfactif, la personne souffrira d'une anosmie ou d'une hyposmie (Jafek et al., 1990). L'observation de 15 biopsies d'épithélium olfactif de patients avec un trouble de l'odorat post-viral (Jafek et al., 1990), a démontré que, dans les cas d'anosmie, il y a une quasi-absence de récepteurs olfactifs et les cellules sustentaculaires sont désorganisées. L'étude de ces biopsies a relevé un nombre plus élevé de récepteurs présents et des cellules environnantes d'apparence normales chez les épithéliums de patients souffrant d'hyposmie. En général, les patients avec un trouble olfactif post-viral auraient un épithélium olfactif avec une superficie beaucoup plus petite et entrecoupée davantage de régions d'épithélium respiratoire (Jafek et al., 1990) bien que ceci pourrait être également expliqué par l'âge plus avancé des patients (Duncan & Seiden, 1995). Certains virus sont plus susceptibles (ex. : influenza A, l'herpès, parainfluenza, etc.) de venir infecter le système nerveux central en se rendant, grâce à des mécanismes méconnus, aux bulbes olfactifs via la lame criblée et les nerfs olfactifs (van Riel et al., 2015).

À la lumière des études sur la pandémie actuelle de Covid-19, une méta-analyse a rapporté qu'une infection par le SRAS-CoV-2 entraînait une perte olfactive soudaine chez 52% des personnes atteintes (Aziz et al., 2020). Il existe de grandes différences entre les cohortes et il y a une plus grande prévalence chez les caucasiens probablement dû à une présence plus marquée de la protéine ACE2 dans l'épithélium olfactif avec laquelle se lie le SRAS-CoV-2 (von Bartheld, Hagen, & Butowt, 2020). Malgré cette prévalence, davantage d'études seront nécessaires afin de conclure si le trouble de l'odorat persiste dans le temps. Cependant, une étude de Boscolo-Rizzo et al. (2020) rapporte que près de 90% des personnes atteintes récupèrent, au moins en partie, leur olfaction dans une période de quatre semaines. Ces résultats sont similaires à ceux de Gorzkowski et al. (2020) dont 95% des patients de l'étude ont rapporté avoir une amélioration après environ 26 jours; près des trois quarts ont soulevé que l'amélioration débutait dans les deux semaines suivant la perte olfactive. Les connaissances et les études sur le sujet s'accumuleront avec la progression de la pandémie.

D'autres facteurs sont également impliqués dans la prévalence du trouble de l'odorat post-viral. Konstantinidis et al. (2006) rapportent qu'il y aurait des fluctuations mensuelles dans

la fréquence de cas de trouble olfactif post-viral. Ces auteurs démontrent que les mois avec le plus grand taux de cas sont mars (12,7%) et mai (12,6%). Selon eux, cela pourrait être expliqué par l'omniprésence de l'influenza en mars et, bien que mal compris, les conditions climatiques de mai pourraient rendre l'épithélium plus susceptible à certaines infections virales. Malgré tout, il est difficile de déterminer le type de virus qui causerait davantage un trouble de l'odorat post-viral puisque le diagnostic se fait généralement tardivement (Seiden, 2004). En effet, les patients ont tendance à croire que leurs capacités olfactives seront rétablies après un moment ou bien ne sont pas conscients de leur trouble de l'odorat. Il faut savoir que l'autoévaluation des capacités olfactives est souvent inexacte; les patients ayant tendance à surestimer leur capacité (Kollindorfer, Kowalczyk, et al., 2015). Les patients se plaindront généralement d'abord d'une perte de goût. Pour ces raisons, s'ils consultent, cela se fait souvent bien après l'apparition des symptômes.

Pour poser le diagnostic de trouble de l'odorat post-viral, le patient doit mentionner un épisode d'infection des voies respiratoires avec une perte de l'odorat. Souvent, le patient décrira ce rhume ou cette grippe comme étant plus intense que celles vécues dans le passé (Welge-Lüssen & Wolfensberger, 2006). Le médecin doit également écarter toutes autres causes menant à un trouble de l'odorat grâce à différents tests comme l'endoscopie; particulièrement pour différencier la sinusite chronique du trouble de l'odorat post-viral. Si le patient ne peut pas associer sa perte sensitive avec une infection passée, le trouble de l'odorat sera alors qualifié d'idiopathique.

1.4 Tests olfactifs

Afin de poser un diagnostic de trouble de l'odorat, il est essentiel de pouvoir tester les capacités olfactives des patients. Il existe plusieurs tests permettant cette évaluation, mais les fréquemment utilisés sont le *University of Pennsylvania Smell Identification Test* et les tests *Sniffin' Sticks*. Dans cette section, les deux tests seront présentés avec une attention particulière pour le dernier qui a été utilisé lors de ce projet de recherche.

1.4.1 *University of Pennsylvania Smell Identification Test*

Le *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) a été développé en 1984 par Doty, Shaman, et Dann (1984). Ce test contrastait alors par sa facilité d'utilisation avec les autres méthodes utilisées. De plus, le développement d'un test pouvant être facilement reproduit d'un laboratoire à un autre était essentiel afin de comparer les résultats de différentes études. Ce test compte originellement 40 odeurs microencapsulées à gratter que le patient doit identifier, qu'il perçoive l'odeur ou non, à l'aide d'un choix multiple à quatre énoncés. Un des avantages de ce test est la possibilité pour le participant de le faire à la maison, le rendant particulièrement utile lors de l'implication d'un nombre élevé de participants. En effet, l'UPSIT est un petit carnet contenant les 40 énoncés (Figure 1) avec des instructions simples et claires. Il peut donc facilement être envoyé par la poste d'autant plus que sa durée de vie est longue (Doty & Agrawal, 1989) et qu'il a été traduit dans plus de 30 langues différentes (Doty, 2019a). L'UPSIT mesure seulement les capacités d'identification des odeurs, mais permet tout de même, grâce aux valeurs normatives de près de 4000 patients, de détecter la sévérité d'un trouble de l'odorat (Doty, 2019a). Les valeurs normatives permettent aussi de classer le participant selon son rang percentile. Cela permet de comparer avec les données correspondant à sa tranche d'âge et de mettre le résultat davantage en contexte (Doty, 2019a). L'UPSIT a été créé aux États-Unis et le choix d'odeurs ne correspond pas toujours à certaines réalités culturelles. Comme son utilisation est largement répandue, il a été adapté à maintes reprises afin que les odeurs soient plus significatives pour la population testée (Altundag et al., 2015; Feng et al., 2019; Ogihara, Kobayashi, Nishida, Kitano, & Takeuchi, 2011). Doty, Marcus, et Lee (1996) ont développé le *Cross-Cultural Smell Identification Test* (CC-SIT); une variante internationale plus courte qui contient 12 odeurs à identifier et se complète en cinq minutes.

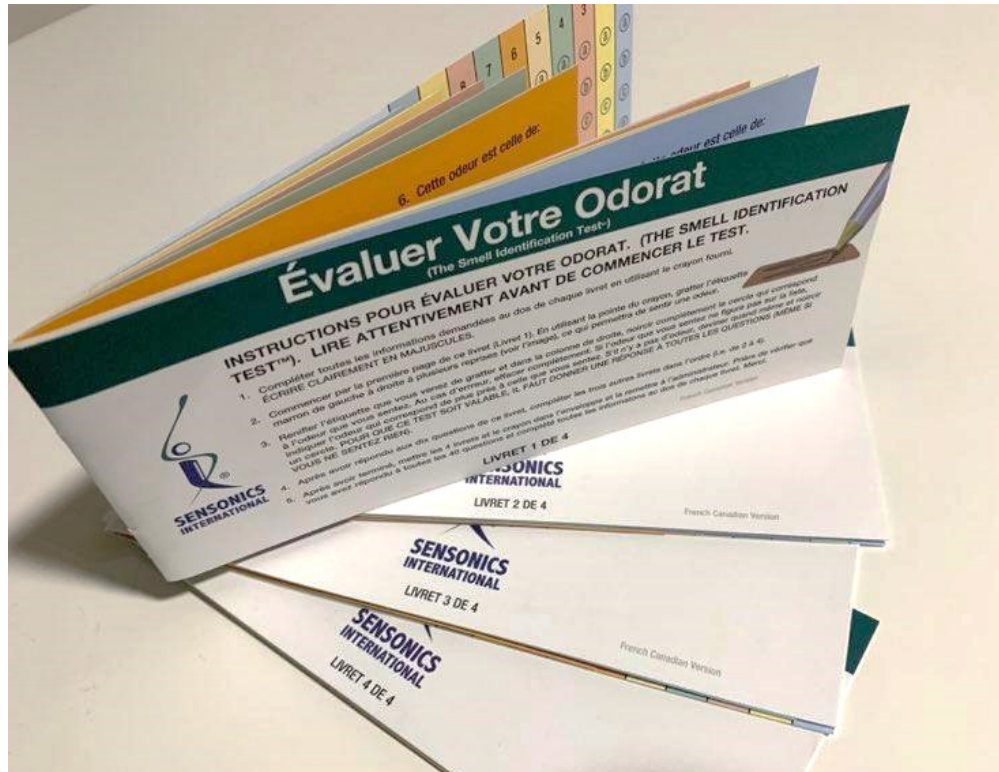


Figure 1: Photographie de la traduction francophone du test UPSIT

1.4.2 Les tests *Sniffin'Sticks*

Afin d'évaluer les capacités olfactives, l'instrument de mesure utilisé dans cette recherche est les tests *Sniffin'Stick* (Burghart, Wedel, Allemagne). Cet ensemble de tests a été développé en Allemagne en 1995 par Kobal et al. (1996). Ils consistent en trois ensembles de crayons feutrés odorants permettant d'évaluer le seuil de détection, la discrimination et l'identification d'odeurs. L'idée derrière l'élaboration de ce test était qu'il soit réutilisable, disponible commercialement, facile d'utilisation pour les cliniciens, qu'il évalue différentes fonctions olfactives et qu'il soit actif pour le participant (reniflements) (Hummel, Sekinger, Wolf, Pauli, & Kobal, 1997). Depuis son développement, il est utilisé dans plusieurs études et est accepté par le *Working Group Olfaction and Gustation of the German Society for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery* (Kobal et al., 2000). Ce regroupement de cliniciens souhaitait également le développement d'un nouvel outil clinique pour identifier un trouble de

l'odorat chez des patients. Il y a donc eu développement d'un test axé sur le diagnostic rapide qui est une version écourtée du test d'identification du *Sniffin' Sticks* (Kobal et al., 1996).

L'avantage de cet instrument de mesure est sa capacité à évaluer trois grandes sphères de l'olfaction soit le seuil de détection, la discrimination et l'identification. L'utilisation des tests *Sniffin' Sticks* permet donc une évaluation plus complète du profil olfactif du participant. Les *Sniffin' Sticks* sont des crayons feutrés qui contiennent 4 ml d'un odorant concentré ou mélangé à du propylène glycol (non odorant). Ils mesurent environ 14 cm et ont un bouchon étanche empêchant toute contamination odorante avec les crayons environnants. Les tests de seuil et discrimination contiennent 16 triplets de crayons alors que le test d'identification est composé de 16 crayons seulement (Figure 2).

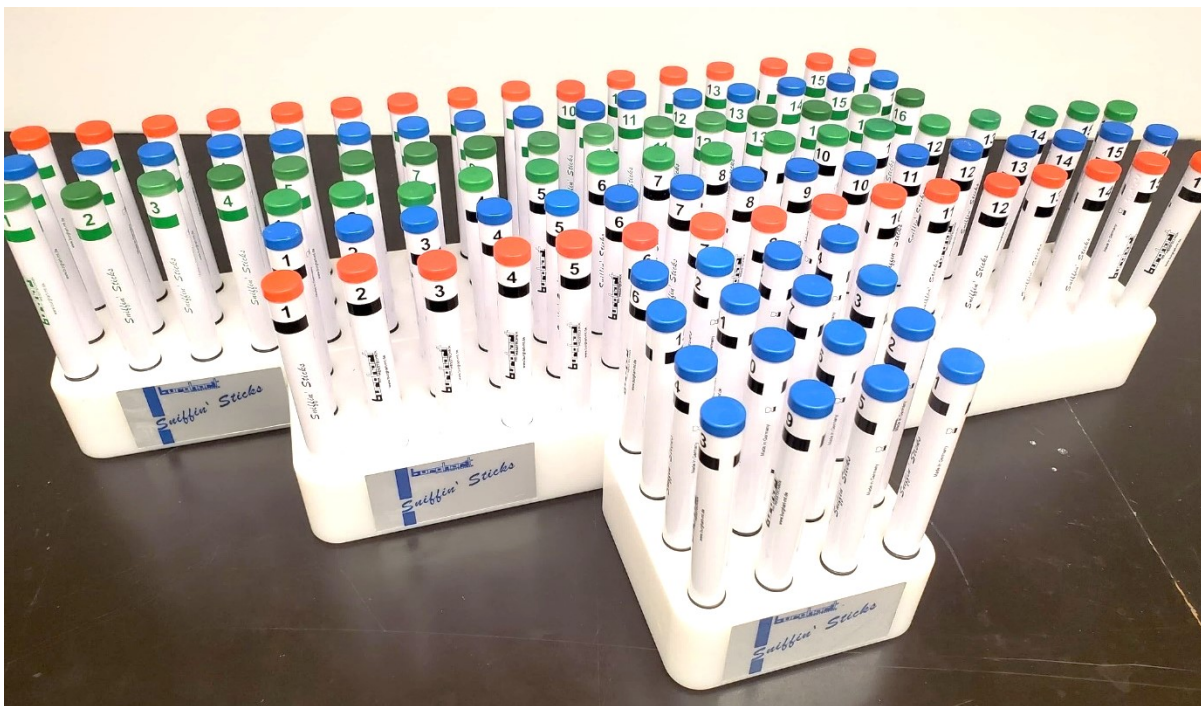


Figure 2 : Photographie des trois batteries de tests *Sniffin' Sticks*

Le test du seuil de détection permet de déterminer la concentration à partir de laquelle un participant peut percevoir un odorant. Le test de discrimination permet d'évaluer la capacité à distinguer un odorant parmi d'autres et l'identification détermine la capacité à identifier un

odorant. La méthode pour la passation de ces tests est décrite dans la section méthodologie. Chacun des trois tests donne un score sur 16 points, pour un total de 48 points. Ce dernier résultat est communément appelé score SDI, pour seuil (S), discrimination (D) et identification (I). Des valeurs normatives basées sur ce résultat permettent le classement des différents niveaux de sévérité de perte olfactive (anosmie, hyposmie, normosmie). En effet, un score SDI plus bas ou égal à 16 correspond à une anosmie, un score entre 16,25 et 30,5 correspond à l'hyposmie et finalement un score au-delà de 30,75 réfère à un odorat normal (Oleszkiewicz, Schriever, Croy, Hähner, & Hummel, 2019). Aussi, afin de considérer qu'un participant s'est amélioré de façon clinique significative, on relève généralement dans la littérature que ce dernier doit s'être amélioré d'au moins 6 points SDI (Pekala, Chandra, & Turner, 2016). Cependant, Gudziol, Lötsch, Hähner, Zahnert, et Hummel (2006) ont d'abord présenté qu'une augmentation du score de 5,5 points SDI était la valeur à laquelle une majorité de patients pouvaient percevoir une amélioration de leur odorat.

Comme les tests *Sniffin' Sticks* sont grandement utilisés, il a été possible de développer et de mettre à jour des valeurs normatives des fonctions olfactives. La plus récente mise à jour a permis d'assembler les données de plus de 9000 personnes divisées en 9 tranches d'âges différentes (Oleszkiewicz, Schriever, Croy, Hahner, & Hummel, 2019). Ces nouvelles valeurs permettent une meilleure interprétation et comparaison des données. D'ailleurs, les valeurs normatives indiquent que la réduction la plus marquée de l'odorat se fait dans la tranche d'âge de 60-71 ans et que, s'il y a une différence entre les sexes, ce sera typiquement la femme qui aura un meilleur odorat (Oleszkiewicz, Schriever, Croy, Hähner, et al., 2019).

Depuis le développement des *Sniffin' Sticks*, quelques études ont démontré sa fidélité en comparant les résultats obtenus avec d'autres tests olfactifs déjà couramment utilisés. C'est le cas de Hummel et al. (1997) qui l'ont comparé avec le *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC)*. Le CCCRC est un test comprenant une portion mesurant le seuil et une autre l'identification (Cain, Goodspeed, Gent, & Leonard, 1988). Brièvement, le test de seuil du CCCRC mesure la concentration à partir de laquelle un participant peut identifier le n-butanol (versus une bouteille non odorante) cinq fois de suite. Pour le test d'identification, 10 odorants sont présentés au participant qui doit les sélectionner dans une liste comprenant 20

choix. Hummel et al. (1997) a comparé les coefficients de corrélation pour le test-retest du CCCRC et des *Sniffin'Sticks* chez 104 participants. Le CCCRC obtenait en test-retest pour le test de seuil un coefficient de corrélation de $r=0,36$ et pour l'identification un $r=0,60$. Alors que les *Sniffin'Sticks* obtenaient pour le score SDI $r=0,72$. Les *Sniffin'Sticks* démontrent donc une meilleure fidélité. Une comparaison avec le *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) et le score SDI des *Sniffin'Sticks* démontre un coefficient de corrélation de 0,91 (Wolfensberger, 2000). La version longue, avec 40 odorants du UPSIT, est la plus fiable avec un coefficient de corrélation test-retest de 0,95. Un coefficient de corrélation doit être d'au moins 0,70 afin d'être qualifié comme étant fiable (Fortin, Côté, & Filion, 2006), ce qui semblerait être le cas des tests *Sniffin'Sticks*.

1.5 Les traitements du trouble de l'odorat post-viral

Une particularité du système olfactif est sa capacité de régénérescence, ainsi, une rémission spontanée se produit parfois chez les patients avec un trouble de l'odorat post-viral. Environ 30% de ces patients bénéficieront d'une telle rémission dans les 3 premières années suivant l'infection virale (Reden, Mueller, Mueller, & et al., 2006; Rombaux et al., 2010). En effet, Reden et al. (2006) ont décrit que 32% des patients ($n=262$) suivis sur une période de 14 mois s'amélioraient d'au moins six points SDI. Ces résultats sont généralement utilisés pour décrire le taux de rémission spontanée, bien que d'autres études rapportent des fréquences plus élevées (Duncan & Seiden, 1995; London et al., 2008). Une récente étude rétrospective sur 791 patients a obtenu des résultats d'une fréquence de 38,7% pour une amélioration clinique significative (avec les tests *Sniffin'Sticks*) et de 17,3% pour des fonctions olfactives encore plus diminuées chez des patients s'étant présentés à la clinique depuis maximum 11 ans (Cavazzana, Larsson, Münch, Hähner, & Hummel, 2018). Ces mêmes auteurs démontrent un pronostic plus prometteur pour les patients plus jeunes et avec un trouble olfactif moins sévère (hyposmie VS anosmie) et laissent sous-entendre que l'amélioration pourrait s'étendre sur une plus longue période.

Malgré cette rémission possible, certains patients doivent se tourner vers d'autres solutions. Quelques pistes de traitement seront présentées en décrivant davantage l'entraînement olfactif qui a été étudié dans le cadre de ce projet de recherche.

1.5.1 L'entraînement olfactif

L'entraînement olfactif est basé sur l'hypothèse que l'exposition quotidienne à des odorants contribuerait à la régénération de l'épithélium olfactif ou du moins à l'augmentation du nombre de récepteurs (Hummel et al., 2009). Une étude chez les rats explique qu'une exposition répétée à certaines odeurs augmente la sensibilité à celles-ci et aussi l'activité de la muqueuse olfactive (Youngentob & Kent, 1995). Plus récemment, une étude chez les humains a démontré que l'activité électrique de la muqueuse olfactive semblait augmenter suite à un entraînement olfactif chez des patients avec un trouble de l'odorat post-viral et idiopathique (Hummel, Stupka, Haehner, & Poletti, 2018). Les bases de l'entraînement olfactif sont également tirées d'études sur l'anosmie spécifique. Lorsqu'un odorant est imperceptible pour une personne, il s'agit d'anosmie spécifique. L'anosmie spécifique à différents odorants serait un phénomène plus commun que rare (Croy et al., 2015). D'ailleurs, l'androstérone est indétectable pour près de la moitié de la population. Cependant, grâce à une exposition répétée à l'odorant (3 fois par jour pendant 6 semaines), il serait possible d'acquérir une sensibilité malgré l'anosmie de départ (Croy et al., 2015). En effet, l'exposition répétée favoriserait l'expression de récepteurs spécifiques à cet odorant (Croy et al., 2015; Wysocki, Dorries, & Beauchamp, 1989) ce qui pourrait expliquer les phénomènes sous-jacents à l'entraînement olfactif.

Cette théorie a été testée à quelques répétitions chez des participants sains. Par exemple, les sommeliers sont des spécialistes du vin ayant plusieurs mois de formation et parfois plusieurs années d'expérience de travail. Cette formation pourrait être qualifiée d'entraînement de l'odorat et du goût. Avec l'expérience et une exposition répétée aux différentes qualités du vin, ces experts développeraient des compétences perceptuelles les aidant dans la reconnaissance des odeurs (Parr, White, & Heatherbell, 2004). Afin de démontrer les capacités olfactives supérieures des sommeliers, une étude a testé 13 sommeliers et 13 participants contrôles avec un questionnaire sur le vin et le test *UPSIT* (Banks et al., 2016). Dans les deux tests, les

sommeliers ont mieux performé que les contrôles attestant qu'un entraînement, dans ce cas-ci lié à une profession, peut améliorer les capacités olfactives. Une autre étude sur les sommeliers a démontré une sensibilité augmentée, mais, dans leur cas, celle-ci se limitait à l'odeur utilisée lors de l'entraînement (Tempere, Cuzange, Bougeant, de Revel, & Sicard, 2012).

Dans une étude comparant des participants aveugles, des participants non entraînés et des participants entraînés d'un centre de qualité de l'eau, l'entraînement a un effet positif sur les capacités olfactives (Smith, Doty, Burlingame, & McKeown, 1993). En effet, les participants entraînés de cette usine ont de meilleurs résultats pour le test de discrimination et de seuil *UPSIT*. Cependant, il n'y avait aucune différence entre les groupes pour le test d'identification *UPSIT*.

Suite à la même théorie d'exposition répétée, une procédure d'entraînement olfactif a été développée pour des participants ayant un trouble de l'odorat. La procédure de l'entraînement olfactif est décrite par Hummel et al. (2009) comme suit : les participants doivent sentir quatre odorants pendant 10 secondes chacune, deux fois par jour, et ce pour une durée de 12 semaines. Les odeurs utilisées par Hummel et al. (2009) pour l'entraînement représentent certaines des catégories d'odeurs primaires décrites par Henning (1916); soit florale, putride, fruitée, épicée, brûlée et résineuse. Ce dernier les illustre dans un prisme où chaque sommet représente une des odeurs primaires (Figure 3). Ainsi, il est possible de classer chaque odeur dans le prisme plus près des odeurs primaires qui la représente. Typiquement, les odeurs utilisées sont le phényléthanol (rose), l'eucalyptol (eucalyptus), le citronellal (citron) et l'eugénol (clou de girofle), représentant respectivement les catégories : florale, résineuse, fruitée et aromatique.

L'étude de Hummel et al. (2009) a testé cet entraînement sur 40 patients (24 avec un trouble de l'odorat post-viral, 5 avec un TCC et 11 avec un trouble idiopathique) et a comparé son effet avec 16 patients sans entraînement (11 avec un trouble post-viral, 2 avec un TCC et 3 avec un trouble idiopathique). Les capacités olfactives ont été mesurées avec les tests *Sniffin' Sticks*. Suite à l'entraînement, 28% des patients ont eu une amélioration clinique significative d'au moins six points SDI comparativement à 6% chez les patients sans entraînement.

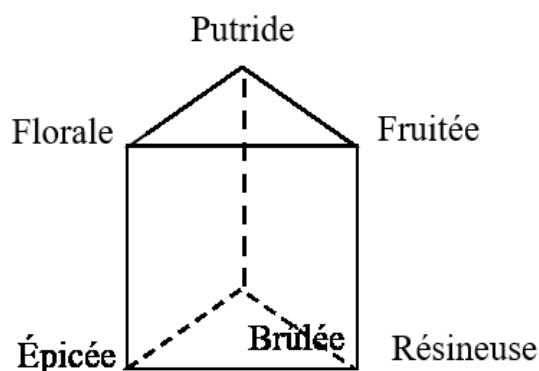


Figure 3 : Représentation schématisée du prisme des odeurs de (Henning, 1916)

Les résultats prometteurs de Hummel et al. (2009), le faible coût et la simplicité de la méthode ont entraîné plusieurs groupes de recherche à se concentrer sur ses effets. Le principe de base de cet entraînement est généralement conservé, mais quelques études y ont apporté des modifications. Par exemple, plusieurs auteurs favorisent des durées plus longues variant de 16 à 56 semaines (Altundag et al., 2015; Damm et al., 2014; Geißler, Reimann, Gudziol, Bitter, & Guntinas-Lichius, 2014; Konstantinidis, Tsakiropoulou, Bekiaridou, Kazantzidou, & Konstantinidis, 2013; Konstantinidis, Tsakiropoulou, & Konstantinidis, 2016). Cependant, l'amélioration la plus prononcée des capacités olfactives a lieu dans les 16 premières semaines et perdure pendant au moins 56 semaines (Konstantinidis et al., 2016). Des études longitudinales sont encore nécessaires afin de déterminer si les effets sont toujours présents sur une plus longue période après l'entraînement.

Bien que la majorité des études utilisent les odeurs mentionnées plus haut (rose, eucalyptus, citron et clou de girofle), Altundag et al. (2015) ont obtenu de meilleurs résultats au niveau des tests de discrimination et d'identification chez des patients qui, lors de l'entraînement d'une durée de 36 semaines, avaient utilisé 12 odeurs différentes. Cependant, cela n'apportait pas de différences significatives au niveau du score SDI. Aussi, la provenance des odeurs utilisées ne semble pas avoir de conséquences importantes sur l'efficacité de l'entraînement :

l'utilisation d'huiles essentielles, plutôt que les substances mono-moléculaires de laboratoire, permet une amélioration chez 32% des participants (Patel, Wise, & DelGaudio, 2017). Récemment, Qiao, Bai, Wang, Li, et Zheng (2020) ont démontré que l'utilisation de quatre odeurs plus communes pour les participants avec un trouble post-viral (n=125) n'affectait pas l'efficacité de l'entraînement olfactif. Cependant, ils ont démontré que l'entraînement, dans les deux cas, était plus efficace sur une période de six mois, où 41% des patients avaient une amélioration clinique, comparativement à 26% pour une période de trois mois. De plus, aucune amélioration n'était rapportée après un mois d'entraînement. Ces résultats sont dans la même lignée qu'une étude où la comparaison entre différentes méthodes a été étudiée (Oleszkiewicz, Hanf, Whitcroft, Haehner, & Hummel, 2017). Pour ce projet, trois groupes ont été créés. Le premier groupe faisait l'entraînement olfactif avec les quatre odeurs « classiques », le deuxième utilisait quatre mélanges d'odeurs et le troisième utilisait les quatre odeurs classiques et les changeait pour quatre autres chaque deux mois. L'entraînement se faisait sur six mois et sur des participants avec un trouble de l'odorat post-viral (n=57) ou idiopathique (n=51). Leurs résultats démontraient que la méthode utilisée ne changeait pas l'efficacité de l'entraînement olfactif, mais que celui-ci était plus efficace chez les patients avec un trouble de l'odorat post-viral (40,4%) que ceux avec un trouble idiopathique (5,9%).

Le niveau de concentration des odeurs fut également étudié. Damm et al. (2014) ont étudié l'effet d'un entraînement olfactif pendant 18 semaines chez des groupes recevant soit des odorants à forte (n=70) ou faible concentration (n=74). Les participants souffraient tous d'un trouble de l'odorat post-viral. Suite à l'entraînement, 26% des participants avec les odorants plus concentrés ont vu leurs capacités olfactives (SDI) s'améliorer comparativement à 15% chez le groupe avec des odeurs moins concentrées. Il semblerait donc que l'utilisation d'odorants à forte concentration soit à favoriser lors de l'entraînement olfactif. Ces conclusions supporteraient également que le fait de renifler ne soit pas suffisant pour stimuler les effets positifs de l'entraînement et que la présence d'odeurs soit donc essentielle (Hummel et al., 2016).

L'efficacité de l'entraînement olfactif varie selon différentes variables, mais globalement, les études sur le trouble de l'odorat post-viral rapportent une amélioration clinique

significative chez 21 à 68% de leurs patients (Altundag et al., 2015; Choi et al., 2020; Damm et al., 2014; Geißler et al., 2014; Hummel et al., 2009; Hummel et al., 2018; Konstantinidis et al., 2013). Cette grande marge d'efficacité pourrait être expliquée par les méthodes modifiées (ex. : durée de l'entraînement), le nombre de participants, la qualité de la méthodologie, etc. Cependant, le grand nombre d'études rapportant un effet positif laisse croire en son effet thérapeutique chez la population avec un trouble de l'odorat post-viral. L'âge, le genre et la sévérité de trouble de l'odorat n'avaient souvent pas d'effet sur l'efficacité de l'entraînement olfactif (Geißler et al., 2014; Konstantinidis et al., 2013; Konstantinidis et al., 2016). Parfois, la durée du trouble de l'odorat avait un effet : les patients avec une perte olfactive plus récente bénéficiaient davantage de l'effet de l'entraînement olfactif (Altundag et al., 2015; Damm et al., 2014; Konstantinidis et al., 2016; Patel et al., 2017). Par exemple, l'étude de Damm et al. (2014) observait que 45,8% des patients s'amélioraient avec l'entraînement olfactif, mais lorsqu'ils incluaient seulement les participants avec un trouble de l'odorat depuis moins de 12 mois, cette fréquence augmentait alors à 63%.

L'efficacité de l'entraînement est souvent basée sur le résultat de la batterie des tests *Sniffin' Sticks*. Les chercheurs ont donc étudié si l'entraînement avait un effet sur une des trois mesures seulement (seuil, discrimination et identification). Une méta-analyse sur les effets de l'entraînement olfactif chez différentes étiologies a démontré que ce sont les résultats du test d'identification, de discrimination et le résultat SDI qui sont le plus influencés par l'entraînement (Sorokowska, Drechsler, Karwowski, & Hummel, 2017). Hedner, Larsson, Arnold, Zucco, et Hummel (2010) ont démontré que les performances de discrimination et d'identification d'odeurs étaient influencées par des facteurs cognitifs comme le fonctionnement exécutif et la mémoire sémantique. Ces deux compétences olfactives seraient donc liées à des capacités cognitives plus élevées et donc à un traitement central des informations. Ceci fait contraste avec le seuil de détection des odeurs qui, dans la même étude, n'était pas affecté par des facteurs cognitifs. Il est donc généralement proposé que la performance dans une tâche de seuil dépend moins de l'intégrité des régions centrales que les autres tâches. Malgré l'effet plus fréquemment démontré sur les tests de discrimination et d'identification, quelques études sur l'entraînement olfactif ont tout de même trouvé un effet significatif sur le test de seuil (Choi et

al., 2020; Gellrich et al., 2018; Hummel et al., 2009; Kollndorfer, Fischmeister, et al., 2015; Kollndorfer et al., 2014; Oleszkiewicz et al., 2017).

L'entraînement olfactif serait bénéfique pour différentes étiologies d'un trouble de l'odorat. Deux récentes méta-analyses soulignent l'efficacité pour les pertes olfactives liées à une infection virale, à un TCC, à la maladie de Parkinson, à l'âge et à un trouble idiopathique (Pekala et al., 2016; Sorokowska et al., 2017). L'entraînement olfactif est donc une méthode simple, sécuritaire et peu coûteuse pour les patients. D'ailleurs, une revue systématique et un guide de pratiques cliniques mentionnent que l'entraînement olfactif est le traitement le plus démontré et accepté pour traiter les patients souffrant d'un trouble de l'odorat post-viral (Hura et al., 2020; Miwa et al., 2019).

1.5.2 Les corticostéroïdes

L'administration de corticostéroïdes par voie systémique (orale) ou topique est l'un des traitements les plus fréquemment utilisés. L'utilisation de stéroïdes serait basée sur leur effet anti-inflammatoire et leur effet sur la régulation du sodium et d'une enzyme des récepteurs olfactifs (Yan, Overdeest, & Patel, 2019). Ce traitement est largement utilisé chez les patients ayant une perte olfactive causée par une rhinosinusite chronique et est encore étudié pour les autres étiologies. Selon une revue systématique sur les traitements pharmacologiques pour les troubles olfactifs post-viral (Harless & Liang, 2016), les corticostéroïdes pourraient être une piste de solution intéressante. Particulièrement suite à l'étude de Fukazawa (2005) qui a développé une injection directe de corticostéroïdes qui serait efficace pour 49,6% des patients avec un trouble de l'odorat post-viral. Il s'agit d'une injection de dexaméthasone acétate ou de bétaméthasone sodium acétate de 5 mg chaque deux semaines pour une durée de huit à dix semaines. Ils considéraient que les capacités olfactives s'étaient améliorées lorsqu'il y avait une diminution d'au moins un point dans le seuil mesuré par un olfactomètre de marque Toyota & Takagi. Les patients ont également évalué subjectivement leur odorat et les résultats passaient de 10,2 à 39,5 sur leur échelle visuelle. Malgré ces résultats prometteurs, cette étude est une étude de cas sans groupe témoin et la méthode serait probablement coûteuse et peu pratique dû à la fréquence des injections pour des patients (Harless & Liang, 2016). Yan et al. (2019) et Hura et al. (2020) ne recommandent pas l'utilisation de corticostéroïdes (oral ou topique) chez

ce type de patients, car les études ne sont pas encore assez fiables pour affirmer l'efficacité de ce traitement, tout comme l'ont conclu Harless et Liang (2016). Ils mentionnent tout de même une étude de qualité sur l'utilisation de l'irrigation nasale avec budésonide (Nguyen & Patel, 2018). Dans cette étude, les deux groupes suivaient un entraînement olfactif pendant six mois et parallèlement, procédaient à une irrigation nasale biquotidienne. Pour le groupe contrôle, l'irrigation était saline alors que pour l'autre groupe l'irrigation contenait le stéroïde. Après le traitement, 43.9% des patients étant traités avec le stéroïde avaient une amélioration clinique de leur capacité olfactive comparativement à 26.9% pour le groupe contrôle (Nguyen & Patel, 2018). Cependant, plusieurs étiologies n'étant pas liées aux sinusites ou rhinites étaient incluses. Bien que le trouble de l'odorat post-viral était le plus représenté, le taux d'amélioration n'était pas spécifié chez ce sous-groupe.

1.5.3 L'acide alpha-lipoïque

Une autre avenue possible est l'utilisation d'acide alpha-lipoïque. L'idée derrière ce projet de Hummel, Heilmann, et Hüttenbriuk (2002) est que l'acide alpha-lipoïque a des propriétés antioxydantes et neuroprotectrices. Ils ont testé 23 patients post-IVRS en leur administrant 600 mg/jour de ce supplément pendant 3 à 11 mois. Ils ont utilisé la batterie complète des tests *Sniffin' Sticks* afin d'évaluer les capacités olfactives des participants. 35% d'entre eux ont eu une amélioration clinique significative de leur test SDI suite à cette thérapie. Doty (2019b), relève tout de même le manque de contrôle dans cette étude et le fait qu'elle n'ait pas été reproduite depuis. Cette avenue serait donc à revoir dans de futures études.

1.5.4 La vitamine A

Une étude randomisée et contrôlée a étudié l'effet de la vitamine A sur les capacités olfactives de patients avec un trouble de l'odorat suite à une infection virale et suite à un TCC (Reden, Lill, Zahnert, Haehner, & Hummel, 2012). Un groupe recevait oralement 10 000 IU de vitamine A par jour pendant 3 mois et le groupe contrôle recevait un comprimé placebo. Bien qu'une amélioration clinique fût présente chez un peu moins de 30% des participants dans chacun des groupes, il n'y avait aucune différence significative dans l'amélioration du groupe contrôle et du groupe prenant la vitamine A. Une autre équipe s'est plus récemment penchée sur la question, en modifiant la méthodologie (Hummel, Whitcroft, Rueter, & Haehner, 2017). Dans

cette étude rétrospective, un groupe suivait un entraînement olfactif pendant 12 semaines (n= 46) et l'autre groupe suivait le même entraînement, mais avec l'administration nasale topique de 10 000 IU de vitamine A par jour pendant 8 semaines (n= 124). Les patients souffraient soit d'un trouble olfactif post-IVRS ou d'un TCC. Pour les patients avec un trouble de l'odorat post-viral, une amélioration clinique significative a été démontrée chez 23 % des patients du groupe sans vitamine A, comparativement à 37% dans le groupe avec vitamine A. La différence d'amélioration entre les deux groupes est démontrée. Selon la revue d' Harless et Liang (2016), la première étude a une méthodologie très fiable avec peu de biais possibles. Les auteurs de la deuxième étude mentionnent que les résultats sont à prendre avec précautions puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective, limitant ainsi le contrôle des différences entre les groupes (Hummel, Whitcroft, et al., 2017). Cependant, l'application topique de vitamine A permettrait possiblement d'avoir une action locale plus forte que par la prise de vitamine oralement, ce qui expliquerait les résultats plus favorables pour les patients. Dans les deux cas, les auteurs mentionnent ne pas pouvoir augmenter la dose administrée puisque la limite recommandée est de 15 000 UI et qu'ils ne souhaitent pas que les participants aient des effets négatifs liés à une hypervitaminose.

1.5.5 Solution de citrate de sodium

Lors de la production d'un influx nerveux à partir de l'épithélium olfactif, plusieurs ions sont impliqués. Comme mentionné précédemment, le calcium est un cation pouvant mener à une dépolarisation. Cependant, le calcium aurait également un rôle de rétroaction négative sur le système d'AMPC et d'ouverture de canaux ioniques (Whitcroft, Ezzat, Cuevas, Andrews, & Hummel, 2017). Ainsi, une diminution de calcium au niveau du mucus de l'épithélium olfactif favoriserait la dépolarisation des cellules olfactives et donc une amélioration des capacités olfactives. C'est pourquoi certains chercheurs se sont intéressés à l'application d'une solution de citrate de sodium. Celui-ci se lierait avec le calcium libre dans le mucus le rendant ainsi indisponible aux autres réactions (Panagiotopoulos et al., 2005). Une étude prospective à simple insu contrôlée par placebo a testé cette hypothèse chez 49 patients souffrant d'un trouble de l'odorat post-viral (Whitcroft et al., 2017). Dans cette recherche, ils ont évalué les capacités de seuil et d'identification des patients avant et après le traitement dans une narine à la fois. Le traitement était l'application via un vaporisateur nasal d'une solution de sodium citrate dans une

narine et dans l'autre une solution placebo. À la suite du traitement, il y avait une amélioration significative des capacités mesurées lors du traitement avec le sodium citrate comparativement au placebo. Cependant, l'amélioration n'était pas suffisante pour la qualifier de cliniquement significative (Whitcroft et al., 2017). Comme la littérature scientifique concernant cette technique est encore limitée, plusieurs études sont encore nécessaires afin de considérer la solution de citrate de sodium comme traitement.

La revue de Doty (2019b) critique les études concernant les avenues de traitement des troubles de l'odorat. L'auteur rapporte qu'il existe des lacunes sur la méthodologie utilisée et la présence de biais dans plusieurs recherches : reprochant particulièrement la manque d'études en double-aveugle et l'absence de groupe contrôle sans traitement. Il est donc essentiel de reproduire ces études afin de confirmer leurs résultats, d'autant plus qu'une rémission spontanée est possible chez cette population.

1.6 Neuroimagerie

Afin de mieux comprendre le lien entre l'odorat et le cerveau, quelques études se sont tournées vers la neuroimagerie. Il existe plusieurs méthodes d'imagerie médicale évaluant différents aspects fonctionnels ou structurels du cerveau. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une méthode non invasive qui permet de produire des images anatomiques fonctionnelles ou structurelles à haute résolution. L'IRM est basée sur la résonance magnétique nucléaire (NMR), utilisée dans les domaines de la chimie et de la physique, qui a changé de nom suite aux craintes du mot «nucléaire» par la population (Detre, 2007). Au début des années soixante-dix, Paul Lauterbur fut le premier à produire une image en deux dimensions de tubes d'eau à partir de signaux NRM. Peter Mansfield optimisa cette technique et produit, en 1977, la première imagerie humaine *in vivo* d'un doigt. Lauterbur et Mansfield se sont partagé le prix Nobel de médecine en 2003 pour leurs découvertes. Cependant, c'est à Raymond Damadian, découvrant l'apparence des tumeurs chez l'animal, que l'on doit l'idée de l'utilisation clinique de l'IRM (Cleary & Guimarães, 2014; Detre, 2007). L'IRM est basée sur les propriétés magnétiques des protons dans les tissus : typiquement l'hydrogène dans l'eau. L'appareil IRM

est un électro-aimant puissant produisant un champ magnétique allant maintenant jusqu'à 10,5 Tesla en recherche (Nowogrodzki, 2018). Lorsqu'une personne est placée dans l'appareil, l'axe de rotation des protons s'alignera avec le champ magnétique. Ensuite, des ondes radio sont émises par l'appareil et captées par les protons d'hydrogène. Ceux-ci, suite à cette excitation, s'orienteront dans un axe différent du champ magnétique. Lorsque l'émission d'ondes radio cesse, les protons se réalignent avec le champ magnétique. Le temps requis pour le réalignement diffère selon le type de tissu (Centre intégré en neuroimagerie et neurostimulation de Québec, 2020). Le réalignement des protons avec le champ magnétique libère de l'énergie qui est captée par des antennes et permettent de produire des images (Duran, Sobieszczyk, & Rybicki, 2013). Il existe plusieurs types d'imagerie IRM permettant des analyses multiples. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permet de contraster les régions d'activation du cerveau lors d'une tâche. Ceci diffère de l'imagerie par résonance magnétique structurale (IRMs) qui illustre l'anatomie du cerveau, plus particulièrement la disposition de la matière blanche et de la matière grise. Grâce aux différentes images obtenues, il est possible d'étudier, entre autres, l'activité cérébrale, la connectivité, le volume du bulbe olfactif, la densité de la matière grise et de la matière blanche, l'épaisseur corticale, etc. Dans le cadre de cette recherche, les images structurales du cerveau ont été utilisées afin de mesurer l'épaisseur corticale. Dans les prochains paragraphes, cette méthode sera présentée ainsi qu'une autre mesure structurale couramment utilisée.

1.6.1 La morphométrie voxel-basée

Les études utilisent souvent une autre technique de mesure structurale du cerveau : la morphométrie voxel-basée (VBM). Grossièrement, cette technique permet de mesurer la densité de la matière grise dans un voxel donné – une unité volumétrique; un pixel en trois dimensions (Winkler et al., 2010). La densité de matière grise fait ici référence à la concentration de matière grise dans un voxel et non à la densité de neurones à l'intérieur de celui-ci (Ashburner & Friston, 2000). Afin d'analyser les données, il est essentiel de normaliser les images IRM du cerveau des sujets avec un cerveau modèle afin de pallier les différences de tailles et de formes. Le contenu des images IRM est ensuite segmenté en matière grise, blanche et en liquide cébro-spinal. Suite à un lissage des images, qui permet d'augmenter le rapport signal sur bruit en

rendant plus flou les lignes entre les voxels, il est possible d'analyser les données et de procéder aux comparaisons entre sujets ou groupes (Ashburner & Friston, 2000). Le volume cortical correspondrait à l'ensemble de la surface et de l'épaisseur corticale (Panizzon et al., 2009) (Figure 4). Le volume serait donc influencé par les modifications de ces deux mesures pouvant alors compliquer l'interprétation des résultats. Le VBM, comparativement à la mesure de l'épaisseur corticale, mène à plus de faux positifs pour l'analyse de groupe basée sur la surface (Greve & Fischl, 2018). Malgré cela, cette technique a comme avantages d'être largement utilisée, de pouvoir évaluer les structures sous-corticales et est plus simple à analyser (Winkler et al., 2010).

1.6.2 L'épaisseur corticale

L'encéphale est divisé en matière blanche et en matière grise et il baigne dans le liquide cérébro-spinal. La matière grise se trouve en périphérie du télencéphale et forme ainsi le cortex cérébral. L'épaisseur corticale correspond à l'épaisseur de la matière grise, c'est-à-dire, la distance en millimètres entre la surface de la matière blanche et la surface de la matière grise (Figure 4B). Cette mesure varie généralement entre 1 et 4,5 mm (Fischl & Dale, 2000). Les phénomènes sous-jacents aux modifications de l'épaisseur corticale sont encore peu étudiés. Il est tout de même proposé que l'épaisseur corticale correspondrait au nombre de cellules dans une colonne ontogénétique corticale, alors que la surface corticale représenterait le nombre de colonnes (Rakic, 1988). L'épaisseur et la surface corticale seraient influencées par des facteurs génétiques, mais ne seraient pas liées génétiquement entre elles (Panizzon et al., 2009; Winkler et al., 2010). Contrairement au volume cortical qui dépend de la surface et de l'épaisseur, l'épaisseur corticale correspond à une mesure précise : son utilisation est donc plus propice aux comparaisons entre différentes études. Certaines études proposent même des valeurs normatives chez des sujets sains afin de permettre de meilleures interprétations de résultats (Alvarez, Parker, & Bridge, 2019; Potvin, Dieumegarde, & Duchesne, 2017). De plus, l'épaisseur corticale semble diminuer avec l'âge (McKay et al., 2014), particulièrement pour les individus âgés de plus de 60 ans, à l'exception du cortex entorhinal et du pôle temporal où l'influence de l'âge est moindre (Potvin et al., 2017). Cependant, le sexe aurait peu d'influence sur l'épaisseur corticale et agirait davantage sur la surface corticale (Potvin et al., 2017).

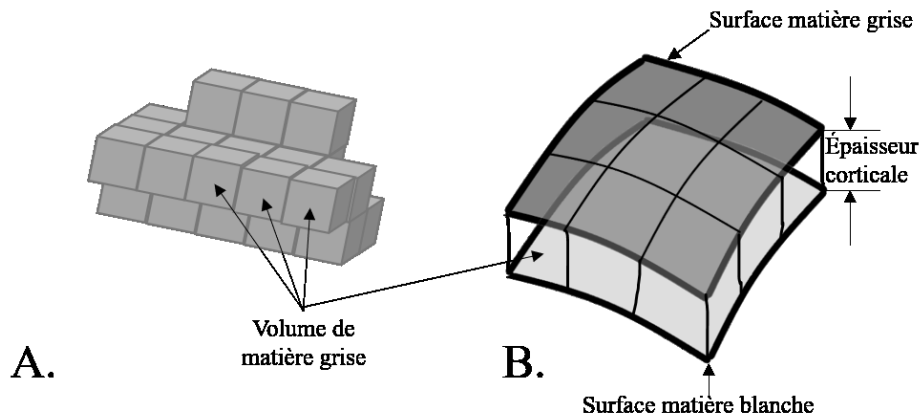


Figure 4 : Représentation schématique de : A. Volume de la matière grise basée sur les voxels
 B : L'épaisseur corticale

1.6.2.1 Choix de l'épaisseur corticale

La mesure de l'épaisseur corticale est encore peu utilisée dans le domaine de l'olfaction, malgré que les fonctions olfactives soient corrélées avec une augmentation de celle-ci (Frasnelli et al., 2010). Cette méthode est tout de même bien connue et utilisée dans plusieurs domaines. Elle est d'ailleurs assez répandue en neuropsychiatrie où l'on trouve une réduction de l'épaisseur corticale dans certaines régions du cerveau chez des patients avec un trouble bipolaire, de la schizophrénie ou un trouble dépressif majeur (Hanford, Nazarov, Hall, & Sassi, 2016; Kose, Jessen, Ebdrup, & Nielsen, 2018; Suh et al., 2019). De plus, nous savons que les musiciens, qui ont des fonctions auditives supérieures, ont un cortex plus épais au niveau des régions auditives comparativement à des non-musiciens (Bermudez, Lerch, Evans, & Zatorre, 2009). Ces études portent donc à croire que l'épaisseur corticale est étroitement liée aux différentes fonctions corticales; bien que les mécanismes soient toujours méconnus. Cependant, chez des aveugles congénitaux on remarque que le cortex occipital est plus épais que chez des voyants ou des patients avec une cécité acquise (Voss & Zatorre, 2012). Le même genre de phénomène est observé chez des patients avec une anosmie congénitale : le cortex orbitofrontal et piriforme étant plus épais (Frasnelli, Fark, Lehmann, Gerber, & Hummel, 2013). Il est proposé que ces résultats soient une conséquence d'une absence ou d'une réduction d'élagage des synapses

durant l'enfance (Jiang et al., 2009). Les troubles sensitifs congénitaux semblent avoir des mécanismes différents que les troubles acquis; il faut donc rester prudent lors des comparaisons. Il est donc d'autant plus important de s'intéresser à l'épaisseur corticale. Comme mentionné plus tôt, cette mesure neuroanatomique a comme avantage de mesurer qu'une seule variable précise facilitant la comparaison entre les études. L'épaisseur corticale pourrait même permettre de comprendre davantage les résultats au niveau du volume de la matière grise, puisque celui-ci implique à la fois l'épaisseur corticale et la surface corticale.

1.6.3 L'odorat et la neuroimagerie

Participants sains

Les techniques de neuroimagerie ont permis de mieux comprendre les régions impliquées dans l'olfaction chez des participants sains. Comme mentionné plus tôt, le bulbe olfactif a un rôle primordial dans l'odorat puisqu'il reçoit directement les informations des neurones olfactifs. Chez 125 participants sains âgés de 19 à 79 ans (moyenne de 37 ans), le volume du bulbe olfactif était corrélé avec les capacités olfactives (SDI, seuil pour la narine gauche et identification bilatérale), et ce en contrôlant pour l'âge (Buschhüter et al., 2008). Des conclusions similaires ont été tirées par Seubert et al. (2013) où une meilleure identification d'odeurs était associée à un plus grand volume du bulbe olfactif, mais ces auteurs ont également évalué le volume de la matière grise. Ils ont démontré une relation entre le volume du cortex orbitofrontal et le score SDI; une corrélation qui a été récemment reproduite (Wabnegger, Schlintl, Hofler, Gremsl, & Schienle, 2018). L'épaisseur corticale de l'OFC et du cortex insulaire serait également plus élevée chez les sujets sains performant mieux aux tests olfactifs (Frasnelli et al., 2010).

Participants avec un trouble de l'odorat

Chez les patients avec un trouble de l'odorat, des résultats similaires ont été rapportés. En effet, le volume du bulbe olfactif de patients atteint d'un trouble de l'odorat post-viral serait corrélé positivement avec les différentes fonctions olfactives (Mueller et al., 2005). Dans une étude similaire, le volume du bulbe olfactif était corrélé positivement avec les résultats du test

d'identification et corrélé négativement avec la durée et la sévérité du trouble de l'odorat (Rombaux et al., 2006). Il a été aussi démontré que, chez les patients souffrant d'hyposmie (étiologies confondues), le volume de la matière grise était réduit dans plusieurs régions olfactives comparativement à des participants sains (Bitter, Brüderle, et al., 2010). En effet, les auteurs rapportent une diminution de volume de matière grise au niveau du cortex insulaire, orbitofrontal, cingulaire antérieur et piriforme; en plus du gyrus fusiforme et temporal médial. La diminution de volume au niveau de la matière blanche était, quant à elle, plutôt vis-à-vis le cortex insulaire. Déjà avec une perte partielle de l'odorat, des modifications sont visibles. Chez les patients anosmiques, une perte de volume de matière grise est également visible dans plusieurs des mêmes régions corticales : cortex insulaire, orbitofrontal, cingulaire et piriforme; gyrus fusiforme et temporal médial; en plus de l'hippocampe et de la région parahippocampique, etc. (Bitter, Gudziol, et al., 2010; Peng et al., 2013; Yao et al., 2014). Il est donc de plus en plus évident que les données neuroanatomiques de régions olfactives sont étroitement liées aux capacités olfactives.

Entraînement olfactif

Suivant cette idée, l'entraînement olfactif pourrait mener à une plasticité cérébrale. C'est le cas chez les parfumeurs professionnels et les sommeliers, tous deux entraînés olfactivement dans le cadre de leur métier. En effet, le volume du cortex piriforme et orbitofrontal des parfumeurs est corrélé avec leur expérience de travail (Delon-Martin, Plailly, Fonlupt, Veyrac, & Royet, 2013). Chez les sommeliers, on observe une augmentation de l'épaisseur corticale du cortex entorhinal et du volume du cortex insulaire (Banks et al., 2016). Une récente étude chez de jeunes participants sains a démontré qu'un entraînement olfactif de six semaines avec différentes tâches (classement d'odeurs selon l'intensité et la qualité et test de détection d'odeur) avait un effet sur l'épaisseur corticale du gyrus frontal inférieur et supérieur droit, du gyrus fusiforme bilatéralement et du cortex entorhinal droit; des régions liées, entre autres, à la mémoire olfactive et à la reconnaissance des odeurs (Al Ain et al., 2019). Pour ce qui est des composantes périphériques, un entraînement pour une seule narine semble augmenter le volume du bulbe olfactif bilatéralement, même sans amélioration au niveau du seuil de détection et de l'identification des odeurs (Negoias, Pietsch, & Hummel, 2017). Il serait donc possible qu'un

effet venant des structures au niveau central vienne influencer la plasticité au niveau du bulbe olfactif.

L'entraînement olfactif a également des effets sur le système nerveux central de sujets avec un trouble de l'odorat post-viral. Il a été proposé que l'entraînement olfactif occasionnait des changements au niveau du réseau de connexions fonctionnelles du cortex piriforme (Kollndorfer et al., 2014). Ceci sous-entendrait qu'il pourrait avoir une réorganisation neuronale engendrée par l'amélioration des capacités olfactives. Cette hypothèse est soutenue par une étude chez des patients anosmiques dû à un trouble de l'odorat post-viral où l'entraînement augmentait les connectivités du traitement spécifique de l'olfaction; entre autres au niveau du cortex entorhinal antérieur (Kollndorfer, Fischmeister, et al., 2015). L'entraînement semble augmenter le volume de matière grise du thalamus, de l'hippocampe et du cervelet des patients complétant un entraînement olfactif (Gellrich et al., 2018). Les auteurs proposent que cela pourrait être dû au fait que les patients devaient, respectivement, se concentrer sur les odeurs, possiblement faire des liens avec des souvenirs olfactifs et qu'ils devaient renifler lors de l'entraînement olfactif. Dans cette même étude, lorsqu'il entraîne des changements cliniquement significatifs sur les capacités olfactives, l'entraînement olfactif augmenterait le volume de la matière grise au niveau du cortex orbitofrontal antérieur et moyen qui participe au traitement de l'information olfactive (Gellrich et al., 2018). Pour ce qui est du volume du bulbe olfactif, bien qu'il y ait une tendance pour une augmentation du volume avec l'entraînement olfactif, aucun résultat significatif ne le démontre (Gellrich et al., 2018).

1.7 Problématique

Le trouble de l'odorat post-viral est une des causes les plus fréquentes d'une perte olfactive. Les troubles de l'odorat peuvent nuire à la détection de certains dangers, avoir des répercussions psychologiques négatives, nuire aux expériences alimentaires et occasionner un stress supplémentaire quant à la gestion de l'hygiène personnelle. Il est donc essentiel de comprendre davantage les mécanismes liés à la perte sensitive et de trouver des traitements efficaces. Quelques options s'offrent aux patients, mais l'entraînement olfactif semble être l'une des avenues les plus prometteuses. Cet entraînement, lorsqu'efficace, nous permet d'étudier les performances olfactives de patients avec un trouble de l'odorat post-viral, mais surtout d'évaluer les régions impliquées dans le rétablissement de l'odorat. Dans ce projet de recherche, nous souhaitons étudier la plasticité cérébrale associée à la perte et à la rémission des fonctions olfactives en mesurant l'épaisseur corticale du cerveau. Cette mesure, à notre connaissance, n'a jamais été étudiée dans un contexte de rétablissement des capacités olfactives.

Ce projet de recherche se résume donc à deux grands objectifs. Premièrement, afin d'évaluer les changements structurels du cerveau en réponse à une amélioration des fonctions olfactives, l'entraînement olfactif doit être efficace chez les patients. Le premier objectif vise donc à reproduire les effets d'un entraînement olfactif chez une population adulte souffrant d'un trouble de l'odorat post-viral. Notre hypothèse va dans la même direction que plusieurs études sur le sujet : l'entraînement permettra la rémission des fonctions olfactives des patients souffrant d'un trouble de l'odorat post-viral. Aussi, nous savons qu'il existe un lien entre les fonctions olfactives et la structure du cerveau. Notre deuxième objectif est donc d'identifier les régions corticales du cerveau ayant une modification structurelle à la fin de l'entraînement olfactif. Nous avons comme hypothèse que l'amélioration des capacités olfactives suite à l'entraînement olfactif occasionnera des changements structurels au niveau de l'épaisseur corticale des régions olfactives des patients.

Chapitre 2 : Méthodologie

2.1 Stratégie de recherche

Cette étude, basée sur un devis quantitatif, est quasi-expérimentale, corrélationnelle et prédictive. Les participants sont donc distribués non aléatoirement dans un groupe afin d'étudier la corrélation de variables déjà identifiées. Cette recherche vise à prédire l'effet d'une amélioration des fonctions olfactives sur l'épaisseur corticale.

2.2 Déroulement de l'étude

Ce projet de recherche est en collaboration avec le laboratoire du Dr Hummel de l'Université de Dresden en Allemagne. Cette équipe s'est occupée du recrutement et de la collecte des données grâce à leur accès aux patients, puisque leur faculté de médecine est dotée d'un centre du goût et de l'odorat où les patients sont souvent référés. Suite à la réception des données des tests olfactifs et des images par résonance magnétique de Dr Hummel, le laboratoire de neuroanatomie chimiosensorielle de l'Université du Québec à Trois-Rivières a procédé à l'analyse complète des données.

Après avoir eu le diagnostic du trouble de l'odorat post-viral par un ORL, l'étude se déroulait en deux temps (voir Figure 5). À la première rencontre, les patients passaient les trois tests *Sniffin' Sticks* afin d'évaluer le degré de sévérité de leur trouble de l'odorat. Par la suite, nous procédions à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de leur cerveau. Les patients quittaient ensuite la clinique avec le matériel nécessaire pour compléter l'entraînement olfactif (les 4 bouteilles d'odorants), et ce pour 12 semaines. Finalement, suite à la réalisation de l'entraînement olfactif, les performances olfactives ont été réévaluées à l'aide des *Sniffin' Sticks* et une autre IRM a été complétée.

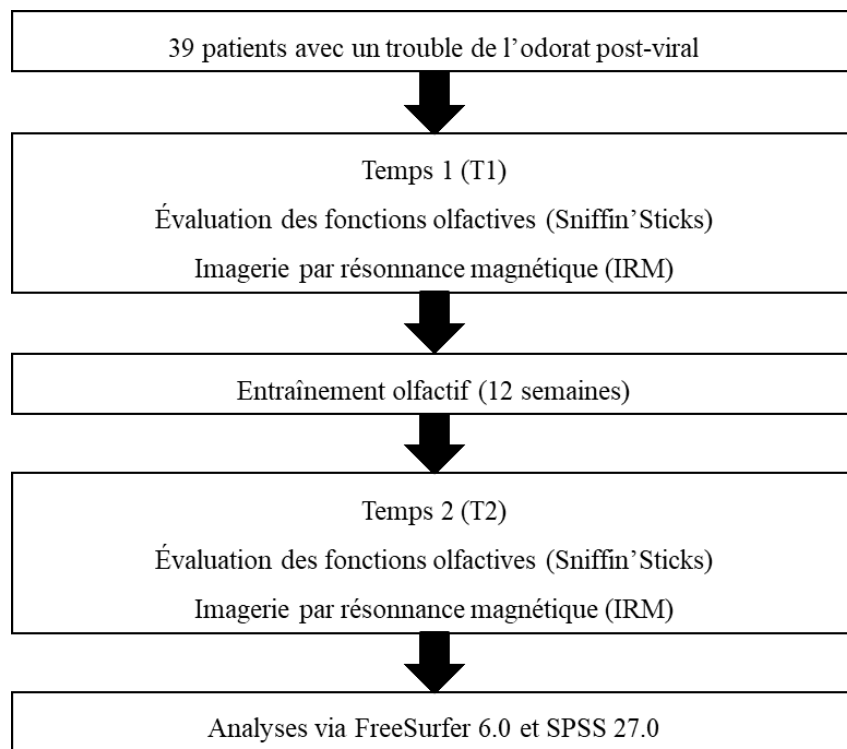


Figure 5 : Représentation schématique du déroulement de l'étude.

2.3 Considérations éthiques

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de la faculté de médecine de l'Université de Dresden en Allemagne (EK96032015) ainsi que par le comité d'éthique de l'Université du Québec à Trois-Rivières (CER-16-226-07.10).

Comme les participants ont été recrutés en Allemagne, c'est leur formulaire de consentement qui a été utilisé. La participation à l'étude était volontaire et le participant était informé que son retrait de l'étude à n'importe quel moment était possible. Afin d'assurer un consentement éclairé, la description du but de l'étude et de la méthodologie des différents tests utilisés (test *Sniffin' Sticks* et IRM) leur était présentée version papier et oralement. De plus, les coordonnées de Dr Hummel, responsable du laboratoire en Allemagne, étaient également fournies pour répondre aux questions et aux inquiétudes des patients.

Les risques associés à cette étude sont minimes. La passation des tests *Sniffin' Sticks* ne comporte pas plus de risque que de sentir des odeurs du quotidien. Aucune allergie aux odorants a été déclarée jusqu'à présent. Les risques concernant l'imagerie par résonance magnétique sont également faibles considérant les critères d'exclusion choisis pour la technique; ceux-ci sont présentés plus bas. Malgré tout, il pourrait y avoir les premières manifestations de claustrophobie, des maux de tête et très rarement le déclenchement d'acouphène. Pour réduire l'inconfort causé par le bruit intense du scan, un casque protecteur était utilisé lors de la prise de l'imagerie.

Le principal bénéfice de l'étude est l'avancement des connaissances sur l'olfaction et les troubles de l'odorat. Les patients pouvaient aussi potentiellement bénéficier des effets de l'entraînement olfactif. Les patients étaient informés qu'aucun diagnostic pathologique ne serait posé avec leurs données IRM, mais, en cas de détection d'une anomalie, leurs données seraient réévaluées par un spécialiste avec qui ils pourraient entrer en communication. Les participants recevaient une compensation de 8,50 euros par heure passée au laboratoire.

Afin d'assurer la confidentialité du participant, les données ont été dénominalisées. Celles-ci sont conservées sur le serveur sécurisé de l'Université du Québec à Trois-Rivières. Cette étude ne comporte aucun conflit d'intérêts, autant à l'Université de Dresden qu'à l'Université du Québec à Trois-Rivières.

2.4 Sujets de l'étude

Les participants à cette étude ont été recrutés au *Smell and Taste Clinic* de l'Université médicale de Dresden en Allemagne. Ces participants y étaient soit référés par leur physicien après une plainte d'une perte chimiosensorielle ou bien ils s'y présentaient de leur plein gré. La méthode d'échantillonnage était donc non-probabiliste par convenance puisqu'ils étaient sélectionnés à la suite de leur visite à cette clinique uniquement.

En tout, 84 participants se sont présentés à la clinique et 39 ont été retenus pour l'analyse finale. Afin de participer à l'étude, les patients devaient être âgés de 18 ans et plus et avoir un score SDI inférieur ou égal à 30,5 avec un diagnostic d'un trouble de l'odorat post-viral.

D'ailleurs, les participants lors de leur première visite à la clinique avaient un diagnostic posé par un ORL basé sur une endoscopie, les tests *Sniffin 'Sticks* et leur histoire médicale.

Les critères d'exclusion étaient : une grossesse, maladie ou état mental diminuant la coopération (ex. : trouble convulsif, psychose, troubles moteurs) et les maladies pouvant avoir un impact sur l'olfaction (ex. : diabète, maladie de Parkinson, insuffisance rénale). De plus, pour des questions de sécurité, comme il y a prise d'imagerie par résonance magnétique (IRM), il était nécessaire d'exclure les participants ayant des pièces métalliques non amovibles (ex. : implants), ayant des tatouages, des clips vasculaires, des prothèses dentaires, des aiguilles d'acupuncture ou un stérilet. Comme l'IRM est un aimant géant, toute pièce métallique entrant dans la salle d'analyse peut causer des dommages extrêmement graves. De plus, les patients souffrant de claustrophobie ont été exclus puisque l'IRM est un endroit clos qui pourrait déclencher un malaise.

Sur les 84 patients, 23 n'avaient pas complété les différentes mesures des tests *Sniffin 'Sticks* ou la prise de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de leur cerveau. Six souffraient d'anosmie congénitale, dix d'un trouble de l'odorat idiopathique et quatre avaient un odorat normal à la première évaluation. Finalement, un participant a été exclu, car il y avait un problème technique avec son IRM.

Dans le certificat éthique en Allemagne, l'échantillon visé était de 68 participants. Cependant, avec le logiciel *G*Power 3.1.9.2*, pour un t-test pour données appariées, avec une force de 0,95 et une taille d'effet de 0,5, la taille d'échantillon requise est de 45. Le nombre de participants est légèrement en deçà, mais se trouve dans les mêmes idées de grandeurs que plusieurs études similaires (Geißler et al., 2014; Gellrich et al., 2018; Hummel et al., 2009; Kollndorfer et al., 2014; Konstantinidis et al., 2013; Schriever, Lehmann, Prange, & Hummel, 2014).

2.5 Techniques de collecte de données

2.5.1 Mesure de la capacité olfactive

La capacité olfactive des participants est mesurée avec les tests normalisés *Sniffin' Sticks* (Burghart, Wedel, Allemagne) (Hummel et al., 1997). Ces tests composés de crayons odorants permettent de mesurer trois composantes de l'olfaction soit le seuil (S), la discrimination (D) et l'identification (I). Chacun des tests est sur 16 points donnant le score SDI final sur 48 points. Un patient souffrant d'anosmie aura un score $SDI \leq 16$, d'hyposmie entre 16,25 et 30,5 et normosmie $\geq 30,75$ (Oleszkiewicz, Schriever, Croy, Hahner, et al., 2019). Les tests sont effectués avec du personnel formé et les patients ne devaient pas fumer avant la passation.

Le test de seuil consiste en 16 triplets de crayons dont deux sont inodores et un contient du phényléthanol (PEA) donnant une odeur de rose. Chacun des triplets est numéroté de 1 à 16, le premier triplet contient le crayon ayant la plus forte concentration de PEA. Lors de la passation du test, le triplet avec la plus faible concentration est présenté en premier et le participant doit pouvoir détecter la rose, si ce n'est pas le cas, une concentration plus élevée sera présentée et ainsi de suite. Pour chacun des triplets, l'ordre dans lequel les crayons sont présentés est aléatoire. Le participant a les yeux couverts afin de ne pas pouvoir reconnaître les crayons. Le test est passé pour une narine à la fois, le patient devant se bloquer la narine non testée sans la pincer avec une technique qui lui est expliquée avant la passation du test. Les crayons sont présentés à 2-3 cm des narines.

Le test de discrimination est également composé de 16 triplets de crayons odorants, dont deux ont la même odeur et un est différent. L'objectif du test pour le patient est d'identifier le crayon ayant une odeur différente des deux autres. Une fois de plus ce test se fait les yeux couverts et les crayons des triplets sont présentés de façon aléatoire. Le résultat de ce test correspond au nombre de discriminations réussies.

Le test d'identification est constitué de 16 crayons odorants. Le participant doit, à l'aide d'un choix multiple avec quatre options, identifier l'odeur du crayon. Chaque bonne réponse donne un point pour un total maximum de 16.

2.5.2 Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a été captée avec un scan 3T Siemens Verio (Siemens, Erlangen, Allemagne) avec une bobine de réception avec 12 champs de vision. Les images pondérées en T1 ont été acquises sur un plan axial parallèle au planum sphénoïdal avec les paramètres suivants : temps de répétition = 2530 ms, temps d'écho = 2.34 ms, temps d'inversion = 1100 ms, champ de vision = 256 mm, taille de voxel = 1x1x1 mm, angle de bascule = 7°. 192 images de 1 mm d'épaisseur ont été enregistrées pour tous les participants. La durée totale était d'environ 50 minutes et ne comportait aucune tâche.

2.5.3 Entraînement olfactif

La procédure pour l'entraînement olfactif utilisée dans ce projet est basée sur l'étude de Hummel et al. (2009) mentionnée précédemment. Les odorants utilisés étaient le phényléthanol (rose), l'eucalyptol (eucalyptus), le citronellal (citron) et l'eugénol (clou de girofle). Les odeurs étaient non diluées (100% v/v) et 4 ml étaient présentés dans des bouteilles de 50 ml identifiées. Tous les odorants étaient de la marque Sigma-Aldrich (*Deisenhofen, Germany*). Un coton était également placé dans la bouteille afin d'éviter un écoulement. Les instructions données aux participants étaient de sentir les quatre odeurs matin et soir pendant 10 secondes chacune en se concentrant sur celle-ci, et ce pour une durée de 12 semaines.

2.6 Analyse des données

2.6.1 Statistiques

Les résultats concernant les tests *Sniffin' Sticks* ont été analysés avec le logiciel IBM SPSS Statistics (version 27.0, IBM, Armonk, NY, juin 2020). Pour toutes les analyses, le niveau de signification a été établi à $p < 0,05$. Le test Shapiro-Wilk a confirmé la distribution normale des valeurs de discrimination, d'identification, des scores SDI, et de l'âge. Les valeurs de seuil avant et après l'entraînement ainsi que la durée du trouble de l'odorat ne suivent pas une distribution normale. Lorsque ces données devaient être incluses dans les analyses, des tests non

paramétriques ont donc été sélectionnés. La durée du trouble olfactif manquait pour un participant, cette valeur a donc été exclue des analyses lorsque nécessaire.

Lorsque les données étaient normales, la taille d'effet a été mesurée avec le d de Cohen et celle-ci a été interprétée en fonction des suggestions de Cohen (1988) qui mentionne que l'effet est petit lorsque $d=0.20$, moyen lorsque $d=0.50$ et grand si $d=0.80$. Lorsque les données ne suivaient pas une distribution normale, nous avons mesuré la taille d'effet avec r de Pearson, en suivant l'interprétation de Cohen (1988) proposant un petit effet si $r=0.10$, moyen si $r=0.30$ et grand si $r=0.50$ (Field, 2017).

2.6.2 Épaisseur corticale

L'analyse de l'épaisseur corticale a été complétée avec le logiciel FreeSurfer 6.0 pour Linux gratuit et disponible en ligne (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Ce logiciel permet la reconstruction corticale et la segmentation volumétrique à partir d'imageries par résonance magnétique. Pour faire la reconstruction, de nombreuses étapes sont nécessaires et ont été décrites en détail dans des publications précédentes (Dale, Fischl, & Sereno, 1999; Desikan et al., 2006; Fischl & Dale, 2000; Fischl, Liu, & Dale, 2001; Fischl et al., 2002; Fischl, Sereno, & Dale, 1999; Fischl, Sereno, Tootell, & Dale, 1999; Fischl et al., 2004; Han et al., 2006; Ségonne et al., 2004; Sled, Zijdenbos, & Evans, 1998). Brièvement, il permet, à partir d'imagerie médicale de faire une reconstruction tridimensionnelle du cerveau et de générer des modèles de la surface corticale et de la surface de la matière blanche. L'épaisseur corticale sera ensuite mesurée en calculant la distance entre n'importe quel point de ces deux surfaces.

Comme les données de cette étude sont longitudinales, les analyses de l'épaisseur corticale ont été faites à l'aide du modèle de traitement longitudinal de FreeSurfer 6.0 (Reuter, Schmansky, Rosas, & Fischl, 2012). Ce modèle a été créé afin de pallier l'effet de la variabilité morphologique entre les participants : durant l'analyse, chaque participant est utilisé comme son propre contrôle. Le modèle longitudinal a trois grandes étapes de traitement des images IRM. La première consiste à traiter toutes les images de façon indépendante et d'en faire la reconstruction en trois dimensions. Ensuite, un gabarit correspondant à l'anatomie moyenne du cerveau du participant à travers le temps est créé. Finalement, la reconstruction longitudinale

est faite à partir de ce gabarit, permettant d'obtenir une reconstruction plus précise pour chaque temps de prise d'images IRM. Une dernière étape post-traitement consiste à lisser les données en utilisant un noyau de 5 mm largeur à mi-hauteur (FWHM). Ces données peuvent alors être utilisées pour l'analyse des données.

Le seuil de signification a été fixé à $p < 0,05$ lorsque les données étaient corrigées pour comparaison multiple et avec une tendance vers la significativité à $p < 0,0001$ pour les régions olfactives telles que le cortex orbitofrontal, piriforme, entorhinal, etc. FreeSurfer utilise le $-\log_{10}(p\text{-value})$ pour le niveau de signification : une valeur de 4 correspond donc à $p = 0,0001$.

Chapitre 3 : Résultats

3.1 Fonctions olfactives

3.1.1 Sévérité du trouble de l'odorat

Comme mentionné précédemment, 39 patients avec un trouble de l'odorat depuis en moyenne 26,7 mois ($\pm 54,5$; min : 3; max : 240) ont été retenus pour l'étude. L'échantillon est composé de 23 femmes et 16 hommes âgés en moyenne de 59,4 ($\pm 10,7$; min : 36 ans, max : 80 ans). Avant l'entraînement olfactif, nous dénombrions 23 patients souffrant d'anosmie (13 femmes, 10 hommes) tandis que 16 avaient une hyposmie (10 femmes, 6 hommes) (Figure 6A). Suite à l'entraînement, nous dénombrons 7 patients souffrant d'anosmie (4 femmes, 3 hommes), 29 avec une hyposmie (16 femmes, 13 hommes) tandis que 3 ont un odorat normal (3 femmes) (Figure 6B). Un test de Wilcoxon pour données appariées a démontré la différence significative du nombre de patients atteints d'anosmie ($Z=-3,6$; $p<0,0001$) et d'hyposmie ($Z=-2,84$; $p=0,005$), mais pas des patients avec un odorat normal ($Z=-1,7$, $p=0,08$) entre avant et après l'entraînement.

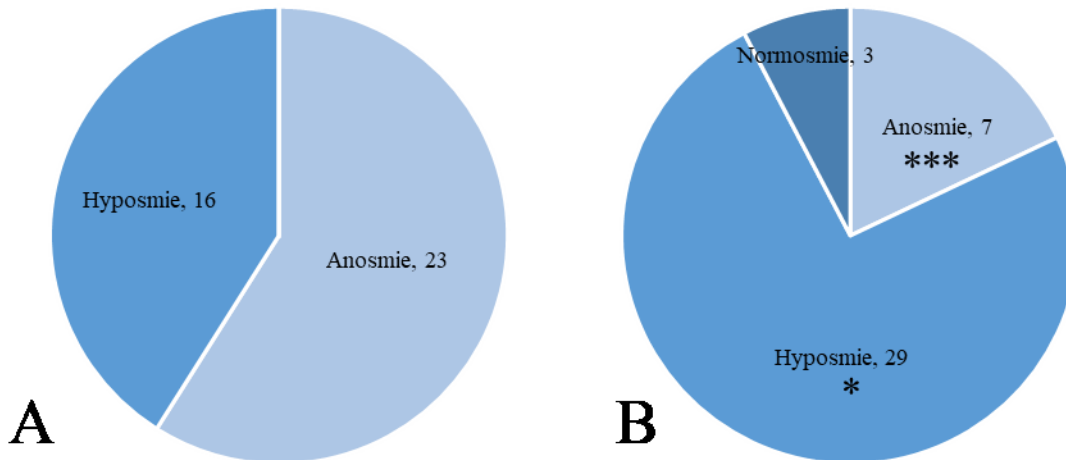


Figure 6 : Fréquence des différents niveaux de sévérité du trouble de l'odorat aux deux temps de l'étude. A) Avant l'entraînement olfactif. B) Après l'entraînement. Les astérisques représentent le niveau de significativité du test Wilcoxon de la différence des fréquences de sévérité entre les deux temps de l'étude (* : $p \leq 0,01$; *** : $p \leq 0,0001$)

3.1.2 Résultats des tests *Sniffin'Sticks*

Au début de l'étude, les résultats moyens (\pm écart-type) pour les tests *Sniffin'Sticks* étaient de 16,1 (\pm 4,8) pour le SDI, 1,9 (\pm 2,0) pour le seuil, 7,2 (\pm 2,6) pour la discrimination et 6,9 (\pm 2,6) pour l'identification. À la fin du programme d'entraînement olfactif, les résultats des tests *Sniffin'Sticks* étaient 22,1 (\pm 6,3) pour le SDI, 3,9 (\pm 3,4) pour le seuil, 9,2 (\pm 2,7) pour la discrimination et 8,9 (\pm 2,9) pour l'identification (Tableau 1). La différence moyenne aux deux temps de l'étude pour le score SDI est de 5,9 (\pm 6,1; minimum : -7,5; maximum : 21,5). Parmi tous les participants, 33 (19 femmes, 14 hommes) ont eu une amélioration de leur score SDI, soit 84,6%.

Un test de corrélation de Spearman a relevé que l'âge ($\rho = -0,27$, $p = 0,09$) et la durée du trouble ($\rho = 0,25$, $p = 0,12$) n'étaient pas corrélés avec la différence de score SDI entre les deux

temps de l'étude. Un test de Mann-Whitney a démontré que la différence du score SDI n'était pas différente selon le sexe ($Z=-0,51$, $p=0,61$).

	Résultats moyens	
	T1 (\pm écart-type)	T2 (\pm écart-type)
Seuil	1,9 (\pm 2,0)	3,9 (\pm 3,4) ***
Discrimination	7,2 (\pm 2,6)	9,2 (\pm 2,7) **
Identification	6,9 (\pm 2,6)	8,9 (\pm 2,9) ***
SDI	16,1 (\pm 4,8)	22,1 (\pm 6,3) ***

Tableau 1 : Résultats moyens des participants aux différents tests *Sniffin'Sticks* au début de l'étude (T1) et après l'entraînement olfactif (T2). Les étoiles représentent les différences significatives entre les deux temps. **= $p<0,001$; ***= $p<0,0001$

Afin d'évaluer si chacune des catégories des tests *Sniffin'Sticks* (seuil, discrimination et identification) contribuait à cette amélioration, nous avons analysé la différence entre chacun des tests avant et après l'entraînement olfactif. Un test de Wilcoxon pour données appariées a révélé une différence significative du résultat au test de seuil suite à l'entraînement olfactif ($Z=-3,8$; $p<0,0001$) (Figure 7). Comme les autres valeurs suivent une distribution normale, nous avons effectué des tests t pour données appariées. Les valeurs de discrimination ($t=-3,6$; $p\leq 0,001$), d'identification ($t=-4,9$; $p<0,0001$) et du score SDI ($t=-6,2$; $p<0,0001$) sont toutes significativement différentes suite à l'entraînement (Figure 7). La taille d'effet pour le seuil, mesurée avec le r de Pearson, était moyenne ($r=-0,4$). Les tailles d'effets mesurées avec le d de Cohen rapportent un effet moyen pour la discrimination et l'identification ($d=-0,6$). Pour l'identification et le résultat total SDI, la taille d'effet est grande ($d=-0,8$ et $d=-1,0$ respectivement).

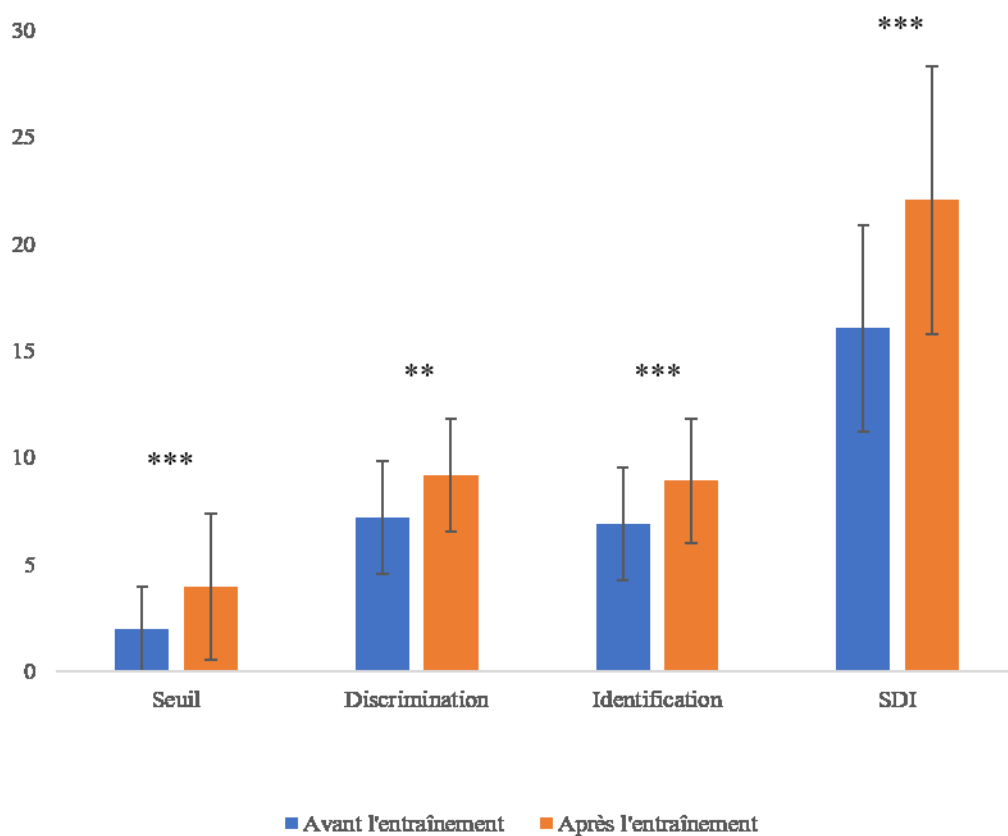


Figure 7 : Résultats aux différents tests *Sniffin' Sticks* avant et après l'entraînement olfactif. La barre d'erreur représente l'écart-type. (** : $p \leq 0,001$, *** : $p \leq 0,0001$)

3.1.3 Amélioration clinique

Afin de comptabiliser les améliorations cliniques significatives, nous avons calculé le nombre de participants s'étant amélioré d'au moins 6 points SDI (Pekala et al., 2016). Donc, suite à l'entraînement, 23 patients (16 femmes, 7 hommes) se sont améliorés de façon significative pour une fréquence de 59%. La présence d'une amélioration clinique n'était pas corrélée via un test de Spearman avec l'âge ($\rho = -0,29$, $p = 0,07$) et la durée du trouble de l'odorat ($\rho = 0,08$, $p = 0,65$). Un test de Mann-Whitney a démontré que la différence du score SDI n'était pas différente selon le sexe ($Z = -1,8$, $p = 0,14$) chez les patients avec une amélioration clinique. Il est intéressant de soulever que seulement 6 patients (4 femmes, 2 hommes) ont vu leur résultat

du score SDI diminuer d'en moyenne 3,6 points SDI (min: 0,75, max: 7,5) après les 12 semaines d'entraînement.

3.2 Épaisseur corticale

3.2.1 Participants avec une amélioration clinique

Un test t pour données appariées avec un seuil de $p < 0,0001$ non corrigé, a démontré aucune différence significative de l'épaisseur corticale aux deux temps de l'étude chez les participants ayant une amélioration clinique significative de leurs capacités olfactives. En retirant l'effet de l'âge et de la durée du trouble de l'odorat, une région du cortex orbitofrontal latéral gauche démontre un épaissement significatif ($F=23,8$, $p < 0,0001$ non corrigé) suite à l'entraînement olfactif (Figure 8). Le vertex a comme coordonnées X, Y, Z : [-27, 23, -6] avec comme degré de significativité $p < 0,0001$. Cependant, en appliquant une correction pour les comparaisons multiples, cette région ne ressort plus comme étant statistiquement significative.



Figure 8 : Différence au niveau de l'épaisseur corticale des patients avec une amélioration clinique des fonctions olfactives suite à un entraînement olfactif. Vue latérale de l'hémisphère gauche. Coordonnées : [-27, 23, -6], cortex orbitofrontal latéral, $p < 0,0001$ non corrigé en retirant l'effet de l'âge et de la durée du trouble olfactif.

3.2.2 Participants avec une amélioration des fonctions olfactives

Le même test, mais cette fois-ci chez tous les participants ayant une amélioration, peu importe son ampleur, a démontré un épaississement cortical au niveau du cortex orbitofrontal médial gauche [-12, 29, -19] ($p < 0,0001$) (Figure 9A) et au niveau du cortex cingulaire postérieur gauche [-6, -21, 31] ($p < 0,0001$) (Figure 9B). Du côté droit, on retrouve un épaississement au niveau du cortex entorhinal droit [25, -16, -26] ($p < 0,0001$) (Figure 9C). Ces données ne sont plus significatives avec une correction pour comparaisons multiples.

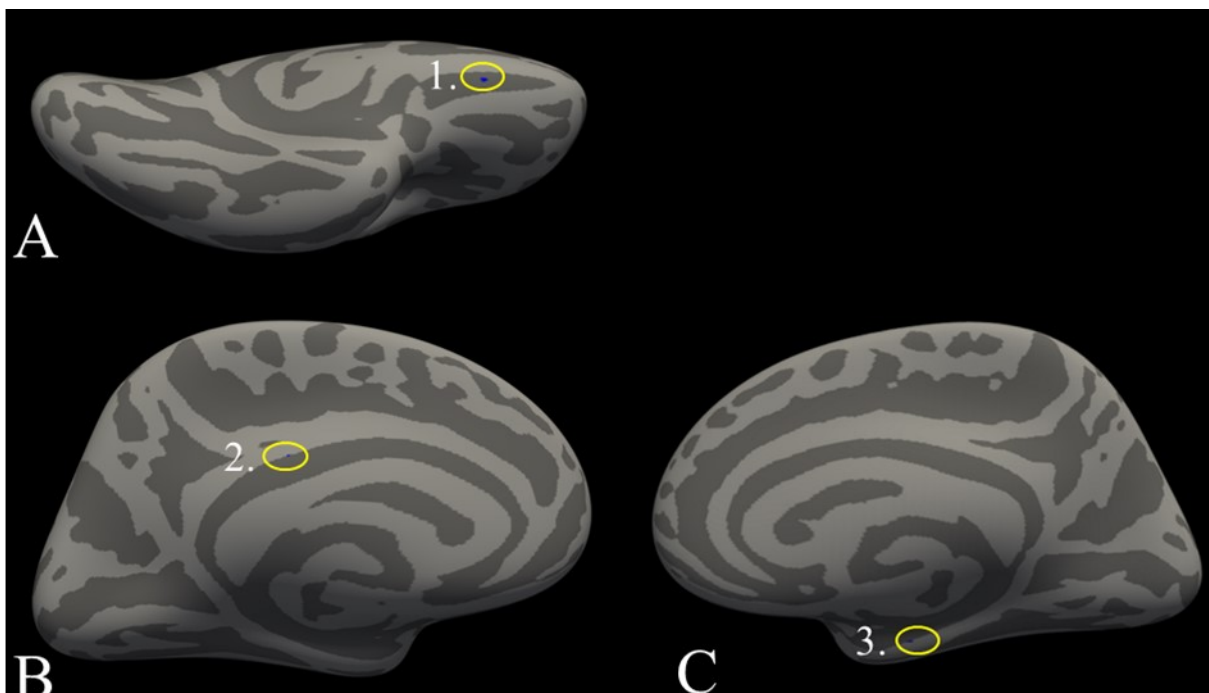


Figure 9 : Différence au niveau de l'épaisseur corticale des patients avec une amélioration des fonctions olfactives suite à un entraînement olfactif. A. Hémisphère gauche, vue du dessous. B. Hémisphère gauche, vue sagittale. C. Hémisphère droit, vue sagittale. $p < 0,0001$ non corrigé : 1. Cortex orbitofrontal médial gauche, 2. Cortex cingulaire postérieur gauche, 3. Cortex entorhinal droit.

Nous avons également évalué la différence d'épaisseur corticale au début de l'étude entre les patients qui se sont améliorés de façon cliniquement significative et ceux qui ont eu une détérioration de leurs fonctions olfactives. Aucune différence n'a été dénotée en retirant l'effet de l'âge et de la durée du trouble de l'odorat.

Chapitre 4 : Discussion

Ce mémoire relève comme principaux résultats : 1) l'entraînement olfactif permet d'améliorer les capacités olfactives de patients avec un trouble de l'odorat post-viral. 33 patients (85%) ont eu un effet bénéfique de l'entraînement sur leurs capacités olfactives, mais 23 patients (59%) ont eu une augmentation de leur score SDI d'au moins 6 points suite à cet entraînement olfactif de 12 semaines. 2) l'âge, le sexe et la durée du trouble de l'odorat ne semblent pas avoir d'effet sur l'amélioration clinique significative des fonctions olfactives. 3) l'amélioration des fonctions olfactives suite à l'entraînement olfactif pourrait avoir un effet sur l'augmentation de l'épaisseur corticale du cortex orbitofrontal médial et latéral gauche, entorhinal droit et cingulaire postérieur gauche, mais la significativité ne persiste pas suite à une correction pour comparaisons multiples et 4) il n'y a pas de différence entre les patients ayant une amélioration clinique des capacités sensorielles et les patients ayant une dégradation au début de l'étude.

4.1 L'efficacité de l'entraînement olfactif

Le trouble de l'odorat post-viral découle d'une infection virale qui endommagerait l'épithélium olfactif (Whitcroft & Hummel, 2019). L'entraînement olfactif stimulerait la régénérescence et croissance des neurones olfactifs grâce à une exposition régulière aux odeurs (Hummel et al., 2009). Cependant, dans certains cas, on pourrait supposer que l'épithélium ait été trop endommagé pour que l'entraînement olfactif soit efficace. Par exemple, les neurones olfactifs, les cellules sustentaculaires, les glandes de Bowman peuvent être endommagés directement par l'infection ou en conséquence du mécanisme d'inflammation (van Riel et al., 2015). Aussi, le virus peut réussir à traverser l'épithélium et à infecter le bulbe olfactif et/ou des structures plus centrales du traitement olfactif (Whitcroft & Hummel, 2019). Le système olfactif par son ouverture avec le milieu externe via la lame criblée en fait une cible de choix. Plusieurs types de virus peuvent affecter les fonctions olfactives : les rhinovirus, influenza, les coronavirus, etc. (van Riel et al., 2015). Par exemple, il a été démontré que le SRAS-CoV-2 se lie, avec plus d'affinité que SRAS-CoV-1, aux récepteurs ACE2 qui sont exprimés par les

cellules sustentaculaires et non par les neurones olfactifs (Rebholz et al., 2020). Le type de virus, leurs mécanismes d'action et la gravité de l'infection pourraient potentiellement influencer le pronostic de la perte sensitive et l'efficacité de l'entraînement olfactif. Malheureusement, les patients se présentent souvent en clinique bien après la disparition des autres symptômes de l'infection virale; rendant l'identification du virus plus difficile. Dans notre étude, les virus ayant causé la perte olfactive n'ont pas été identifiés.

Ce mémoire avait comme premier objectif de reproduire l'effet thérapeutique de l'entraînement olfactif chez une population adulte souffrant d'un trouble de l'odorat post-viral. L'entraînement olfactif, dans cette présente étude, suivait les directives élaborées par Hummel et al. (2009) : l'entraînement était d'une durée de 12 semaines et les patients devaient sentir les odorants deux fois par jour pendant 10 secondes chaque. Les odeurs utilisées ont été celles de rose, de citron, d'eucalyptus et de clou de girofle. Notre hypothèse qu'une large proportion des patients profiteraient des effets bénéfiques de cet entraînement a été validée. En effet, 59% des patients ont eu une amélioration clinique significative de 6 points SDI lors de l'évaluation de leurs capacités olfactives. Ces résultats sont similaires et parfois plus prometteurs que d'autres études sur l'efficacité de l'entraînement olfactif chez des patients atteints d'un trouble de l'odorat post-viral. Par exemple, Geißler et al. (2014) ont étudié l'effet d'un entraînement de 32 semaines, avec les mêmes odeurs, chez 39 patients avec un trouble de l'odorat post-viral depuis moins de deux ans. Ils ont démontré une amélioration de 6 points SDI chez 56% des patients, après 32 semaines. Les résultats de notre étude rapportent une efficacité similaire, mais 20 semaines plus tôt. Il faut mentionner que le taux d'efficacité de l'entraînement olfactif varie beaucoup d'une étude à l'autre. On retrouve des résultats allant de 21 à 68% pour une amélioration clinique significative, chez les patients avec un trouble de l'odorat post-viral. Konstantinidis et al. (2013) présentent les résultats les plus optimistes avec un taux de succès de 67,8% chez 49 patients avec un trouble de l'odorat post-viral, et ce après un entraînement de 16 semaines. Malgré cette variabilité dans les résultats des études sur l'efficacité de l'entraînement olfactif, quelques méta-analyses et revues systématiques confirment l'effet bénéfique chez les patients avec un trouble de l'odorat post-viral (Kattar et al., 2020; Pekala et al., 2016; Sorokowska et al., 2017).

Chez nos patients, les résultats pour les tests de seuil, de discrimination, d'identification et le résultat SDI étaient significativement différents entre le début et la fin de l'entraînement olfactif. La taille de l'effet était moyenne pour le seuil et la discrimination, mais grande pour l'identification et le résultat SDI. Ces résultats sont similaires à une méta-analyse qui rapporte la même taille d'effet pour l'identification et le SDI, mais une grande pour la discrimination et une petite pour le seuil (Sorokowska et al., 2017). Les résultats varient d'une étude à l'autre, mais une méta-analyse rapporte que ce sont principalement la discrimination, l'identification et le score SDI qui influenceraient l'amélioration des capacités olfactives (Pekala et al., 2016). L'effet du seuil étant parfois rapporté (Hummel et al., 2009; Kollndorfer et al., 2014; Oleszkiewicz et al., 2017), mais moins fréquemment que la discrimination et l'identification.

Une amélioration de l'identification et de la discrimination serait liée à une meilleure capacité cognitive du traitement des odeurs. L'identification nécessite des habiletés cognitives telles que le mémoire sémantique et la vitesse de traitement afin d'obtenir de bonnes performances (Larsson, Finkel, & Pedersen, 2000; Larsson, Nilsson, Olofsson, & Nordin, 2004). La discrimination de la qualité des odeurs, quant à elle, implique davantage de structures centrales – tels que le cortex orbitofrontal et cingulaire- que la discrimination d'intensité des odeurs (Savic, Gulyas, Larsson, & Roland, 2000). À l'opposé, une amélioration du seuil expliquerait des modifications au niveau du système nerveux périphérique lié à l'olfaction : il s'agirait davantage de modifications au niveau de la sensibilité à l'odeur et moins de traitement cognitif relié à l'odeur (Hedner et al., 2010). Nos résultats adhèrent donc aux deux hypothèses que l'entraînement olfactif peut, d'une part, améliorer les résultats au niveau de la détection des odeurs et donc avoir des répercussions au niveau des zones périphériques du traitement olfactif et, d'autre part, avoir un effet positif sur la discrimination et l'identification des odeurs nécessitant un traitement cognitif plus important. Bien que ces deux grandes sphères semblent avoir des régions d'activation différentes, il pourrait être erroné de les dissocier. Je suggère l'hypothèse que le seuil de détection des odeurs pourrait être lié à la performance plus cognitive de discrimination et d'identification des odeurs : il serait possible qu'en ayant une meilleure capacité de détection des odeurs cela ait un effet positif sur l'identification et la discrimination des odeurs. Ceci pourrait être validé dans des études subséquentes.

Plusieurs variables pourraient influencer l'efficacité de l'entraînement olfactif, telles que la différence d'âge, de genre, la durée et la sévérité du trouble de l'odorat. Nos résultats ne démontrent aucune corrélation entre ces variables et l'amélioration des fonctions olfactives. Ces données vont de pair avec celles de Geißler et al. (2014). D'autres ont relevé une corrélation négative entre la durée du trouble de l'odorat sur l'amélioration des capacités olfactives (score SDI): un trouble de l'odorat plus récent dans l'histoire du patient dépeint un meilleur pronostic (Altundag et al., 2015; Damm et al., 2014; Konstantinidis et al., 2013; Konstantinidis et al., 2016; Patel et al., 2017). La courte durée du trouble de l'odorat pourrait influencer le rétablissement des capacités olfactives via un autre mécanisme que l'entraînement olfactif : la rémission spontanée. Les patients avec un trouble de l'odorat post-viral ont parfois une rémission inexplicée de leurs fonctions olfactives. Il a été démontré qu'environ le tiers des participants peuvent en bénéficier et que ce phénomène est plus probable si le trouble de l'odorat est plus récent – la rémission étant plus fréquente à l'intérieur des trois années suivant l'infection virale (Reden et al., 2006). L'efficacité de l'entraînement dans cette étude semble aller au-delà des effets d'une rémission spontanée, mais sans groupe contrôle, on ne peut pas écarter cette éventualité. Il s'agit d'un point faible des études sur l'entraînement olfactif; peu d'entre elles ont un groupe contrôle (Kattar et al., 2020). Cette situation est causée par un problème méthodologique : donner des bouteilles sans odeur à des participants contrôle serait facilement détectable par les participants ou leur entourage et diminuerait probablement leur assiduité face à l'entraînement. Aussi, empêcher l'accès à un traitement, tel que l'entraînement olfactif, aux patients souffrant d'un trouble de l'odorat soulève un enjeu éthique. D'autant plus que la durée du trouble de l'odorat pourrait, comme mentionné plus tôt, avoir un effet sur l'efficacité du traitement.

La variation du taux de rétablissement des fonctions olfactives dans les différentes études pourrait également être expliquée par un trop petit échantillonnage. En effet, la revue systématique de Kattar et al. (2020) rapporte dans un tableau les différentes études de l'entraînement olfactif chez des patients avec un trouble de l'odorat post-viral et celles-ci ont un échantillon allant de 10 à 170 participants avec une moyenne de 65 participants. Cependant, parmi ces études, le nombre de participants inclut parfois plusieurs groupes. Par exemple, celle de Hummel, Whitcroft, et al. (2017) qui aurait 170 participants a en fait 46 participants suivant

un entraînement olfactif et 124 suivant un entraînement en plus de recevoir de la vitamine A. Il peut être difficile de recruter des participants, puisque ceux-ci ont tendance à surestimer leurs capacités olfactives, particulièrement s'ils ont seulement une perte partielle de l'odorat (Kollndorfer, Kowalczyk, et al., 2015). Avec le contexte de pandémie actuel avec le SRAS-CoV-2, on peut espérer que la population sera davantage sensibilisée à l'existence et aux répercussions d'une perte sensitive – le trouble de l'odorat et du goût faisant partie de la liste de symptômes de l'infection virale par l'Organisation mondiale de la santé. Cette prise de conscience pourrait favoriser la participation à différentes études sur l'odorat. De plus, une perte de l'odorat lié au SRAS-CoV-2 est considérée comme un trouble de l'odorat post-viral. Il pourrait donc être possible d'obtenir de grandes cohortes de patients, affectés par le même virus, et ce mondialement.

Pour de prochaines études, il serait important d'avoir des contrôles pour l'entraînement olfactif ainsi qu'un protocole d'entraînement commun et optimal afin de comparer les résultats avec d'autres laboratoires de recherche. Cette étude a utilisé la formule la plus générale élaborée par (Hummel et al., 2009), mais nous savons maintenant qu'un entraînement de 16 semaines et utilisant plus d'odeurs pourrait être avantageux (Altundag et al., 2015; Konstantinidis et al., 2016). Nous savons que l'amélioration des performances olfactives peut perdurer jusqu'à 56 semaines après le début de l'entraînement (Konstantinidis et al., 2016), mais des études sur une plus longue période sont encore nécessaires. Comme les capacités olfactives diminuent avec l'âge, il serait également intéressant de tester l'entraînement olfactif chez différentes tranches d'âge. Ceci serait particulièrement réalisable avec les patients souffrant du SRAS-CoV-2 qui affecte plusieurs personnes d'âge différent. Il serait également intéressant d'avoir un rapport de compliance à l'entraînement olfactif, afin de s'assurer que les résultats obtenus sont davantage corrélés à celui-ci.

4.2 L'épaisseur corticale

Après correction pour les comparaisons multiples, nous n'avons observé aucune modification de l'épaisseur corticale des patients ayant une amélioration clinique significative de leurs fonctions olfactives. Cependant, en choisissant un seuil de $p < 0,0001$, une région du cortex orbitofrontal latéral gauche ressort. Toujours avec le même seuil ($p < 0,0001$), mais cette fois chez des participants ayant n'importe quelle ampleur d'amélioration du score SDI, nous avons trouvé un épaissement du cortex orbitofrontal médial gauche, du cortex cingulaire postérieur gauche et du cortex entorhinal droit. On pourrait donc y voir une tendance vers la significativité dans les résultats non corrigés, particulièrement dans le cas des régions principalement olfactives telles que le cortex orbitofrontal et entorhinal. L'âge semble généralement entraîner un amincissement du cortex (Potvin et al., 2017) et, comme mentionné plus tôt, la durée du trouble de l'odorat semble avoir un effet sur le pronostic de l'entraînement olfactif : nous les avons donc sélectionnés, dans nos analyses, comme covariables.

L'épaisseur corticale est liée à la fonction. C'est ce qu'a démontré une étude sur les capacités olfactives : l'épaisseur du cortex orbitofrontal et de l'insula étant corrélée avec les performances olfactives de participants sains (Frasnelli et al., 2010). Quelques études ont démontré l'effet d'un entraînement sur l'épaisseur corticale. Par exemple, nous retrouvons des changements anatomiques au niveau du cortex auditif chez des musiciens versus des non-musiciens (Bermudez et al., 2009). Aussi, on observe des modifications corticales des régions impliquées aux champs de compétences d'étudiants en interprétation simultanée à la fin de leur formation (Hervais-Adelman, Moser-Mercer, Murray, & Golestani, 2017). Au niveau de l'olfaction, nous savons que l'expérience a un effet sur l'épaisseur corticale. En effet, le cortex entorhinal est plus important chez des sommeliers que chez des contrôles (Banks et al., 2016). On retrouve le même genre de résultats dans un entraînement de 6 semaines chez des participants sains : l'épaisseur du gyrus frontal inférieur droit, du gyrus fusiforme et du cortex entorhinal droit étant plus importante (Al Ain et al., 2019).

Le cortex orbitofrontal est une région secondaire du traitement olfactif. C'est la région recevant le plus d'afférence du cortex olfactif primaire (Gottfried & Zald, 2005), il n'est donc

pas surprenant que notre étude relève que son cortex devienne plus important avec des capacités olfactives améliorées. Ceci va de pair avec les résultats de (Frasnelli et al., 2010) qui ont démontré un cortex orbitofrontal médial plus épais chez les participants avec de meilleures fonctions olfactives. Le cortex orbitofrontal latéral gauche serait, quant à lui, corrélé avec l'évaluation subjective de l'effet désagréable des odeurs (Rolls, Kringelbach, & De Araujo, 2003). Ceci pourrait peut-être expliquer par le fait qu'en percevant davantage les odeurs il est possible pour les participants d'avoir une opinion sur l'agréabilité de l'odeur. Ceci pourrait également expliquer l'augmentation de l'épaisseur corticale du cortex orbitofrontal médial (OFCm) qui lui est impliqué dans la détection des odeurs perçues comme agréables (Rolls et al., 2003). Un tel stimulus olfactif désagréable pourrait également être lié à la parosmie ou la phantosmie qui sont des distorsions qualitatives des odeurs. Un tel changement qualitatif des odeurs est fréquemment rapporté chez les patients souffrant d'un trouble de l'odorat post-viral (Duncan & Seiden, 1995). Il serait donc intéressant d'inclure ces caractéristiques dans des études futures.

Le OFC latéral est également impliqué dans plusieurs stimuli négatifs reliés à la non-récompense (Rolls, 2016). Le cortex cingulaire postérieur (PCC) serait d'ailleurs davantage lié fonctionnellement avec le OFCl dans les cas de dépression (Cheng et al., 2018). L'augmentation de l'épaisseur corticale du OLFc et du PCC pourrait potentiellement être liée à un état dépressif plus important. Nous savons que les personnes souffrant d'un trouble de l'odorat sont plus propices à développer un état dépressif et que celui-ci peut influencer les performances olfactives (Croy et al., 2014; Kohli et al., 2016). Une autre explication possible des modifications corticales au niveau du PCC serait que cette région, chez les primates, a beaucoup de connexions avec le cortex entorhinal et l'hippocampe et aurait donc un rôle au niveau de la mémoire (Cheng et al., 2018). On pourrait donc supposer que la tâche de sentir les odeurs et tenter de se les remémorer pendant l'entraînement olfactif aurait contribué à cette modification. Cette explication pourrait également s'appliquer pour les modifications au niveau du cortex entorhinal droit.

Le cortex entorhinal droit est impliqué dans la mémoire olfactive et la reconnaissance des odeurs. Il fait également partie des régions corticales olfactives primaires. Il était donc prévisible que cette région devienne plus épaisse suite à notre entraînement olfactif. Le cortex

entorhinal est également plus épais à la suite d'un entraînement olfactif de 6 semaines chez des participants sains (Al Ain et al., 2019). On retrouve également le même genre de plasticité chez les sommeliers qui sont des spécialistes de l'odorat de par leur profession (Banks et al., 2016).

Une comparaison entre les 6 participants ayant une dégradation de leur score SDI avec les participants ayant une amélioration clinique significative en début de l'expérience ne ressort aucune différence au niveau de l'épaisseur corticale. Il ne semble donc pas avoir de prédisposition au niveau de l'épaisseur corticale permettant d'expliquer les variations de résultats suite à l'entraînement olfactif. Il est possible que notre méthode ne nous permette pas d'obtenir des résultats significatifs. On pourrait aussi émettre l'hypothèse que les différences relèveraient davantage du système nerveux périphérique. Comme mentionné, l'entraînement olfactif permettrait de régénérer l'épithélium olfactif. Cependant, dépendamment de l'ampleur des dommages causés par le virus, par exemple s'il y a atteinte du nerf olfactif ou non, cela pourrait prendre davantage de temps pour avoir une rémission (Duncan & Seiden, 1995).

Quelques hypothèses expliqueraient l'absence de changements corticaux statistiquement significatifs, mis à part un échantillon trop petit. Nos résultats démontrent l'efficacité de l'entraînement olfactif. Cependant, comme mentionné plus tôt, une portion des améliorations pourrait être expliquée par la rémission spontanée qui bénéficie environ un tiers des patients avec une perte de l'odorat suite à une infection virale des voies respiratoires (Reden et al., 2006). Potentiellement que cette rémission n'implique pas les mêmes régions corticales que l'entraînement olfactif et cela pourrait donc réduire la puissance statistique de son effet sur l'épaisseur corticale.

De plus, il serait possible qu'une partie de l'augmentation des résultats du score SDI soit due à une régression vers la moyenne (Reichert & Schopf, 2018). En effet, statistiquement une personne qui a un score très faible à un temps donné de l'étude aura un score plus près de la moyenne la fois suivante. Une personne anosmique avec des scores très bas ne peut que s'améliorer. De la même façon, un participant pourrait avoir mieux performé par chance avant l'entraînement et voir ses résultats diminuer avec l'entraînement. Si ces raisons font en sorte que l'entraînement n'ait pas été aussi efficace que rapporté, il serait probable que les effets au niveau cortical ne soient pas décelés ou pas significatifs.

Il est également envisageable que l'effet de l'entraînement olfactif ne soit pas spécifiquement lié à l'épaisseur corticale. Le cortex piriforme de patients anosmiques dû à trouble de l'odorat post-viral est fonctionnellement connecté à plusieurs régions non olfactives. Ces connexions sont largement diminuées suite à un entraînement olfactif signifiant qu'une réorganisation neuronale est impliquée (Kollndorfer et al., 2014). Cette réorganisation neuronale pourrait avoir un effet sur l'épaisseur corticale, mais cela n'a pas encore été démontré. En effet, l'épaisseur corticale mesure la distance entre la surface de la matière blanche et celle de la matière grise. Cependant, les mécanismes influençant cette distance sont peu connus. D'ailleurs, la mesure du volume du cortex est influencée par l'épaisseur corticale, mais aussi par la surface (Panizzon et al., 2009). Ceci pourrait expliquer certaines différences entre les régions rapportées dans les recherches étudiant le volume versus celles étudiant l'épaisseur corticale.

Pour de prochaines études, un suivi IRM plus fréquent au cours d'un entraînement serait pertinent afin de voir l'évolution des changements anatomiques. En effet, il serait possible que les modifications anatomiques varient dans le temps pendant un entraînement. Un modèle de surproduction-élagage du nombre de synapses est proposé par Lindenberger, Wenger, et Lövdén (2017). Ce modèle suggère que le nombre de synapses aurait tendance à augmenter rapidement au début d'un entraînement ayant un effet sur la plasticité cérébrale et, qu'avec le temps, ce nombre diminuerait avec l'élagage de ces nouvelles connexions. Un suivi IRM régulier permettrait donc d'éclaircir certains mécanismes sous-jacents de la plasticité cérébrale.

Il est essentiel de soulever quelques limitations de l'étude telles que l'absence d'un groupe expérimental contrôle, le manque d'inclusion de certaines variables dans des analyses de covariance et l'obtention de résultats qui ne persistent pas suite à des corrections pour comparaisons multiples. Un groupe contrôle et un nombre de participants plus élevé seront nécessaires, dans de prochaines études, afin d'augmenter la puissance statistique et permettre des analyses comme l'ANCOVA.

Conclusion

Ce projet de recherche visait à utiliser l'entraînement olfactif afin d'étudier l'épaisseur corticale suite à une régénération des fonctions olfactives de patients avec un trouble de l'odorat post-viral. L'entraînement olfactif tel que décrit par Hummel et al. (2009) a encore une fois démontré ses effets positifs sur les performances olfactives. Suite à l'entraînement olfactif, l'épaisseur corticale du cortex orbitofrontal médial et latéral gauche, du cortex entorhinal droit et du cortex cingulaire postérieur gauche semble avoir augmenté, sans correction pour comparaisons multiples. La plasticité cérébrale occasionnée par l'entraînement olfactif doit être davantage étudiée afin d'élucider les mécanismes sous-jacents et comprendre davantage l'évolution d'une perte olfactive.

Pour les 20% de la population qui auront un trouble de l'odorat dans leur vie, nous nous devons de mieux comprendre les mécanismes de ces pathologies et de trouver des avenues de traitement. La perte de l'olfaction peut entraîner une dépression, mais également possiblement une augmentation de l'anxiété dans notre population face à certains critères normatifs de bien paraître (telle que l'odeur corporelle). Il est donc essentiel de soutenir les personnes souffrant de ce type de trouble de l'odorat et de proposer un traitement efficace et peu invasif. De plus, avec la situation de pandémie actuelle et la population mondiale qui ne fait qu'augmenter, nous ne pouvons qu'imaginer que la fréquence de trouble de l'odorat s'accroîtra. L'entraînement olfactif a des effets bénéfiques sur les capacités olfactives et devrait être suggéré comme traitement aux nombreuses nouvelles personnes souffrant d'une perte de l'odorat.

Références

- Al Ain, S., Poupon, D., Hetu, S., Mercier, N., Steffener, J., & Frasnelli, J. (2019). Smell training improves olfactory function and alters brain structure. *NeuroImage*, *189*, 45-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.008>
- Altundag, A., Cayonu, M., Kayabasoglu, G., Salihoglu, M., Tekeli, H., Saglam, O., & Hummel, T. (2015). Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope*, *125*(8), 1763-1766. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.25245>
- Alvarez, I., Parker, A. J., & Bridge, H. (2019). Normative cerebral cortical thickness for human visual areas. *NeuroImage*, *201*, 116057-116057. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116057>
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage*, *11*(6 Pt 1), 805-821. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
- Attems, J., Walker, L., & Jellinger, K. A. (2015). Olfaction and Aging: A Mini-Review. *Gerontology*, *61*(6), 485-490. <http://dx.doi.org/10.1159/000381619>
- Aziz, M., Goyal, H., Haghbin, H., Lee-Smith, W. M., Gajendran, M., & Perisetti, A. (2020). The Association of "Loss of Smell" to COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med Sci*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2020.09.017>
- Banks, S. J., Sreenivasan, K. R., Weintraub, D. M., Baldock, D., Noback, M., Pierce, M. E., . . . Leger, G. C. (2016). Structural and Functional MRI Differences in Master Sommeliers: A Pilot Study on Expertise in the Brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*(414). <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2016.00414>
- Bermudez, P., Lerch, J. P., Evans, A. C., & Zatorre, R. J. (2009). Neuroanatomical Correlates of Musicianship as Revealed by Cortical Thickness and Voxel-Based Morphometry. *Cerebral Cortex*, *19*(7), 1583-1596. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhn196>

- Bitter, T., Brüderle, J., Gudziol, H., Burmeister, H. P., Gaser, C., & Guntinas-Lichius, O. (2010). Gray and white matter reduction in hyposmic subjects — A voxel-based morphometry study. *Brain Research, 1347*, 42-47. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2010.06.003>
- Bitter, T., Gudziol, H., Burmeister, H. P., Mentzel, H.-J., Guntinas-Lichius, O., & Gaser, C. (2010). Anosmia Leads to a Loss of Gray Matter in Cortical Brain Areas. *Chemical Senses, 35*(5), 407-415. <http://dx.doi.org/10.1093/chemse/bjq028>
- Boscolo-Rizzo, P., Borsetto, D., Fabbris, C., Spinato, G., Frezza, D., Menegaldo, A., . . . Hopkins, C. (2020). Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients With Mildly Symptomatic COVID-19. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2020.1379>
- Braak, H., & Braak, E. (1992). The human entorhinal cortex: normal morphology and lamina-specific pathology in various diseases. *Neurosci Res, 15*(1-2), 6-31. [http://dx.doi.org/10.1016/0168-0102\(92\)90014-4](http://dx.doi.org/10.1016/0168-0102(92)90014-4)
- Breer, H., Fleischer, J., & Strotmann, J. (2017). Odorant Sensing. Dans A. Buettner (Éd.), *Springer Handbook of Odor* (pp. 71-72). Cham: Springer International Publishing.
- Buschhüter, D., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Witt, M., Abolmaali, N. D., & Hummel, T. (2008). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *NeuroImage, 42*(2), 498-502. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.004>
- Cain, W. S., Goodspeed, R. B., Gent, J. F., & Leonard, G. (1988). Evaluation of olfactory dysfunction in the connecticut chemosensory clinical research center. *The Laryngoscope, 98*(1), 83-88. <http://dx.doi.org/10.1288/00005537-198801000-00017>
- Cavazzana, A., Larsson, M., Münch, M., Hähner, A., & Hummel, T. (2018). Postinfectious olfactory loss: A retrospective study on 791 patients. *The Laryngoscope, 128*(1), 10-15. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/lary.26606>
- Centre intégré en neuroimagerie et neurostimulation de Québec, C. I. N. Q. (2020). IRM (Imagerie par résonance magnétique). Repéré à <http://www.cinq.ulaval.ca/IRM>

- Chapuis, J., Cohen, Y., He, X., Zhang, Z., Jin, S., Xu, F., & Wilson, D. A. (2013). Lateral entorhinal modulation of piriform cortical activity and fine odor discrimination. *J Neurosci*, 33(33), 13449-13459. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.1387-13.2013>
- Cheng, W., Rolls, E. T., Qiu, J., Xie, X., Wei, D., Huang, C. C., . . . Feng, J. (2018). Increased functional connectivity of the posterior cingulate cortex with the lateral orbitofrontal cortex in depression. *Transl Psychiatry*, 8(1), 90. <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-018-0139-1>
- Choi, B. Y., Jeong, H., Noh, H., Park, J. Y., Cho, J. H., & Kim, J. K. (2020). Effects of Olfactory Training in Patients With Postinfectious Olfactory Dysfunction. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. <http://dx.doi.org/10.21053/ceo.2020.00143>
- Cleary, J. O. S. H., & Guimarães, A. R. (2014). Magnetic Resonance Imaging. Dans L. M. McManus & R. N. Mitchell (Éds.), *Pathobiology of Human Disease* (pp. 3987-4004). San Diego: Academic Press.
- Cleland, T. A., & Linster, C. (2005). Computation in the Olfactory System. *Chemical Senses*, 30(9), 801-813. <http://dx.doi.org/10.1093/chemse/bji072>
- Cleland, T. A., & Linster, C. (2019). Chapter 6 - Central olfactory structures. Dans R. L. Doty (Éd.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 164, pp. 79-96): Elsevier.
- Coelho, D. H., & Costanzo, R. M. (2016). Posttraumatic olfactory dysfunction. *Auris Nasus Larynx*, 43(2), 137-143. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2015.08.006>
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed. éd.). Hillsdale, N.J.: Lawrence Erlbaum.
- Croy, I., Nordin, S., & Hummel, T. (2014). Olfactory Disorders and Quality of Life—An Updated Review. *Chemical Senses*, 39(3), 185-194. <http://dx.doi.org/10.1093/chemse/bjt072>

- Croy, I., Olgun, S., Mueller, L., Schmidt, A., Muench, M., Hummel, C., . . . Hummel, T. (2015). Peripheral adaptive filtering in human olfaction? Three studies on prevalence and effects of olfactory training in specific anosmia in more than 1600 participants. *Cortex*, 73, 180-187. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2015.08.018>
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical Surface-Based Analysis: I. Segmentation and Surface Reconstruction. *NeuroImage*, 9(2), 179-194. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>
- Dalton, P. (2004). Olfaction and anosmia in rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports*, 4(3), 230-236. <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-004-0031-3>
- Damm, M., Pikart, L. K., Reimann, H., Burkert, S., Göktas, Ö., Haxel, B., . . . Hüttenbrink, K.-B. (2014). Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study. *The Laryngoscope*, 124(4), 826-831. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.24340>
- Delon-Martin, C., Plailly, J., Fonlupt, P., Veyrac, A., & Royet, J.-P. (2013). Perfumers' expertise induces structural reorganization in olfactory brain regions. *NeuroImage*, 68, 55-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.044>
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., . . . Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3), 968-980. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- Detre, J. A. (2007). 73 - Magnetic Resonance Imaging. Dans S. Gilman (Éd.), *Neurobiology of Disease* (pp. 793-800). Burlington: Academic Press.
- Doty, R. L. (2009). The Olfactory System and Its Disorders. *Semin Neurol*, 29(01), 074-081. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1124025>
- Doty, R. L. (2019a). Chapter 15 - Psychophysical testing of smell and taste function. Dans R. L. Doty (Éd.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 164, pp. 229-246): Elsevier.

- Doty, R. L. (2019b). Chapter 25 - Treatments for smell and taste disorders: A critical review. Dans R. L. Doty (Éd.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 164, pp. 455-479): Elsevier.
- Doty, R. L., & Agrawal, U. (1989). The shelf life of the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT). *Laryngoscope*, *99*(4), 402-404.
<http://dx.doi.org/10.1288/00005537-198904000-00008>
- Doty, R. L., Marcus, A., & Lee, W. W. (1996). Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope*, *106*(3 Pt 1), 353-356.
<http://dx.doi.org/10.1097/00005537-199603000-00021>
- Doty, R. L., Shaman, P., & Dann, M. (1984). Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav*, *32*(3), 489-502. [http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384\(84\)90269-5](http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384(84)90269-5)
- Duncan, H. J., & Seiden, A. M. (1995). Long-term follow-up of olfactory loss secondary to head trauma and upper respiratory tract infection. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, *121*(10), 1183-1187.
<http://dx.doi.org/10.1001/archotol.1995.01890100087015>
- Duran, C., Sobieszczyk, P. S., & Rybicki, F. J. (2013). Chapter 13 - Magnetic Resonance Imaging. Dans M. A. Creager, J. A. Beckman & J. Loscalzo (Éds.), *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease (Second Edition)* (pp. 166-183). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Fark, T., & Hummel, T. (2013). Olfactory disorders: distribution according to age and gender in 3,400 patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *270*(2), 777-779.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00405-012-2108-2>
- Feng, G., Zhuang, Y., Yao, F., Ye, Y., Wan, Q., & Zhou, W. (2019). Development of the Chinese Smell Identification Test. *Chem Senses*, *44*(3), 189-195.
<http://dx.doi.org/10.1093/chemse/bjz006>
- Field, A. (2017). *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics: North American Edition*: SAGE Publications.

- Firestein, S. (2001). How the olfactory system makes sense of scents. *Nature*, 413(6852), 211-218. <http://dx.doi.org/10.1038/35093026>
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(20), 11050. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.200033797>
- Fischl, B., Liu, A., & Dale, A. M. (2001). Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(1), 70-80. <http://dx.doi.org/10.1109/42.906426>
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., . . . Dale, A. M. (2002). Whole Brain Segmentation: Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain. *Neuron*, 33(3), 341-355. [http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00569-X](http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00569-X)
- Fischl, B., Sereno, M. I., & Dale, A. M. (1999). Cortical Surface-Based Analysis: II: Inflation, Flattening, and a Surface-Based Coordinate System. *NeuroImage*, 9(2), 195-207. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0396>
- Fischl, B., Sereno, M. I., Tootell, R. B. H., & Dale, A. M. (1999). High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp*, 8(4), 272-284. [http://dx.doi.org/doi:10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1999\)8:4<272::AID-HBM10>3.0.CO;2-4](http://dx.doi.org/doi:10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:4<272::AID-HBM10>3.0.CO;2-4)
- Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D. H., . . . Dale, A. M. (2004). Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex*, 14(1), 11-22. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhg087>
- Fonteyn, S., Huart, C., Deggouj, N., Collet, S., Eloy, P., & Rombaux, P. (2014). Non-sinonasal-related olfactory dysfunction: A cohort of 496 patients. *European Annals Of Otorhinolaryngology, Head And Neck Diseases*, 131(2), 87-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anorl.2013.03.006>

- Fortin, M.-F., Côté, J., & Filion, F. (2006). *Fondements et étapes du processus de recherche*. Montréal: Chenelière-éducation.
- Frasnelli, J., Fark, T., Lehmann, J., Gerber, J., & Hummel, T. (2013). Brain structure is changed in congenital anosmia. *NeuroImage*, 83, 1074-1080.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.070>
- Frasnelli, J., Lundström, J. N., Boyle, J. A., Djordjevic, J., Zatorre, R. J., & Jones-Gotman, M. (2010). Neuroanatomical correlates of olfactory performance. *Experimental Brain Research*, 201(1), 1-11. <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-009-1999-7>
- Freiherr, J. (2017). Cortical Olfactory Processing. Dans A. Buettner (Éd.), *Springer Handbook of Odor* (pp. 759-767). Cham: Springer International Publishing.
- Fukazawa, K. (2005). A local steroid injection method for olfactory loss due to upper respiratory infection. *Chem Senses*, 30 Suppl 1, i212-213.
<http://dx.doi.org/10.1093/chemse/bjh189>
- Geißler, K., Reimann, H., Gudziol, H., Bitter, T., & Guntinas-Lichius, O. (2014). Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 271(6), 1557-1562.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00405-013-2747-y>
- Gellrich, J., Han, P., Manesse, C., Betz, A., Junghanns, A., Raue, C., . . . Hummel, T. (2018). Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training. *The Laryngoscope*, 128(7), 1531-1536. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.27045>
- Glezer, I., & Malnic, B. (2019). Chapter 5 - Olfactory receptor function. Dans R. L. Doty (Éd.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 164, pp. 67-78): Elsevier.
- Godoy, M. D. C. L., Voegels, R. L., Pinna, F. d. R., Imamura, R., & Farfel, J. M. (2015). Olfaction in neurologic and neurodegenerative diseases: a literature review. *International archives of otorhinolaryngology*, 19(2), 176-179.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1390136>

- Gómez, R. M., Sánchez, M. Y., Portela-Lomba, M., Ghotme, K., Barreto, G. E., Sierra, J., & Moreno-Flores, M. T. (2018). Cell therapy for spinal cord injury with olfactory ensheathing glia cells (OECs). *Glia*, *66*(7), 1267-1301. <http://dx.doi.org/10.1002/glia.23282>
- Gorzkowski, V., Bevilacqua, S., Charmillon, A., Jankowski, R., Gallet, P., Rumeau, C., & Nguyen, D. T. (2020). Evolution of olfactory disorders in COVID-19 patients. *Laryngoscope*. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.28957>
- Gottfried, J. A. (2010). Central mechanisms of odour object perception. *Nature reviews. Neuroscience*, *11*(9), 628-641. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2883>
- Gottfried, J. A., Winston, J. S., & Dolan, R. J. (2006). Dissociable Codes of Odor Quality and Odorant Structure in Human Piriform Cortex. *Neuron*, *49*(3), 467-479. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.01.007>
- Gottfried, J. A., & Zald, D. H. (2005). On the scent of human olfactory orbitofrontal cortex: meta-analysis and comparison to non-human primates. *Brain Res Brain Res Rev*, *50*(2), 287-304. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2005.08.004>
- Greve, D. N., & Fischl, B. (2018). False positive rates in surface-based anatomical analysis. *NeuroImage*, *171*, 6-14. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.072>
- Gudziol, V., Lötsch, J., Hähner, A., Zahnert, T., & Hummel, T. (2006). Clinical Significance of Results from Olfactory Testing. *The Laryngoscope*, *116*(10), 1858-1863. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mlg.0000234915.51189.cb>
- Haberly, L. B. (2001). Parallel-distributed Processing in Olfactory Cortex: New Insights from Morphological and Physiological Analysis of Neuronal Circuitry. *Chemical Senses*, *26*(5), 551-576. <http://dx.doi.org/10.1093/chemse/26.5.551>
- Han, X., Jovicich, J., Salat, D., van der Kouwe, A., Quinn, B., Czanner, S., . . . Fischl, B. (2006). Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: The effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *NeuroImage*, *32*(1), 180-194. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.051>

- Hanford, L. C., Nazarov, A., Hall, G. B., & Sassi, R. B. (2016). Cortical thickness in bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord*, *18*(1), 4-18.
<http://dx.doi.org/10.1111/bdi.12362>
- Harless, L., & Liang, J. (2016). Pharmacologic treatment for postviral olfactory dysfunction: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*, *6*(7), 760-767.
<http://dx.doi.org/10.1002/alr.21727>
- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M., & Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *32*(10), 1062-1067.
<http://dx.doi.org/10.1080/13803391003683070>
- Henning, H. (1916). *Der Geruch*. J.A. Barth. Leipzig.
- Hervais-Adelman, A., Moser-Mercer, B., Murray, M. M., & Golestani, N. (2017). Cortical thickness increases after simultaneous interpretation training. *Neuropsychologia*, *98*, 212-219. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.01.008>
- Holbrook, E. H., Wu, E., Curry, W. T., Lin, D. T., & Schwob, J. E. (2011). Immunohistochemical characterization of human olfactory tissue. *The Laryngoscope*, *121*(8), 1687-1701. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.21856>
- Howard, J. D., Plailly, J., Grueschow, M., Haynes, J.-D., & Gottfried, J. A. (2009). Odor quality coding and categorization in human posterior piriform cortex. *Nature Neuroscience*, *12*, 932. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2324>
<https://www.nature.com/articles/nn.2324#supplementary-information>
- Huart, C., Rombaux, P., & Hummel, T. (2013). Plasticity of the Human Olfactory System: The Olfactory Bulb. *Molecules*, *18*(9), 11586.
- Hummel, T., Heilmann, S., & Hüttenbriuk, K.-B. (2002). Lipoic Acid in the Treatment of Smell Dysfunction Following Viral Infection of the Upper Respiratory Tract. *The*

Laryngoscope, 112(11), 2076-2080. <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200211000-00031>

Hummel, T., Landis, B. N., & Rombaux, P. (2017). Disrupted Odor Perception. Dans A. Buettner (Éd.), *Springer Handbook of Odor* (pp. 79-80). Cham: Springer International Publishing.

Hummel, T., Rissom, K., Reden, J., Hähner, A., Weidenbecher, M., & Hüttenbrink, K.-B. (2009). Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope*, 119(3), 496-499. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.20101>

Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). 'Sniffin' Sticks': Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39-52. <http://dx.doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>

Hummel, T., Stupka, G., Haehner, A., & Poletti, S. C. (2018). Olfactory training changes electrophysiological responses at the level of the olfactory epithelium. *Rhinology*. <http://dx.doi.org/10.4193/Rhin17.163>

Hummel, T., Whitcroft, K. L., Andrews, P., Altundag, A., Cinghi, C., Costanzo, R. M., . . . Welge-Luessen, A. (2016). Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*, 56(1), 1-30. <http://dx.doi.org/10.4193/Rhin16.248>

Hummel, T., Whitcroft, K. L., Rueter, G., & Haehner, A. (2017). Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. *European Archives Of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal Of The European Federation Of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated With The German Society For Oto-Rhino-Laryngology - Head And Neck Surgery*, 274(7), 2819-2825. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-017-4576-x>

Hura, N., Xie, D. X., Choby, G. W., Schlosser, R. J., Orlov, C. P., Seal, S. M., & Rowan, N. R. (2020). Treatment of post-viral olfactory dysfunction: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. <http://dx.doi.org/10.1002/alr.22624>

- Jafek, B. W., Hartman, D., Eller, P. M., Johnson, E. W., Strahan, R. C., & Moran, D. T. (1990). Postviral Olfactory Dysfunction. *American Journal Of Rhinology*, 4(3), 91-100. <http://dx.doi.org/10.2500/105065890782009497>
- Janak, P. H., & Tye, K. M. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, 517(7534), 284-292. <http://dx.doi.org/10.1038/nature14188>
- Jiang, J., Zhu, W., Shi, F., Liu, Y., Li, J., Qin, W., . . . Jiang, T. (2009). Thick visual cortex in the early blind. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(7), 2205-2211. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5451-08.2009>
- Jung, Y. G., Lee, J.-S., & Park, G. C. (2014). Does post-infectious olfactory loss affect mood more severely than chronic sinusitis with olfactory loss? *The Laryngoscope*, 124(11), 2456-2460. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.24691>
- Kalogjera, L., & Dzepina, D. (2012). Management of Smell Dysfunction. *Current Allergy and Asthma Reports*, 12(2), 154-162. <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-012-0248-5>
- Kattar, N., Do, T. M., Unis, G. D., Migneron, M. R., Thomas, A. J., & McCoul, E. D. (2020). Olfactory Training for Postviral Olfactory Dysfunction: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 194599820943550. <http://dx.doi.org/10.1177/0194599820943550>
- Kern, R. C. (2000). Candidate's Thesis: Chronic Sinusitis and Anosmia: Pathologic Changes in the Olfactory Mucosa. *The Laryngoscope*, 110(7), 1071-1077. <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200007000-00001>
- Kim, D. H., Kim, S. W., Hwang, S. H., Kim, B. G., Kang, J. M., Cho, J. H., . . . Kim, S. W. (2017). Prognosis of Olfactory Dysfunction according to Etiology and Timing of Treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 156(2), 371-377. <http://dx.doi.org/10.1177/0194599816679952>
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34(4), 222-226.

- Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C. M., . . . Hummel, T. (2000). Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 257(4), 205-211. <http://dx.doi.org/10.1007/s004050050223>
- Kohli, P., Soler, Z. M., Nguyen, S. A., Muus, J. S., & Schlosser, R. J. (2016). The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review. *Chem Senses*, 41(6), 479-486. <http://dx.doi.org/10.1093/chemse/bjw061>
- Kollndorfer, K., Fischmeister, F. P. S., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C. A., Trattnig, S., & Schöpf, V. (2015). Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *NeuroImage: Clinical*, 9, 401-410. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2015.09.004>
- Kollndorfer, K., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C. A., Pollak, M., Trattnig, S., & Schöpf, V. (2014). Recovery of Olfactory Function Induces Neuroplasticity Effects in Patients with Smell Loss. *Neural Plasticity*, 2014, 1-7. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/140419>
- Kollndorfer, K., Kowalczyk, K., Nell, S., Krajnik, J., Mueller, C. A., & Schopf, V. (2015). The inability to self-evaluate smell performance. How the vividness of mental images outweighs awareness of olfactory performance. *Front Psychol*, 6(627), 627. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00627>
- Konstantinidis, I., Haehner, A., Frasnelli, J., Reden, J., Quante, G., Damm, M., & Hummel, T. (2006). Post-infectious olfactory dysfunction exhibits a seasonal pattern. *Rhinology*, 44(2), 135-139.
- Konstantinidis, I., Tsakiropoulou, E., Bekiaridou, P., Kazantzidou, C., & Constantinidis, J. (2013). Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *The Laryngoscope*, 123(12), E85-E90. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.24390>
- Konstantinidis, I., Tsakiropoulou, E., & Constantinidis, J. (2016). Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology*, 54(2), 170-175. <http://dx.doi.org/10.4193/Rhin15.264>

- Kose, G., Jessen, K., Ebdrup, B. H., & Nielsen, M. O. (2018). Associations between cortical thickness and auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry Res Neuroimaging*, *282*, 31-39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2018.10.005>
- Landis, B. N., Konnerth, C. G., & Hummel, T. (2004). A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction. *The Laryngoscope*, *114*(10), 1764-1769. <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200410000-00017>
- 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*(5), P304-310. <http://dx.doi.org/10.1093/geronb/55.5.p304>
- Larsson, M., Nilsson, L. G., Olofsson, J. K., & Nordin, S. (2004). Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: evidence from a population-based study. *Chem Senses*, *29*(6), 547-554. <http://dx.doi.org/10.1093/chemse/bjh059>
- Laska, M., & Seibt, A. (2002). Olfactory sensitivity for aliphatic esters in squirrel monkeys and pigtail macaques. *Behavioural Brain Research*, *134*(1), 165-174. [http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00464-8](http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00464-8)
- Lazarini, F., & Lledo, P.-M. (2011). Is adult neurogenesis essential for olfaction? *Trends in Neurosciences*, *34*(1), 20-30. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2010.09.006>
- Lindenberger, U., Wenger, E., & Lövdén, M. (2017). Towards a stronger science of human plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*, *18*(5), 261-262. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn.2017.44>
- Lisman, J., Buzsáki, G., Eichenbaum, H., Nadel, L., Ranganath, C., & Redish, A. D. (2017). Viewpoints: how the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition. *Nature Neuroscience*, *20*(11), 1434-1447. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.4661>
- Liu, J., Pinto, J. M., Yang, L., Yao, L., Miao, X., & Wei, Y. (2018). Evaluation of idiopathic olfactory loss with chemosensory event-related potentials and magnetic resonance

imaging. *Int Forum Allergy Rhinol*, 8(11), 1315-1322.
<http://dx.doi.org/10.1002/alr.22144>

London, B., Nabet, B., Fisher, A. R., White, B., Sammel, M. D., & Doty, R. L. (2008). Predictors of prognosis in patients with olfactory disturbance. *Annals of Neurology*, 63(2), 159-166. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/ana.21293>

Lundström, J. N., Boesveldt, S., & Albrecht, J. (2011). Central Processing of the Chemical Senses: An Overview. *ACS Chemical Neuroscience*, 2(1), 5-16.
<http://dx.doi.org/10.1021/cn1000843>

Malnic, B., Godfrey, P. A., & Buck, L. B. (2004). The human olfactory receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(8), 2584-2589.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0307882100>

Marin, C., Vilas, D., Langdon, C., Alobid, I., Lopez-Chacon, M., Haehner, A., . . . Mullol, J. (2018). Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*, 18(8), 42. <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-018-0796-4>

Mattos, J. L. (2020). Mechanisms and treatment of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2020.01.014>

McGann, J. P. (2017). Poor human olfaction is a 19th-century myth. *Science (New York, N.Y.)*, 356(6338), eaam7263. <http://dx.doi.org/10.1126/science.aam7263>

McKay, D. R., Knowles, E. E. M., Winkler, A. A. M., Sprooten, E., Kochunov, P., Olvera, R. L., . . . Glahn, D. C. (2014). Influence of age, sex and genetic factors on the human brain. *Brain Imaging And Behavior*, 8(2), 143-152. <http://dx.doi.org/10.1007/s11682-013-9277-5>

Miwa, T., Ikeda, K., Ishibashi, T., Kobayashi, M., Kondo, K., Matsuwaki, Y., . . . Kurono, Y. (2019). Clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction - Secondary publication. *Auris Nasus Larynx*, 46(5), 653-662.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2019.04.002>

- Mueller, A., Rodewald, A., Reden, J., Gerber, J., von Kummer, R., & Hummel, T. (2005). Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport*, *16*(5), 475-478.
- Negoias, S., Pietsch, K., & Hummel, T. (2017). Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging And Behavior*, *11*(4), 998-1005. <http://dx.doi.org/10.1007/s11682-016-9567-9>
- Nguyen, T. P., & Patel, Z. M. (2018). Budesonide irrigation with olfactory training improves outcomes compared with olfactory training alone in patients with olfactory loss. *International Forum of Allergy & Rhinology*, *8*(9), 977-981. <http://dx.doi.org/10.1002/alr.22140>
- Nordin, S., & Bramerson, A. (2008). Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and clinical implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, *8*(1), 10-15. <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0b013e3282f3f473>
- Nowogrodzki, A. (2018). The world's strongest MRI machines are pushing human imaging to new limits. *Nature*, *563*(7729), 24-26. <http://dx.doi.org/10.1038/d41586-018-07182-7>
- Ogihara, H., Kobayashi, M., Nishida, K., Kitano, M., & Takeuchi, K. (2011). Applicability of the cross-culturally modified University of Pennsylvania Smell Identification Test in a Japanese population. *Am J Rhinol Allergy*, *25*(6), 404-410. <http://dx.doi.org/10.2500/ajra.2011.25.3658>
- Oleszkiewicz, A., Hanf, S., Whitcroft, K. L., Haehner, A., & Hummel, T. (2017). Examination of olfactory training effectiveness in relation to its complexity and the cause of olfactory loss. *Laryngoscope*. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.26985>
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Hahner, A., & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, *276*(3), 719-728. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1>
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects.

European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 276(3), 719-728.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1>

- Panagiotopoulos, G., Naxakis, S., Papavasiliou, A., Filipakis, K., Papatheodorou, G., & Goumas, P. (2005). Decreasing nasal mucus Ca⁺⁺ improves hyposmia. *Rhinology*, 43(2), 130-134.
- Panizzon, M. S., Fennema-Notestine, C., Eyler, L. T., Jernigan, T. L., Prom-Wormley, E., Neale, M., . . . Kremen, W. S. (2009). Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness. *Cereb Cortex*, 19(11), 2728-2735.
<http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhp026>
- Parr, W. V., White, K. G., & Heatherbell, D. A. (2004). Exploring the nature of wine expertise: what underlies wine experts' olfactory recognition memory advantage? *Food Quality and Preference*, 15(5), 411-420.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2003.07.002>
- Patel, R. M., & Pinto, J. M. (2014). Olfaction: anatomy, physiology, and disease. *Clinical Anatomy (New York, N.Y.)*, 27(1), 54-60. <http://dx.doi.org/10.1002/ca.22338>
- Patel, Z. M., Wise, S. K., & DelGaudio, J. M. (2017). Randomized Controlled Trial Demonstrating Cost-Effective Method of Olfactory Training in Clinical Practice: Essential Oils at Uncontrolled Concentration. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 2(2), 53-56. <http://dx.doi.org/10.1002/lio2.62>
- Patin, A., & Pause, B. M. (2015). Human amygdala activations during nasal chemoreception. *Neuropsychologia*, 78, 171-194.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.10.009>
- Pekala, K., Chandra, R. K., & Turner, J. H. (2016). Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 6(3), 299-307. <http://dx.doi.org/10.1002/alr.21669>
- Peng, P., Gu, H., Xiao, W., Si, L. F., Wang, J. F., Wang, S. K., . . . Wei, Y. X. (2013). A voxel-based morphometry study of anosmic patients. *The British Journal of Radiology*, 86(1032), 20130207. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20130207>

- Pevsner, J., Reed, R. R., Feinstein, P. G., & Snyder, S. H. (1988). Molecular Cloning of Odorant-Binding Protein: Member of a Ligand Carrier Family. *Science*, *241*(4863), 336-339.
- Pinto, J. M. (2011). Olfaction. *Proceedings of the American Thoracic Society*, *8*(1), 46-52. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.201005-035RN>
- Potvin, O., Dieumegarde, L., & Duchesne, S. (2017). Normative morphometric data for cerebral cortical areas over the lifetime of the adult human brain. *NeuroImage*, *156*, 315-339. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.05.019>
- Qiao, X. F., Bai, Y. H., Wang, G. P., Li, X., & Zheng, W. (2020). Clinical effects of two combinations of olfactory agents on olfactory dysfunction after upper respiratory tract infection during olfactory training. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, *66*(1), 18-24. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.66.1.18>
- Rakic, P. (1988). Specification of cerebral cortical areas. *Science*, *241*(4862), 170-176. <http://dx.doi.org/10.1126/science.3291116>
- Rebholz, H., Braun, R. J., Ladage, D., Knoll, W., Kleber, C., & Hassel, A. W. (2020). Loss of Olfactory Function—Early Indicator for Covid-19, Other Viral Infections and Neurodegenerative Disorders. *Frontiers In Neurology*, *11*(1264). <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.569333>
- Reden, J., Lill, K., Zahnert, T., Haehner, A., & Hummel, T. (2012). Olfactory function in patients with postinfectious and posttraumatic smell disorders before and after treatment with vitamin A: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *The Laryngoscope*, *122*(9), 1906-1909. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.23405>
- Reden, J., Mueller, A., Mueller, C., & et al. (2006). Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *132*(3), 265-269. <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.132.3.265>

- Reichert, J. L., & Schopf, V. (2018). Olfactory Loss and Regain: Lessons for Neuroplasticity. *Neuroscientist*, 24(1), 22-35. <http://dx.doi.org/10.1177/1073858417703910>
- Reuter, M., Schmansky, N. J., Rosas, H. D., & Fischl, B. (2012). Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *NeuroImage*, 61(4), 1402-1418. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.084>
- Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, 55(1), 11-29. [http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00277-X](http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00277-X)
- Rolls, E. T. (2016). A non-reward attractor theory of depression. *Neurosci Biobehav Rev*, 68, 47-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.007>
- Rolls, E. T., Kringelbach, M. L., & De Araujo, I. E. T. (2003). Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *European Journal of Neuroscience*, 18(3), 695-703. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02779.x>
- Rombaux, P., Huart, C., Collet, S., Eloy, P., Negoias, S., & Hummel, T. (2010). Presence of olfactory event-related potentials predicts recovery in patients with olfactory loss following upper respiratory tract infection. *The Laryngoscope*, 120(10), 2115-2118. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/lary.21109>
- Rombaux, P., Huart, C., Levie, P., Cingi, C., & Hummel, T. (2016). Olfaction in Chronic Rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports*, 16(5), 41. <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-016-0617-6>
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., & Hummel, T. (2006). Olfactory Function and Olfactory Bulb Volume in Patients with Postinfectious Olfactory Loss. *The Laryngoscope*, 116(3), 436-439. <http://dx.doi.org/10.1097/01.MLG.0000195291.36641.1E>
- Sahin-Yilmaz, A., & Naclerio, R. M. (2011). Anatomy and Physiology of the Upper Airway. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 8(1), 31-39. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.201007-050RN>

- Savic, I., Gulyas, B., Larsson, M., & Roland, P. (2000). Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron*, 26(3), 735-745. [http://dx.doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)81209-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0896-6273(00)81209-x)
- Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 18, 435. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn.2017.62>
- Schofield, P. W., & Doty, R. L. (2019). Chapter 23 - The influence of head injury on olfactory and gustatory function. Dans R. L. Doty (Éd.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 164, pp. 409-429): Elsevier.
- Schofield, P. W., Moore, T. M., & Gardner, A. (2014). Traumatic brain injury and olfaction: a systematic review. *Frontiers In Neurology*, 5, 5-5. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2014.00005>
- Schriever, V. A., Lehmann, S., Prange, J., & Hummel, T. (2014). Preventing Olfactory Deterioration: Olfactory Training May Be of Help in Older People. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(2), 384-386. <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.12669>
- Ségonne, F., Dale, A. M., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H. K., & Fischl, B. (2004). A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *NeuroImage*, 22(3), 1060-1075. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.032>
- Seiden, A. M. (2004). Postviral olfactory loss. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 37(6), 1159-1166. <http://dx.doi.org/10.1016/j.otc.2004.06.007>
- Seubert, J., Freiherr, J., Frasnelli, J., Hummel, T., Lundstr, x00F, & m, J. N. (2013). Orbitofrontal Cortex and Olfactory Bulb Volume Predict Distinct Aspects of Olfactory Performance in Healthy Subjects. *Cerebral Cortex*, 23(10), 2448-2456. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhs230>
- Sled, J. G., Zijdenbos, A. P., & Evans, A. C. (1998). A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(1), 87-97. <http://dx.doi.org/10.1109/42.668698>

- Smith, R. S., Doty, R. L., Burlingame, G. K., & McKeown, D. A. (1993). Smell and taste function in the visually impaired. *Percept Psychophys*, *54*(5), 649-655.
<http://dx.doi.org/10.3758/bf03211788>
- Sorokowska, A., Drechsler, E., Karwowski, M., & Hummel, T. (2017). Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology*, *55*(1), 17-26.
<http://dx.doi.org/10.4193/Rhin16.195>
- Suh, J. S., Schneider, M. A., Minuzzi, L., MacQueen, G. M., Strother, S. C., Kennedy, S. H., & Frey, B. N. (2019). Cortical thickness in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *88*, 287-302.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.08.008>
- Temmel, A. P., Quint, C., Schickinger-Fischer, B., Klimek, L., Stoller, E., & Hummel, T. (2002). Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *128*(6), 635-641.
<http://dx.doi.org/10.1001/archotol.128.6.635>
- Tempere, S., Cuzange, E., Bougeant, J. C., de Revel, G., & Sicard, G. (2012). Explicit Sensory Training Improves the Olfactory Sensitivity of Wine Experts. *Chemosensory Perception*, *5*(2), 205-213. <http://dx.doi.org/10.1007/s12078-012-9120-1>
- van Riel, D., Verdijk, R., & Kuiken, T. (2015). The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *The Journal of Pathology*, *235*(2), 277-287. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/path.4461>
- von Bartheld, C. S., Hagen, M. M., & Butowt, R. (2020). Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences. *medRxiv*.
<http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.15.20132134>
- Voss, P., & Zatorre, R. J. (2012). Occipital cortical thickness predicts performance on pitch and musical tasks in blind individuals. *Cereb Cortex*, *22*(11), 2455-2465.
<http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhr311>

- Wabnegger, A., Schlintl, C., Hofler, C., Gremsl, A., & Schienle, A. (2018). Altered grey matter volume in 'super smellers'. *Brain Imaging Behav.*
<http://dx.doi.org/10.1007/s11682-018-0008-9>
- Weiss, T., & Sobel, N. (2011). What's primary about primary olfactory cortex? *Nature Neuroscience*, *15*, 10. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.3009>
- Welge-Lüssen, A., & Wolfensberger, M. (2006). Olfactory disorders following upper respiratory tract infections. *Advances In Oto-Rhino-Laryngology*, *63*, 125-132.
- Wesson, D. W., & Wilson, D. A. (2011). Sniffing out the contributions of the olfactory tubercle to the sense of smell: hedonics, sensory integration, and more? *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *35*(3), 655-668.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.08.004>
- Whitcroft, K. L., Ezzat, M., Cuevas, M., Andrews, P., & Hummel, T. (2017). The effect of intranasal sodium citrate on olfaction in post-infectious loss: results from a prospective, placebo-controlled trial in 49 patients. *Clinical Otolaryngology: Official Journal Of ENT-UK ; Official Journal Of Netherlands Society For Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*, *42*(3), 557-563.
<http://dx.doi.org/10.1111/coa.12789>
- Whitcroft, K. L., & Hummel, T. (2019). Clinical Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.*
<http://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2019.1728>
- Wilson, D. A., Xu, W., Sadrian, B., Courtiol, E., Cohen, Y., & Barnes, D. C. (2014). Cortical odor processing in health and disease. *Prog Brain Res*, *208*, 275-305.
<http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-444-63350-7.00011-5>
- Wilson, R. I., & Mainen, Z. F. (2006). EARLY EVENTS IN OLFACTORY PROCESSING. *Annual Review of Neuroscience*, *29*(1), 163-201.
<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112950>
- Winkler, A. M., Kochunov, P., Blangero, J., Almasy, L., Zilles, K., Fox, P. T., . . . Glahn, D. C. (2010). Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the

- phenotype for imaging genetics studies. *NeuroImage*, 53(3), 1135-1146.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.028>
- Wolfensberger, M. (2000). Sniffin'Sticks: a New Olfactory Test Battery. *Acta Oto-Laryngologica*, 120(2), 303-306. <http://dx.doi.org/10.1080/000164800750001134>
- Wysocki, C. J., Dorries, K. M., & Beauchamp, G. K. (1989). Ability to Perceive Androstenone Can Be Acquired by Ostensibly Anosmic People. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(20), 7976-7978.
- Yan, C. H., Overdevest, J. B., & Patel, Z. M. (2019). Therapeutic use of steroids in non-chronic rhinosinusitis olfactory dysfunction: a systematic evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*, 9(2), 165-176.
<http://dx.doi.org/10.1002/alr.22240>
- Yao, L., Pinto, J. M., Yi, X., Li, L., Peng, P., & Wei, Y. (2014). Gray Matter Volume Reduction of Olfactory Cortices in Patients With Idiopathic Olfactory Loss. *Chemical Senses*, 39(9), 755-760. <http://dx.doi.org/10.1093/chemse/bju047>
- Yao, R., Murtaza, M., Velasquez, J. T., Todorovic, M., Rayfield, A., Ekberg, J., . . . St John, J. (2018). Olfactory Ensheathing Cells for Spinal Cord Injury: Sniffing Out the Issues. *Cell Transplant*, 27(6), 879-889. <http://dx.doi.org/10.1177/0963689718779353>
- Young, B., O'Dowd, G., Woodford, P., & Wheeler, P. R. (2015). *Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheeler* (3e édition. éd.). Louvain-la-Neuve: De Boeck supérieur.
- Youngentob, S. L., & Kent, P. F. (1995). Enhancement of odorant-induced mucosal activity patterns in rats trained on an odorant identification task. *Brain Research*, 670(1), 82-88. [http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)01275-M](http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(94)01275-M)
- Yousem, D. M., Geckle, R. J., Bilker, W., McKeown, D. A., & Doty, R. L. (1996). MR evaluation of patients with congenital hyposmia or anosmia. *American Journal of Roentgenology*, 166(2), 439-443. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.166.2.8553963>

Zhou, G., Lane, G., Cooper, S. L., Kahnt, T., & Zelano, C. (2019). Characterizing functional pathways of the human olfactory system. *Elife*, 8, e47177.
<http://dx.doi.org/10.7554/eLife.47177>