

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2011

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Henri SCHMITT

Né le 08 août 1983 à Caen

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2011

TITRE

**Atteintes centrales du traitement de l'information olfactive
chez le patient alcoolo-dépendant**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Philippe GAILLARD

Membres du jury : Monsieur le Professeur Vincent CAMUS
Monsieur le Professeur Jean-Luc VENISSE
Madame le Docteur Boriانا ATANASOVA
Monsieur le Docteur Nicolas BALLON Directeur de thèse
Madame le Docteur Marion HUSSON Codirecteur de thèse

A Monsieur le Professeur Philippe GAILLARD,

Professeur des Universités en Psychiatrie à la Faculté de Médecine de Tours

Médecin responsable du Pôle de Psychiatrie au CRHU de Tours.

Coordonnateur régional du DESC d'Addictologie

Enseignant chercheur, INSERM U930

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le Président du Jury de cette thèse.

Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement dont j'ai bénéficié tout au long de mon internat de Psychiatrie.

Je vous remercie particulièrement pour la qualité de l'enseignement du DU d'alcoologie et pour vos conseils qui m'ont permis d'améliorer mon travail pour le mémoire de DU.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Vincent CAMUS,

Professeur des Universités en Psychiatrie à la Faculté de Médecine de Tours
Chef du service de la Clinique Psychiatrique Universitaire au CHRU de Tours
Enseignant chercheur, INSERM U930

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au Jury de cette thèse.

Je vous remercie également pour la qualité de votre enseignement dont j'ai bénéficié tout au long mon internat de Psychiatrie.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc Venisse,

Professeur des Universités en Psychiatrie à la Faculté de Médecine de Nantes

Médecin responsable du Pôle Universitaire d'Addictologie et de Psychiatrie au CHRU de Nantes.

Coordonnateur interrégional du DESC d'Addictologie

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au Jury de cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma gratitude.

A Madame le Docteur Boriana Atanasova,

Maitre de conférences universitaire en Neurosciences à l'Université François Rabelais de
Tours,

Enseignant chercheur, INSERM U930

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au Jury de cette thèse.

Je vous remercie d'avoir rendu ce travail possible.

Je vous remercie pour votre disponibilité et la pertinence de vos conseils.

*Je vous remercie particulièrement pour votre implication dans la réalisation du protocole et
le traitement des données statistiques de l'étude décrite dans ce travail.*

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Nicolas Ballon,

Maitre de conférences universitaire en Addictologie,
Praticien Hospitalier psychiatre et addictologue, Clinique Psychiatrique Universitaire (CPU)
et Equipe de Liaison et de Soins en Addictologie (ELSA) du CHRU de Tours
Enseignant chercheur, INSERM U930

Je vous remercie d'avoir rendu ce travail possible.

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse.

Je vous remercie pour votre disponibilité et la pertinence de vos conseils tout au long de la réalisation de cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma gratitude.

A Madame le Docteur Marion Husson,

Praticien Hospitalier psychiatre et addictologue au Centre Hospitalier Louis Sevestre (37390
La Membrolle Sur Choisille)

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au Jury de cette thèse.

Je vous remercie de m'avoir accueilli chaleureusement au Centre Louis Sevestre.

Je vous remercie de m'avoir aidé à recruter des patients pour l'étude présentée dans ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma gratitude.

Je dédicace ce travail à ma femme. Ma chère Florence, toi qui parfumes mon existence et m'enivres sans m'empoisonner, je te remercie pour ton amour, ta présence à mes côtés et ton soutien indéfectible.

Je remercie particulièrement mes parents pour leur amour, leur soutien sans faille et leurs innombrables attentions à mon égard. A ma mère, qui voulait que je sois militaire, et à mon père, qui voulait que je sois anesthésiste, je leur dis : ne perdez jamais espoir !

Je remercie l'ensemble de ma famille et de ma belle-famille pour leur soutien tout au long de ces années d'études.

Je remercie les médecins et les équipes des services qui m'ont accueilli tout au long de mon parcours de l'internat et m'ont appris l'exercice de la « médecine de l'âme ». Je remercie particulièrement les équipes du service de Psychiatrie D du CHRU de Tours, du service de Psychiatrie A du CHRU de Tours, du service de Pédopsychiatrie du CHRU de Tours, du service de Psychiatrie du CH de Blois, du service de Pédopsychiatrie de Châteauneuf sur Loire (45) et du département d'information médicale (DIM) au CH Georges Daumezon à Fleury les Aubrais (45).

Je remercie les équipes du CH Louis Sevestre pour leur accueil et leur aide lors de la réalisation de l'étude présentée dans ce travail.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERAL

Monsieur Patrick HOARAU

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Jacques LANSAC
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - J. LAUGIER
G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN - J. MOLINE
Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD - Ch. ROSSAZZA -
Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE - J. THOUVENOT
B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	AUTRET Alain	Neurologie
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BESNARD Jean-Claude	Biophysique et Médecine nucléaire
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques

LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEMARIE Etienne	Pneumologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
MAILLOT François	Médecine Interne
MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
NIVET Hubert	Néphrologie
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
ROBERT Michel	Chirurgie Infantile
ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEURS ASSOCIES

M.	HUAS Dominique	Médecine Générale
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
MM.	POTIER Alain	Médecine Générale
	TEIXEIRA Mauro	Immunologie

PROFESSEUR détaché auprès de l'Ambassade de France à Washington pour exercer les fonctions de Conseiller pour les affaires sociales

M.	DRUCKER Jacques	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention
----	-----------------	--

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
Mmes	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
	BRECHOT Marie-Claude	Biochimie et Biologie moléculaire
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DUONG Thanh Hải	Parasitologie et Mycologie
Mmes	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAudeau Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie , transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire

10 Bvd Tonnellé-B. P. 3223-37032-TOURS CEDEX 1-Tél. 02-47-36-60-04-FAX. 02-47-36-60-99/3

Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mme	MICHEL-ADDE Christine	Pédiatrie
M.M	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
Mme	VALAT Chantal	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
Mme	ESNARD Amick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M.M.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE

M	DIABANGOUAYA Célestin	Anglais
---	-----------------------	---------

CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
M.	MALLET Donatien	Praticien Hospitalier.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	20
I – ANATOMO-PHYSIOLOGIE DE L’OLFACTION.....	23
A) Niveau périphérique.....	24
1) Anatomie.....	24
a) La muqueuse olfactive.....	24
b) Le nerf olfactif.....	25
2) Physiologie.....	25
a) L’aéroportage.....	25
b) Les événements péri-récepteurs.....	26
c) La transduction.....	26
B) Niveau central.....	27
1) Le bulbe olfactif.....	27
2) L’intégration dans les centres olfactifs.....	29
3) Les aires d’association.....	30
a) Le cortex olfactif primaire.....	30
b) Le cortex olfactif secondaire.....	30
4) Caractéristiques de l’olfaction.....	32
a) Description.....	32
b) Relations anatomiques.....	33

II - L'ALCOOLO-DEPENDANCE.....35

A) Définition et critères diagnostiques.....	35
B) Epidémiologie.....	39
C) Conséquences de l'alcoolo-dépendance.....	40
D) Evolution de l'alcoolo-dépendance.....	41
E) Atteintes cérébrales dans l'alcoolo-dépendance.....	42
1) Sur le plan morphologique.....	42
2) Sur le plan fonctionnel.....	43
3) La question du craving.....	45
4) La question de la dépendance.....	45
5) Synthèse.....	46

III - TROUBLES DE L'OLFACTION DANS LES MALADIES NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES.....48

A) Le vieillissement.....	49
B) Sur le plan des maladies neurologiques.....	49
1) Maladie de Parkinson.....	49
2) Maladie d'Alzheimer.....	50
3) L'épilepsie.....	51
4) La sclérose en plaques.....	51
5) Autres maladies et tableau récapitulatif.....	52
C) Sur le plan des maladies psychiatriques.....	53
1) La dépression.....	53
2) La schizophrénie.....	55
3) Les troubles addictifs.....	57
a) Les troubles du comportement alimentaire.....	57
b) Addictions aux drogues.....	60

IV - SPECIFICITES DES ATTEINTES OLFACTIVES CHEZ LE PATIENT

ALCOOLO-DEPENDANT.....61

- A) Troubles olfactifs dans la démence alcoolique de type Korsakoff.....62
- B) Troubles olfactifs chez le patient alcoolique non dément.....66
 - 1) Au niveau périphérique.....66
 - 2) Au niveau central.....66
 - 3) Hypothèses.....71
- C) Olfaction et hépatopathies d'origine alcoolique.....74

V - CONSEQUENCES PSYCHO-SOCIALES DES ALTERATIONS DE LA

PERCEPTION OLFACTIVE CHEZ LE PATIENT ALCOOLO-DEPENDANT.....76

- A) Atteintes du champ de l'atmosphérique.....77
- B) Diminution de la qualité de vie.....79
- C) Adoption de stratégies de coping.....83
- D) Réversibilité des troubles.....84

VI – ETUDE.....86

- A) Matériel et méthode.....87
 - 1) Les sujets.....87
 - 2) Les tests.....88
 - a) L'évaluation psychométrique.....89
 - b) L'évaluation olfactive.....91
 - 3) Procédure expérimentale.....97
 - 4) Traitement statistique.....98
- B) Résultats.....100
 - 1) Comparaison générale.....100
 - 2) La MINI.....101
 - 3) Les échelles psychométriques.....103
 - 4) Olfaction.....105
 - a) Caractérisation de la familiarité.....105

b) Note hédonique.....	107
c) Caractérisation des émotions.....	110
d) Caractérisation de l'intensité des émotions.....	111
e) Corrélations.....	112
f) Discrimination d'intensité.....	114
g) Répétabilité des réponses du sujet.....	116
C) Discussion.....	117
1) Résultats positifs.....	117
2) Résultats négatifs.....	120
3) Limites de l'étude.....	122
4) Conclusion et perspectives.....	125
DISCUSSION GENERALE.....	129
INDEX DES TABLEAUX ET DES FIGURES.....	131
BIBLIOGRAPHIE.....	135
ANNEXES.....	149
1) Lettre d'information pour les patients recrutés.....	150
2) Formulaire de consentement.....	151
3) Informations complémentaires.....	152
4) Questionnaire MADRS.....	153
5) Questionnaire MINI.....	156
6) Echelle STAI-trait et STAI-état.....	157
7) Echelles d'anhédonie sociale et d'anhédonie physique.....	160
8) Echelle de plaisir-déplaisir.....	164
9) Test de Mill Hill.....	169
10) Fiche de réponses : caractérisation de l'odeur.....	171
11) Fiche de réponses : Discrimination d'intensité.....	172
12) Déroulement des passations des tests psychométriques et olfactifs.....	173

RESUME

Après avoir exposé les mécanismes physiologiques (périphériques et centraux) de l'olfaction puis les atteintes cérébrales consécutives à la consommation chronique d'alcool, les données de la littérature permettent de mettre en évidence les deux régions cérébrales impliquées communément dans ces deux processus : le cortex orbitofrontal et l'amygdale.

Les articles présentés dans notre travail indiquent également que le traitement de l'information olfactive est altéré chez le patient alcoolo-dépendant au niveau de la sensibilité olfactive (niveau périphérique), de l'identification, de la discrimination et de l'appréciation de la familiarité des odeurs (niveau central).

Hypothèse : il existe, en comparaison aux autres maladies psychiatriques et neurologiques, des spécificités des atteintes centrales du traitement de l'information olfactive chez le patient alcoolo-dépendant.

Pour cela nous avons réalisé une étude cas-témoins associant des tests olfactifs et psychométriques afin de spécifier les atteintes centrales de la perception olfactive.

Les résultats de notre étude permettent de confirmer notre hypothèse, sont congruents avec les données de la littérature et apportent de nouveaux éléments. L'appréciation de la valence hédonique est perturbée, pour certaines odeurs, sur un versant anhédonique. L'impact émotionnel provoqué par les stimuli odorants est différent et les capacités de discrimination de l'intensité olfactive sont également diminuées. Il convient cependant de nuancer ces données en tenant compte des limites de notre étude (particulièrement pour la composante discrimination d'intensité dont les résultats varient lors du test de répétabilité) et des troubles comorbides à la surconsommation d'alcool, notamment l'anxiété dont nous avons vu qu'elle influe sur les réponses des patients.

Nous savons que l'amygdale et/ou le cortex orbitofrontal jouent un rôle dans ces différentes caractéristiques de l'olfaction. Il est donc probable que les altérations anatomiques ou physiologiques causées par l'alcoolo-dépendance au niveau de ces deux structures soient responsables, au moins partiellement, des atteintes centrales du traitement de l'information olfactive. Il conviendrait de confirmer, ou d'infirmer, les résultats présentés par de nouvelles études basées soit sur des tests olfactifs, soit sur l'imagerie anatomique (IRM) et fonctionnelle (IRM f, PET-scan, SPECT...).

Mots clés : troubles de l'olfaction, alcoolo-dépendance, caractéristiques de la perception olfactive, amygdale, cortex orbitofrontal, atteintes centrales, addictions, atmosphérique.

ABSTRACT

After describing the physiological (peripheral and central) mechanisms of the olfaction and then the brain damage resulting from chronic alcohol consumption, data from literature allows us to highlight the two brain regions commonly involved in both processes: the orbitofrontal cortex and the amygdale.

The scientific papers presented in our work also suggest us that the processing of olfactory information is altered in patients with alcohol dependence at the olfactory sensitivity (peripheral level), identification, discrimination and appreciation of familiarity of odors.

The results of the study as part of this work, after statistical processing, allow us to confirm these data (except for the sensitivity that has not been tested and familiarity) and to bring new elements. The assessment of the hedonic valence is disrupted, for some odors, on the slope of anhedonia. The emotional impact caused by the odor stimuli is different and the discrimination capabilities of the olfactory intensity are also decreased. However, one should moderate these data taking into account the limitation of our study (especially for the component of intensity discrimination whose results vary when testing repeatability) and the comorbid alcoholic disorders, more particularly anxiety which, as we have seen, affects the patient's responses.

We know that amygdala and/or orbitofrontal cortex play a role in these different characteristics of olfaction. It is likely that anatomical or physiological alterations caused by alcohol dependence at both these structure are responsible, at least partially, for the central damages of the olfactory information treatment. It would be better to confirm, or to infirm, the results presented by new studies based either on olfactory tests, either on the anatomical (IRM) or the physiological (IRM f, PET-scan, SPECT...) imaging.

Key words: olfactory disorders, alcohol-dependence, olfactory perception characteristics, amygdale, orbitofrontal cortex, central damages, dependence, atmospheric.

INTRODUCTION

« Et tu bois cet alcool comme ta vie

Ta vie que tu bois comme une eau de vie ».

Guillaume Apollinaire, Alcools (1913).

Lors de nos entretiens cliniques avec des patients souffrant d'alcoolodépendance, une aura d'incompréhension et de malaise vient souvent nous saisir.

Ce malaise s'accroît encore quand arrive le temps des décisions thérapeutiques : comment, en effet, soigner avec aisance celui dont on ne peut percevoir et expliquer pleinement le trouble qui l'habite ?

Nous ne savons pas pourquoi le buveur boit, et surtout pourquoi il ne peut plus s'arrêter malgré les dommages accumulés et le désir réfléchi de se sevrer : ainsi né le dépit du clinicien sentant son rôle d'acteur majeur dans la prise en charge devenir progressivement celui de l'impuissant figurant d'un scénario dont il connaît la fin trop souvent dramatique. Toutes les hypothèses sont avancées pour tenter d'expliquer la genèse et la progression de ce trouble : psychodynamiques, neurobiologiques, culturelles, environnementales, familiales, génétiques... Toutes ces hypothèses ont très probablement leur part de validité et c'est la raison pour laquelle il convient de retenir le qualificatif de « multifactorielle » quand nous évoquons l'étiologie de ce trouble.

Prétendre à la réalisation d'un travail exhaustif sur l'alcoolodépendance eut été, par conséquent, entreprise vouée à l'échec avant même son commencement.

Nous avons donc choisi de nous focaliser sur une des dimensions qui, malgré l'évidente importance qu'elle semble tenir dans cette maladie, n'a été que peu étudiée : le rôle de l'olfaction.

« Chez l'alcoolique plus encore, dans ce domaine de l'olfaction où le sujet et l'objet sont quasiment confondus, il est difficile de parler de perception sans objet, et surtout il est difficile de parler d'objet sans perception » (P. Rappard, 2000).

Sans nul doute, l'atteinte des sens de la sphère orale est une des composantes fondamentales de la physiopathologie et de la psychopathologie des troubles addictifs avec ingestion de substances, et de l'alcoolodépendance en particulier. Au sein de cette problématique de l'oralité, les troubles de l'olfaction, au moins autant que ceux du goût auxquels ils sont souvent associés, représentent une dimension essentielle qu'il nous faut essayer de mieux comprendre pour enrichir notre approche de la maladie et ainsi rendre nos soins plus efficaces.

Concluant à la faiblesse des connaissances sur ce sujet pourtant essentiel, il nous a donc semblé légitime, dans le cadre de ce travail de thèse, de synthétiser les données disponibles et d'avancer de nouveaux éléments.

De prime abord, plusieurs questions nous ont semblé pertinentes à ce propos :

- ➔ Les patients alcooliques ont-ils significativement plus de troubles de l'olfaction que les patients sains ?
- ➔ Si tel est le cas, est-on en présence d'un déficit des fonctions olfactives ou d'une augmentation des performances de cette fonction sensorielle ?
- ➔ Dans l'hypothèse où les patients alcooliques présenteraient des déficits de l'odorat, est-ce un facteur favorisant la consommation ou une conséquence de la surconsommation d'alcool ?
- ➔ Qu'entend-t-on par troubles de l'olfaction et quelles sont les spécificités de ce déficit chez le patient alcoolique par rapport aux autres pathologies où cette atteinte sensorielle est également présente ?
- ➔ Cette atteinte sensorielle est-elle réversible ?

→ Dans la mesure où ce trouble serait objectivé et spécifié, quelles mesures semblerait-il légitime de mettre en place afin d'aider le patient dans sa démarche de soins ?

Cette thèse n'a bien évidemment pas pour ambition de répondre de façon catégorique à toutes ces interrogations, mais cherchera plutôt à spécifier plus avant ces différentes problématiques.

La réalisation d'un tel travail ne saurait être envisageable sans avoir au préalable détaillé les mécanismes physiologiques périphériques et centraux de la perception olfactive, et décrit les différentes maladies neurologiques et psychiatriques (où les centres supérieurs sont atteints) dans lesquelles l'olfaction est altérée. Dans le même ordre d'idée, il nous faudra définir et préciser, particulièrement pour ce qui concerne les implications et les altérations des centres supérieurs, la notion d'alcool-dépendance.

Ces différents éléments posés, le noyau de notre travail pourra alors être présenté. D'un point de vue théorique tout d'abord nous étudierons la littérature scientifique pertinente sur le sujet. Cela nous permettra ensuite d'évoquer l'importance, malheureusement minimisée, de ces déficits et sur leurs conséquences psychiques et sociales. Ensuite, nous exposerons l'étude patients-témoins réalisée dans le cadre de cette thèse.

Cette étude, réalisée sous la direction du Dr Ballon (PH, CHU de Tours) et avec l'aide du Docteur Husson (PH, Centre Louis Sevestre, La Membrolle sur Choisille, 37) et de Mme Atanasova (MCU, INSERM U930), recherchera les éventuelles altérations du traitement de l'information olfactive chez le patient alcool-dépendant et leurs spécificités par rapport aux autres maladies neurologiques et psychiatriques. Dans cette optique, notre objectif principal sera l'étude des différentes caractéristiques olfactives suivantes : familiarité, valence hédonique, caractérisation émotionnelle (qualitative et quantitative) et caractérisation de l'intensité perçue. Nos résultats prendront évidemment en considération l'état médical et psychologique des patients testés.

I- ANATOMO-PHYSIOLOGIE DE L'OLFACTION

« Qui maîtrisait les odeurs, maîtrisait le coeur de l'humanité ».

P. Süskind. Le parfum (1986)

L'appareil olfactif n'est pas autant développé chez l'homme que chez certains animaux.

Sens le premier apparu dans la vie de relation, l'odorat s'est progressivement atrophié au décours de l'évolution phylogénique humaine. Ce système manifeste son archaïsme par sa structure originale: c'est le seul système sensoriel des mammifères qui conserve le dispositif primitif des cellules neuro-sensorielles (Bonfils et al. 2004).

Anatomiquement, le système olfactif de l'homme comprend:

- La muqueuse olfactive
- Le nerf olfactif
- Le bulbe olfactif
- Les centres d'association (cortex olfactif primaire et secondaire)

L'odorat est un sens chimique dont la physiologie peut se décomposer en quatre étapes: l'aéroportage, les événements péri-récepteurs, la transduction et l'intégration dans les centres olfactifs.

La perception olfactive peut être divisée en deux processus hiérarchisés et indépendants. Le premier, ou niveau périphérique, s'intéresse aux événements qui se produisent au niveau de l'épithélium nasal et des récepteurs olfactifs: un déficit de l'acuité olfactive (seuil de

détection des odeurs) témoigne d'une altération à ce niveau. Le deuxième, ou niveau central, s'intéresse à ce qui se produit au niveau des structures cérébrales supérieures, notamment au niveau cortical et limbique : des déficits dans l'appréciation de la familiarité, de l'identification, de l'intensité ou de la valence hédonique d'une odeur sont la conséquence d'un déficit à ce niveau (Potter et al. 1980 ; Jones-Gotman et al. 1988). Dans l'étude que nous présentons dans cette thèse, nous nous intéressons seulement au niveau central des perceptions olfactives.

A) Niveau périphérique

1) Anatomie

a) La muqueuse olfactive

Elle est constituée macroscopiquement par la tâche jaune. Elle tapisse le quart supérieur de la cloison nasale et la face septale du cornet supérieur ; sa surface est relativement réduite : 2,5 cm².

Sur le plan histologique, elle comprend un épithélium olfactif de surface doublé en profondeur d'un chorion (Bonfils et al., 2002 ; Lledo et al., 2002).

L'épithélium olfactif est recouvert en permanence d'un mucus abondant. Il comprend:

- ➔ Les cellules basales
- ➔ Les cellules olfactives ou cellules olfacto-sensorielles de Schutz.

Ces cellules sont très particulières car elles représentent à la fois l'organe sensoriel périphérique et la cellule nerveuse ganglionnaire en T transmettant l'influx nerveux jusqu'aux centres.

Cette disposition remarquablement simple est à rapprocher de l'ancienneté de la fonction.

Situées dans l'épaisseur de l'épithélium, les cellules olfactives bipolaires présentent donc deux prolongements :

- le prolongement périphérique, cellulipète, affleure à la surface entre les cellules de soutien et se termine par un renflement couvert de cils olfactifs rigides et courts
- Le prolongement central, plus frêle, représente le cylindraxe ; après avoir traversé le chorion, il va participer à la constitution du nerf olfactif (I)

→ Les cellules de soutien

Elles occupent toute la hauteur de l'épithélium. Elles servent de support aux cellules neurosensorielles qu'elles encadrent. (Lledo et al., 2002 ; Bonfils et al., 2002)

b) Le nerf olfactif

Il est formé par l'ensemble des prolongements cellulifuges des cellules neurosensorielles de Schutz qui se rassemblent pour donner les filets du nerf olfactif. Ils vont de la muqueuse jusqu'aux orifices de la lame criblée de l'ethmoïde (Lledo et al, 2002) (cf. figure 1).

2) Physiologie

a) L'aéroportage (étape aérodynamique)

Lors de l'inspiration ou de l'expiration, les molécules odorantes portées dans l'air vont atteindre la partie haute de la fente olfactive où se situe le neuroépithélium. Elles vont alors stimuler les neurones olfactifs primaires.

Deux facteurs importants vont être impliqués dans l'aéroportage des molécules odorantes à travers les fosses nasales: le débit aérien nasal et les propriétés physico-chimiques des molécules odorantes (Keynahi et al., 2002 ; Hahn et al., 1994).

L'aéroportage peut être altéré par la présence de lésions polypoïdes ou tumorales obstruant la fente olfactive. C'est l'exemple typique de la polypose naso-sinusienne (Landis et al., 2003).

b) Les événements péri-récepteurs

Comme nous l'avons vu, le neuroépithélium est recouvert d'une couche de mucus. Avant d'atteindre et stimuler les neurones olfactifs primaires, les molécules odorantes, qui sont presque toujours hydrophobes, doivent être dissoutes dans ce mucus.

Cette étape est rendue possible par des protéines spécialisées qui permettent de fixer les molécules odorantes et de les transporter jusqu'aux récepteurs des neurones olfactifs primaires. Ces protéines sont appelées les « odorant binding proteins (OBP) »

Chaque espèce possède ses propres OBP (Pelosi et al., 2001).

La principale pathologie des événements péri-récepteurs est la rhinite chronique (Feint et al. 1966).

c) La transduction

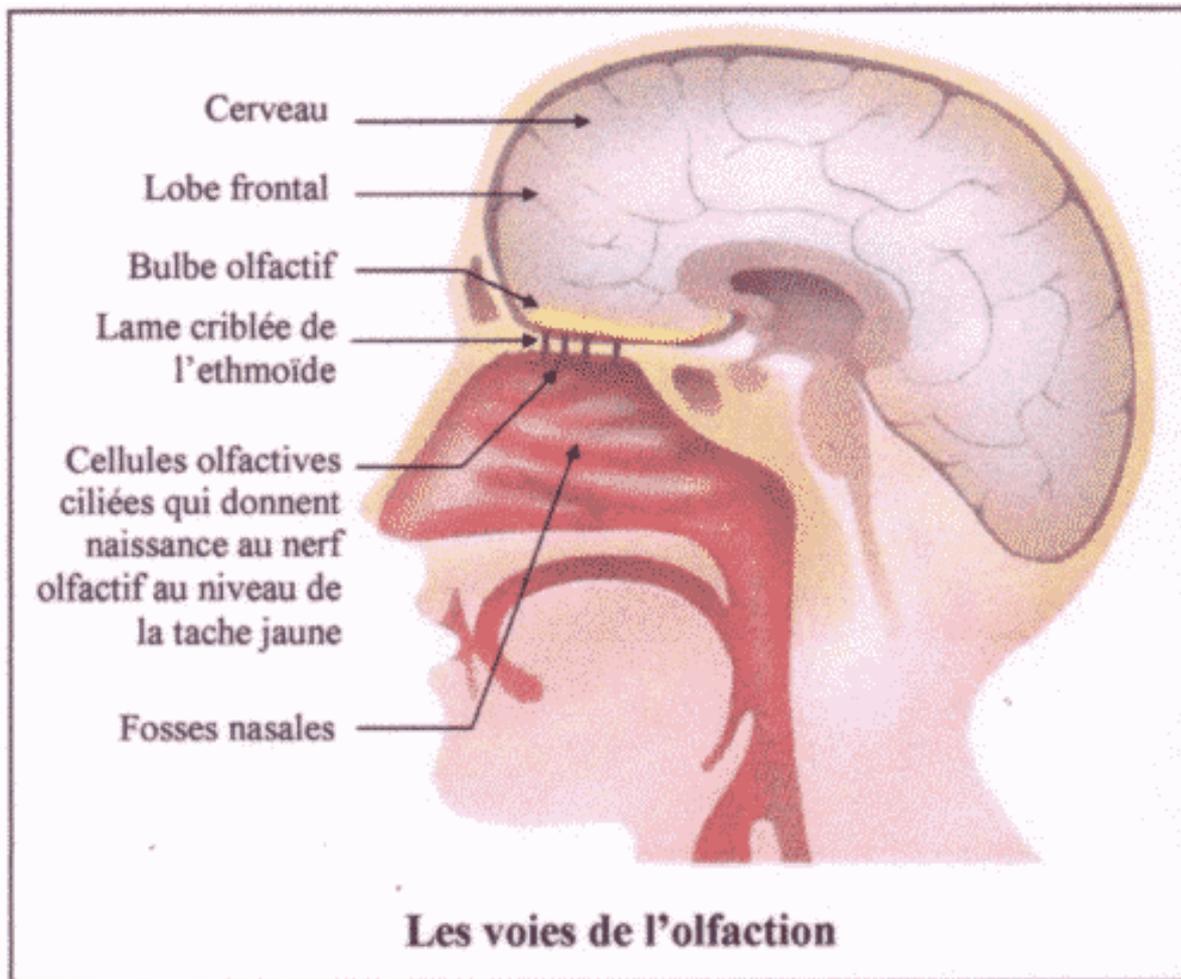
Les neurones olfactifs primaires vont être chargés de traduire le message chimique des molécules odorantes en message biologique interprétable par les structures supérieures: une variation de potentiel intracellulaire.

Les neurones olfactifs primaires ont une durée de vie courte (quelques mois); ils doivent donc être renouvelés en permanence. Ce sont les seuls neurones pouvant se renouveler dans le système nerveux des mammifères. Ce renouvellement est effectué à partir de cellules souches (Holley et al., 1998).

Il existe par ailleurs d'autres récepteurs olfactifs au niveau de la muqueuse nasale : les terminaisons des fibres du nerf trijumeau. Elles sont capables de détecter certains stimuli chimiques irritants et d'inhiber dans ce cas le système olfactif.

Les principales pathologies de cette étape sont les dysosmies post-rhinitiques (Bonfils et al., 1999).

Coupe N° 1 : les voies de l'olfaction (d'après Bonfils et al., 2002).



B) NIVEAU CENTRAL

1) Le bulbe olfactif

Au-dessus de la lame criblée de l'ethmoïde se trouve l'ensemble des éléments responsables du traitement de l'information olfactive : le rhinencéphale. Il inclut les formations paléocorticales dont le développement est uni au sens de l'odorat, et plus précisément au pouvoir de discrimination des odeurs et à la perception consciente de celles-ci.

Le rhinencéphale se décompose en un pédoncule olfactif, un cortex olfactif primaire et un cortex olfactif secondaire.

Le pédoncule olfactif est formé par le bulbe olfactif.

Celui-ci est posé sur la lame criblée de l'ethmoïde ; il est connecté en arrière au cortex olfactif primaire.

A la face inférieure du bulbe olfactif arrivent les terminaisons centrales des cellules neurosensorielles de Schutz.

Le bulbe olfactif est composé de deux types de cellules :

- Les cellules mitrales, les plus importantes et les plus nombreuses, à destinée homolatérale
- Les cellules à panache, à destinée hétérolatérale (Bonfils et al., 2002).

Les axones des cellules neurosensorielles de Schutz établissent des synapses avec les dendrites des cellules mitrales.

Le bulbe olfactif comprend six catégories de neurones organisés de telle façon que le signal primaire enregistré au niveau des cellules neurosensorielles de Schutz est amplifié, mais aussi stabilisé par des phénomènes d'inhibition latérale (Mozell et al., 1991).

L'activité des deutoneurones bulbaires est de plus sous la dépendance d'influences centrifuges qui s'exercent surtout par l'intermédiaire d'interneurones. Le bulbe olfactif reçoit ainsi des afférences de structures non olfactives, comme le locus coeruleus et les noyaux du raphé. La réactivité bulbaire aux stimuli odorants alimentaires et biologiques (odeurs de congénères, prédateurs) varie ainsi en fonction de l'état nutritionnel, de la signification gratifiante ou aversive des odeurs et des différents états de vigilance. Le bulbe olfactif est donc un système fortement intégré et souvent considéré comme un « microcortex » (Lledo et al. 2002).

L'information olfactive va passer du bulbe olfactif au cortex olfactif primaire via le tractus olfactif latéral.

2) L'intégration dans les centres olfactifs

Elle commence par le bulbe olfactif dont l'organisation fonctionnelle repose sur les glomérules. Chaque molécule odorante va activer des glomérules qui lui sont spécifiques, le tout va former une sorte de « carte glomérulaire »; plusieurs « cartes glomérulaires » peuvent se chevaucher lors de la perception d'une odeur complexe. Ainsi, il semble exister un codage spatial des odeurs dans le bulbe olfactif (Bonfils et al., 2002).

Puis les axones des cellules mitrales bulbaires vont se connecter aux différentes structures des cortex olfactifs primaire et secondaire via le tractus olfactif latéral comme nous l'avons décrit précédemment (Holey, 1998).

On retrouve un défaut ou une anomalie de cette étape dans les pathologies neuropsychiatriques avec troubles de l'olfaction : traumatismes crâniens, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, troubles schizophréniques, troubles addictifs et particulièrement l'alcoolisme (Demarquay et al., 2002).

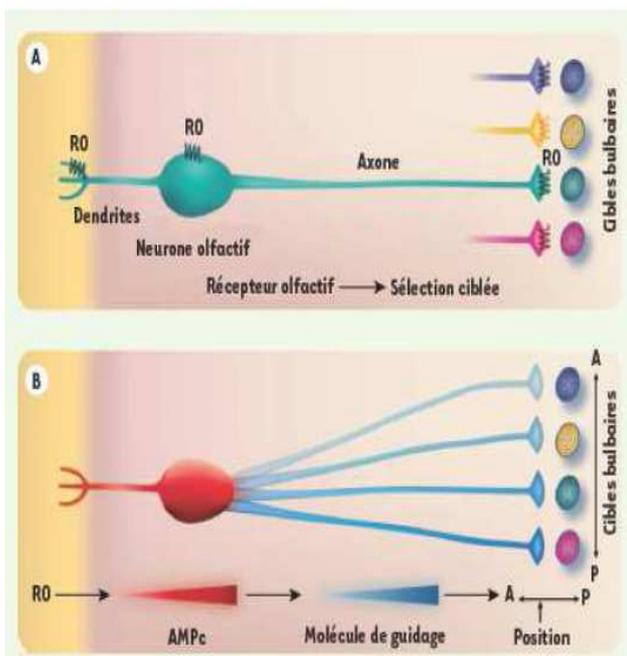


Figure 1. Formation de la carte olfactive (Mouret, 2007).

A. Les récepteurs olfactifs (RO) guident les axones des neurones olfactifs sensoriels vers leurs cibles glomérulaires appropriées au niveau du bulbe olfactif.

B. En fonction de l'identité du récepteur olfactif exprimé dans un neurone, une certaine quantité d'Adénosine Mono Phosphate cyclique (AMPC) est produite, qui induit l'expression de certaines molécules de guidage.

3) Les aires d'association

a) Le cortex olfactif primaire

Essentiellement situé dans le lobe temporal, il est constitué de plusieurs sous-structures (Demarquay et al., 2002 ; Bonfils et al., 2002) :

- Le cortex piriforme: c'est un paléocortex composé de deux parties ; une située au niveau de la surface orbitofrontale postérieure et une autre (reliée à la première) située dans le lobe temporal.
- Le tubercule olfactif: très peu développé chez l'homme, il est relié aux structures corticales du système limbique et au noyau médiodorsal du thalamus
- Le noyau olfactif antérieur: il semble tenir un rôle important dans la localisation spatiale des odeurs
- Le cortex entorhinal: il se situe au niveau de la partie ventromédiane du lobe temporal, c'est-à-dire dans la région parahippocampique. Il est fortement relié à l'hippocampe grâce aux cellules CA1. Le cortex entorhinal et l'hippocampe sont connus pour jouer un rôle majeur dans les processus mnésiques
- Le cortex périamygdalien et le noyau amygdalien cortical antérieur : ils permettent de relier l'amygdale au cortex olfactif primaire et seraient donc impliqués dans la dimension émotionnelle de l'olfaction.

b) Le cortex olfactif secondaire

Les aires de projections du cortex olfactif primaire forment le cortex olfactif secondaire. Celui-ci comprend deux structures néocorticales : le cortex orbitofrontal et le cortex insulaire. Elles reçoivent des connexions directes du cortex piriforme, mais également des connexions indirectes du cortex piriforme et du tubercule olfactif grâce au thalamus (cf. figure 2).

Ces deux structures sont chargées de recevoir et de traiter les différentes informations sensorielles (toucher, goût, vue, odorat, ouïe) afin d'assurer l'intégration multimodale de celles-ci dans les comportements motivationnels tels que la faim et la soif.

Figure 2: Les aires d'association (d'après Demarquay et al., 2007)

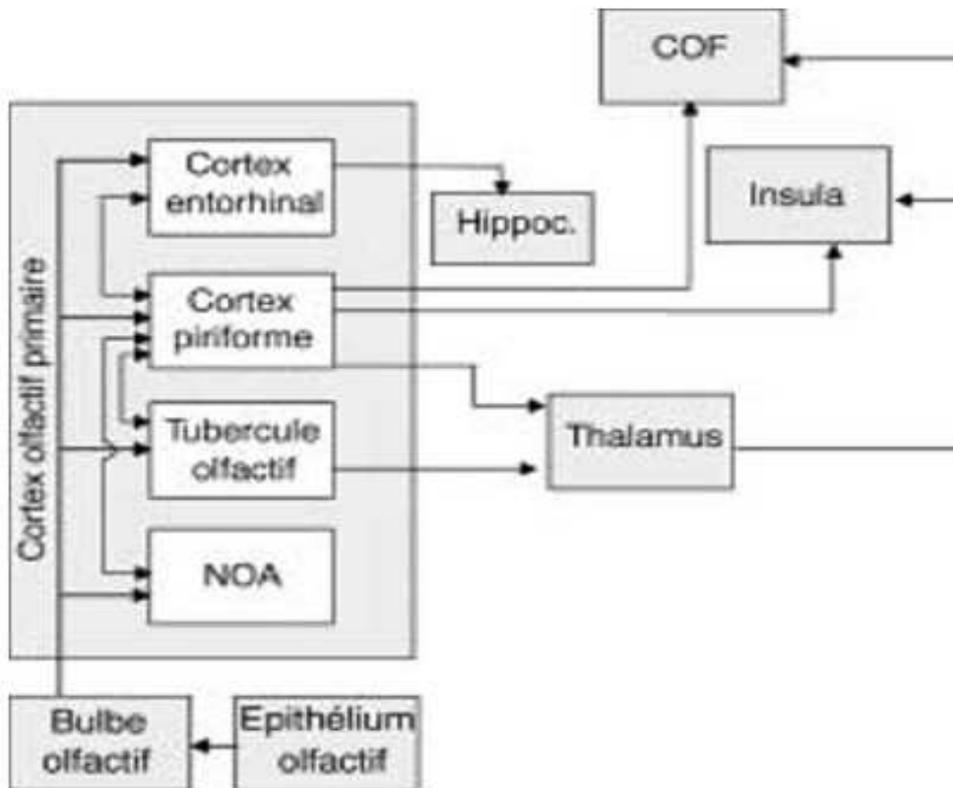


Fig. 1. – Connexions efférentes majeures du système olfactif. Abréviations : NOA, noyau olfactif antérieur ; COF, cortex orbitofrontal ; Noyau CAA (Adapté d'après Shipley et Reyes, 1991).

Major efferent connections of the olfactory system. NOA: anterior olfactory nucleus; COF: orbitofrontal cortex; (Adapted from Shipley and Reyes, 1991).

4) Caractéristiques de l'olfaction

a) Description

Pour évaluer les déficits olfactifs chez un patient anosmique ou hyposmique, il faut s'intéresser aux différentes caractéristiques de la perception olfactive potentiellement altérées (Atanasova et al., 2008). On peut ainsi évaluer :

- Le seuil de détection : il s'agit de la concentration minimum que doit avoir le stimulus olfactif pour déclencher une sensation, c'est-à-dire pour activer les récepteurs olfactifs. Ce seuil est habituellement testé par un test utilisant une solution de phényle éthanol (odeur de rose).
- L'identification de l'odeur : elle est habituellement évaluée par le test UPSIT : University of Pennsylvania Smell Identification Test. On peut utiliser le test ETOC : European Test of Olfactory Capabilities.
- La discrimination olfactive : pour la déterminer, on mesure la capacité à différencier une odeur quand elle est comparée à une autre, ou on demande au patient de retrouver, parmi différents stimuli qui ont la même odeur, le seul stimulus dont l'odeur diffère.
- La familiarité de l'odeur : il est essentiel de l'étudier car elle est liée à d'autres caractéristiques de la perception olfactive (par exemple la valence hédonique de l'odeur), et peut donc influencer les réponses des patients aux autres tests.
- L'intensité de l'odeur : elle peut également influencer la qualité de l'odeur et donc les autres caractéristiques de la perception olfactive. Pour étudier le jugement d'un patient sur une série de stimuli, il est donc nécessaire de les présenter avec une intensité équivalente.
- L'hédonie olfactive : le caractère plaisant /déplaisant d'une odeur est un argument non négligeable pour évaluer sa perception. Elle a d'ailleurs une importance particulière pour ce qui concerne l'impact des troubles olfactifs dans les maladies mentales, et l'alcoolisme notamment, en altérant les capacités de régulation des consommations.

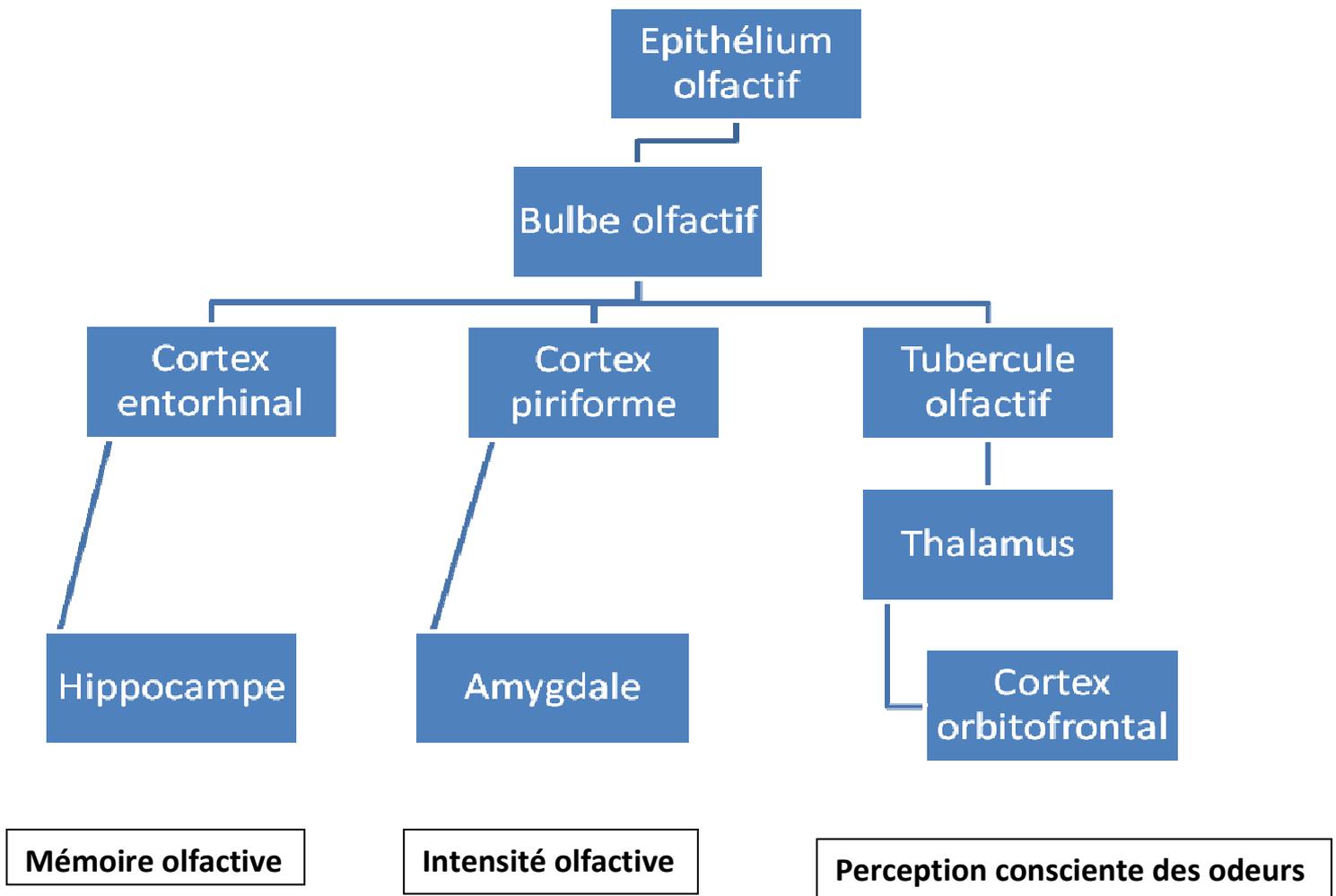
b) Relations anatomiques

Mis à part le seuil de détection, les différentes caractéristiques de la perception olfactive décrites précédemment sont la conséquence du traitement de l'information au niveau central.

Les différentes études basées sur les techniques modernes d'imagerie cérébrales (PET-scan, SPECT, IRM fonctionnelle...) ont permis de montrer que :

- L'intensité olfactive est associée à l'activité du cortex piriforme et de l'amygdale (Rolls et al. 2003 ; Anderson et al. 2003)
- L'identification, la discrimination, l'appréciation hédonique et la mémoire olfactive sont principalement les conséquences du traitement de l'information, via le thalamus, au niveau du cortex orbitofrontal (Zald et al. 1997 ; Zald et al. 2002)
- La mémoire des odeurs est aussi liée à l'activité de l'hippocampe (Zald et al., 2002)
- On a mis en évidence, par le PET-scan, quelques singularités pour ce qui concerne l'appréciation hédonique des odeurs : les stimuli olfactifs déplaisants sont associés à une augmentation de l'activité de l'amygdale et du cortex orbitofrontal gauche ; les stimuli olfactifs plaisants vont, quant à eux, stimuler préférentiellement le cortex piriforme et le cortex orbitofrontal droit (Zald and Pardo, 1997)
- Les émotions induites par les différents stimuli olfactifs vont être la conséquence d'un traitement : par l'amygdale et le cortex occipital pour les odeurs plaisantes, et par le gyrus temporal inférieur et le cortex occipital pour les odeurs déplaisantes (Vaidya et al., 2007).

Figure 3: Aires cérébrales impliquées dans la caractérisation des odeurs



II- L'ALCOOLO-DEPENDANCE

« Tout n'est pas cirrhose dans la vie, comme dit l'alcoolique ».

F. Dard. Les pensées de San Antonio (1999).

A) Définition et critères diagnostiques

Le terme d'alcoolo-dépendance est une notion récente et renvoie aux concepts plus anciens et flous « d'alcoolisme » ou « d'ivrognerie » qui restent malgré tout, pour le grand public, les synonymes péjoratifs de cette atteinte.

Les critériologies internationales les plus fréquemment utilisées (CIM-10 et DSM IV) distinguent deux catégories de symptômes permettant d'établir ce diagnostic :

- Une catégorie correspondant à la dépendance physique et pharmacologique au produit (critères 1 et 2 du DSM IV et c et d de la CIM-10). On y retrouve la notion de tolérance au produit : diminution des effets pour une consommation identique ou nécessité d'augmenter les consommations pour avoir des effets équivalents ; mais

aussi la présence d'un syndrome de sevrage en cas d'arrêt des consommations (cf. tableau 1).

- Une catégorie correspondant aux aspects psychologiques de la dépendance (critères 3, 4, 5, 6 et 7 du DSM-IV et b, d, e et f de la CIM-10). Elle met en exergue les conséquences néfastes de la consommation d'alcool (socles des notions d'abus ou d'usage nocif) et insiste surtout sur la notion de persévération de ce comportement inadapté malgré la connaissance de ses conséquences ou la mémoire des expériences négatives passées (cf. tableau 1).

Cet aspect de dépendance psychologique est primordial pour apprécier correctement la notion d'alcoolodépendance. En effet, comme le définissait jadis Fouquet, cette « perte de la liberté de s'abstenir de boire » est le symptôme clef de l'addiction à l'alcool dans la mesure où il rend compte de la perte de capacité, pour le sujet atteint, à planifier, moduler ou réduire sa consommation d'alcool bien qu'il reconnaisse que celle-ci est inadaptée. Ainsi, bien plus que de simples surconsommateurs d'alcool, les patients alcoolodépendants sont des patients qui ne sont plus en mesure de contrôler, même partiellement, leur consommation car une dépendance physique, psychologique et comportementale obstrue cet aspect de leur liberté.

Tableau 1 : Comparaison des critères de diagnostic d'alcool-dépendance dans le DSM IV (1996) et la CIM 10 (1993)

DSM-IV	CIM-10
<p>1. Tolérance, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :</p> <p>a. Besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré</p> <p>b. Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance.</p>	<p>d. Signes de tolérance comme, par exemple, augmentation nécessaire de la dose d'alcool pour obtenir les effets produits initialement par des doses plus faibles</p>
<p>2. Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :</p> <p>a. Syndrome de sevrage caractéristique de la substance ;</p> <p>b. La même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage.</p>	<p>c. Présence d'un état de sevrage physiologique en cas d'arrêt ou de diminution de la prise : existence d'un syndrome de sevrage caractéristique de l'alcool ou prise d'alcool pour soulager ou éviter le syndrome de sevrage</p>
<p>3. Substance souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que ce que la personne avait envisagé</p>	<p>b. Difficulté à contrôler le comportement de la prise de substance en termes de début, de fin, ou de quantité utilisée</p>

<p>4. Désir persistant ou efforts infructueux pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance</p>	<p>b. Difficulté à contrôler le comportement de la prise de substance en termes de début, de fin, ou de quantité utilisée</p>
<p>5. Temps considérable passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets</p>	<p>Pas de catégorie CIM-10 correspondante</p>
<p>6. D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance</p>	<p>e. Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de l'alcool, et augmentation du temps passé à se le procurer, le consommer ou récupérer de ses effets</p>
<p>7. Poursuite de l'utilisation de la substance malgré la connaissance de l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance</p>	<p>f. Poursuite de la consommation d'alcool malgré ses conséquences manifestement nocives. On essaiera de déterminer si l'utilisateur était réellement ou pourrait être conscient de la nature et de l'étendue des dommages</p>
<p>Pas de catégorie DSM correspondante</p>	<p>a. Désir impératif ou sensation de compulsion pour la prise de substance</p>

B) Épidémiologie

Les différentes études consultées donnent des résultats différents. Il a été mis en évidence des corrélations entre la prévalence de ce trouble et des facteurs culturels et sociaux comme : le mode d'alcoolisation prédominant du pays (exemple topique de « l'alcoolisme anglo-saxon »), ses conditions socio-économiques, sa politique publique en matière de prévention et de soins, son dispositif législatif et le niveau général de sa santé.

On sait également que l'on aura des résultats assez différents selon que l'on considère un échantillon représentatif de la population générale (relativement faible), ou bien des patients consommateurs de soins primaires (un peu plus élevés), ou bien encore des patients hospitalisés ou pris en charge aux urgences (bien plus élevés). Ainsi, on estime que la prévalence combinée et vie entière pour les diagnostics d'usage nocif et de dépendance à l'alcool serait aux alentours de 7% des personnes âgées de plus de 18 ans ; dont plus de la moitié d'entre elles (4% de prévalence vie entière) pour le diagnostic d'alcoolodépendance (Grant. 1996). Chez des patients consultant un médecin généraliste, la prévalence de l'alcoolodépendance varie de 5,2 à 7,9% selon les études (Fleming et al. 1998 ; Huas et al. 1990). Pour des patients hospitalisés, et ce quelle que soit la cause de l'hospitalisation, on retrouve une prévalence d'environ 20%, dont la moitié de patients avec un diagnostic d'alcoolodépendance (Acquaviva et al. 2003 ; Reynaud et al. 2000). Cette prévalence augmente avec l'âge.

Le sex-ratio de la dépendance à l'alcool se situe aux alentours de quatre hommes pour une femme (Jackson et al. 2003). En revanche les femmes, proportionnellement, vont plus facilement demander des soins pour les aider à faire face à leurs difficultés : elles représentent en effet 40% des consultations dans les centres de soins spécialisés (Facy et al. 2000).

Une des difficultés majeure de la prise en charge des patients alcoolodépendants est le caractère tardif du diagnostic. En moyenne, il est estimé qu'une période d'une quinzaine d'années en moyenne s'écoule entre l'apparition des premiers signes d'alcoolodépendance

et le début de la prise en charge. Cette notion permettrait en partie d'expliquer l'importance des conséquences somatiques (notamment la dégradation des capacités olfactives) et psychiatriques chez les patients reçus en consultation spécialisée.

C) Conséquences de l'alcoolodépendance

Elles sont nombreuses, souvent graves et touchent de nombreux organes. Rappelons ici les plus fréquentes (Expertise collective INSERM, 2001) :

Signes de consommation excessive

- Troubles du comportement et du fonctionnement : troubles relationnels, céphalées, troubles du sommeil, troubles des fonctions supérieures (défaut de concentration, attention labile), troubles digestifs variés et non spécifiques (anorexie, soif au réveil...)
- Atteintes cutanées et aponévrotiques : télangiectasies au niveau des ailes du nez, des pommettes et des téguments des oreilles ; acné rosacée de la face qui peut se compliquer d'un rhinophyma (inflammation profonde chronique des tissus conjonctifs du nez avec hyperplasie des glandes sébacées)...
- Signes nerveux : tremblements fins des extrémités, syndrome cérébelleux
- Signes endocriniens : gynécomastie, hypertrophie parotidienne bilatérale

Maladies somatiques possiblement consécutives :

- Au niveau du système digestif : maladies alcooliques du foie (stéatose, hépatite alcoolique aiguë, fibrose et cirrhose), pancréatites aiguë et chronique

- Au niveau du système nerveux (outre les atteintes cérébrales spécifiques que nous détaillerons après) : Encéphalopathie de Gayet-Wernicke pouvant se compliquer d'un syndrome de Korsakoff, polynévrite des membres inférieurs, névrite optique rétrobulbaire, crises convulsives généralisées, maladie de Marchiafava-Bignami...
- Pathologies cancéreuses : au niveau des voies aérodigestives supérieures (bouche, pharynx, œsophage), du foie, du sein, du colon et du rectum...
- Pathologies cardiaques : hypertension artérielle, fibrillation auriculaire, fibrillation ventriculaire, cardiopathie ischémique...

Maladies psychiatriques en lien :

- Apparition d'anxiété, d'irritabilité, de variations de l'humeur
- L'alcool-dépendance est également souvent associée à la dépression, à la schizophrénie, aux troubles anxieux... et va compliquer leur diagnostic, leur prise en charge et leur évolution.

D) Evolution de l'alcool-dépendance

Quand elle n'est pas prise en charge, l'alcool-dépendance évolue le plus souvent vers une aggravation des troubles et l'apparition des complications évoquées précédemment. On considère que la mortalité de ces patients est trois à cinq fois supérieure à celle de la population non atteinte : de l'ordre de 2 à 10% par an selon les études (Humphreys et al. 1997).

On peut observer dans certains cas des rémissions spontanées, souvent provoquées par des « déclics » dans la vie des patients atteints : divorce, licenciement, condamnation... Ce mode

de guérison est cependant relativement rare : environ 4% des patients (Expertise collective INSERM, 2002)

Environ 20% des patients, bien que tardivement, acceptent des soins spécifiques à leur alcoolo-dépendance. Il existe différentes formes de prise en charge.

Ainsi, selon l'importance des troubles, l'ancienneté de la maladie, les conséquences somatiques, psychiques et sociales, les attentes du patient... il pourra être proposé au patient l'une ou l'association de plusieurs des modalités suivantes : un sevrage en ambulatoire ou en milieu hospitalier éventuellement suivi d'une période de cure, des consultations dans des centres spécialisés type CSAPA (Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Alcoologie), une psychothérapie, un traitement médicamenteux d'aide au maintien de l'abstinence...

Les résultats de ces différentes prises en charge aboutissent aux résultats suivants (Expertise collective INSERM, 2002) :

- 1/3 de patients en rémission totale et stable (abstinence complète)
- 1/3 de patients en rémission instable (abstinence incomplète ou intermittente)
- 1/3 de sujets rechutent

E) Atteintes cérébrales dans l'alcoolo-dépendance

1) Sur le plan morphologique

On connaît depuis longtemps, grâce aux études réalisées post-mortem puis avec le scanner cérébral, les principales conséquences d'une surconsommation chronique d'alcool : atrophie globale du cortex, dilatation des espaces ventriculaires et élargissement des sillons corticaux et / ou des scissures (de Sylvius et interhémisphériques). Ces atteintes ont pour

conséquence un retentissement déficitaire sur le niveau intellectuel et sont généralement proportionnelles à l'ancienneté des consommations (Moselhy et al. 2001 ; Samson, 1989).

Les études plus récentes, permises par l'utilisation de l'IRM, ont spécifié les localisations de l'atrophie corticale. Elles surgissent préférentiellement au niveau du cortex frontal et du cortex temporal, de l'hippocampe, des corps mamillaires et du cervelet. On observe une importante perte de matière blanche principalement sur les gros faisceaux, au niveau des corps calleux et des pédoncules cérébelleux. L'étiologie de cette perte est encore mal connue mais plusieurs hypothèses sont évoquées : toxicité directe de l'alcool sur les neurones ?, ou sur les cellules gliales ?, ou sur les lipides qui soutiennent l'architecture neuronale ? trouble de l'hydratation ? (Chanraud et al. 2005 ; Pfefferbaum et al. 2000, Sullivan et al., 2000).

On ne sait pas encore si ces atteintes sont complètement réversibles lors de l'arrêt de toute consommation. Les études à ce sujet suggèrent une récupération partielle qui serait rendue possible par une synthèse protéique avec repousse des axones et des dendrites (Schroth et al. 1988 ; Harper et al. 1990).

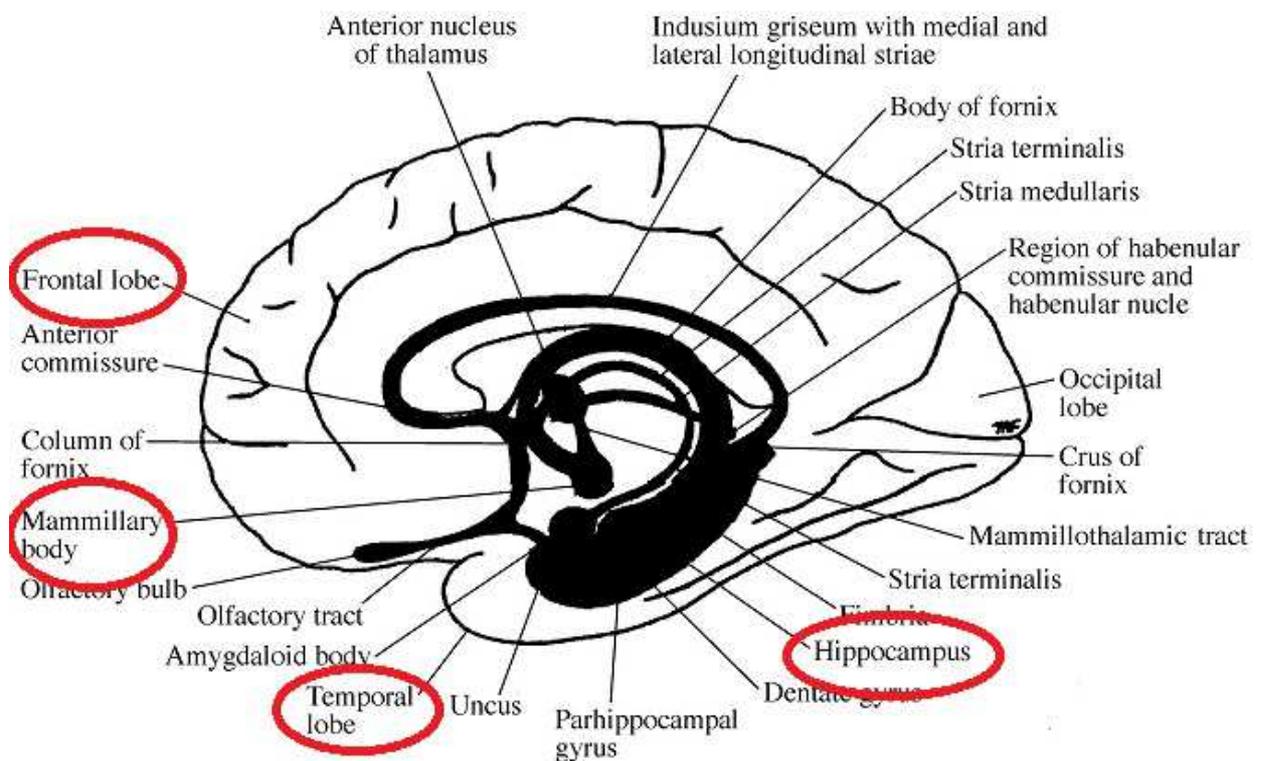
2) Sur le plan fonctionnel

L'étude, par le PET-scan (tomographie par émission de positons) ou le SPECT (tomoscintigraphie), du métabolisme cérébral régional du glucose chez les patients alcoolo-dépendants a montré qu'il existait un hypométabolisme au niveau du cortex médiofrontal et du cortex préfrontal dorsolatéral gauche (cf. figure 4). Ces déficiences sont corrélées avec des résultats inférieurs à la moyenne pour certains tests neuropsychologiques recherchant spécifiquement des atteintes du cortex frontal (comme le test de Stroop évaluant les dégradations des capacités d'attention sélective), alors même que le QI global des patients est préservé et qu'ils ne présentent pas de maladie neurologique ou psychiatrique associée (Dao-Castellana et al., 1998).

Les localisations de l'hypométabolisme cérébral chez le patient alcoolique correspondent aux régions où les récepteurs aux benzodiazépines sont les plus nombreux. Cette correspondance pourrait en partie expliquer l'action anxiolytique de l'alcool (Guardia et al. 2000).

Des études récentes ont mis en évidence une réversibilité, au moins partielle, des atteintes cérébrales fonctionnelles décrites précédemment dans les années qui suivent l'arrêt de l'alcool (Volkow et al. 2003 ; George et al. 1999).

Figure 4: Aires cérébrales altérées dans l'alcoolodépendance (d'après Moselhy et al., 2004)



3) La question du craving

Le craving (de l'anglais « to crave » : désirer ardemment) est un terme utilisé en addictologie pour désigner le désir compulsif de réitérer le comportement addictif après une période d'abstinence (Raynaud M., 2006).

Les circuits cérébraux et les localisations cérébrales impliquées dans l'envie irrésistible de consommer de l'alcool sont mal connus et les différentes études à ce sujet proposent des résultats contradictoires. Pour certains auteurs, le noyau caudé droit serait le substrat anatomique du craving; pour d'autres, le cortex préfrontal gauche et le thalamus antérieur en seraient à l'origine ; et pour d'autres encore, il faudrait en chercher la cause au niveau du système limbique : amygdale droite, hippocampe et cervelet (Modell et al. 1995).

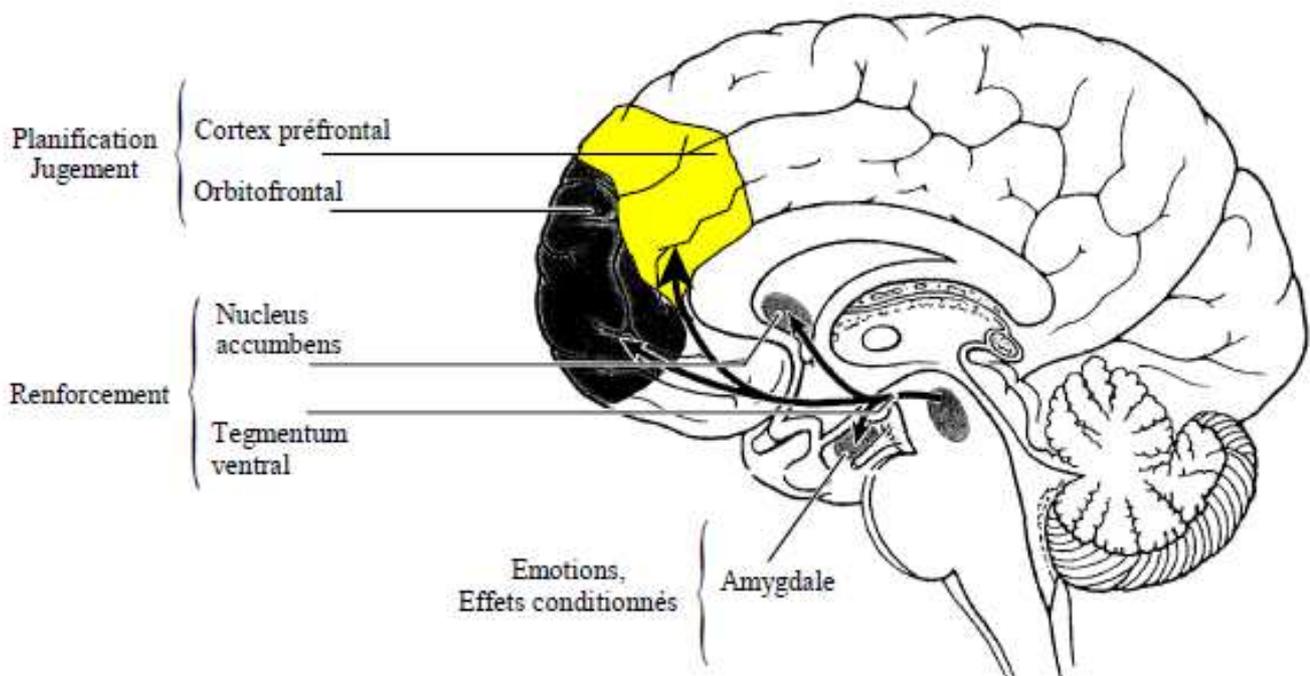
4) La question de la dépendance

Le système de récompense, qui s'organise par l'intermédiaire des neurones dopaminergiques, semble être un des mécanismes physiopathologiques déterminants dans la question des dépendances, notamment celle à l'alcool (cf. figure 5).

Ce système, qui va renforcer les effets de la drogue et établir la dépendance, trouve son origine au niveau des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et de leurs projections sur le système limbique, principalement sur le noyau accumbens. L'existence d'un stimulus inconditionnel (verre d'alcool pour un alcoolique par exemple) va provoquer une libération de dopamine dans le noyau accumbens via la voie dopaminergique mésolimbique (tegmentum ventral).

Le tegmentum ventral s'articule, comme nous l'avons vu, avec le noyau accumbens, mais aussi avec une autre structure du système limbique : l'amygdale (qui va jouer un rôle essentiel dans la modulation émotionnelle) et avec les cortex orbitofrontal et préfrontal dorsolatéral (qui vont avoir un rôle dans la planification et le jugement des comportements addictifs).

Figure 5: Schéma des principales structures cérébrales et des systèmes de neurotransmission impliquées dans les effets renforçateurs de la drogue et de l'établissement dans la dépendance. (d'après Roques B.P, 2000)



Le sevrage et le manque entraînent une dysphorie et une anhédonie directement liée au déficit de libération dopaminergique au niveau de ce système. Cette souffrance augmente le besoin de recherche du produit, et donc le risque de rechute (Goldstein et al. 2001 ; Goldstein et al. 2002).

5) Synthèse

Nous avons vu que de nombreuses structures cérébrales étaient impliquées et / ou altérées dans les conditions de dépendance à l'alcool. Les parties frontales et préfrontales du cortex sont fortement associées à la fois aux conséquences de la surconsommation chronique d'alcool et aux mécanismes spécifiques de la dépendance. Nous verrons plus tard que ces structures sont également impliquées dans la physiologie de l'olfaction et dans la physiopathologie des troubles de l'olfaction observés chez le patient alcoolo-dépendant. L'amygdale, quant à elle, ne semble pas directement endommagée par l'alcool mais

intervient communément dans les processus de dépendance et de traitement de l'information olfactive ; ce point sera également détaillé dans les chapitres suivants.

III- TROUBLES DE L'OLFACTION DANS LES MALADIES NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES

« Le parfum et la variété des odeurs sont la joie du cœur »

La Bible, Livre des Proverbes.

On retrouve des altérations de l'olfaction dans des pathologies très diverses: affections hépatiques aiguës et chroniques, SIDA, insuffisance rénale, hypothyroïdie, diabète... ces altérations sont parfois aussi d'origine iatrogène (Norès, 2000).

Les troubles de l'odorat existent également et sont décrits dans de nombreuses pathologies neurologiques. Différentes caractéristiques du message olfactif vont être altérées, ceci témoignant de l'atteinte ou de la préservation des circuits neuronaux impliqués dans l'olfaction en fonction de la pathologie concernée (Demarquay et al, 2007). Bien que moins étudiés et probablement plus difficiles à établir, on les rencontre également fréquemment dans le cadre de la pathologie psychiatrique. Nous allons essayer d'établir une liste non exhaustive de ces pathologies:

A) Le vieillissement

Indépendamment des maladies précédemment citées, le vieillissement est responsable d'une dégradation des capacités olfactives. Cette diminution est à mettre en lien avec la dégénérescence « naturelle » de l'épithélium olfactif, des cellules neuro-sensorielles de Schutz, et des structures olfactives centrales. Les performances d'identification sont maximales vers 30-40 ans, se maintiennent jusqu'à 50 ans environ puis diminuent régulièrement après l'âge de 60 ans (Doty *et al.*, 1991a ; Eskenazi *et al.* , 1986).

Le déficit sous-entend également une perception olfactive moindre en termes de discrimination, mémoire de reconnaissance et identification (Serby *et al.*, 1992 ; Lehrner *et al.*, 1999).

Ces altérations vont potentiellement avoir des conséquences sur la sécurité et sur l'alimentation des personnes âgées (Schiffman et Warwick, 1993); nous en reparlerons dans la suite de notre travail.

B) Sur le plan des maladies neurologiques

1) La maladie de Parkinson

Les troubles de l'olfaction chez le patient atteint de cette maladie ont été décrits pour la première fois en 1975 par Ansari et Johnson. Plus de 80% des patients présenteraient ce symptôme (plus fréquent que le tremblement de repos).

L'atteinte olfactive est diffuse, périphérique et centrale, probablement aggravée par le déficit de la capacité à flairer. Elle existe dès le début de la maladie.

Les mécanismes physiopathologiques sont mal connus et plusieurs hypothèses coexistent. Les hypothèses les plus récentes mettent en lien le déficit de l'odorat avec la dégénérescence de la voie dopaminergique nigrostriée (Berendse et al. 2001)

Les patients atteints d'une maladie de Parkinson présentent, à des niveaux importants, des déficits pour toutes les caractéristiques de la perception olfactive: détection, discrimination, mémoire de reconnaissance, identification, discrimination d'intensité, appréciation hédonique, appréciation de la familiarité et de la comestibilité (Doty et al., 1992 ; Hawkes et al., 1997a ; Tissingh et al., 2001 ; Zucco et al., 1991 ; Hawkes, 2003).

2) La maladie d'Alzheimer

Les troubles de l'olfaction sont là encore très présents puisqu'ils touchent 80 à 90% des patients. Ils surviennent dès le début de la maladie et s'aggravent progressivement (Doty, 2003; Devanand et al, 2000).

On retrouve, sur le plan histologique, des plaques séniles et des lésions de dégénérescence neurofibrillaires sur l'ensemble des structures olfactives (centrales et périphériques). La présence de ces lésions de dégénérescence neurofibrillaire est observée initialement au niveau du cortex sous-hippocampique et du cortex entorhinal (aire 35 de Brodmann), puis au niveau des cortex entorhinal et hippocampiques, dans l'amygdale et certaines structures sous-corticales, et finalement au niveau des structures corticales (Braak et Braak, 1990 ; Arnold et al., 1994).

Pour ce qui concerne les perceptions olfactives, les caractéristiques qui vont être altérées dans la maladie d'Alzheimer sont la détection, la discrimination, la mémoire olfactive, l'identification, la discrimination d'intensité et l'appréciation de la familiarité (Serby et al., 1991 ; Morgan et al., 1995 ; Kareken et al., 2001 ; Royet et al., 2001a ; Suzuki et al., 2004). En revanche, l'appréciation hédonique et de la familiarité ne sont pas atteintes (Royet et al., 2001a).

3) L'épilepsie

Les hallucinations ou auras olfactives sont des phénomènes rares mais connus depuis de nombreuses années. Ils se caractérisent par une sensation olfactive atypique au début de la crise. Le foyer épileptogène concerne alors souvent l'amygdale, mais d'autres structures peuvent être aussi impliquées, comme le cortex orbitofrontal (Acharya *et al.*, 1998.; Thomas et Arzimanoglou, 1999).

Il existe, outre les phénomènes hallucinatoires, des altérations du système olfactif chez les patients souffrant d'épilepsie temporale interne. Les décharges épileptiques prennent le plus souvent leur origine dans les structures limbiques telles que l'amygdale et l'hippocampe (Demarquay *et al.*, 2007).

On retrouve principalement chez les patients épileptiques des déficits dans l'identification, la discrimination et la mémoire de reconnaissance (Jones-Gotman *et al.*, 1997 ; Savic *et al.*, 1997 ; Kohler *et al.*, 2001 ; Hudry *et al.*, 2003a). Nous n'avons pas retrouvé d'études étudiant les autres aspects de la perception olfactive; on peut cependant imaginer que les atteintes seront liées à la localisation du ou des foyers épileptogènes.

4) La sclérose en plaques

Moins fréquemment rapportés que pour la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson, les troubles de l'olfaction concerneraient 15 à 38% des patients atteints de cette pathologie. Les capacités olfactives sont alors inversement proportionnelles au nombre de plaques retrouvées dans les régions temporales et frontales (Doty *et al.*, 1984 ; Doty *et al.*, 1997 ; Hawkes *et al.*, 1997b ; Doty *et al.*, 1999).

Les rares études étudiant les capacités olfactives chez ces patients retrouvent un déficit de l'identification mais pas de la détection des odeurs (atteinte centrale)

5) Autres maladies et tableau récapitulatif

D'autres maladies neurologiques vont entraîner des déficits de perception olfactive: migraine, démence à corps de Lewy, dégénérescence cortico-basale... Des précisions sur les altérations rencontrées sont résumées dans le tableau n°2.

Tableau 2: Présence et sévérité des troubles de l'olfaction dans les maladies neurodégénératives (d'après Demarquay et al., 2002)

Pathologie	Détec.	Discri.	M. Rec.	Ident.	Inten.	Hédon.	Fami.	Comes.
Traumatisme crânien	+++							
Parkinson	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Démence à corps de Lewy	+++	+++		+++				
Atrophie multi-systématisée	+++	+++		+++				
Paralysie supra-nucléaire	+	+		+				
Dégénérescence cortico-basale	+	+		+				
Maladie d'Alzheimer	++	++	+++	+++	+	0	++	0
Maladie du motoneurone				++				
Épilepsie	0	++	++	++				
Sclérose en plaques	0			++				
Migraine	+				0	+		

Détec., détection ; Discri., discrimination ; M. Rec., mémoire de reconnaissance ; Ident., identification ; Inten., intensité ; Hédon., hédonicité ; Fami., familiarité ; Comes., comestibilité.

C) Sur le plan des maladies psychiatriques

1) La dépression

Plusieurs études ont montré que les patients souffrant d'un trouble du registre dépressif (dépression majeure, dépression saisonnière, syndromes dépressifs sub-syndromique) présentent une diminution de leur performance aux tests olfactifs, diminution proportionnelle à l'intensité des symptômes présentés.

Il convient de préciser ces observations.

a) Certaines études ont d'abord permis d'élaborer l'hypothèse d'une altération de l'olfaction dans la dépression:

- Le traitement de l'information olfactive fait intervenir des aires cérébrales également impliquées dans le trouble dépressif : le cortex orbitofrontal (Drevets, 2007), l'amygdale, le cortex cingulaire antérieur et l'insula (Atanasova et al., 2008).
- De plus, une étude a également montré qu'une altération bilatérale du bulbe olfactif bilatéral produit chez les souris testées des modifications comportementales, mais aussi des particularités au niveau des systèmes endocriniens, immunitaires et des neurotransmetteurs, comparables à celles que l'on retrouve dans la dépression (Song et Leonard, 2005).
- On sait également que le stress (un des facteurs de risque d'apparition d'un syndrome dépressif caractérisé chez les sujets vulnérables) peut produire des comportements comparables à certains symptômes dépressifs comme une diminution de la prolifération des cellules ou de la neurogénèse au niveau de l'hippocampe et surtout du bulbe olfactif (Mineur et coll., 2007).

b) Pour ce qui concerne les différentes caractéristiques de la perception olfactive, une étude de la littérature (cf. tableau 3) montre des résultats contradictoires:

- La sensibilité olfactive, mesurée par le seuil de détection (niveau périphérique), semble être altérée dans la dépression (Serby et al. 1990; Pause et al. 2001; Lombion-Pouthier et al. 2006). Une seule étude ne met pas en évidence ce déficit (Postolache et al. 1999)
- Les capacités d'identification olfactive ne semblent pas être atteintes (Amsterdam et al. 1987; Postolache et al. 1999; Lombion-Pouthier et al. 2006); sauf pour une étude (Serby et al. 1990)
- Nous n'avons pas retrouvé de données pour la capacité de discrimination et l'appréciation de la familiarité des odeurs
- Il n'y aurait pas de différence significative entre les sujets dépressifs et les sujets sains pour l'intensité olfactive (Pause et al. 2001; Lombion-Pouthier et al. 2006)
- Pour l'appréciation hédonique, les résultats diffèrent. Une première étude met en évidence une surappréciation des odeurs plaisantes chez les patients dépressifs (Lombion-Pouthier et al. 2006). Une autre retrouve cette surappréciation juste pour une seule des odeurs testées (Pause et al. 2001). Enfin, une dernière étude met au contraire en évidence un déficit d'appréciation des odeurs plaisantes et un dégoût plus important des odeurs déplaisantes chez les sujets dépressifs (Atanasova et al. 2010).

Il semble légitime d'avancer l'hypothèse que cette dégradation trouve son origine au niveau des cortex olfactifs primaire et secondaire, et ce dans la mesure où il existe des aires cérébrales communément altérées (sur le plan métabolique) dans l'hyposmie et dans la dépression. Certains auteurs ont émis l'idée que ce n'est pas l'intensité de la perception olfactive qui serait altérée dans ce cas, mais plutôt la charge affective liée à l'olfaction (notion « d'anhédonie olfactive »).

2) La schizophrénie

Plusieurs études ont mis en évidence les importants troubles de l'olfaction chez les patients schizophrènes. Ce déficit, présent dès le début de la maladie, pourrait avoir une composante génétique et être un facteur prédictif d'apparition d'un trouble du registre psychotique, et ce indépendamment des éventuelles autres sources de perturbations olfactives chez le patient schizophrène (comme le tabac, les traitements psychotropes ou les hallucinations olfactives) (Moberg et al. 1999; Coleman et al. 2002)

Les différentes études (cf. tableau 3) s'intéressant aux caractéristiques du traitement de l'information olfactive montrent que, chez les patients schizophrènes :

- La sensibilité olfactive, ou seuil de détection (niveau périphérique), est altérée pour certains auteurs (Sirota et al. 1999); mais identique pour d'autres (Plailly et al. 2006; Moberg et al 2006)
- L'identification olfactive serait altérée pour la majeure partie des études (Rupp et al. 2005; Roalf et al. 2006)
- La capacité de discrimination et l'appréciation de la familiarité seraient également déficitaires pour la plupart des études (Rupp et al. 2005; Plailly et al. 2006)
- L'intensité olfactive ne serait pas altérée chez les patients schizophrènes (Hudry et al. 2002; Plailly et al. 2006)
- Pour l'appréciation hédonique des odeurs, les résultats diffèrent selon les auteurs: identique (Rupp et al. 2005), altérée (Crespo-Facorro et al., 2001 ; Moberg et al. 2003) ou même améliorée (Becker et al. 1993, Rupp et al. 2005b)

D'un point de vue physiopathologique, les anomalies structurales (forme et volume) du complexe hippocampo-amygdalien et du cortex orbito-frontal sont mis en cause pour expliquer ce déficit (Rupp et al, 2005 ; Roalf et al, 2006), mais les auteurs s'accordent pour dire que des études complémentaires, notamment avec l'IRM fonctionnelle, seraient nécessaires pour expliquer plus avant ce phénomène.

Tableau 3 : Caractéristiques de l’olfaction altérées dans la dépression, la schizophrénie et la démence (d’après Atanasova et al., 2008).

Process	Depression	Schizophrenia	Alzheimer/dementia	Reference
Peripheral				
Odour sensitivity	– + ^a =	– +	–	Serby et al. (1990), Pause et al. (2001), and Lombion-Pouthier et al. (2006) Gross-Isseroff et al. (1994) and Postolache et al. (2002) Postolache et al. (1999) Isseroff et al. (1987), Serby et al. (1990), Sirota et al. (1999), and Rupp et al. (2005a,b) Bradley (1984) and Sirota et al. (1999) Kopala et al. (1989, 1993), Geddes et al. (1991), Good et al. (1998), Kohler et al. (2001), Moberg et al. (2006) and Plailly et al. (2006) Mesholam et al. (1998)
Central				
Odour identification	– =	–	–	Serby et al. (1990) Amsterdam et al. (1987), Solomon et al. (1998), Postolache et al. (1999) and Lombion-Pouthier et al. (2006) Hurwitz et al. (1988), Kopala et al. (1989, 1993, 1994, 1995a,b,c, 1998, 2001), Serby et al. (1990), Seidman et al. (1991), Wu et al. (1993), Houlihan et al. (1994), Malaspina et al. (1994), Brewer et al. (1996), Moberg et al. (1997a,b), Seidman et al. (1997), Good et al. (1998), Stedman and Clair (1998), Saoud et al. (1998), Brewer et al. (2001), Kohler et al. (2001), Hudry et al. (2002), Coleman et al. (2002), Goudsmit et al. (2003), Malaspina and Coleman (2003), Szeszko et al. (2004), Corcoran et al. (2005), Rupp et al. (2005a,b), Moberg et al. (2006) and Roalf et al. (2006) Warner et al. (1990) Mesholam et al. (1998)
Odour discrimination	?	– =	?	Rupp et al. (2005a,b) Dunn and Weller (1989)
Familiarity/recognition	?	– =	–	Hudry et al. (2002), Moberg et al. (2003), Rupp et al. (2005b) and Plailly et al. (2006) Rupp et al. (2005a) Mesholam et al. (1998)
Intensity	–	–	?	Pause et al. (2001) and Lombion-Pouthier et al. (2006) Hudry et al. (2002), Moberg et al. (2003), Rupp et al. (2005a,b) and Plailly et al. (2006)
Pleasantness	– +	– =	?	Pause et al. (2001) Pause et al. (2001) and Lombion-Pouthier et al. (2006) Crespo-Facorro et al. (2001), Hudry et al. (2002), Moberg et al. (2003) and Plailly et al. (2006) Rupp et al. (2005a) Becker et al. (1993) and Rupp et al. (2005b)

+ indicates an improvement of this process in the pathological condition, – indicates a deficit, = indicates that this process is not altered in the corresponding disease and ? indicates that no available data exist.

^a Results obtained after pharmacological treatment.

3) Les troubles addictifs

a) Les troubles du comportement alimentaire

Le système olfactif, associé au sens du goût, joue un rôle essentiel dans le développement des préférences alimentaires et dans le contrôle de la quantité de nourriture ingérée. Les troubles de l'olfaction ont malheureusement été peu étudiés chez les patients présentant des troubles du comportement alimentaire.

Pour ce qui concerne les patients souffrant d'anorexie mentale, les différents auteurs n'aboutissent pas aux mêmes conclusions.

Nous allons présenter les trois articles qui nous ont semblé les plus pertinents à ce sujet.

→ En 1994, Ingrid C. Federoff et al. publient un article intitulé : « Olfactory Dysfunction in Anorexia and Bulimia Nervosa ».

Ils rapportent les résultats d'une étude visant à rechercher les éventuels troubles de l'olfaction chez les patients souffrant d'un trouble du comportement alimentaire (TCA). Pour ce faire, ils recrutent un échantillon de 55 patientes présentant un TCA : 15 souffrant de boulimie, 14 souffrant d'anorexie mentale restrictive pure (dont le poids est compris entre 70 et 85% du poids corporel idéal : « ideal body weight » ou IBW : IMC tenant compte de l'âge du patient), 11 souffrant d'anorexie mentale restrictive pure (dont le poids est inférieur à 70% de l'IBW), et 15 d'anorexie mentale type anorexie-boulimie. Cet échantillon est comparé à un échantillon de 16 patientes « témoin » qui ne souffrent pas de TCA. Les deux groupes sont ajustés en fonction de l'âge, de l'éducation, du statut socio-économique, et de la consommation de tabac. Les sujets sont testés à l'aide du University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) et par la détermination du seuil de détection olfactive d'une solution alcoolique (phenyl ethyl).

Les patientes fumeuses ont des scores légèrement plus faibles à l'UPSIT que les non-fumeuses ; cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative. Seul le groupe

des patientes souffrant d'une anorexie restrictive pure avec un faible poids (inférieur à 70% de l'IBW) présentent un déficit dans l'identification et dans la détection (seuil de perception) des odeurs. L'hypothèse avancée par les auteurs pour expliquer ce résultat est la suivante : la forte restriction alimentaire et les carences en protéines qu'elle induit seraient responsables d'un mauvais renouvellement des cellules sensorielles de l'épithélium olfactif (il s'agirait donc d'une cause périphérique) ; mauvais renouvellement qui engendrerait, par la diminution des perceptions olfactives, une aggravation de l'anorexie. Pour ce groupe de patientes atteintes sur le plan olfactif, la prise de poids obtenue pendant l'hospitalisation n'entraîne pas de réversibilité des troubles olfactifs : il n'y a pas de différence significative, pour les tests effectués, entre le début d'hospitalisation et le moment où elles ont repris du poids (IBW=78).

Les autres groupes testés ne présentaient pas, comparés au groupe témoin, de différence significative.

Tableau 4 : Résultats au test UPSIT dans les différents groupes (d'après Federoff et al., 1994)

	N	Admission		Discharge	
		Threshold	UPSIT	Threshold	UPSIT
ANB	15	-8.8 ± 0.6	37.6 ± 0.4	-8.8 ± 0.5	37.9 ± 0.4
BN	15	-9.6 ± 0.6	38.3 ± 0.5	-9.5 ± 0.7	38.2 ± 0.4
ANR ≥70% IBW	14	-7.8 ± 0.6	38.4 ± 0.6	-8.3 ± 0.6	38.1 ± 0.4
ANR <70% IBW	11	-7.3 ± 0.6	35.3 ± 2.0	-8.0 ± 0.9	35.1 ± 2.5
Control group	16	-8.2 ± 0.6	38.4 ± 0.3	-9.4 ± 0.6	38.6 ± 0.4

Note. UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test; ANB = anorexia nervosa, bulimic subtype; BN = bulimia nervosa; ANR = anorexia nervosa, restricting subtype; IBW = ideal body weight.

→ Selon l'étude de Roesner et al. de 2005,

les patients anorexiques auraient des capacités inférieures, par rapport aux sujets sains, pour ce qui concerne la sensibilité aux odeurs et la capacité de discrimination; en revanche, l'identification des odeurs ne serait pas altérée. Aucune explication physiopathologique concluante n'est retenue.

→ Il nous paraît également important d'évoquer l'article publié en 2008 par T. Schreder et al. : « Olfactory performance of patients with anorexia nervosa and healthy subjects in hunger and satiety ».

Dans cette étude, les capacités de détection, de discrimination, d'identification et de plaisir olfactifs sont testés pour un groupe de sujets témoins (n=24) et un autre groupe de patients anorexiques (n=12), à des moments distincts (période de faim et période de satiété), et pour des odeurs différentes (odeur alimentaire ou non-alimentaire).

Les résultats montrent d'une part que les patients anorexiques ont une diminution des capacités de détection des odeurs alimentaires seulement en situation de faim, mais normales pour les autres situations ; et d'autre part que ces patients présentent un déficit significatif de discrimination et d'identification des odeurs alimentaires et ont tendance à sous-évaluer le plaisir potentiellement provoqué par ces odeurs. En partant de l'hypothèse que la détection, et donc l'intensité de l'odeur, est traitée par le cortex olfactif secondaire (cortex piriforme et amygdale), alors que la discrimination et l'identification sont gérés par le cortex olfactif tertiaire (cortex orbito-frontal, insula et gyrus cingulaire ; données confirmées par la neuro-imagerie) ; les auteurs concluent qu'il existe probablement un dysfonctionnement, pour ces patients, du cortex tertiaire ou au niveau des connexions entre cortex secondaire et tertiaire.

Nous n'avons pas retrouvé d'étude traitant spécifiquement de patients souffrant de boulimie mentale. Nous nous sommes intéressés à l'étude de Brynn. E. Richardson qui comparait les capacités olfactives entre des patients témoins et des patients présentant une obésité morbide (BMI supérieur à 40). L'auteur conclut qu'il existe une corrélation significative entre l'obésité et troubles de l'odorat.

Cette dimension paraît particulièrement importante pour ce qui concerne les troubles du comportement alimentaire. On peut en effet raisonnablement poser l'hypothèse qu'une diminution des capacités olfactives, que ce soit dans au niveau de la sensibilité, de l'identification, de la discrimination ou de la valence affective, doit avoir des conséquences sur la capacité que vont avoir les individus concernés pour réguler leur consommation, tant

au niveau de la restriction que de l'excès. L'approche des troubles du comportement alimentaire par les troubles de l'olfaction, qui semblent en partie être la cause et la conséquence de ces troubles, pourraient nous permettre de soigner différemment, et peut-être plus efficacement, les patients qui en souffrent.

b) Addiction aux autres drogues

Reprenant la même hypothèse, on peut supposer également qu'un déficit de l'olfaction pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse des troubles addictifs type alcoolisme ou dépendance aux drogues. On peut cependant également évoquer l'hypothèse inverse qui voudrait que les troubles de l'olfaction seraient une conséquence du trouble addictif et non une cause.

Pour ce qui concerne la dépendance aux drogues, très peu d'études sont disponibles, et ce probablement à cause de la difficulté à recruter des patients.

Citons l'étude de S. Lombion-Pouthier et al. (2006) qui met en évidence des déficits de sensibilité et d'identification des odeurs pour les patients souffrant de dépendance à l'alcool ou à une drogue. Pour l'auteur, la diminution de la sensibilité pourrait s'expliquer par une altération au niveau des structures périphériques (dégradation de la muqueuse olfactive). En revanche, la diminution de la capacité d'identification serait à mettre en lien avec des lésions au niveau des structures cérébrales supérieures (régions des cortex temporal et pariétal particulièrement).

Parlons également de l'étude de Lance O. Bauer et al. (1996) qui a mis en évidence une diminution des potentiels évoqués olfactifs chez des patients présentant une dépendance à l'alcool ou à la cocaïne en comparaison à des sujets témoins. Aucune explication physiopathologique n'est cependant retenue.

La problématique spécifique des patients présentant une dépendance à l'alcool fera l'objet des chapitres suivants.

IV- SPECIFICITES DES ATTEINTES OLFACTIVES CHEZ LE PATIENT ALCOOLO-DEPENDANT

*« Les hommes abreuvés de liqueurs fortes ont tous un sang aigri et aduste qui les rend fous
en cent manières différentes »*

Voltaire. La Princesse de Babylone.

Les troubles de l'olfaction chez le patient alcoolique sont un sujet peu étudié dans la littérature, voire très peu pour ce qui concerne la littérature scientifique française. Historiquement, les troubles de l'odorat ont d'abord été mis en évidence chez les patients alcooliques présentant une démence de Korsakoff ; il faut attendre les travaux des dix dernières années, notamment ceux de Rupp et al. (2004 et 2006), pour trouver des études mettant en évidence ces déficits chez le patient alcoolique non dément.

A) Troubles olfactifs dans la démence de Korsakoff : différentes études

Rappelons que le syndrome de Korsakoff se caractérise notamment, sur le plan symptomatologique, par une désorientation temporo-spatiale, une amnésie antérograde, des fabulations et des fausses reconnaissances.

→ En 1975, Jones et al. publient les résultats d'une étude: « Psychophysical scaling of olfactory, visual and auditory stimuli by alcoholic Korsakoff patients »

Ont participé à cette étude: 10 patients atteints d'un syndrome de Korsakoff d'origine alcoolique, 10 patients alcoolo-dépendants non déments et 10 sujets témoins non alcooliques et non déments.

Les sujets ont été testés à l'aide d'échelles d'intensité de stimuli visuels, auditifs et olfactifs.

Les patients présentant un syndrome de Korsakoff ont ordonné normalement les trois stimuli visuels et deux des trois stimuli auditifs. Il existait en revanche un sévère déficit dans leur jugement d'intensité des stimuli olfactifs. Ces malades avaient un seuil élevé pour la perception des stimuli olfactifs.

On notera que dans cette étude les patients alcooliques témoins avaient des résultats sensiblement comparables à ceux obtenus par les sujets témoins.

→ En 1977, les mêmes auteurs reprennent le même type de travail dans l'article suivant: « Olfactory and gustatory capacities of alcoholic Korsakoff patients ».

Ils utilisent toujours une échelle psychophysique d'estimation de grandeur pour tester les capacités olfactives, visuelles et auditives de 10 patients atteints d'un syndrome de

Korsakoff. Il est à noter qu'ils s'intéressent alors aussi aux capacités gustatives de ces malades.

- Les conclusions semblent comparables au travail antérieur, soit : Les sujets atteints de Korsakoff sont particulièrement troublés pour ordonner les stimuli olfactifs selon leur intensité
- A cette donnée s'ajoute une atteinte dans les mêmes proportions de la gustation
- Par contre, il n'existe que de légers troubles sur deux des trois tâches visuelles.

Dans cette étude, les auteurs s'intéressent aussi à 10 malades présentant des lésions de l'hémisphère droit. Ils sont déficitaires sur les trois épreuves visuelles et sur une épreuve auditive mais ordonnent normalement, selon leur intensité, les stimuli olfactifs et gustatifs. Ces derniers résultats indiqueraient que les difficultés rencontrées par les patients « Korsakoff » avec les sens chimiques dans ces épreuves ne peuvent pas être attribués à la complexité des tests. Nous pouvons également en conclure que le seuil des perceptions olfactives est plus élevé chez le patient atteint d'un syndrome de Korsakoff.

→ En 1975, Jones et al. publient également une étude qui s'intéresse plus spécifiquement à la discrimination des odeurs : « Olfactory discrimination in alcoholic Korsakoff patients »

Ils examinent la discrimination simple d'odeurs diverses et la mémoire à court terme pour les odeurs concernées chez 14 patients alcooliques atteints d'un syndrome de Korsakoff, 14 patients alcooliques chroniques et 14 sujets témoins non alcooliques.

On demande au sujet d'identifier ou de qualifier différentes odeurs senties à partir d'un flacon. On teste la mémoire à court terme en faisant sentir deux substances l'une après l'autre et en demandant si elles sont semblables.

Les résultats mettent en évidence:

- Chez les sujets atteints d'un syndrome de Korsakoff, un déficit marqué de la mémoire olfactive à court terme et de la discrimination olfactive.
- Dans les deux groupes témoins (alcooliques et non alcooliques), les résultats ne montrent pas de diminution significative de la discrimination olfactive et de la mémoire olfactive à court terme.

→ Quelques années plus tard, en 1980, Harry Potter et al. publient : « An assessment of olfactory deficits in patients with damage to prefrontal cortex ».

Ils s'intéressent au seuil de perception olfactif, à la discrimination olfactive et à la discrimination visuelle des couleurs chez

- 8 patients alcooliques présentant un syndrome de Korsakoff d'origine alcoolique
- 5 patients ayant une lésion du cortex préfrontal
- 4 sujets contrôles avec lésions cérébrales
- et 10 sujets contrôles sans lésion cérébrale

Les malades avec lésions préfrontales et les « Korsakoff » ont une atteinte de la discrimination des odeurs ; les patients « Korsakoff » ont aussi des difficultés dans la détection des odeurs.

→ Nous pouvons également évoquer l'article publié en 1986 par R.G. Mair et al. : « Multimodal sensory discrimination deficits in Korsakoff's psychosis ».

Dans une première étude, vingt et un patients Korsakoff sont évalués à l'aide de l'échelle UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test), et comparés à des sujets témoins. Les différences significatives qui apparaissent permettent aux auteurs de conclure

qu'il existe un déficit dans l'identification et la discrimination des odeurs chez le patient présentant une démence alcoolique de type Korsakoff.

Dans une deuxième étude, ils comparent 8 patients Korsakoff et 8 patients alcooliques sur différentes modalités sensorielles à l'aide de l'UPSIT, de la PIT (picture identification test), de la Farnworth –Munsell 100 Hue Test (discrimination des couleurs) et de la Seashore Measures of Musical Talent (stimuli auditifs). Le déficit olfactif évoqué précédemment est à nouveau retrouvé. Sont également mis en évidence des défauts dans la discrimination des couleurs et dans la perception auditive. En revanche, il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes pour ce qui concerne le test d'identification des images.

Au terme de ces deux études, les auteurs mettent également en évidence l'existence d'une corrélation entre les scores d'identification aux tests olfactifs et le taux de norépinéphrine dans le liquide céphalo-rachidien.

En conclusion, nous voyons que tous ces travaux confirment l'existence de troubles de l'olfaction tant sur le plan du seuil de perception des odeurs (niveau périphérique) que sur celui de la discrimination et de l'identification olfactives (à mettre probablement en lien avec une atteinte préfrontale) chez les patients souffrant d'un syndrome de Korsakoff d'origine alcoolique, à tel point que l'anosmie pourrait être proposée comme un des critères diagnostiques de ce syndrome. Cette atteinte est totalement dissociée des troubles mnésiques déjà bien connus.

B) Troubles olfactifs chez le patient alcoolique non dément : différentes études

1) Au niveau périphérique

Les différentes études retrouvées dans la littérature retrouvent un déficit du traitement périphérique de l'information olfactive chez le sujet alcoolo-dépendant (DiTraglia et al., 1992 ; Rupp et al., 2006). Cette diminution du seuil de détection des stimuli odorants chez ce type de patients pourrait être expliquée par les altérations de l'épithélium intra-nasal provoquées par l'exposition prolongée à l'alcool.

Pour argumenter notre propos, nous citerons l'article de Vent et al. (2003): « The Impact of Ethanol and Tobacco Smoke on Intranasal Epithelium in the Rat ». Dans cette étude, les auteurs exposent des rats à de l'alcool ou à du tabac, ou aux deux substances et comparent les modifications de l'épithélium olfactif avec des rats non exposés. Les résultats mettent en évidence, pour les rats exposés, les altérations suivantes : diminution de la surface de l'épithélium olfactif, diminution du nombre de cils olfactifs et métaplasie. Ces altérations sont majorées pour les rats exposés aux deux substances.

2) Au niveau central

Les principales études traitant de cette thématique sont relativement récentes. Nous nous intéresserons principalement, pour ce mémoire, aux travaux publiés par Rupp et al. (2004 et 2006).

a) Les premières études sur ce sujet (DiTraglia et al. 1991; Shear et al; 1992) ont mis en évidence, comparés aux sujets sains, des troubles de l'identification olfactive chez les sujets alcoolo-dépendants.

b) En 2004, Claudia I. Rupp et al. publient un article dont le titre est : « Olfactory functioning in patients with alcohol dependence : impairments in odors judgements »

Ils s'intéressent aux différents aspects de la perception olfactive: seuil de perception, capacité à distinguer l'intensité, la familiarité, le plaisir et la comestibilité, à partir de 16 odeurs et d'échelles analogiques.

Deux groupes de sujets sont ainsi comparés dans cette optique: un premier groupe de 30 sujets « sains » et un deuxième groupe de 30 sujets souffrant d'alcoolisme chronique mais ne présentant pas de syndrome démentiel. Les sujets des deux groupes étaient régulièrement appariés pour les variables suivantes: âge, sexe et consommation de tabac.

Comparés aux sujets sains, les patients étudiés présentaient des scores significativement inférieurs pour la familiarité des odeurs et la dimension « comestibilité » étudiée ici (cf. tableau 5A), et ce indépendamment de l'âge, du sexe, des capacités cognitives, de la durée de l'abstinence, du statut de fumeur ou d'une moindre sensibilité olfactive. Aucune différence n'est en revanche mise en évidence pour l'intensité et le plaisir de la perception olfactive.

Tableau 5A : Mise en évidence d'une différence significative pour les dimensions familiarité et comestibilité de la perception olfactive dans le groupe des patients alcoolo-dépendants (d'après Rupp et al., 2004)

Table 1. Olfactory judgements

Variable	Patients				Controls				Analysis ^a					
	Left		Right		Left		Right		Group			Group × side		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	F value	df	P	F value	df	P
Manova overall ^b									8.804	4,55	<0.001	0.669	4,55	NS
Intensity (0-6) ^b	3.4	0.7	3.3	0.7	3.6	0.5	3.4	0.7	1.101	1,58	NS	1.576	1,58	NS
Edibility (-48 - +48)	19.2	8.9	19.1	8.5	29.9	6.3	29.1	5.8	33.401	1,58	<0.001	0.272	1,58	NS
Familiarity (-3 - +3)	1.3	0.6	1.2	0.5	1.7	0.5	1.7	0.5	10.717	1,58	0.002	0.235	1,58	NS
Pleasantness (-3 - +3)	0.5	0.5	0.6	0.5	0.4	0.4	0.5	0.4	0.716	1,58	NS	0.063	1,58	NS

Note: possible score ranges in parentheses.

^aMANOVA (printed in italics), followed by repeated measures ANOVA; NS (*P*-value > 0.5).

^bSignificant main effect of side (*F* = 2.791, *df* = 4,55, *P* < 0.05); main effect of side in intensity (left > right, *F* = 6.503, *df* = 1,58, *P* = 0.013).

Cette étude confirme donc l'hypothèse qu'il existe bien des troubles de l'olfaction spécifiques à la maladie alcoolique (et ce indépendamment de la démence). De plus, les différences mises en évidence pour les dimensions « familiarité et comestibilité » et l'absence de différences pour les autres dimensions suggèrent l'hypothèse qu'il n'existerait pas d'atteinte généralisée olfactive dans l'alcool-dépendance mais que des structures corticales différentes pourraient être affectées selon la pathologie.

c) En 2006, Rupp et al. publient une nouvelle étude: « Executive function and memory in relation to olfactory deficits in alcohol dependent patients ».

Dans cette étude, 32 patients alcooliques et 30 patients sains ont été recrutés afin de constituer des groupes comparables indépendamment des variables suivantes: âge, sexe, éducation, capacités cognitives et consommation de tabac. On compare alors les deux groupes pour les dimensions suivantes: fonction olfactive (seuil de perception, discrimination et identification), fonctions exécutives et mémoire.

Comparés aux sujets sains, les sujets présentant une dépendance à l'alcool présentaient un déficit dans ces trois domaines. Dans le groupe des patients, la diminution des fonctions exécutives était corrélée positivement avec la baisse de la capacité à discriminer les odeurs. De plus, les analyses de régression montraient que la diminution des fonctions exécutives était un facteur prédictif de la baisse de la capacité à discriminer les odeurs chez les patients alcooliques, et inversement (cf. tableau 5B).

Tableau 5B : Corrélation significative entre diminution des fonctions exécutives et troubles de l'olfaction dans le groupe des patients alcoolo-dépendants (d'après Rupp et al., 2006).

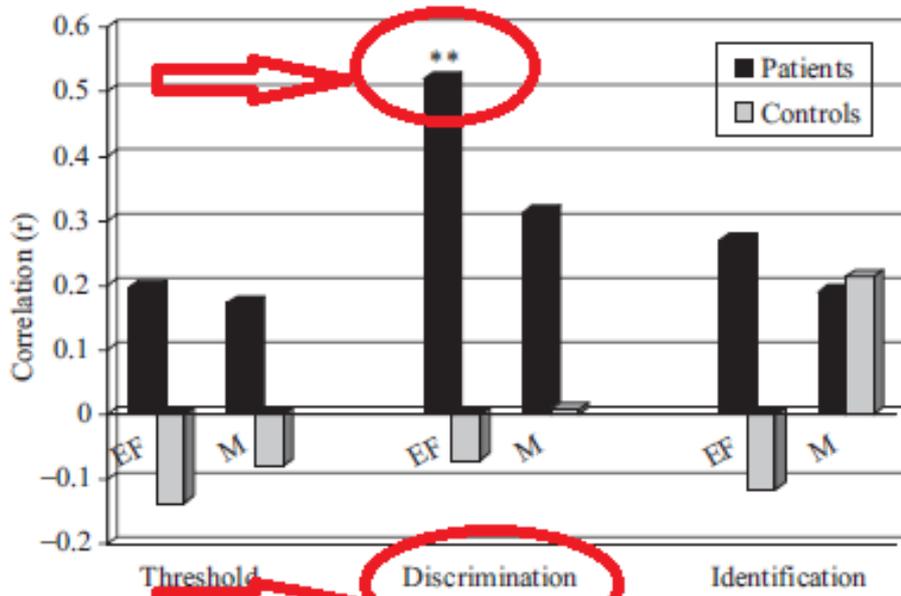


Fig. 1. Relation of olfactory function, executive function (EF) and memory (M) in patients and controls.

On sait que les cortex frontal, préfrontal et leurs connexions subcorticales représentent le substrat organique principal des fonctions exécutives. Les résultats de cette étude suggèrent qu'il existerait très probablement un dysfonctionnement au niveau d'une de ces structures cérébrales dans les troubles de l'olfaction rencontrés chez le patient alcoolique.

d) Il nous paraît également important de citer l'étude de Lance O. Bauer et April E. Mott publiée en 1996 : « Differential effects of cocaine, alcohol and nicotine dependence on olfactory evoked potentials ».

Dans cette étude, les auteurs recrutent 50 sujets adultes : 19 d'entre eux ont un diagnostic de dépendance à la cocaïne, 7 de dépendance à l'alcool, 10 de dépendance à la nicotine, 2 ont un diagnostic d'anosmie d'origine périphérique (atteinte de l'épithélium nasal), et les 12 derniers n'ont pas de diagnostic de dépendance ou d'anosmie (sujets témoins). Pour chacun des sujets, les potentiels évoqués olfactifs sont enregistrés pour deux situations :

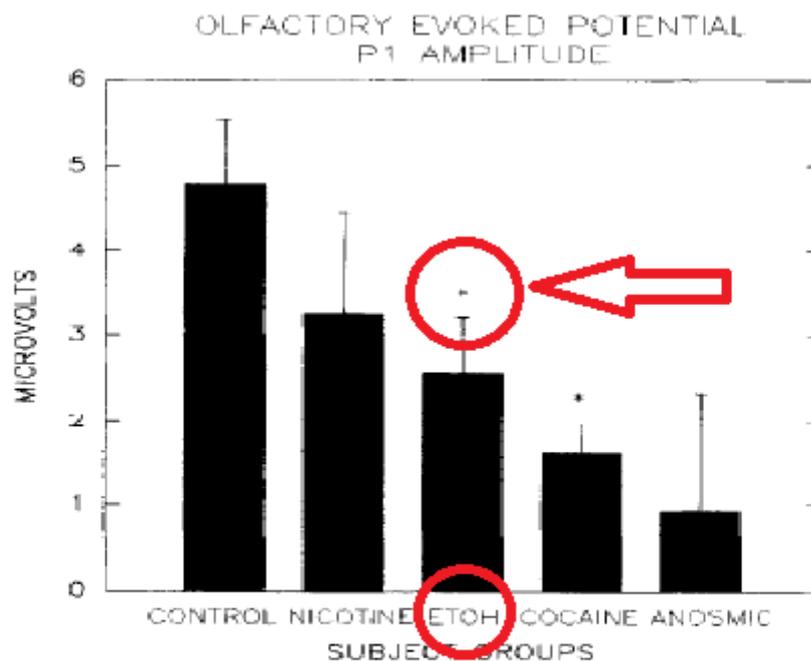
présentation de stimuli non odorants (pulvérisation d'air) et présentation de stimuli odorants (huile de lavande).

Pour ce qui concerne la présentation des stimuli non odorants, on ne retrouve pas de différence significative au niveau de l'amplitude des potentiels évoqués olfactifs pour les différents groupes de patients traités.

En revanche, pour la présentation de stimuli odorants, la composante P1 des potentiels évoqués olfactifs a une amplitude significativement moins importante pour les deux groupes suivants : patients souffrant d'une dépendance à l'alcool et patients dépendants à la cocaïne (cf. tableau 5C).

Cette étude nous permet de confirmer l'hypothèse d'une atteinte centrale du système olfactif dans la maladie alcoolique.

Tableau 5C : Mise en évidence d'une différence significative de l'amplitude des potentiels évoqués olfactifs dans le groupe des patients alcoolo-dépendants (d'après Bauer et al., 1996)



Average OEP P1 amplitude (+ 1 S.E.) for the five subject groups. Odor condition only. Asterisks designate group means which differ significantly from the normal control.

3) Hypothèses

En résumé, les différentes études retrouvent des altérations de la perception olfactive chez les patients alcoolo-dépendants non déments au niveau périphérique (seuil de détection) et au niveau central (discrimination, identification et familiarité).

Pour ce qui concerne l'atteinte centrale, on peut mettre en relation les aires cérébrales communes à l'olfaction et à l'alcoolo-dépendance et on peut donc légitimement poser l'hypothèse d'une participation de ces aires dans les déficits retrouvés.

A l'aide du tableau n°6, nous mettons en exergue les aires communément impliquées dans l'olfaction et l'alcoolo-dépendance : l'amygdale et le cortex orbitofrontal.

Nous avons vu, dans le chapitre dédié à la physiologie de l'olfaction, que le cortex orbitofrontal était responsable de la perception consciente des odeurs. Les déficits de discrimination, identification et familiarité mis en évidence pourraient ainsi s'expliquer par cette atteinte commune. L'atteinte de l'amygdale dans les deux processus pourrait avoir un impact sur la discrimination d'intensité, l'appréciation hédonique et l'impact émotionnel des odeurs. Cela n'a pas été retrouvé dans les études présentées précédemment.

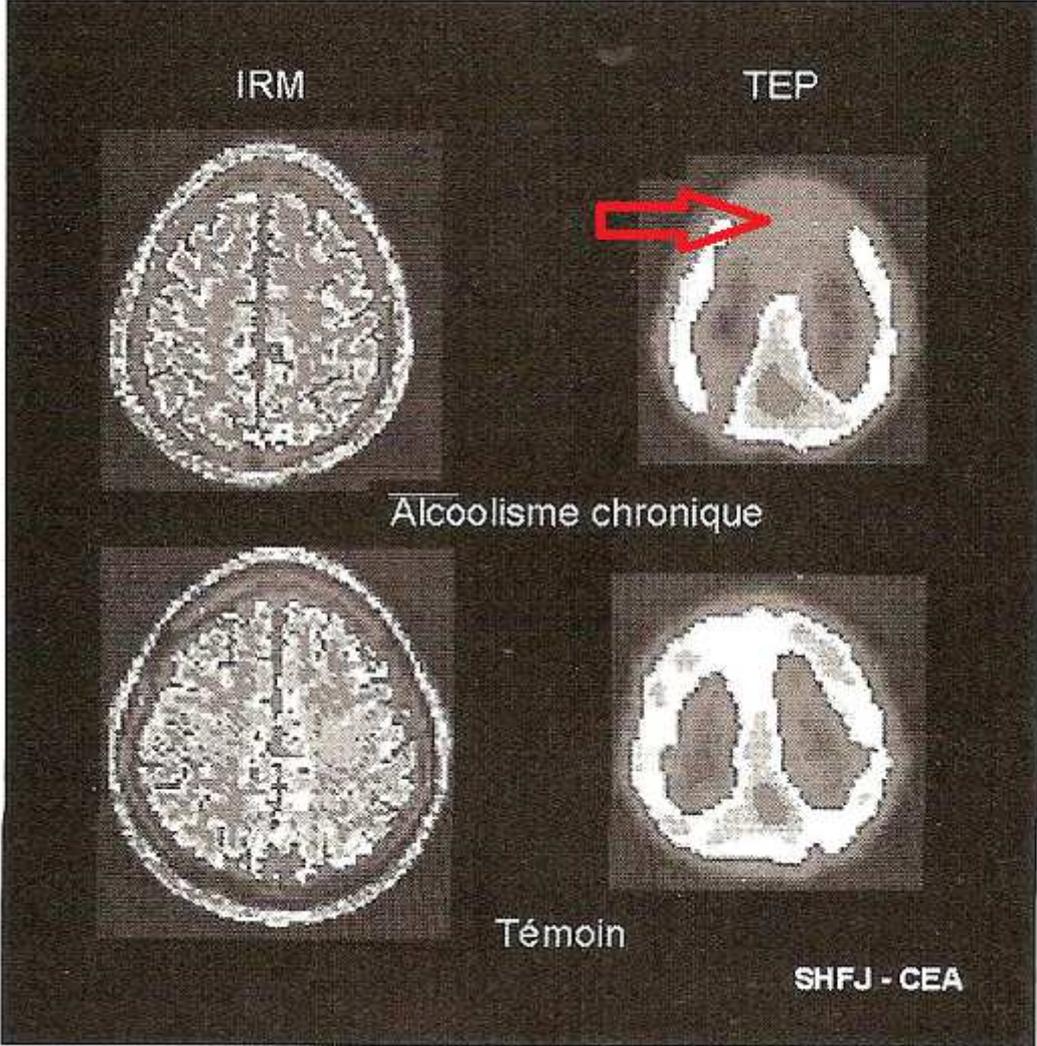
Nous aborderons ces caractéristiques dans la partie « étude » de ce travail.

La figure n°6 met en évidence l'hypométabolisme que l'on retrouve au niveau médiofrontal chez le patient alcoolique (on le remarque aussi au niveau du cortex préfrontal mais cette aire n'est pas en rapport direct avec l'olfaction) (M. Raynaud, 2006).

Tableau 6 : aires cérébrales impliquées dans l'olfaction et dans les processus pathologiques suivants : alcoolo-dépendance, dépression et schizophrénie.

Aires cérébrales	Olfaction	Alcoolo-dépendance	Dépression	Schizophrénie
Bulbe olfactif	+			+
Amygdale	+	+	+	+
Hippocampe		+	+	+
Striatum			+	+
Gyrus temporal supérieur			+	+
Corps calleux		+	+	+
Cortex piriforme	+			
Cortex entorhinal	+			+
Cortex cingulaire antérieur	+		+	+
Insula	+		+	+
Cortex orbitofrontal	+	+	+	+
Cortex préfrontal dorsolatéral		+	+	+

Figure 6: Mise en évidence, par la tomographie par émission de positons, de l'hypométabolisme médiofrontal chez le patient alcoolodépendant (d'après Dao-Castellana M. et al., 1998). A gauche, coupes IRM anatomiques du cerveau d'un sujet alcoolique (en haut) et d'un témoin (en bas). A droite, images de la consommation de glucose mesurée en TEP obtenues au même niveau.



C) Olfaction et hépatopathies d'origine alcoolique

La dégradation du foie fait partie des nombreuses conséquences de l'alcoolisme chronique. La cirrhose en est la conséquence la plus fréquemment associée.

Il a été mis en évidence, via plusieurs études, des altérations des capacités olfactives chez les patients souffrant d'une cirrhose d'origine alcoolique.

Dans une étude de Burch et al. (1978), les auteurs comparent l'odorat et la gustation de huit patients cirrhotiques à un groupe composé de treize sujets sains (appariés par l'âge). Ils sont soumis à des tests visant à apprécier leurs capacités olfactives et gustatives. Pour l'olfaction des échantillons de nitrobenzène, de thiophène et de pyridine étaient utilisés ; et pour la gustation des composés sucrés, salés, acides...

Comparés au groupe des sujets sains, les patients souffrant d'une cirrhose d'origine alcoolique présentaient une élévation des seuils de détection pour l'olfaction et pour la gustation. Pour ces deux groupes de sujets, on recherchait également, via prélèvement sanguin, les taux de zinc, cuivre, magnésium, calcium, manganèse et sélénium ; les auteurs ne parviennent pas à mettre en évidence de corrélation significative entre les taux sanguins mesurés pour ces composés et les altérations olfactives détectées par leurs tests.

Une autre étude, celle de Garrett-Laster et al. (1984), visait à étudier le rôle de la vitamine A sur les troubles olfactifs présentés par les patients alcooliques et cirrhotiques. Ils ont ainsi comparés les seuils olfactifs et gustatifs chez un groupe de sujets sains et chez un groupe de 37 patients alcooliques cirrhotiques présentant un déficit en vitamine A. Les seuils de détection pour l'olfaction et pour la gustation étaient supérieurs pour le groupe des patients alcoolo-dépendants cirrhotiques. Les sujets du groupe des patients bénéficiaient ensuite d'une supplémentation en vitamine A pendant quatre semaines et les mêmes tests étaient effectués. Les auteurs relevaient alors une amélioration significative des résultats, et mettaient en évidence une corrélation entre les seuils de détection olfactifs et le taux sanguin de vitamine A.

Enfin, dans l'étude de Bloomfeld et al. publiée en 1998 : « Alterations of Chemosensory Function in End-Stage Liver Disease », les auteurs comparent les capacités olfactives de neuf patients présentant une maladie hépatique chronique en phase avancée avant et après transplantation de foie. Ils mettent en évidence une diminution significative des seuils de détection olfactifs, pour ce groupe de patients, après la transplantation hépatique.

Les mécanismes physiologiques, et a fortiori physiopathologiques, du rôle du foie et de la vitamine A sur les capacités olfactives ne sont pas connus.

Nous n'avons pas retrouvé d'étude s'intéressant aux capacités olfactives des patients présentant des altérations hépatiques moins importantes que la cirrhose, telles que l'augmentation des gamma-GT et des transaminases (comme c'est souvent le cas pour les patients alcool-dépendants).

V- CONSEQUENCES PSYCHO-SOCIALES DES ALTERATIONS DE LA PERCEPTION OLFACTIVE CHEZ LE PATIENT ALCOOLO-DEPENDANT

« Dans ces habitudes d'ivrognerie invétérée, je vois le dernier effort de l'âme cherchant à échapper à un abîme de misères.

Dans ces excès alcooliques répétés je vois la recherche de l'oubli ».

Albert Robida. Le vingtième siècle (1883).

Nous voudrions attirer ici l'attention sur les conséquences psychologiques, professionnelles et sociales de la diminution des capacités olfactives. En effet, bien que la plupart des gens ne prêtent pas beaucoup attention aux odeurs qui les entourent, elles influencent de façon considérable leur vie et leur sentiment de bien-être. L'odorat joue ainsi un rôle majeur dans le plaisir que l'on peut éprouver avec les aliments ou les boissons en permettant d'en apprécier la richesse, la variété et la complexité. Quand l'odorat disparaît, il ne reste que les modalités basiques du goût et s'alimenter devient un acte mécanique et insipide. Plus encore, les odeurs influencent notre comportement social, même quand elles sont indétectables, en contribuant par exemple à nos choix sentimentaux (Köster, 2002). Le sens de l'olfaction est aussi particulièrement important dans la formation des émotions et de la mémoire. Nous avons vu précédemment que le bulbe olfactif a des projections directes vers les aires limbiques et paralimbiques (de Olmos, 1978), en charge notamment des émotions et de la mémoire émotionnelle.

A) Atteintes du champ de l'atmosphérique

Se basant sur l'essai phénoménologique « Goût et atmosphère » d'Hubertus Tellenbach, il nous paraît important d'évoquer l'importance du sens olfactif dans notre rapport au monde (le dasein) et par conséquent les dommages consécutifs aux atteintes de celui-ci.

Respirer, et donc sentir, est un besoin continu. L'olfaction oblige donc l'individu à s'ouvrir au monde de façon particulière : à chaque inspiration, le donné contenu dans le stimulus odorant doit être analysé dans l'immédiateté. Il émane de cette analyse un jugement sur le perçu qui conduit à l'acceptation ou au rejet. D'ailleurs, il conviendrait plutôt de parler de préjugement dans la mesure où l'examen objectif n'est pas rendu initialement possible par cette immédiateté.

Cette relation oro-sensorielle au monde emplit totalement l'individu et produit en lui une ambiance affective à l'origine de l'acceptation et d'une union intense au monde, ou du rejet de ce qui l'entoure.

Ainsi l'olfaction, sens prépondérant de la continuité de l'interne et de l'externe, va nécessairement créer une atmosphère dont la teneur va nous unir ou nous couper du monde : « l'odorat, en tant qu'il est le grand sens médiateur, crée le milieu de l'être humain ; il rapproche le lointain et l'apporte à l'être propre ; en même temps, il maintient la distance au monde et indique l'objectif. Il rend distincts gens et choses, les rapproche ou les éloigne » (Schipperges H., 1958). Le besoin de sentir nous permet de prendre part à l'atmosphère. Le jugement olfactif, outre l'immédiateté, présente également le caractère de la proximité. L'odeur s'insinue en nous au même titre que nous nous infiltrons en elle : « le sujet se fond avec le monde » (Tellenbach H., 1983).

Derrière le jugement immédiat et prélogique se dessine également la possibilité d'un jugement supérieur de l'objet visé par l'intention. Ce dernier déterminera plus avant notre rapport au monde via cet objet en déterminant quelle attitude nous adopterons : un rapport esthétique (jouissance) ou théorique (critique qui vise à démasquer l'objet senti). L'odeur n'est pas également celle que l'on reçoit mais aussi celle que l'on donne aux autres et celle que l'on se donne. Cette émanation est directement dépendante de l'âge, de l'alimentation, de la santé... (Pringuey D., 1991). Ce sentir est un élément essentiel des

rapports inter-humains et de l'acceptation de soi : la personne malodorante n'est pas seulement indisposante pour les autres, mais aussi pour lui-même.

« Dans le flair tourné vers l'atmosphérique, nous possédons un organe permettant de saisir ce qui caractérise de façon tout immédiate et unitaire le monde proche et le monde environnant. De ce flairement de l'impondérable, de l'informé, naissent des préjugés marquants portant sur les occurrences du prochain, naissent des ambiances qui peuvent être l'adhésion sympathique ou l'animosité du refus » (Tellenbach H., 1983).

Cette notion d'atmosphérique, rendue possible par l'olfaction, va être déterminante dans ce qui va construire et adapter notre dasein. Elle est enveloppe et protection, conditionne le rapport à soi et la confiance en l'autre.

Nous nous rendons bien compte, à partir de cette analyse, de l'importance de l'olfaction chez l'individu sain et, par conséquent, de la gravité des conséquences pour un individu qui en serait privé ou dont la qualité en serait altérée.

L'individu alcool-dépendant, comme nous l'avons vu, présente des déficits des différentes caractéristiques de ce sens. Tout son rapport au monde s'en trouve modifié et amputé : errant dans un environnement devenant progressivement insipide, il ne peut pas non plus avoir d'emprise sur l'atmosphère qu'il se donne et offre à l'autre. Le jugement pré-logique de l'immédiateté, à l'instar du jugement supérieur, devient de plus en plus difficile à élaborer et conduit inéluctablement à des attitudes inadaptées face à l'externe. L'exagération des consommations alcooliques devient alors cause mais aussi conséquence de cette altération de l'atmosphérique.

Cette absence ou cette régression du sentir offre au patient un monde majoritairement incompréhensible et donc insaisissable dans la mesure où toute relation à l'objet se retrouve limitée aux champs du dicible et du réflexif.

L'enveloppe psychique et sociale, si difficilement construite, se fissure. Tout sentiment de confiance, donnée ou reçue, s'étirole pour finalement se désagréger aux stades avancés de la maladie. Le malade alcool-dépendant ne croit plus en lui, n'accorde plus sa confiance qu'à sa propre déchéance et fait dans le même temps sentir à l'autre l'inutilité de lui accorder une once de bienveillance dans l'interpersonnalité.

Incapable de maintenir une distance raisonnable au monde, il se fait engloutir ou repousser, puis finit par s'en exclure faute de le comprendre : misanthrope malgré lui d'un univers dont il est pourtant l'origine.

On pourrait, pour schématiser et résumer notre propos, proposer la réflexion suivante : chez le patient alcoolo-dépendant, les atteintes de l'atmosphérique consécutives aux troubles de l'olfaction entraînent des adaptations du dasein à trois niveaux :

- Une altération du rapport à l'objet avec pour effet : l'alcool surconsommé et l'abandon des sources habituelles de plaisir
- Une altération du rapport à l'autre avec pour effet : misanthropie, anhédonie sociale, rejet réciproque
- Une altération du rapport à soi : autodévalorisation, anxiété, anhédonie physique, majoration des symptômes dépressifs.

Les descriptions que nous venons de faire trouvent évidemment écho dans les autres maladies neurologiques et psychiatriques décrites dans les chapitres précédents. Nous avons tous partagé l'expérience, souvent désappointante, de sentir l'étrangeté chez l'individu devenu incompetent pour sentir de façon adaptée le monde environnant. La capacité de sentir du clinicien devient ici un outil indispensable car il lui permettra de percevoir chez l'autre ces altérations de l'atmosphérique et d'orienter son diagnostic et sa prise en charge.

B) Diminution de la qualité de vie

Pour commenter notre propos, nous ferons une revue de la littérature à ce sujet.

Nous pouvons plus facilement apprécier l'importance de ce sens sur notre rapport au monde en étudiant les patients qui ont perdu l'olfaction ou en sont déficients, sur les plans que nous venons d'évoquer mais aussi sur l'aspect des risques que cela peut occasionner, notamment sur le rôle d'alarme joué par l'odorat : pour le feu, le gaz, la nourriture avariée...

Perdre l'odorat nous rendrait donc en insécurité et plus vulnérable (Takaki Miwa et al, 2001 ; Varga et al. 2000 ; Reiter et al. 2003).

Dans un article publié en 2009 par Monique A.M. Smeets et al., sont comparés la qualité de vie et les aspects dépressifs entre un groupe de patients anosmiques ou hyposmiques et un groupe de patients témoins, à l'aide du « Questionnaire for olfactory dysfunction » (QOD), du questionnaire « SF-36 » (échelle de qualité de vie) et de l'échelle de dépression de Beck. L'étude met en évidence une baisse significative de la qualité de vie pour les patients du groupe qui présentent une altération de l'olfaction. Les aspects de la vie quotidienne principalement atteints sont : le plaisir éprouvé avec la nourriture ou les boissons, les aptitudes sociales, les relations intimes et les signaux d'alarme.

Une étude rétrospective de Takaki Miwa et al. parue en 2001 : « Impact of olfactory Impairment on Quality of Life and Disability » a comparé le niveau de handicap et la baisse de la qualité de vie chez 420 patients. Les sujets sont séparés en deux groupes : ceux dont l'olfaction est restée déficiente entre le moment des troubles et le moment des questionnaires (n=345), et ceux dont l'olfaction s'est améliorée entre ces deux dates (n=75). Les résultats confirment notre propos : le groupe des patients encore déficients au moment du questionnaire ont un plus grand niveau de handicap et une moins bonne qualité de vie que les patients de l'autre groupe. Les principaux domaines mis en évidence concernent l'alimentation et la sécurité (cf. figures 18 et 19).

Figure 18 : Pourcentage de patients rapportant une altération de certains aspects de leur vie quotidienne : comparaison entre les sujets dont l'hyposmie a régressé (Improved Group) et les patients toujours hyposmiques (Impaired Group) (d'après Miwa et al., 2001).

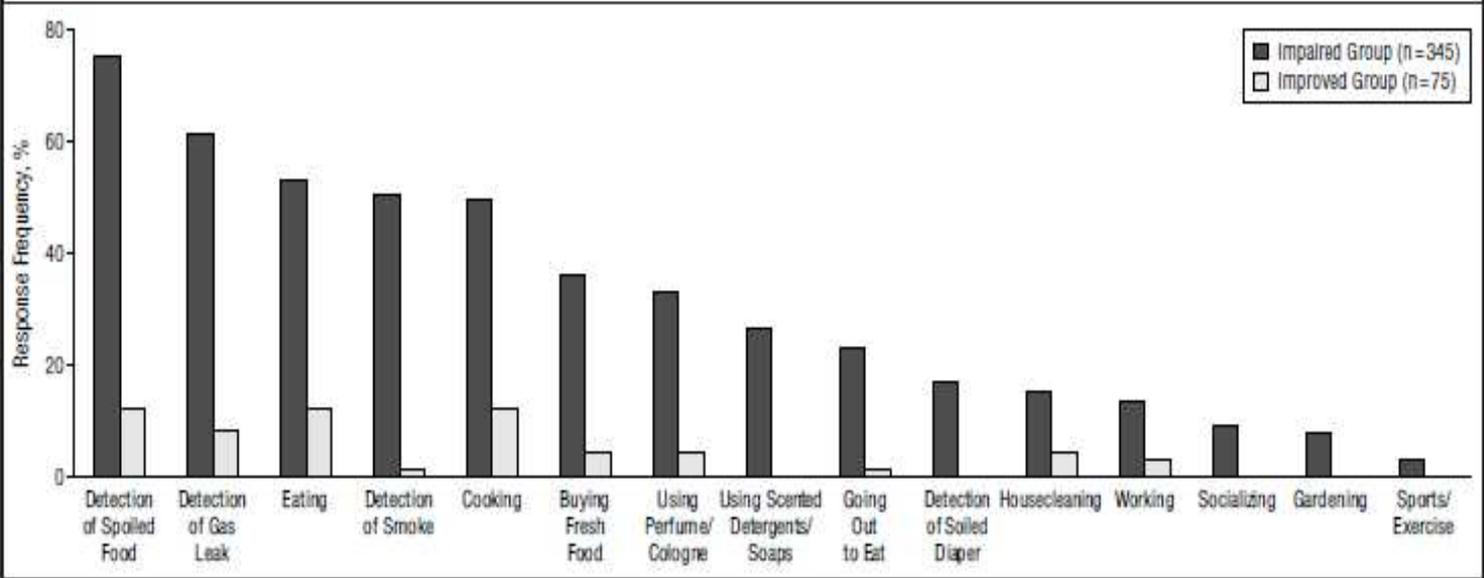
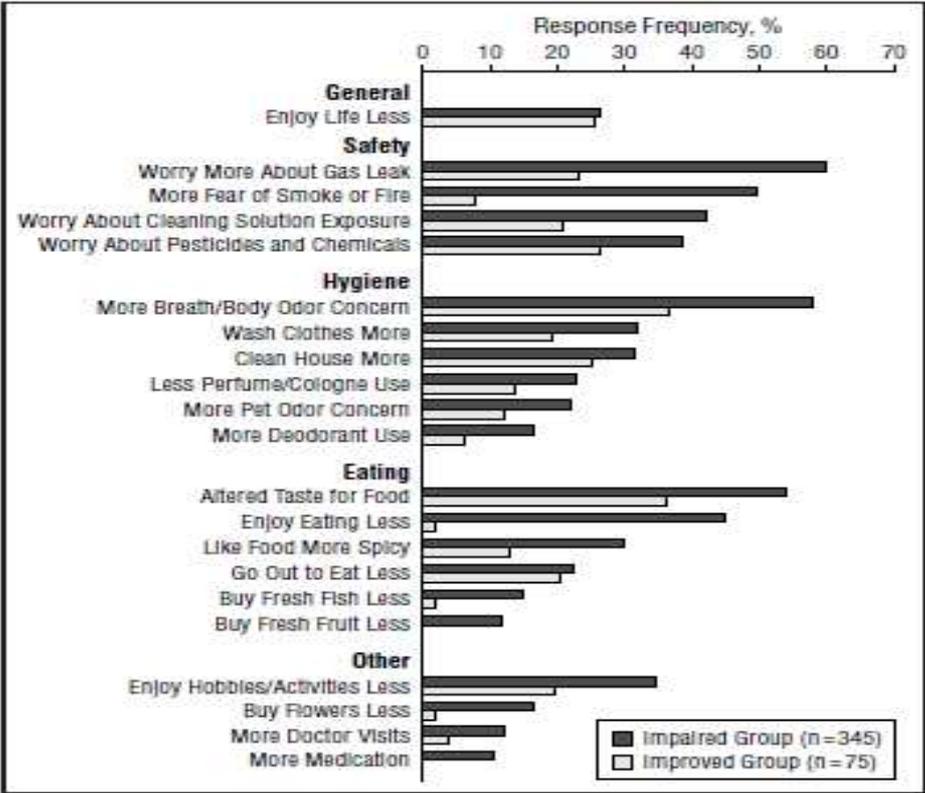


Figure 19 : Diminution de la qualité de vie chez les patients hyposmiques (d'après Miwa et al., 2001)



Une autre étude publiée en 2007 par Annika Brämerson et al. : « Clinical experience with patients with olfactory complaints, and their quality of life » met en évidence d'autres aspects de la diminution de la qualité de vie chez les patients qui souffrent d'une altération de l'odorat. A partir d'un échantillon de 102 patients comparé à un échantillon de témoins, elle arrive, par le questionnaire « Nottingham Health Profile » (NHP), aux conclusions suivantes : les patients qui souffrent d'une diminution des capacités olfactives ont une qualité de vie moindre pour ce qui concerne leur emploi, les travaux ménagers, leur vie sociale et leur vie de famille (cf. figure 20).

Figure 20 : Mise en évidence de la diminution de la qualité de vie chez les patients hyposmiques grâce au test NHP (d'après Brämerson A. et al., 2007)

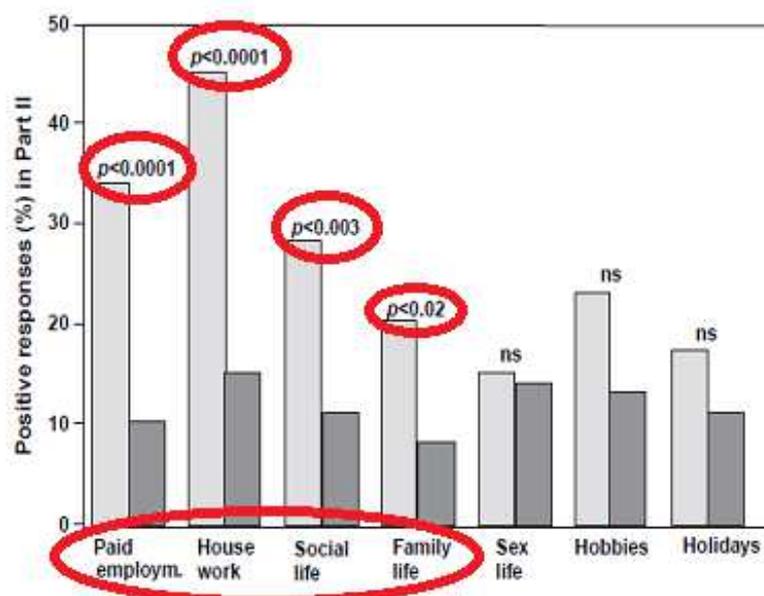


Figure 5. Part II of the NHP showing the percentage of positive responses reflecting problems in daily life activities between patients with olfactory complaints and controls. Statistically significant differences were found for paid employment, household work, social life, and family life.

Dans le même ordre d'idées, l'étude publiée en 2009 par Han-Seok Seo et al. : « Influences of olfactory impairment on depression, cognitive performance, and quality of life in Korean elderly », il est même conclu qu'il existe, pour les patients âgés, des liens entre la perte de l'olfaction et les éléments suivants : la dépression, les capacités cognitives et la qualité de vie.

C) Adoption de stratégies de coping

Comme nous pouvions nous y attendre, les patients souffrant d'altérations de l'olfaction vont tenter de s'adapter (stratégies de coping) aux modifications de perception de leur environnement. Citons ainsi, pour éclairer cet argument, l'article d'Ebba Heden Blomqvist et al. publiée en 2004 : « Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies ». A partir de l'étude d'un échantillon de 72 patients anosmiques ou hyposmiques, ils arrivent aux conclusions suivantes (cf. figure 21) :

- Leurs résultats confirment les études précédentes : l'altération de l'olfaction entraîne une diminution de la qualité de vie. Les principaux aspects retrouvés ici concernent l'hygiène personnelle, l'alimentation et l'hydratation, les risques liés au fait de ne pas percevoir la fumée, les gaz et produits chimiques dangereux, ou les aliments avariés, les difficultés à cuisiner, à faire les tâches ménagères, une plus forte tendance à la dépression... Un seul effet positif est notable : ils sont moins incommodés par les odeurs désagréables !
- On se rend mieux compte de l'importance du sens olfactif, en comparaison aux autres sens, une fois que celui-ci est altéré ou perdu (88% trouvaient que l'olfaction avait pris plus d'importance)
- Les patients qui ont perdu l'odorat ont spontanément tendance à adopter des stratégies de coping. Certaines de ces stratégies semblent assez classiques pour une situation de handicap ou de stress (rechercher des informations sur son trouble par exemple) ; d'autres sont plus spécifiques à cette altération spécifique : faire tester la nourriture, demander de l'aide pour se parfumer...

Figure 21 : Fréquence des stratégies de coping adoptées par les patients hyposmiques (d'après Blomqvist E.H. et al., 2004).

Table 5. Questions and positive answers (%) about coping with loss of smell.

Do you try to accept your situation and make the best of it?	74
Do you let a member of your family taste food that you suspect is spoiled?	67
Have you sought information about your abnormal sense of smell?	58
Do you ask a member of your family whether you have just enough perfume/after shave?	39
Do you compare your problems with those of others who are worse off?	35
Do you try to forget your abnormal sense of smell?	19
Do you seek social support from family members?	17
Have you tried to change your priorities about what is important to you?	15
Do you try to concentrate on the advantages of your abnormal sense of smell?	11
Do you avoid meeting people?	4
Have you found solutions to problems caused by your abnormal sense of smell?	0

D) Réversibilité des troubles

Nous avons vu précédemment les impacts de la diminution de l'olfaction sur la qualité de vie. Il n'existe pas, à proprement parler, de traitement spécifique de ce trouble. Cependant, on sait que les capacités olfactives peuvent être améliorées, et cette amélioration se trouve accélérée par l'entraînement olfactif.

Dans une étude publiée en 2009 par Thomas Hummel et al. : « Effects of Olfactory Training in Patients with Olfactory Loss », les auteurs comparent les scores aux tests olfactifs (seuil de perception, identification et discrimination) pour deux groupes de patients hyposmiques. Le premier groupe ne fait aucun entraînement particulier, alors que dans le deuxième

groupe, les patients s'exposent deux fois par jour à différentes odeurs fortement concentrées (rose, eucalyptus, citron...). Les résultats sont enregistrés 12 semaines après le début de l'entraînement.

Il apparaît que l'entraînement olfactif, sur cette période de 12 semaines, améliore d'environ 30% les résultats aux tests olfactifs. Le mécanisme physiopathologique de cette amélioration n'est pas encore bien connu. Est-ce l'épithélium olfactif qui se régénère ? Ou bien l'amélioration provient-elle des structures olfactives supérieures ? Il conviendrait également de savoir si cette amélioration observée est susceptible de durer.

Pour le patient alcoolique, une étude est en cours pour déterminer si cette altération est réversible, au moins partiellement. Elle reprendra les données de l'étude décrite dans notre travail et les comparera aux résultats des mêmes patients testés sur les plans olfactif et psychométrique deux mois après le début de leur prise en charge alcoolologique.

VI- ETUDE

En réalisant cette étude, nous cherchons à confirmer (ou éventuellement infirmer) et à spécifier les altérations centrales du traitement de l'information olfactive chez le patient alcoolo-dépendant décrites dans la littérature.

Il s'agit d'une étude cas-témoins dans laquelle nous comparons une population de patients présentant une alcoolo dépendance à une population de patients témoins.

La présentation du protocole de cette étude a reçu une réponse positive de la part du Comité de Protection des personnes (CPP).

A) Matériel et méthode

1) Les sujets

Les critères d'inclusion pour les patients sont :

- sujets âgés de 18 à 60 ans,
- hommes ou femmes,
- fumeurs ou non fumeurs,
- qui présentent une dépendance à l'alcool (d'après les critères du DSM IV),
- Et dont la dernière consommation d'alcool est récente (délai fixé à 15 jours).

Les critères d'inclusion pour les témoins sont identiques, sauf bien entendu pour le diagnostic d'alcool-dépendance.

Pour les deux groupes, les critères d'exclusion sont :

- sujets présentant des anosmies pour les odeurs étudiées (exemple : vanille, clou de girofle ...) et/ou des allergies (odeurs, aliments),
- sujets ayant des maladies susceptibles de modifier leur perception olfactive (rhume, inflammations des fosses nasales, polypose nasale, opération au niveau du nez, traumatisme crânien, épilepsie, maladie d'Alzheimer, Korsakoff, maladie de Parkinson, antécédent de chirurgie cérébrale ...).
- et les sujets n'ayant pas pu se conformer aux consignes.

Les sujets recrutés (pour former la population des patients) pour cette étude sont des curistes hospitalisés au Centre Hospitalier Louis Sevestre (La Membrolle sur Choisille, 37). Les quarante trois patients inclus, âgés de 19 à 56 ans, souffrent de dépendance à l'alcool

d'après les critères du DSM IV. Ils sont tous en début de prise en charge pour leur problématique alcoolique, la dernière consommation d'alcool remonte ainsi au maximum à quinze jours avant le jour de l'inclusion. Ces patients ont en majorité des prescriptions médicamenteuses, incluant notamment des benzodiazépines et un traitement spécifique à leur alcool-dépendance (acamprosate, disulfirame, naltrexone...). Aucun des patients étudiés ne présente d'antécédent d'anosmie ou d'hyposmie.

Nous choisissons de recruter plus de 40 patients afin d'augmenter la puissance des tests statistiques (données paramétriques). De plus, comme nous avons dans l'optique de permettre à cette étude d'être poursuivie par une autre étude qui recrutera les mêmes patients deux mois après (cf. chapitre Discussion générale), il nous faut recruter une population initiale dont le nombre tient compte des patients qui quitteront le Centre Louis Sevestre avant la fin de leur hospitalisation (perdus de vue).

Une autre population de quarante deux sujets représente les « témoins ». Ils sont âgés de 22 à 59 ans et n'ont pas d'antécédent d'anosmie ou de dépendance à l'alcool. Ils ont tous été recrutés en 2009 dans l'entourage amical et professionnel de l'expérimentateur. Ils sont naïfs pour ce type d'expérimentation et ne sont pas spécialistes en analyse sensorielle.

2) Les tests

La durée moyenne des évaluations est de l'ordre de deux heures et demie par patient réparties entre l'évaluation psychométrique (durée 1h45 environ) et les tests olfactifs (durée 45 min environ).

a) L'évaluation psychométrique

Les différents paramètres cliniques sont évalués à l'aide d'échelles psychométriques reconnues et fréquemment utilisées dans le cadre de l'évaluation des troubles mentaux. Elles ont toutes fait l'objet de validations antérieures.

L'évaluation clinique de chaque patient comprend les questionnaires suivants :

Questionnaire : informations générales

Ce questionnaire présente une rapide évaluation biographique non standardisée sur : les antécédents médicaux et psychiatriques, les antécédents médicamenteux, les antécédents de consommation d'alcool et de toxiques, le statut matrimonial, le niveau d'études, la situation professionnelle... ainsi que tout événement ayant pu, à un moment donné, perturber les facultés olfactives (consommation de tabac, sinusite chronique...). Cf. annexe 3

Echelle de dépression de Montgomery et Asberg

L'échelle de dépression de Montgomery et Asberg, 1979 (MADRS) a été adaptée en français par T. Lempérière (Lempérière et al., 1984). C'est un questionnaire que l'examineur doit remplir avec le patient. Elle comprend 10 items : tristesse apparente, tristesse exprimée, tension intérieure, insomnie, perte d'appétit, difficultés de concentration, lassitude, perte de sentiments, pessimisme, idées de suicide. Chacun des items comporte une définition générale et sept degrés définis de gravité allant de 0 à 6. Les résultats obtenus permettent de former les catégories suivantes :

- * 0 à 6 = pas de dépression
- * 7 à 19= dépression légère
- * 20 à 34 = dépression moyenne
- * > à 34 = dépression sévère

Cf. annexe 4.

Mini interview internationale neuropsychiatrique 5.0

La MINI est un entretien clinique structuré qui permet de dépister les principaux troubles psychiatriques selon les critères du DSM-IV. Il comporte plusieurs modules : épisode dépressif majeur, troubles psychotiques, consommation d'alcool, de toxiques, agoraphobie, troubles des conduites alimentaires... C'est à partir de ce questionnaire que nous posons le diagnostic de dépendance à l'alcool, critère nécessaire à l'inclusion dans le groupe patient. Cf. annexe 5.

Inventaire d'anxiété trait-état

Il est très important d'évaluer l'anxiété car on sait qu'elle introduit un biais affectif et cognitif sur le comportement du sujet. L'inventaire d'anxiété trait-état de Spielberger (1983) ou State-Trait Anxiety Inventory (STAI) représente l'une des échelles d'auto-évaluation de l'anxiété les plus utilisées. Il se compose de deux parties séparées évaluant de façon indépendante l'anxiété-trait et l'anxiété-état, et comprenant chacune 20 items gradués en quatre degrés en fonction de leur intensité ou de leur fréquence.

L'échelle d'anxiété-trait est surtout utilisée pour l'évaluation des caractéristiques anxieuses de la personnalité (dimension temporelle stable) tandis que l'échelle d'anxiété-état permet la mesure des modifications induites par diverses situations expérimentales. Chaque item de l'inventaire d'anxiété trait-état est évalué de 1 à 4, selon son intensité en ce qui concerne l'anxiété-état et en fonction de sa fréquence en ce qui concerne l'anxiété-trait. La note totale varie donc de 20 à 80. Cf. annexe 6.

Echelle d'anhédonie sociale et physique

Cette échelle de Chapman et coll. (1976), traduite en version française par Assouly-Besse et coll. (1995) est composée de 40 items concernant l'anhédonie sociale et de 61 items portant sur l'anhédonie physique. Elle reflète un fonctionnement permanent de l'individu (trait). Pour chaque item le sujet doit répondre par vrai si la proposition de l'item correspond à ce qu'il ressent ou par faux si ce n'est pas le cas. Les réponses hédoniques sont cotées 0 et les réponses anhédoniques sont cotées 1. Le score total au questionnaire est obtenu en

additionnant les notes obtenues à chaque item. Ainsi, plus le score est élevé plus le sujet est anhédonique. Cf. annexe 7.

Echelle de plaisir-déplaisir

L'échelle de plaisir-déplaisir (Hardy et al, 1986) est composée de 36 items « plaisants », 36 items « déplaisants » et 10 items « neutres ». Cette échelle décrit un état par rapport auquel le sujet se situe. Le sujet doit coter ce qu'il imagine que la situation décrite lui provoquerait comme sentiment au moment où l'échelle est remplie : le ressenti de plaisir allant croissant de 1 à 9, le chiffre 1 représentant le déplaisir extrême, le chiffre 5 représentant l'absence de plaisir ou de déplaisir, et le chiffre 9 le plaisir extrême, avec toutes les possibilités intermédiaires entre ces différentes possibilités. Cf. annexe 8.

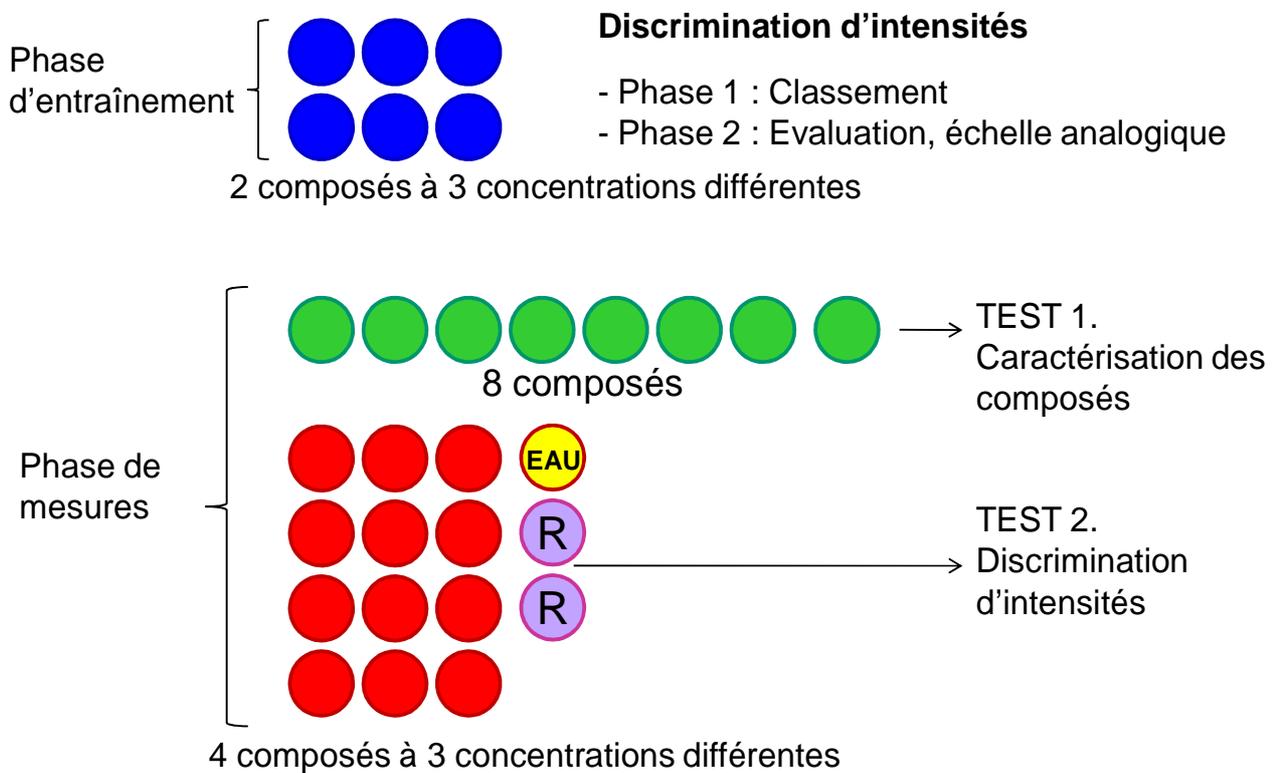
b) L'évaluation olfactive

Elle se décompose en trois parties distinctes :

- Une phase d'entraînement
- La caractérisation des composés odorants (valence hédonique, familiarité, impact émotionnel)
- La discrimination d'intensité (quantitative)

D'un point de vue pratique, l'évaluation commence par une phase d'entraînement qui concerne la discrimination d'intensités olfactives, et se poursuit par la phase de mesures durant laquelle nous évaluons les deux parties évoquées précédemment. L'évaluation est ainsi résumée dans la figure 7 :

Figure 7 : Déroulement des différentes phases de l'expérimentation. Chaque cercle coloré représente un flacon contenant un composé odorant. Les cercles violets avec la lettre « R » correspondent aux flacons doublons : Benz2R et But1R (cf. paragraphe sur la discrimination d'intensité des composés odorants).



→ La phase d'entraînement

Il s'agit d'une phase durant laquelle les résultats ne sont pas enregistrés. L'examineur présente au sujet une première série de trois échantillons contenant tous le même composé odorant, mais à des niveaux d'intensité différents. Les échantillons sont présentés de façon aléatoire et il doit les classer dans l'ordre croissant d'intensité olfactive ressentie. Pour chaque échantillon, le sujet doit également évaluer le niveau d'intensité perçue à l'aide d'une échelle visuelle analogique.

L'opération est reproduite pour une autre série de trois échantillons contenant un composé odorant différent du premier.

La première série de trois échantillons contient une solution de cinnamaldéhyde (odeur de cannelle) aux trois concentrations suivantes : C3 = 0,25 ml/l, C2 = 0,04 ml/l, C1 = 0,007 ml/l (le facteur de dilution est 6).

La deuxième série contient une solution de 1-Octen-3-ol (odeur de champignon) aux trois concentrations suivantes : C3= 0,05 ml/l, C2= 0,008 ml/l et C1= 0,001 ml/l (le facteur de dilution est 6).

→ Phase de caractérisation des composés odorants

L'objectif est, dans un premier temps, d'évaluer la valence hédonique, la familiarité et l'impact émotionnel de huit composés odorants (cf. tableau 8). Ainsi, la première partie de ce test sert, grâce au score hédonique, à classer les odeurs pour les deux groupes de sujets (patients et témoins). Ensuite, l'étude de la familiarité de chaque composé odorant nous renseigne sur son niveau de reconnaissance. Puis l'étude de l'impact émotionnel nous renseigne sur le type d'émotion induite par un composé odorant donné (parmi joie, surprise, dégoût, peur, tristesse ou colère), et son intensité.

Les huit composés odorants utilisés pour ce test ont des valences hédoniques différentes (Royet et al, 2003 ; Alaoui-Ismaïli et al, 1997a ; 1997b ; Robin et al., 1998). L'aspect hédonique des odeurs est défini en fonction des données de la littérature (études effectuées avec des sujets sains). Cependant, il faut noter que cette perception est propre à chaque sujet et dépend de son vécu. L'odeur des composés étudiés est plutôt familière (Sulmont et al., 2002) et ils sont solubles dans l'eau. Quatre d'entre eux sont considérés comme agréables : la vanilline, le 2-phényl-éthanol, le cinnamaldéhyde et le benzaldéhyde ; une comme neutre : l'eugénol ; et trois comme désagréables : l'acide butyrique, l'acide hexanoïque et le 1-octen-3-ol. Cf. tableau 8.

Tableau 8 : Caractéristiques et concentrations des composés odorants utilisés lors du premier test olfactif : caractérisation des composés odorants.

<i>Composé odorant</i>	<i>Numéro case</i>	<i>Abréviation</i>	<i>Descripteurs sensoriels</i>	<i>Concentration</i>
<i>Composés agréables</i>				
<i>Vanilline</i>	121-33-5	VAN	Vanille, gâteau	3 g/l
<i>2-Phényl ethanol</i>	60-16-8	PHE	Rose, floral, fines herbes	12,25 ml/l
<i>Cinnamaldéhyde</i>	14371-10-9	CIN	Cannelle	0,25 ml/l
<i>Benzaldéhyde</i>	100-52-7	BENZ	Amande amère	0,25 ml/l
<i>Composés neutres</i>				
<i>Eugénol</i>	97-53-0	EUG	Clou de girofle, dentiste	0,25 ml/l
<i>Composés désagréables</i>				
<i>1-Octen-3-ol</i>	3391-86-4	OCT	Champignon, terreux	0,05 ml/l
<i>Acide hexanoïque</i>	142-62-1	HEX	Moisi	1,6 ml/l
<i>Acide butyrique</i>	107-92-6	BUT	Beurre rance, fromage puant	0,12 ml/l

Tous les composés odorants sont présentés dans des flacons bruns d'un volume de 60 ml (10 ml de solution par flacon). Les molécules aromatiques sont dissoutes dans de l'eau distillée. Les flacons préparés sont conservés à +5°C. Chaque flacon est repéré par un code à trois chiffres choisi au hasard. L'ordre de présentation des flacons est randomisé. Les concentrations utilisées pour ces tests sont déterminées à l'aide de la méthode mise au point par Sulmont et al. (2002). En effet, chaque composé odorant est dilué pour obtenir un niveau d'intensité égal (iso-intense) à l'intensité d'une solution de 1-butanol à 0,20 ml/l. Ce niveau d'intensité de 1-butanol a été choisi afin de permettre une identification optimale. Il ne doit pas être trop fort pour ne pas entraîner d'adaptation affective ou de stimulation trigéminale, ni être trop faible afin de s'assurer que la stimulation soit supraliminaire, c'est-à-dire au dessus du seuil de détection de tous les sujets.

Les réponses aux tests de caractérisation des composés odorants sont obtenues en demandant au sujet, pour chacune des odeurs, de coter chacune des modalités citées ci-dessus sur une échelle bornée de 9 cm dont les bornes correspondent aux extrêmes des modalités : je n'aime pas du tout / j'aime beaucoup (aspect hédonique) ; odeur pas du tout familière / odeur très familière (familiarité) ; choix de l'émotion et de son niveau d'intensité (intensité nulle / intensité très élevée pour l'émotion choisie). Cf. figure 8.

Figure 8 : Exemple de feuille de réponse pour le test de caractérisation des stimuli olfactifs.

Code: 979

TEST 1

1. Sentez-le flacon et indiquez le caractère plaisant de l'odeur en mettant un trait vertical sur l'échelle ci-dessous.



**Valence
hédonique**

2. Sentez-le flacon et indiquez le niveau de familiarité de l'odeur en mettant un trait vertical sur l'échelle ci-dessous.



Familiarité

3. Sentez-le flacon et entourez l'émotion que vous avez ressentie. Évaluez l'intensité de l'émotion en mettant un trait vertical sur l'échelle.

**Caractérisation
des émotions**



→ Phase de discrimination d'intensité des composés odorants.

Lors de ce deuxième test, les patients doivent discriminer quantitativement quatre odeurs possédant des valences hédoniques distinctes : la vanilline et le benzaldéhyde considérées comme des odeurs agréables, l'acide hexanoïque et l'acide butyrique considérées comme des odeurs désagréables.

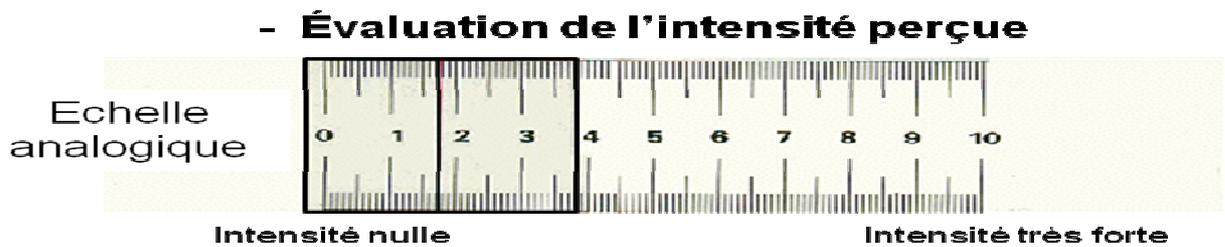
Pour chaque composé odorant, trois flacons sont préparés : un dans lequel le produit est faiblement concentré, un dans lequel le produit est moyennement concentré et enfin un dernier dans lequel le produit est fortement concentré ; soit un total de 12 flacons : Van1, Van2, Van3 ; Benz1, Benz2, Benz3 ; Hex1, Hex2, Hex3 ; But1, But2, But3. Dans le 13° flacon, on place une solution de benzaldéhyde moyennement concentré (autant que Benz2) : Benz2R.

Dans le 14° flacon, on place une solution d'acide butyrique moyennement concentré (autant que But1) : But 1R.

Dans le 15° flacon, on met de l'eau en même quantité que les échantillons précédents. Comme précédemment, tous les composés odorants sont présentés dans des flacons bruns d'un volume de 60 ml (10 ml de solution par flacon). Les molécules aromatiques sont dissoutes dans de l'eau distillée. Les flacons préparés sont conservés à +5°C. Chaque flacon est repéré par un code à trois chiffres choisi au hasard. L'ordre de présentation des flacons est randomisé.

Les réponses au test de discrimination quantitative sont obtenues en demandant au patient, pour chacun des flacons, d'indiquer à l'examineur via une échelle analogique le degré d'intensité perçue. Les réponses sont alors enregistrées par un chiffre allant de 0 (intensité nulle) à 10 (intensité maximale). Il est bien spécifié au sujet de ne coter que l'intensité olfactive et de ne pas tenir compte, autant que possible, des autres caractéristiques de la perception olfactive (familiarité, émotion...).

Figure 9 : Echelle analogique utilisée pour coter l'intensité perçue par le sujet.



Les résultats obtenus pour les douze premiers échantillons nous permettent d'évaluer la qualité de la discrimination de l'intensité olfactive chez les patients et chez les témoins. Les 13° et 14° flacons servent à vérifier la cohérence et la répétitivité des résultats enregistrés ; en effet, chaque sujet devrait coter à l'identique le même composé odorant à la même concentration. Le 15° flacon sert de témoin car la solution est inodore. Cf. annexe 11.

3) Procédure expérimentale

L'inclusion se déroule lors des premiers jours de l'arrivée des patients au Centre Hospitalier Louis Sevestre, au plus tard quinze jours après la consommation du dernier verre d'alcool. L'étude (déroulement et objectifs) est présentée au patient et les questionnaires ainsi que les différents tests olfactifs sont décrits. Chaque patient peut ainsi donner son consentement libre et éclairé. Les patients ont la possibilité de se rétracter à tout moment, et de poser d'éventuelles questions relatives à l'étude.

L'ensemble des tests présentés précédemment est effectué lors de l'inclusion. Tout d'abord, l'expérimentateur fait l'évaluation psychométrique : il remplit avec le patient les trois premiers questionnaires concernant l'évaluation biographique, la MADRS et La MINI. L'échelle d'anxiété est remplie par le sujet pendant l'entretien. Les échelles d'anhédonie sociale et physique ainsi que l'échelle de plaisir-déplaisir sont remplies par le sujet après l'entretien et rendus ultérieurement (sauf en cas d'incompréhension de l'intitulé des questions, auquel cas l'expérimentateur aide à la passation de ces tests).

Ensuite, l'expérimentateur fait passer les tests olfactifs. Pour ces derniers, quelques consignes spécifiques sont appliquées :

- Les flacons contenant les molécules odorantes sont stockés au réfrigérateur puis mis à température ambiante une heure avant la passation des tests
- Les sujets participant à l'étude s'engagent à ne pas consommer dans l'heure qui précède les tests : aliments, boissons, chewing-gums et cigarettes. Ils ne doivent pas non plus se parfumer
- Pendant le test, le sujet doit sentir les flacons à son rythme, mais sans s'attarder (pas plus d'une inspiration si possible)
- Respecter une pause d'environ trente secondes entre chaque flacon afin d'éviter d'être influencé par le composé odorant précédent.

Les sujets sains sont évalués de la même manière que les patients recrutés.

4) Traitement statistique

Pour traiter nos résultats, nous avons utilisé le logiciel XL Stat.

-La comparaison générale de la composition des deux populations (âge moyen, ratio hommes/femmes, ratio fumeur/non-fumeur) a été réalisée par simple calcul de moyennes et d'écart-type.

-Pour comparer les résultats aux différents questionnaires, le test de Mann-Whitney (comparaison de 2 échantillons, tests non paramétriques) a été utilisé.

-Une analyse de la variance à 2 facteurs (groupe et odeur) et une interaction (groupe x odeur) a permis de comparer les deux populations pour les réponses sur l'aspect hédonique et sur la familiarité des composés odorants (les données remplissaient en effet les conditions

de normalité et d'homogénéité des variances). En cas de rejet de l'hypothèse H_0 d'égalité des moyennes au seuil de 5%, un test de Tukey a été effectué.

-Pour comparer, entre les deux populations, la proportion des émotions choisies, nous avons utilisé le test Z (comparaison de deux proportions).

Les intensités des émotions choisies ont été comparées ensuite grâce au test de Mann-Whitney.

-Puis, afin d'établir des corrélations entre facteurs, nous avons utilisé un test de corrélation de Spearman (association entre 2 variables quantitatives sur données non paramétriques).

-Pour analyser la capacité à discriminer les différentes intensités des composés odorants (deuxième phase des tests olfactifs), nous avons utilisé le test de Friedman pour la population des patients et pour celle des témoins, suivi d'un test de comparaisons multiples par paires.

-Ensuite, afin de comparer l'intensité de la répétition des réponses olfactives (Benz2 versus Benz2R et But2 versus But2R) pour chaque population, nous avons à nouveau réalisé un test de Mann-Whitney.

-Pour établir une différence significative, on se base sur un risque alpha égal à 5%.

B) Résultats

1) COMPARAISON GENERALE

La comparaison des deux populations étudiées fait apparaître plusieurs différences (cf. tableau 7) :

- La population des patients alcoolo-dépendants est composée exclusivement d'hommes alors que celle des témoins est mixte. On sait cependant qu'il n'existe pas, physiologiquement, de différence significative entre les capacités olfactives masculines et féminines (Bonfils et al, 2004).
- La moyenne d'âge diffère significativement entre les deux échantillons : 34 ans pour les témoins contre 39 ans pour les patients. Cette différence est à relativiser dans la mesure où nous savons (cf. chapitres précédents) qu'il existe une baisse des capacités olfactives avec l'âge, mais que celle-ci ne peut être objectivée avant l'âge de soixante ans (Eskenazi et al., 1986).
- Il y a plus de fumeurs chez les patients que chez les témoins. Une fois encore, cette différence ne devrait pas provoquer de biais dans nos résultats car la consommation de tabac n'altère pas, ou peu, l'odorat (Bauer et al., 1996 et cf. tableau 5C). De plus, les sujets n'ont pas fumé depuis au moins une heure avant la passation des tests.

L'ensemble de ces différences, dans la mesure où elles n'altèrent pas la qualité des résultats qui nous intéressent ici, ne nous empêche donc pas de comparer les deux populations recrutées.

Tableau 7 : Comparaison du groupe des sujets et du groupe des patients pour le ratio hommes / femmes, l'âge et le ratio fumeur / non-fumeur.

	Groupe Patients	Groupe Témoins
Nombre de sujets	43	42
Ratio Homme / Femme	43 / 0	18 / 24
Age, année (écart-type)	39 (9,1)	34 (11)
Ratio Fumeur / Non Fumeur	41 / 2	21 / 21

2) LA MINI

Pour la population des patients témoins : aucune comorbidité psychiatrique ne peut être mise en évidence. En revanche, les patients alcoolo-dépendants présentent quelques singularités dans ce domaine.

Les résultats des deux populations pour ce questionnaire sont indiqués dans le tableau 9.

Deux patients présentent, selon les critères de la MINI, un épisode dépressif majeur. Onze patients sont cotés positifs pour ce qui concerne le risque suicidaire, mais parmi eux seulement un présente un risque élevé, les autres ont un risque faible (soit parce qu'ils ont un antécédent de tentative d'autolyse (n=9), soit dans le cadre de l'épisode dépressif actuel (n=1).

Quatre patients sont cotés positivement pour l'épisode hypomaniaque : il s'agit, pour ces patients, d'épisodes passés et non actuels.

Douze patients présentent un diagnostic d'abus et deux de dépendance au cannabis. Un patient présente une polydépendance : cannabis, héroïne, cocaïne.

Notons également les autres diagnostics relevés (cf. tableau 9) : anxiété généralisée, trouble de la personnalité antisociale, phobie sociale et agoraphobie sans antécédent de trouble panique.

Tableau 9 : Résumé des résultats du questionnaire MINI chez les patients et chez les témoins

	Patients (n=43)	Témoins (n=42)
MINI 5.0		
Episode dépressif majeur actuel	2	0
Dysthymie	0	0
Risque suicidaire	11	0
Episode hypomaniaque	4	0
Episode maniaque	0	0
Trouble panique	0	0
Trouble panique avec agoraphobie	0	0
Agoraphobie sans antécédent de trouble panique	2	0
Phobie sociale	2	0
Trouble obsessionnel compulsif	0	0
Etat de stress post-traumatique	0	0
Dépendance alcool	43	0
Dépendance drogues	2	0
Abus drogues	12	0
Troubles psychotiques	0	0
Anorexie mentale	0	0
Boulimie	0	0
Anxiété généralisée	4	0
Trouble personnalité antisociale	4	0

3) LES ECHELLES PSYCHOMETRIQUES

Les résultats indiquent, d'après le test de comparaison de Mann-Whitney, que les patients ont un score MADRS significativement plus élevé que les témoins ($U=1486$; $p < 0,001$). Cependant, nous observons que les patients ne peuvent pas, en majorité, être considérés comme souffrant de dépression : 36 patients ont un score entre 0 et 6 (non déprimés), 6 patients ont un score compris entre 7 et 19 (donc présentant une symptomatologie dépressive légère). Un patient présente un score de 24 (symptomatologie dépressive moyenne), les éventuelles altérations de ses capacités olfactives sont donc à pondérer en tenant compte de ce que nous avons vu précédemment (cf. chap. dépression et olfaction). Les témoins quant à eux ont tous un score à la MADRS inférieur à 6 indiquant l'absence de dépression (cf. Lemperiere et al., 1984).

En comparant les résultats pour les deux parties de l'échelle d'anxiété STAI, on remarque que les patients ont des scores significativement plus élevés que les témoins : $U= 1460$ et $p < 0,001$ pour la STAI état ; $U= 1544$ et $p < 0,001$ pour la STAI trait.

Il en est de même pour les deux échelles d'anhédonie : les scores des patients sont significativement plus élevés que ceux des témoins : $U= 1387$ et $p < 0,001$ pour l'échelle d'anhédonie sociale, $U= 1264$ et $p = 0,001$ pour l'échelle d'anhédonie physique.

En revanche, on ne met pas en évidence de différence significative entre les deux populations pour l'échelle de plaisir / déplaisir : $U= 843$ et $p= 0,88$.

L'ensemble de ces observations est résumée dans le tableau 10 :

Tableau 10 : Comparaison des résultats aux questionnaires psychométriques (test de Mann-Whitney)

	Moyenne (écart-type)		U	p
	Patients	Témoins		
MADRS	4.55 (4.66)	1.43 (2.88)	1486	< 0.001
STAI état	38.47 (11.48)	27.17 (8.61)	1460	< 0.001
STAI trait	45,12 (9.31)	33.79 (6.63)	1544	< 0.001
Anhédonie sociale	13,51 (6.37)	7.59 (4.3)	1387	< 0.001
Anhédonie physique	17,44 (8.82)	11.63 (6.48)	1264	0.001
Echelle plaisir/déplaisir	5,11 (0.36)	5.14 (0.21)	843	0.88

On peut donc conclure que les sujets de l'échantillon de patients alcoolo-dépendants présentent plus de symptômes dépressifs que les témoins, mais ne peuvent pas pour autant être considérés comme souffrant de dépression. Ils sont par ailleurs plus anxieux que les témoins et sont également plus anhédoniques.

4) OLFACTION

a) Caractérisation de la familiarité

La familiarité d'une odeur peut avoir une influence directe sur l'appréciation hédonique que nous pouvons en faire (Martzke et al, 1997). Il paraît donc important de savoir si la familiarité des composés odorants présentés lors de cette étude n'a pas influencé la réponse hédonique des sujets de chaque groupe.

Par le test d'analyse de la variance ANOVA à deux facteurs : groupe et odeur et interaction groupe-odeur, nous obtenons les résultats suivants (tableau 11) :

Tableau 11 : Résultats ANOVA pour la cotation de la familiarité de la perception olfactive (groupe, odeur, et interaction groupe-odeur)

Source	DDL	Somme des carrés	Moyenne des carrés	F	p
GROUPE	1	192,887	192,887	29,768	< 0,0001
ODEUR	7	1315,473	187,925	29,002	< 0,0001
GROUPE*ODEUR	7	45,606	6,515	1,005	0,426

- Pour le facteur groupe : p est inférieur à 5% (0,0001), la différence est donc significative.
- Pour le facteur odeur : p est inférieur à 5% (0,0001), la différence est donc significative.

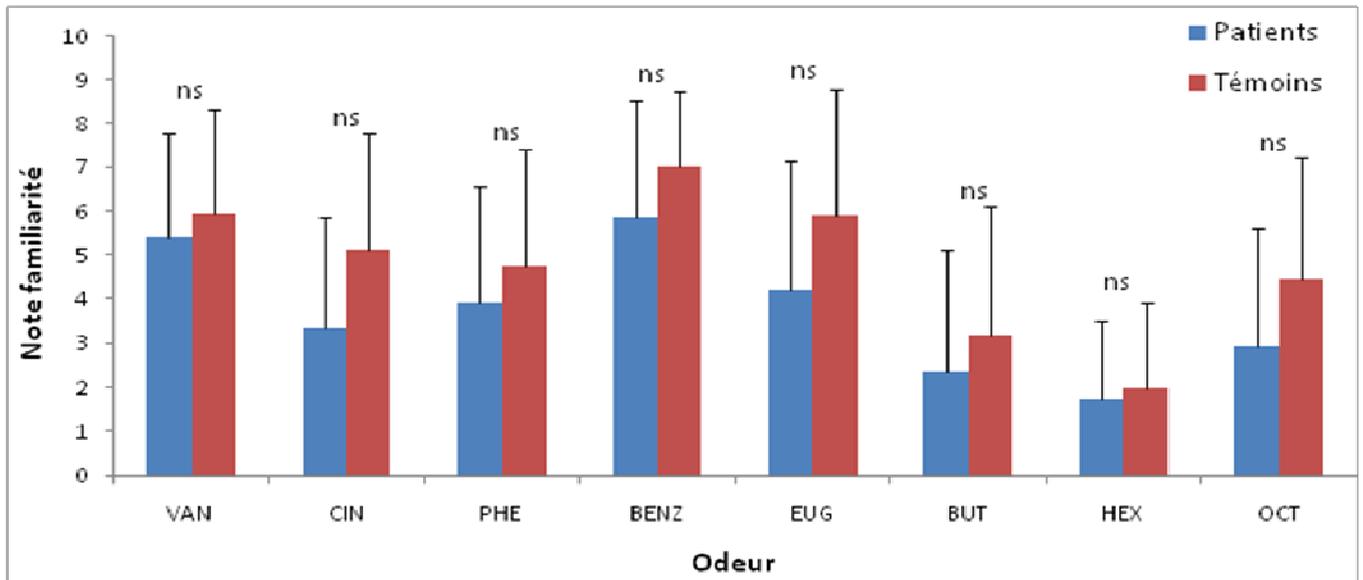
- En revanche, pour l'interaction groupe-odeur : $p = 0,426$, la différence n'est pas significative

Ainsi, on peut conclure qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes pour ce qui est de l'influence de la familiarité sur l'appréciation hédonique des composés odorants. Les résultats détaillés de l'interaction groupe-odeur pour chacune des huit odeurs sont présentés dans le tableau 12 et représentés sous forme d'histogramme dans la figure 10 :

Tableau 12 : Analyse des différences de perception de la familiarité olfactive pour chaque stimulus (interaction groupe-odeur)

Contraste	Différence	Différence standardisée	Valeur critique	p	Significatif
GROUPE-TEM*ODEUR-BENZ (F) vs GROUPE-ALC*ODEUR-BENZ (F)	1,173	2,110	3,426	0,759	Non
GROUPE-TEM*ODEUR-VAN (F) vs GROUPE-ALC*ODEUR-VAN (F)	0,542	0,975	3,426	1,000	Non
GROUPE-TEM*ODEUR-EUG (F) vs GROUPE-ALC*ODEUR-EUG (F)	1,669	3,003	3,426	0,167	Non
GROUPE-TEM*ODEUR-CIN (F) vs GROUPE-ALC*ODEUR-CIN (F)	1,768	3,182	3,426	0,104	Non
GROUPE-TEM*ODEUR-PHE (F) vs GROUPE-ALC*ODEUR-PHE (F)	0,826	1,486	3,426	0,984	Non
GROUPE-TEM*ODEUR-OCT (F) vs GROUPE-ALC*ODEUR-OCT (F)	1,544	2,779	3,426	0,281	Non
GROUPE-TEM*ODEUR-BUT (F) vs GROUPE-ALC*ODEUR-BUT (F)	0,812	1,462	3,426	0,987	Non
GROUPE-TEM*ODEUR-HEX (F) vs GROUPE-ALC*ODEUR-HEX (F)	0,241	0,434	3,426	1,000	Non
Valeur critique du d de Tukey :			4,845		

Figure 10 : Absence de différence significative pour la perception de la familiarité olfactive de chaque stimulus (interaction groupe-odeur). NS = non significatif



b) Note hédonique

Globalement, comme l'indique la figure en fin de paragraphe (figure 11), les notes les plus élevées concernent pour les deux groupes les odeurs de vanille, d'amande amère, de cannelle et de rose. Les notes les moins élevées sont obtenues pour le fromage et la moisissure.

A l'aide de l'ANOVA à deux facteurs : groupe et odeur et interaction groupe-odeur, nous obtenons les résultats suivants (cf. tableau 13) :

- Il existe un effet hautement significatif pour le facteur groupe : p est inférieur à 5% (0,001)
- Il existe un effet hautement significatif pour le facteur odeur : p est inférieur à 5% (< 0,0001)

- Il existe également un effet significatif pour l'interaction groupe-odeur : p est inférieur à 5% (0,021)

Tableau 13 : Résultats ANOVA pour la cotation de l'aspect hédonique de la perception olfactive (groupe, odeur, et interaction groupe-odeur).

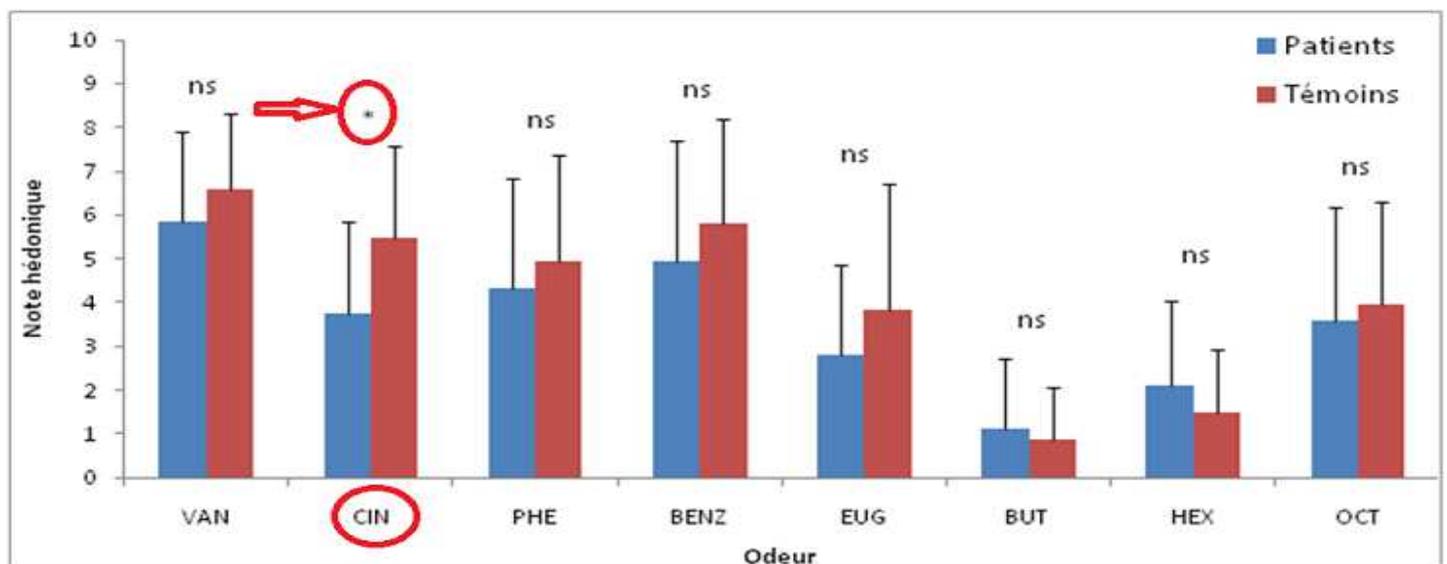
Source	DDL	Somme des carrés	Moyenne des carrés	F	p
GROUPE	1	51,205	51,205	10,771	0,001
ODEUR	7	1835,488	262,213	55,157	<0,0001
GROUPE*ODEUR	7	79,051	11,293	2,376	0,021

Comme nous le montre le dernier résultat, il existe donc une différence significative entre les patients et les témoins pour la perception hédonique des odeurs, les patients ayant tendance à donner des notes moins importantes que les témoins. En appliquant le test de Tukey pour chacune des odeurs, on se rend compte que les réponses hédoniques des patients sont significativement moins importantes pour une des huit odeurs présentées : la cannelle (différence standardisée = 3,628 ; $p < 5\%$). Comme nous l'avons vu précédemment, c'est une odeur habituellement reconnue comme plaisante. Pour les sept autres odeurs, les notes hédoniques sont généralement moins importantes, mais les résultats observés ne permettent pas de mettre en évidence de différence significative.

Tableau 14 : Analyse des différences de perception de l'aspect hédonique de l'olfaction pour chaque stimulus (interaction groupe-odeur)

Contraste	Différence	Différence standardisée	Valeur critique	p	Significatif
GRUPE-TEM*ODEUR-VAN (H) vs GROUPE-ALC*ODEUR-VAN (H)	0,720	1,514	3,426	0,981	Non
GRUPE-TEM*ODEUR-BENZ (H) vs GROUPE-ALC*ODEUR-BENZ (H)	0,882	1,854	3,426	0,896	Non
GRUPE-TEM*ODEUR-CIN (H) vs GROUPE-ALC*ODEUR-CIN (H)	1,727	3,628	3,426	0,026	OUI
GRUPE-TEM*ODEUR-PHE (H) vs GROUPE-ALC*ODEUR-PHE (H)	0,597	1,254	3,426	0,997	Non
GRUPE-TEM*ODEUR-OCT (H) vs GROUPE-ALC*ODEUR-OCT (H)	0,334	0,703	3,426	1,000	Non
GRUPE-TEM*ODEUR-EUG (H) vs GROUPE-ALC*ODEUR-EUG (H)	1,017	2,138	3,426	0,741	Non
GRUPE-ALC*ODEUR-HEX (H) vs GROUPE-TEM*ODEUR-HEX (H)	0,595	1,251	3,426	0,997	Non
GRUPE-ALC*ODEUR-BUT (H) vs GROUPE-TEM*ODEUR-BUT (H)	0,265	0,556	3,426	1,000	Non

Figure 11 : Mise en évidence d'une différence significative des résultats de la cotation de l'aspect hédonique de la perception olfactive pour l'odeur de cannelle (patients cotent moins fortement que les témoins). *Ns = non significatif / * = différence significative ($\alpha < 0,05$)*



c) Caractérisation des émotions :

La joie et le dégoût sont les deux émotions les plus citées par les deux groupes lors de ces tests olfactifs : joie en premier lieu, dégoût en deuxième (cf. figure 12). Peur, tristesse et colère sont en revanche les trois émotions les moins présentes pour les deux échantillons. Les résultats au test Z (comparaison de deux proportions) nous permettent de mettre en évidence que les patients alcoolo-dépendants ont significativement plus fréquemment choisi la surprise et la tristesse que les témoins :

- Pour la surprise : $z=6,174$ et $p < 0,0001$; cette différence est donc hautement significative
- Pour la tristesse : $z=2,532$ et $p= 0,011$; cette différence est donc significative

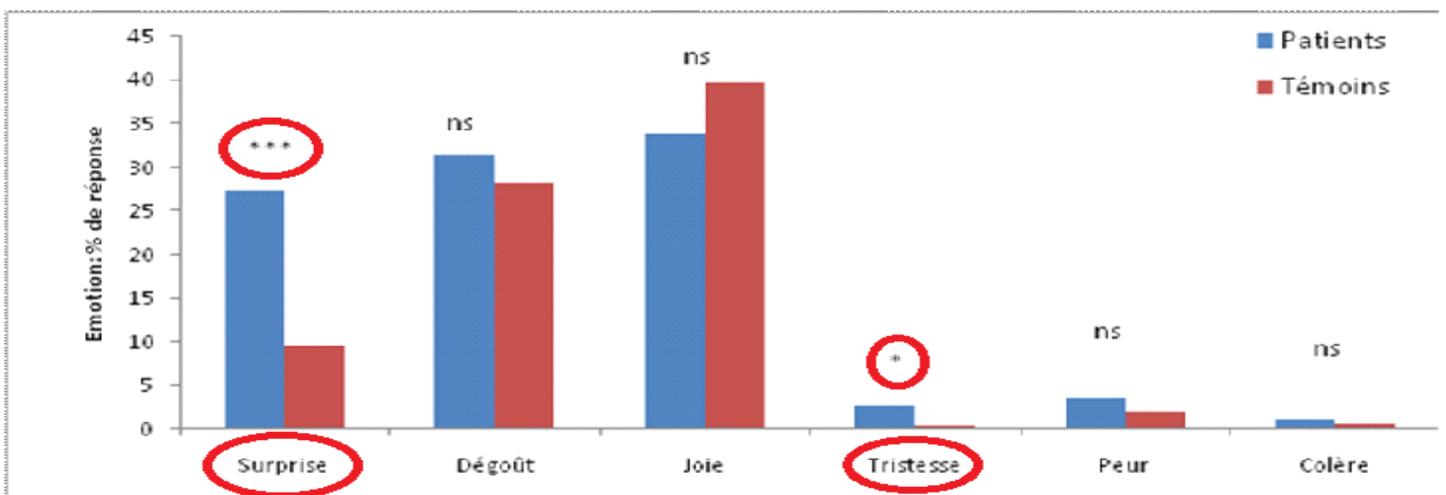
Pour les autres émotions proposées, on ne met pas en évidence de différence significative entre les deux populations de sujets. Cf. figure 12 :

Figure 12 : Mise en évidence de différences significatives des résultats de la caractérisation des émotions pour la surprise et la tristesse (émotions plus souvent choisies par les patients).

ns = différence non significative

** = différence significative ($\alpha < 0,05$)*

**** = différence hautement significative ($\alpha < 0,001$)*



d) Caractérisation de l'intensité des émotions

Nous nous intéressons ici aux réponses des patients et des témoins concernant leur cotation de l'intensité de l'émotion qu'ils choisissent après présentation de chaque stimulus olfactif. Par le test de Mann-Whitney, nous comparons la moyenne des résultats pour chaque émotion (et sur l'ensemble des huit odeurs) entre l'échantillon de patients alcoolo-dépendants et l'échantillon des sujets sains (cf. figure 13).

Les résultats montrent que :

- Les patients cotent, de façon hautement significative, moins intensément l'émotion surprise que les témoins : $U= 850,5$; $p= 0,001$
- Les patients cotent également, de façon hautement significative, moins intensément l'émotion dégoût que les témoins : $U= 3134,5$; $p < 0,0001$
- Les patients cotent, de façon significative, moins intensément l'émotion joie que les témoins : $U=6423,5$; $p= 0,045$
- L'intensité de l'émotion tristesse ne peut être comparée entre les deux échantillons car nous n'avons qu'une seule citation pour cette émotion chez les témoins
- Pour les autres émotions : peur et colère, nous ne mettons pas en évidence de différence significative entre les deux populations.

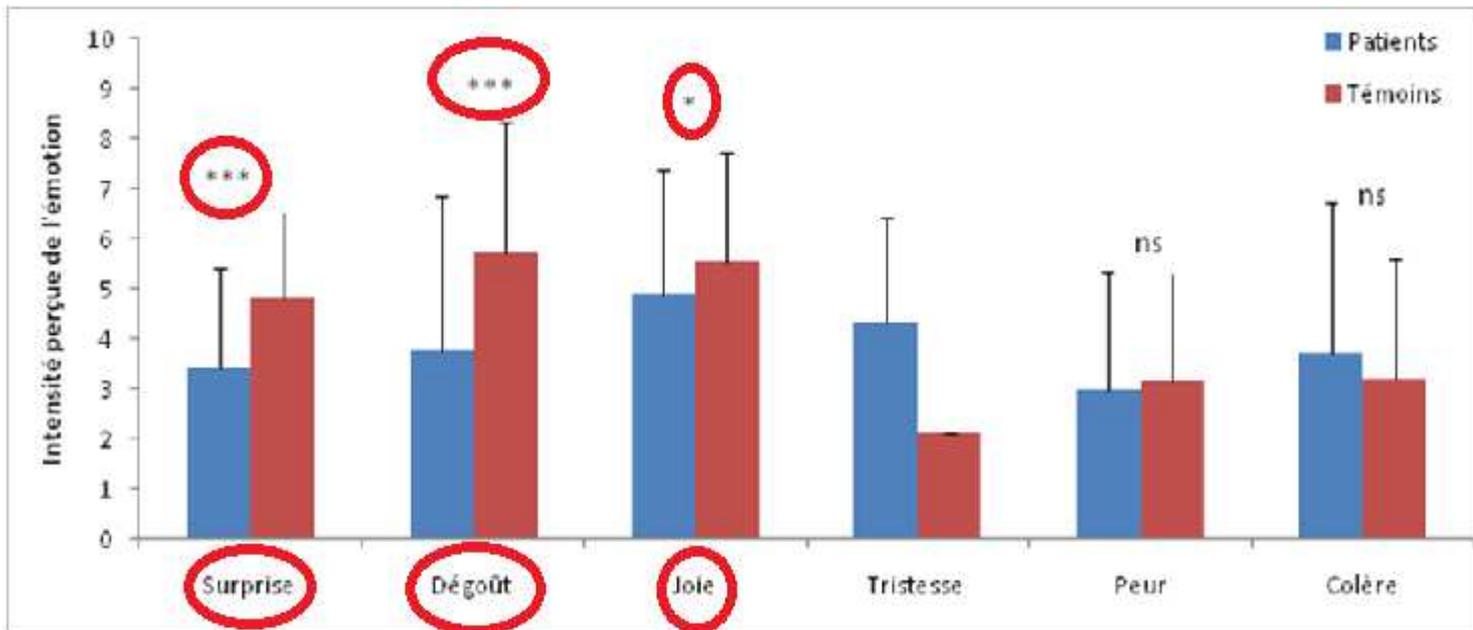
Ainsi, quand les sujets choisissent l'émotion surprise, ou dégoût, ou encore joie, l'intensité décrite est significativement moins importante dans l'échantillon de patients alcoolo-dépendants que dans l'échantillon de témoins.

Figure 13 : Mise en évidence de différences significatives des résultats de la caractérisation de l'intensité des émotions pour la surprise, le dégoût et la joie (les patients cotent moins fortement ces émotions).

NS = différence non significative

* = différence significative ($\alpha < 0,05$)

*** = différence significative ($\alpha < 0,001$)



e) Corrélations

Nous avons recherché si d'éventuelles corrélations peuvent être mises en évidence entre les différents tests (questionnaires et tests olfactifs) réalisés au cours de cette étude. En calculant le coefficient de corrélation de Spearman pour chaque duo de tests potentiellement étudiables, nous obtenons les résultats suivants :

Pour le groupe des patients :

- Le score à la MADRS est corrélé positivement avec le score à la STAI-trait ($r=0,41$, $p=0,007$) : plus les patients ont des symptômes dépressifs, plus ils présentent de traits évocateurs d'une personnalité anxieuse

- Le score à la MADRS est corrélé positivement avec le score à la STAI-état ($r=0,49$; $p=0,001$) : l'intensité des symptômes dépressifs des patients est directement liée à leur niveau d'anxiété au moment de l'expérimentation
- Le score à la STAI-trait est corrélé positivement avec le score à la STAI-état ($r=0,60$; $p < 0,001$). Plus un patient présente de traits évocateurs d'une personnalité anxieuse, plus il présentera un niveau d'anxiété important au moment de l'expérimentation
- Le score à la STAI-état est corrélé négativement avec la réponse hédonique, donnée lors du test olfactif de caractérisation des odeurs, pour la vanilline (odeur de vanille)($r= -0,41$; $p= 0,006$). Plus le patient présente un état d'anxiété important au moment des tests, moins il appréciera le composé odorant vanilline. La réponse hédonique est donc directement liée au niveau d'anxiété du patient.
- Le score à l'échelle d'anhédonie sociale est corrélé positivement avec le score à l'échelle d'anhédonie physique. Plus le patient éprouve d'anhédonie sur le plan de sa vie sociale, plus il en éprouvera sur le plan de ses ressentiments physiques.

Pour ce qui concerne le groupe des patients alcoolo-dépendants, aucune des autres potentielles corrélations ne s'est révélée significative. L'ensemble des données présentées sont résumées dans le tableau n°15.

Pour le groupe des sujets témoins, on met en évidence que :

- Le score à la STAI-trait est corrélé positivement au score à la STAI-état. Les conclusions à en tirer sont identiques à celles concernant le groupe des patients
- Le score à la STAI-trait est corrélé positivement avec la réponse hédonique, donnée lors du test olfactif de caractérisation des odeurs, pour l'eugénol (odeur de clou de girofle)($r=0,31$; $p=0,05$). A nouveau, on met en évidence l'influence du niveau d'anxiété sur la réponse hédonique aux stimuli olfactifs.

Pour ce qui concerne le groupe des sujets témoins, aucune des autres potentielles corrélations ne s'est révélée significative.

Tableau 15 : Tableau récapitulatif des corrélations mises en évidence (test de Spearman, alpha = 5%)

Patients			Témoins		
Corrélation étudiée	r de Spearman	p	Corrélation étudiée	r de Spearman	p
MADRS/STAI trait	0.41	0.007	STAI trait/STAI état	0,41	0.009
MADRS/STAI état	0.49	0.001	STAI trait/EUG (H)	0.31	0.05
STAI trait/STAI état	0.60	<0.001			
STAI état/VAN (H)	-0.41	0.006			
Anhédonie sociale/ Anhédonie physique	0.34	0.01			

f) Discrimination d'intensité

Nous présentons ici les résultats de la dernière partie des tests olfactifs (quinze échantillons : quatre odeurs concentrées à trois niveaux différents, un échantillon avec de l'eau, et deux échantillons de « répétition » ; cf. matériel et méthode). Il s'agissait de savoir si les sujets arrivaient à discriminer les différents échantillons contenant la même odeur en fonction de leur intensité, et ce en reportant leur ressenti sur l'échelle visuelle analogique. Le test de Friedman et le test de comparaisons multiples par paires, appliqués aux données de chaque groupe de sujets, nous donne les résultats suivants :

- Le groupe des sujets sains réussit à discriminer les trois niveaux d'intensité pour chacune des quatre odeurs présentées : Vanilline (Van), Benzaldéhyde (Benz), acide butyrique (But) et acide hexanoïque (Hex). Les résultats de cette population sont présentés dans la figure 14 :

- Le groupe des patients alcoolo-dépendants, en revanche, ne réussit pas ce test pour trois des quatre composés odorants. Ainsi, les patients de ce groupe n'arrivent pas, en moyenne, à discriminer les deux dernières concentrations des composés benzaldéhyde (odeur agréable) et acide butyrique (odeur désagréable). Ils confondent également les deux premières concentrations de l'acide hexanoïque (odeur désagréable) (Figure n° 15).

Figure 14 : Discrimination, chez les sujets sains, des trois niveaux d'intensité pour les quatre odeurs présentées.

Pour chaque odeur, les moyennes avec des lettres différentes sont significativement différentes au risque de 5%

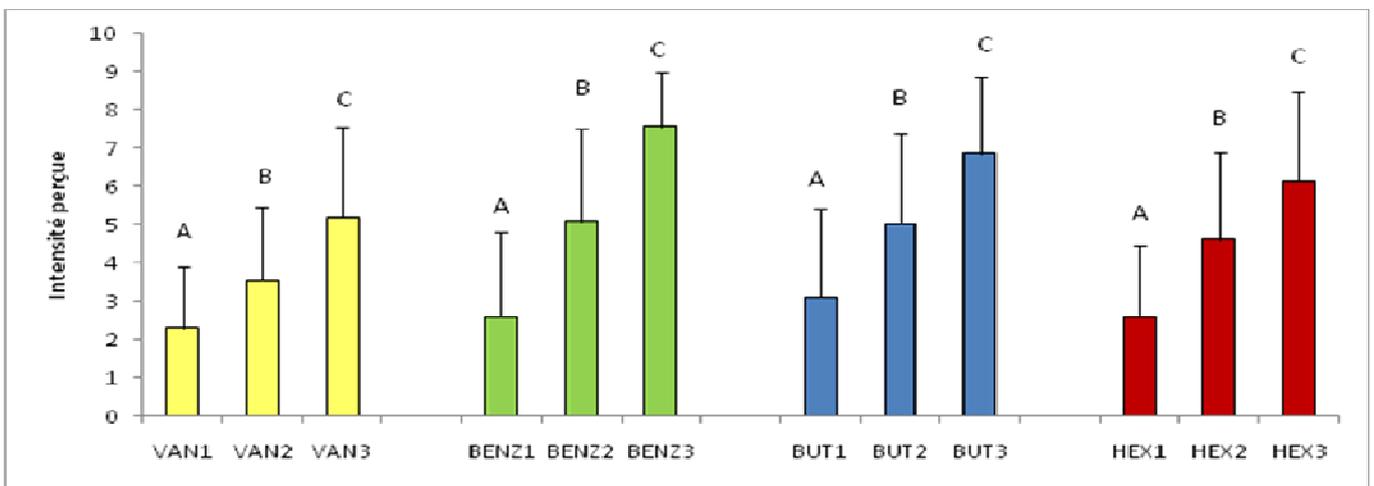
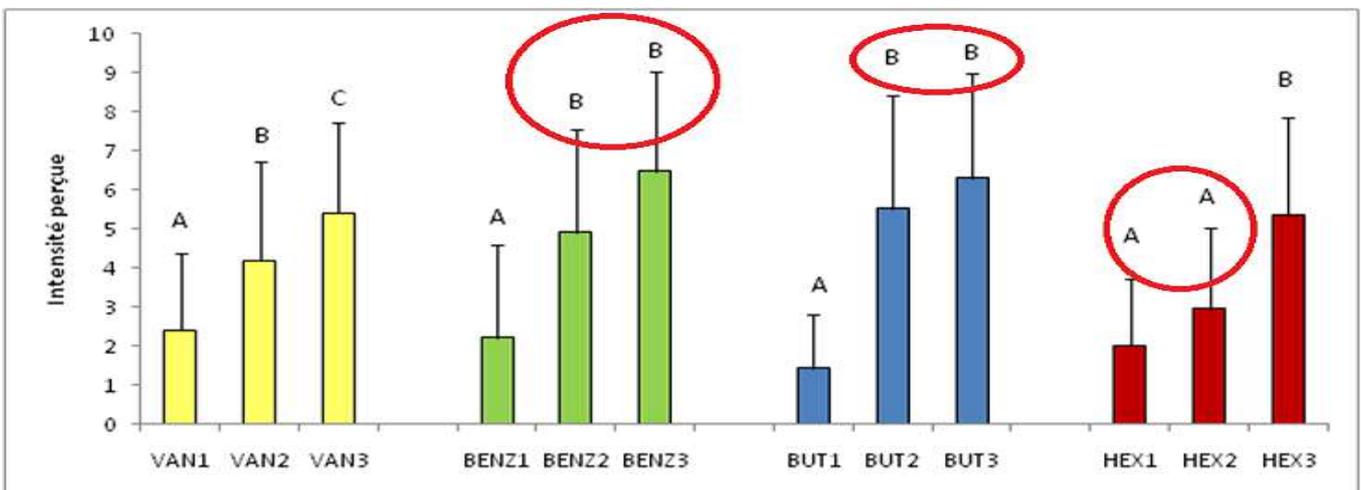


Figure 15 : Discrimination, chez les patients, des trois niveaux d'intensité pour les quatre odeurs présentées.

Pour chaque odeur, les moyennes avec des lettres différentes sont significativement différentes au risque de 5%

Des lettres identiques indiquent que l'intensité perçue n'est pas significativement différente au risque de 5%



g) Répétabilité des réponses des sujets

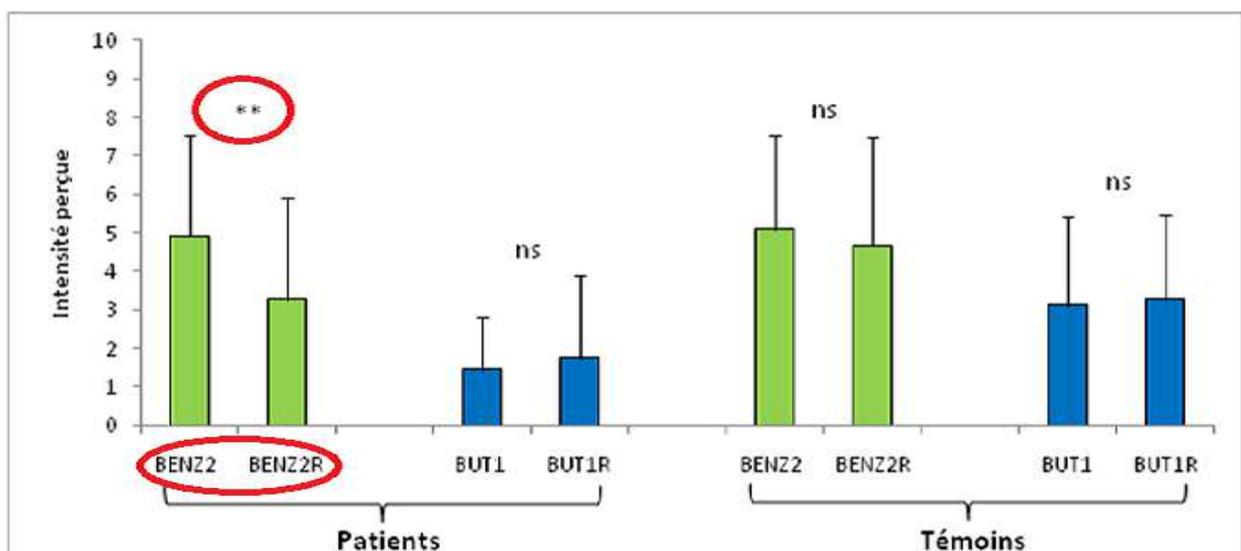
Il s'agissait, pour les odeurs testées sur leur intensité (Van, Benz, But et Hex), de vérifier si les sujets étaient en mesure de donner la même cotation d'intensité pour deux échantillons identiques (même odeur et même intensité) au cours du test. Cela devait nous permettre d'avoir un avis sur la répétabilité des résultats et sur la cohérence des réponses données. Nous n'avons pas testé toutes les odeurs à toutes les intensités ; seuls deux échantillons avaient un doublon : Benz2 / Benz2R ; But1 / But1R.

En étudiant les résultats avec le test de Mann-Whitney, nous obtenons les résultats suivants :

- L'échantillon des sujets sains donne des cotations d'intensité qui ne diffèrent pas significativement pour Benz2 et Benz2R : $U= 911$; $p=0,513$. Il en est de même pour les cotations de But1 et But1R : $U= 784$; $p=0,6$ (cf. figure 16)
- L'échantillon des patients alcoolo-dépendants donne des cotations d'intensité qui ne diffèrent pas significativement pour But1 et But1R : $U= 948,5$; $p= 0,835$. En revanche, l'intensité perçue de Benz2 et Benz2R diffère significativement : $U=1256,5$ et $p= 0,004$ (cf. figure 16)

Figure 16 : Résultats du test de répétabilité (flacons doublons : Benz2 et Benz2r / But1 et But1R).

*NS = différence non significative / ** = différence significative ($\alpha < 0,01$)*



C) Discussion

Nous avons mis en évidence des différences significatives entre la population des patients alcoolodépendants et celle des sujets sains, et ce aux différents niveaux des expérimentations. Ces résultats doivent être discutés et mis en perspective par rapport aux chapitres précédents de notre travail.

1) Résultats positifs

Caractérisation de la valence hédonique et des émotions

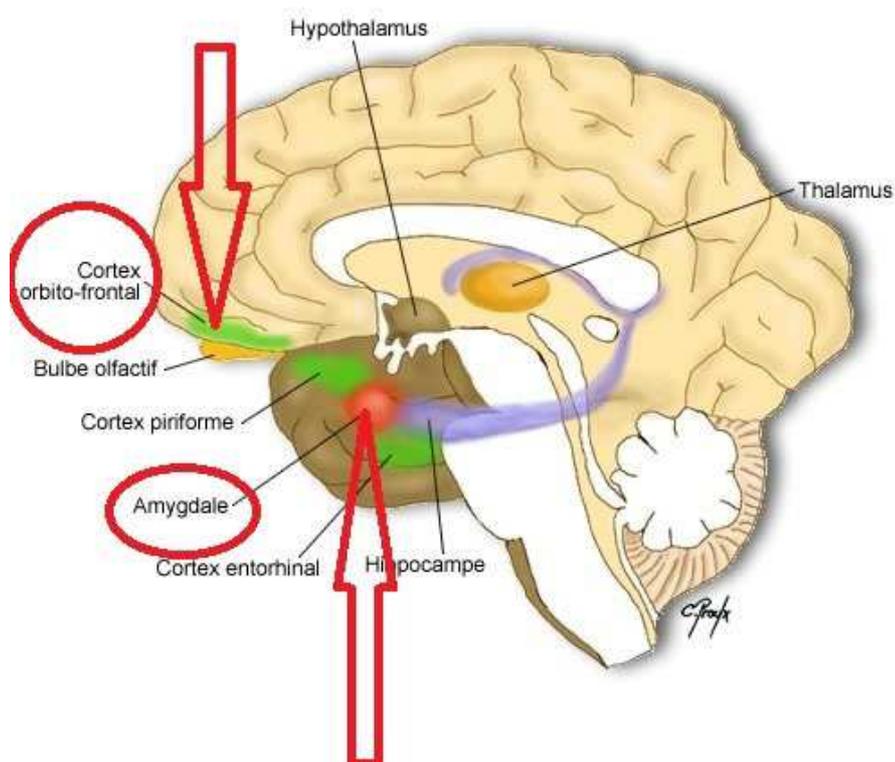
Concernant les aspects hédoniques et émotionnels des perceptions olfactives, nos résultats corroborent et précisent les différentes études à ce sujet (notamment l'étude de Rupp et al. 2006). On met en effet en évidence des différences significatives entre les deux groupes pour ce qui concerne :

- La caractérisation hédonique des composés odorants : l'odeur de cannelle est moins appréciée par les patients (alors que c'est une odeur habituellement reconnue comme plaisante). En revanche, on ne met pas en évidence de différence significative entre les deux groupes pour les autres odeurs.
- Les émotions choisies : la surprise et la tristesse sont significativement plus souvent cotées par les patients
- Les émotions joie, dégoût et surprise sont moins intensément notées chez les patients

On peut donc considérer qu'il existe un déficit de caractérisation des odeurs chez les sujets alcoolo-dépendants. Ce déficit s'exprime, comme le montrent les tests, sur les aspects hédoniques et émotionnels de cette perception.

A partir des éléments de la littérature présentés précédemment (cf. chapitres sur la physiologie de l'olfaction, sur les atteintes cérébrales dans l'alcoolo-dépendance et sur les spécificités de l'atteinte olfactive chez patient alcoolo-dépendant), nous pouvons émettre l'hypothèse que les atteintes communes de l'amygdale et du cortex orbitofrontal droit pourraient, au moins en partie, permettre d'expliquer ces déficits (cf. figure 17). Les mécanismes physiopathologiques précis et le rôle précis des autres structures cérébrales impliquées dans la caractérisation hédonique et l'impact émotionnel provoqué par les stimuli olfactifs mériteraient d'être explorés plus précisément, notamment par des études d'imagerie cérébrale.

Figure 17 : Aires cérébrales impliquées à la fois dans la perception olfactive et dans l'alcoolo-dépendance (d'après Kamina P., 2006).



Discrimination d'intensité

Nous avons mis en évidence un déficit dans la discrimination de l'intensité olfactive chez les patients alcoolo-dépendants. Ce déficit est très marqué important puisque les sujets hospitalisés ont mal discriminés les différentes intensités de trois des quatre odeurs présentés. Il n'est pas lié aux aspects hédoniques ou émotionnels des perceptions olfactives ; les erreurs concernaient des odeurs considérées comme désagréables et une odeur agréable.

D'après nos connaissances des structures cérébrales impliquées dans les mécanismes de discrimination d'intensité (études d'IRM fonctionnelle : Rolls et al., 2003 ; Anderson et al., 2003), nous pouvons émettre l'hypothèse qu'il existe, chez le patient alcoolique, des altérations du traitement de l'information olfactive au niveau du cortex piriforme ou de l'amygdale. L'amygdale étant la seule structure à la fois impliquée dans l'olfaction et l'alcoolo-dépendance, nous posons l'hypothèse qu'elle doit être le substrat organique de ce déficit.

Corrélations

Nous avons montré que, chez les patients alcoolo-dépendants, l'intensité des symptômes dépressifs était corrélée au niveau d'anxiété, aussi bien pour ce qui concerne l'anxiété au moment des tests (STAI-état) que des éléments évocateurs d'une personnalité anxieuse (STAI-trait). Ce résultat n'est pas étonnant dans la mesure où l'on sait bien que l'anxiété et les ruminations qui l'accompagnent font partie des symptômes habituels de la dépression (Guelfi et Rouillon, 2007).

Nous nous attendions également à mettre en évidence une corrélation entre l'anxiété « trait » et l'anxiété « état ». Il apparaît évident qu'un patient présentant des éléments de personnalité qui le rendent plus sensible aux événements anxiogènes présentera un niveau d'anxiété plus important lorsqu'on le soumet à une situation telle que l'hospitalisation pour sevrage et cure.

Un lien entre l'anxiété « état » et le niveau d'appréciation hédonique de l'odeur de vanilline a également été mis en évidence. Ce lien, qui met en évidence l'influence de l'anxiété sur les

perceptions olfactives, doit nous permettre de relativiser les résultats de nos tests. On est en effet en droit de se demander de quelle manière l'alcoolisme chronique influe sur le traitement cortical de l'information olfactive : de façon directe ou indirectement par l'intermédiaire de l'anxiété induite par cette consommation ? Outre le travail de Mineur et al. (2007), d'autres études s'intéressant spécifiquement aux conséquences de l'anxiété sur l'olfaction devraient nous permettre d'avancer sur cette problématique.

Le lien qui unit le niveau d'anhédonie physique au niveau d'anhédonie sociale nous permet de souligner l'importance de l'atteinte psychique dans l'alcoolisme, et de bien intégrer l'idée que les différentes facettes de son psychisme ne vont pas être altérées indépendamment les unes des autres. Il conviendra donc de prendre en charge toutes ces dimensions pour proposer au patient des soins cohérents.

2) Résultats négatifs

Tests psychométriques

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes pour l'échelle de plaisir / déplaisir. Ce résultat est un argument supplémentaire pour accréditer les résultats et les comparaisons pour les tests olfactifs, principalement pour la caractérisation hédonique des composés odorants.

Caractérisation de la familiarité

Les résultats nous permettent de conclure qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes pour la caractérisation de la familiarité des composés odorants proposés. Les sujets alcoolo-dépendants ne souffrent donc pas de déficit d'appréciation de la familiarité des odeurs. Cet aspect est essentiel dans l'analyse des résultats suivants car un déficit ou une surappréciation de la familiarité aurait influencé et donc apporté un biais dans

l'appréciation hédonique et émotionnelle. Notons que ce résultat va à l'encontre de l'étude de Rupp et al. (2004) détaillée précédemment.

Répétabilité des résultats

Concernant la question de la discrimination d'intensité, il convient de relativiser la portée de nos résultats. En effet, nous avons vu qu'il existait une différence significative dans l'évaluation de l'intensité pour les deux paires de flacons qui contenaient pourtant le même composé odorant à la même concentration. Cette différence ne s'observe pas chez les témoins pour les échantillons testés.

Il aurait cependant fallu répéter cette opération pour tous les échantillons pour avoir un résultat fiable (nous en avons testés seulement deux).

Nous pouvons quand même nous demander pour quelles raisons les résultats diffèrent chez les patients alcoolo-dépendants. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées :

- Il existe une fatigabilité olfactive pour ce groupe de patients. Le test de discrimination d'intensité étant le dernier des tests olfactifs, les capacités olfactives pourraient se détériorer progressivement et nous n'en verrions les conséquences qu'après une trentaine de minutes de tests.
- Les patients alcooliques sont testés au début de leur prise en charge, à un moment où ils sont moins disponibles psychiquement car perturbés par nombre d'autres problèmes. De plus, les traitements qu'ils reçoivent peuvent provoquer une fatigue et un manque de concentration.
- Nous avons vu qu'il existait un lien entre le niveau d'anxiété et les performances olfactives. On peut émettre l'hypothèse que les variations du niveau d'anxiété au cours du test pourraient avoir un impact sur les réponses données.
- Peut-être existe-t-il des fluctuations dans le traitement de l'information olfactive chez le patient alcoolique, et ce indépendamment du niveau d'anxiété ou de la fatigue ?

3) Limites de l'étude

Atteinte périphérique

Une des limites de notre étude tient au fait que nous avons juste recherché les éventuelles altérations centrales du traitement de l'information olfactive. Il conviendrait d'intégrer la mesure du seuil de détection des odeurs afin de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse d'une altération des capacités de détection dans la maladie alcoolique.

Comparaison générale

Nous avons déjà en partie, dans le chapitre « résultats », comparé les deux populations pour ce qui concerne l'âge, le sexe et la consommation de tabac. Certains autres paramètres, non pris en compte dans cette étude, pourraient cependant avoir un impact sur les capacités olfactives et les notes aux tests psychométriques.

Nous n'avons par exemple pas pris en compte les spécificités de la consommation d'alcool dans le groupe concerné. Les patients ont été interrogés sur ce point mais les réponses sont trop hétérogènes pour permettre une analyse plus poussée.

On peut cependant légitimement se demander quelles caractéristiques de la prise de boisson vont avoir le plus d'impact sur l'odorat :

- Le type d'alcool consommé ? Sur les patients interrogés, une grande diversité d'alcools a été énumérée et la plupart des patients en consommaient plusieurs types.
- La quantité d'alcool consommé ? Peut-on effectivement poser l'hypothèse que la dégradation des capacités olfactives est proportionnelle à la quantité d'alcool consommée chaque jour ou chaque semaine ?
- La durée de consommation : l'atteinte est-elle proportionnelle à l'ancienneté des consommations ?
- Le type de consommation ? L'atteinte est-elle identique pour un buveur quotidien, un patient qui s'alcoolise massivement seulement le week-end, ou qui alterne plusieurs types de consommation... ?

Nous n'avons pas non plus pris en considération, dans la constitution des échantillons, les médicaments prescrits et consommés par les patients. Ainsi la plupart des patients recevaient, dans le cadre de la prévention des complications du sevrage alcoolique, un traitement par benzodiazépines (Diazepam le plus souvent) à des doses non négligeables (supérieures à 20 mg équivalent Diazepam pour une majorité). Beaucoup d'entre eux recevaient également une supplémentation vitaminique (Vitamines B1, B6 et PP) ainsi qu'un traitement visant à aider le maintien de l'abstinence (Acamprosate, Naltrexone, Disulfirame). Pour certains, et en lien avec d'autres pathologies que l'alcool-dépendance, d'autres traitements étaient prescrits.

Cet argument des médications est à prendre avec attention mais ne semble pas constituer un critère suffisant pour discréditer la validité des résultats présentés.

On sait en effet qu'il n'a été démontré que très rarement une diminution des capacités olfactives directement imputables à un médicament donné. De plus, les rares médicaments concernés sont classés dans les familles des cardiotropes et des médicaments utilisés en anesthésie, carcinologie et rhumatologie : médicaments pas ou très peu représentés dans le groupe des patients (cf. article publié en 2000 par Norès et al. : Troubles olfactifs d'origine médicamenteuse : analyse et revue de la littérature).

Plusieurs patients regroupés dans notre étude présentaient des pathologies du registre psychiatrique (cf. résultats MINI). Certaines des pathologies ne concernent qu'un très faible nombre de patients. On connaît cependant les effets délétères de la dépression sur l'olfaction (Atanasova et al., 2010), et nous avons vu dans nos résultats l'impact de l'anxiété sur les résultats aux tests. Pour ce qui concerne les autres pathologies qui sont retrouvées chez les patients (personnalité antisociale agoraphobie, épisode hypomaniaque...), nous n'avons pas d'élément permettant d'infirmier ou d'affirmer une atteinte de l'odorat associée. Cependant, un nombre non négligeable de patients présente un diagnostic d'abus ou de dépendance à une ou plusieurs drogues (principalement abus de cannabis). On ne connaît pas précisément les conséquences de ces consommations sur les capacités olfactives (Bauer et al., 1996). Cet élément doit donc retenir notre attention et mérite d'être étudié plus avant (cf. discussion générale).

Les deux échantillons ne sont pas appariés pour ce qui concerne la profession, le niveau d'études et le statut matrimonial. Bien qu'aucune étude n'ait montré que ces éléments

pouvaient avoir un impact sur les capacités olfactives, ils constituent une limite à notre étude.

Evaluation cognitive

Une dimension psychométrique importante n'est pas évoquée dans notre étude : les capacités cognitives. Nous avons en effet montré précédemment que les dégradations à ce niveau, notamment celles induites par l'alcool, avaient directement un effet délétère sur les perceptions olfactives. Il aurait donc été probablement judicieux d'apparier nos deux échantillons à ce sujet.

Nous avons fait passer aux témoins et aux patients le test de Mill Hill : test de vocabulaire où les sujets doivent retrouver le synonyme d'un mot donné parmi six propositions (cf. annexe 9). Il nous est cependant apparu après les passations que ce test n'était pas adapté pour apprécier pleinement les capacités cognitives dans la mesure où il ne prend en considération que les performances verbales ; de plus, il nous semble intimement lié au niveau d'éducation et d'études (test souvent utilisé pour des entretiens d'embauche par exemple). Pour ces raisons, nous ne proposons pas les résultats de ces tests dans notre étude.

Peut-être serait-il préférable, dans une prochaine étude, d'évaluer les capacités cognitives des sujets par un test plus fiable et plus complet.

Tests psychométriques

Comme nous pouvions nous y attendre, il existe des différences significatives entre les deux groupes pour ce qui concerne les échelles MADRS, STAI-état et STAI-trait. Globalement, les patients alcoolo-dépendant sont plus anxieux et présentent plus de symptômes dépressifs que les témoins. Ces différences peuvent en partie être expliquées par les éléments suivants :

- Les patients hospitalisés au Centre Hospitalier Louis Sevestre sont testés au début de leur prise en charge et pour la majorité d'entre eux au moment où les symptômes physiques et psychiques du sevrage sont les plus importants.
- Des déboires personnels, familiaux, professionnels ou sociaux sont, pour ces patients, souvent, au moins en partie, la cause et/ou le point de départ et/ou la conséquence de leurs conduites addictives
- Le sevrage et la cure n'arrivent généralement que tardivement dans l'histoire de la maladie alcoolique (quand le patient prend conscience de ses troubles). Les conséquences psychiques négatives ont souvent eu le temps de se développer assez longtemps pour entraîner des troubles.
- Les patients se retrouvent dans un environnement peu ou inconnu (première cure pour la majorité d'entre eux), séparés de leurs proches et de leurs habitudes.

Tous ces éléments sont anxiogènes et possiblement dépressiogènes. Les résultats présentés précédemment nous montrent cependant que les patients (sauf deux d'entre eux) ne souffrent pas de syndrome dépressif caractérisé. Cela aurait été un biais non négligeable compte-tenu du fort impact de la dépression sur les capacités olfactives (Serby et al. 1990, Lombion-Pouthier et al., 2006, Pause et al., 2001, Atanasova et al., 2010).

4) Conclusion et perspectives

Après avoir exposé les mécanismes physiologiques (périphériques et centraux) de l'olfaction puis les atteintes cérébrales consécutives à la consommation d'alcool chronique, les données de la littérature nous permettent de mettre en évidence les deux régions cérébrales impliquées ensemble dans ces deux processus : le cortex orbitofrontal et l'amygdale.

Les articles présentés dans notre travail nous indiquent également que le traitement de

l'information olfactive est altéré chez le patient alcoolo-dépendant au niveau de la sensibilité olfactive (niveau périphérique), de l'identification, de la discrimination et de l'appréciation de la familiarité des odeurs.

Les résultats de l'étude réalisée dans le cadre de ce travail, après traitement statistique, nous permettent de confirmer ces données (sauf pour la sensibilité qui n'a pas été testée et la familiarité) et d'apporter de nouvelles données. L'appréciation hédonique est perturbée, pour certaines odeurs, sur un versant anhédonique. L'impact émotionnel provoqué par les stimuli odorants est différent et les capacités de discrimination de l'intensité olfactive sont également diminuées (cf. tableau 16). Il convient cependant de nuancer ces données en tenant compte des limites de notre étude (particulièrement pour la composante discrimination d'intensité dont les résultats varient lors du test de répétabilité) et des troubles comorbides à la surconsommation d'alcool, notamment l'anxiété dont nous avons vu qu'elle influait les réponses des patients.

Nous savons que l'amygdale et/ou le cortex orbitofrontal jouent un rôle dans ces différentes caractéristiques de l'olfaction. Il est donc probable que les altérations anatomiques ou physiologiques causées par l'alcoolo-dépendance au niveau de ces deux structures soient responsables, au moins partiellement, des atteintes centrales du traitement de l'information olfactive. Il conviendrait de confirmer, ou d'infirmer, les résultats présentés par de nouvelles études basées soit sur des tests olfactifs, soit sur l'imagerie anatomique (IRM) et fonctionnelle (PET-scan, SPECT...).

Nous considérons également que nos connaissances dans le domaine de l'atteinte périphérique de l'olfaction pour cette pathologie ne sont pas assez étendues et mériteraient d'être complétées.

Tableau 16 : Tableau récapitulatif des caractéristiques de la perception olfactive modifiées en fonction de la pathologie.

	Sensibilité	Identification	Discrimination	Familiarité	Hédonie	Intensité
Parkinson	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Alzheimer	↓	↓	↓	↓	↔	↓
Epilepsie	↔	↓	↓	?	?	?
SEP	↔	↓	?	?	?	?
Dépression	↓	↔	?	?	↑ ??? ↓	↔
Schizophrénie	↓ ??? ↔	↓	↓	↓	↓ ??? ↔	↔
TCA	↓	↓ ??? ↔	↓	?	↓	?
Alcoolodépendance	↓	↓	↓	↓	↓	↓

Ces éléments pris en considération, il convient maintenant de laisser la porte ouverte aux perspectives d'évolution et à la possibilité d'aider les patients.

Certaines des études présentées dans les chapitres de ce travail permettent de croire en une réversibilité des troubles observés. En effet, une amélioration progressive des altérations a été observée :

- au niveau des atteintes cérébrales fonctionnelles liées à la surconsommation d'alcool tout d'abord, une étude a montré une réversibilité partielle dans les années qui suivent l'arrêt des intoxications (Volkow et al., 2003) ;

- mais aussi au niveau des troubles olfactifs, indépendamment de leur étiologie, une étude a mis en évidence une amélioration significative de la symptomatologie après quelques semaines d'entraînement olfactif (Hummel et al., 2009)

Le manque de données ne nous permet cependant pas de détailler plus avant notre propos. D'autres études seraient nécessaires afin de confirmer et spécifier qualitativement et quantitativement cette supposée réversibilité. Si tel était le cas, il semblerait pertinent de prendre en considération, via des ateliers de rééducation ou d'entraînement par exemple, les troubles olfactifs dans la prise en charge des patients alcoolo-dépendants. Cette question sera notamment la problématique centrale de la deuxième partie de l'étude qui sera présentée dans un autre travail. Les mêmes patients seront en effet à nouveau testés sur le plan psychométrique et olfactif après deux mois d'abstinence contrôlée au Centre Hospitalier Louis Sevestre. Il sera alors possible de comparer les résultats des témoins, des patients en début de sevrage et des patients sevrés (cf. annexe 12).

DISCUSSION GENERALE

« L'alcool, l'enfer du délicieux quotidien qui assassine son homme en le désintégrant, sans avoir l'air d'y toucher ».

J.P. Cofsky. Le Messenger céleste (1984)

Il existe, particulièrement au niveau central, d'importantes altérations du traitement de l'information olfactive chez le patient alcoolo-dépendant.

L'olfaction est malheureusement trop souvent considérée comme un sens secondaire et l'on a volontiers tendance à minimiser ses potentielles altérations.

A contrario de cette tendance, il nous a paru nécessaire de mettre en exergue dans notre travail l'importance des conséquences du déficit du traitement de l'information olfactive. Ces conséquences, dont la multiplicité n'a d'égale que la gravité, affectent tous les domaines de la vie du patient : alimentation, hydratation, vie affective, sociale, professionnelle... Plus encore, ce sens conditionne notre rapport au monde en permettant de percevoir ce que le phénoménologue Tellenbach nomme : « l'atmosphère ». L'altération olfactive, comme c'est le cas dans l'alcoolo-dépendance, aura donc nécessairement des répercussions fondamentales sur le rapport qu'entretient le patient avec l'objet (l'alcool), avec l'autre (isolement, anhédonie sociale...) et en dernier lieu avec lui-même (autodévalorisation, anxiété...). Réciproquement, le patient va générer une atmosphère qui sera assurément perçue par l'autre comme désagréable et repoussante. Cela va accentuer encore la gravité de la maladie en augmentant le risque d'exclusion.

Les altérations olfactives mises en évidence sont à mettre en perspective avec les troubles de l'olfaction également rencontrés dans un grand nombre de pathologies des registres neurologique et psychiatrique. L'atteinte olfactive, en fonction de ses caractéristiques, pourrait alors être considérée comme un marqueur déterminant pour la compréhension et le diagnostic de ces maladies. En poussant notre réflexion et en considérant l'atteinte également retrouvée dans les autres troubles addictifs, nous pouvons poser l'hypothèse de mécanismes physiopathologiques et psychopathologiques communs à ces différentes maladies. La perte de contrôle rencontrée dans les addictions pourrait ainsi, au moins en partie, être considérée comme la conséquence de la perte de goût et d'odorat. Même dans le cas où cette participation ne permet probablement pas, à elle seule, d'expliquer la « perte de la liberté de s'abstenir » (Fouquet,), elle est un élément important, nécessitant d'être étudié plus avant, et dont il convient de tenir compte dans la prise en charge des patients.

Dans cette optique, la problématique exposée ici s'inscrit dans la continuité d'une large réflexion sur les atteintes olfactives dans les troubles addictifs. Notre travail est ainsi le fruit de la poursuite d'un mémoire de DU d'alcoologie (soutenu en décembre 2010). Il a pour vocation, comme nous l'avons dit précédemment, d'être poursuivi chez les patients alcoolo-dépendants afin d'évaluer si ces troubles sont réversibles ; cela sera l'objet du travail de thèse d'un autre interne en Psychiatrie. Les altérations de la perception olfactive vont également être explorées chez les patients souffrant d'autres troubles addictifs, un travail de doctorant en sciences vient d'être initié sur ce sujet.

INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison des critères de diagnostic d'alcool-dépendance dans le DSM IV (1996) et la CIM 10 (1993)

Tableau 2 : Présence et sévérité des troubles de l'olfaction dans les maladies neurodégénératives (d'après Demarquay et al., 2002)

Tableau 3 : Caractéristiques de l'olfaction altérées dans la dépression, la schizophrénie et la démence (d'après Atanasova et al., 2008).

Tableau 4 : Résultats au test UPSIT dans les différents groupes (d'après Federoff et al., 1994)

Tableau 5A : Mise en évidence d'une différence significative pour les dimensions familiarité et comestibilité de la perception olfactive dans le groupe des patients alcool-dépendants (d'après Rupp et al., 2004)

Tableau 5B : Corrélation significative entre diminution des fonctions exécutives et troubles de l'olfaction dans le groupe des patients alcool-dépendants (d'après Rupp et al., 2006).

Tableau 5C : Mise en évidence d'une différence significative de l'amplitude des potentiels évoqués olfactifs dans le groupe des patients alcool-dépendants (d'après Bauer et al., 1996)

Tableau 6 : aires cérébrales impliquées dans l'olfaction et dans les processus pathologiques suivants : alcool-dépendance, dépression et schizophrénie.

Tableau 7 : Comparaison du groupe des sujets et du groupe des patients pour le ratio hommes / femmes, l'âge et le ratio fumeur / non-fumeur.

Tableau 8 : Caractéristiques et concentrations des composés odorants utilisés lors du premier test olfactif : caractérisation des composés odorants.

Tableau 9 : Résumé des résultats du questionnaire MINI chez les patients et chez les témoins

Tableau 10 : Comparaison des résultats aux questionnaires psychométriques (test de Mann-Whitney)

Tableau 11 : Résultats ANOVA pour la cotation de la familiarité de la perception olfactive (groupe, odeur, et interaction groupe-odeur)

Tableau 12 : Analyse des différences de perception de la familiarité olfactive pour chaque stimulus (interaction groupe-odeur)

Tableau 13 : Résultats ANOVA pour la cotation de l'aspect hédonique de la perception olfactive (groupe, odeur, et interaction groupe-odeur).

Tableau 14 : Analyse des différences de perception de l'aspect hédonique de l'olfaction pour chaque stimulus (interaction groupe-odeur)

Tableau 15 : Tableau récapitulatif des corrélations mises en évidence

Tableau 16 : Tableau récapitulatif des caractéristiques de la perception olfactive modifiées en fonction de la pathologie.

FIGURES

Figure 1 : Formation de la carte olfactive (d'après Mouret, 2007)

Coupe 1 : les voies de l'olfaction (d'après Bonfils et al., 2002).

Figure 2 : Les aires d'association (d'après Demarquay et al., 2007)

Figure 3 : Aires cérébrales impliquées dans la caractérisation des odeurs

Figure 4 : Aires cérébrales altérées dans l'alcoolodépendance (d'après Moselhy et al., 2004)

Figure 5 : Schéma des principales structures cérébrales et des systèmes de neurotransmission impliquées dans les effets renforçateurs de la drogue et de l'établissement dans la dépendance. (d'après Roques B.P, 2000)

Figure 6 : Mise en évidence, par la tomographie par émission de positons, de l'hypométabolisme médiofrontal chez le patient alcoolodépendant (d'après Dao-Castellana M. et al., 1998)

Figure 7 : Déroulement des différentes phases de l'expérimentation.

Figure 8 : Exemple de feuille de réponse pour le test de caractérisation des stimuli olfactifs.

Figure 9 : Echelle analogique utilisée pour coter l'intensité perçue par le sujet.

Figure 10 : Absence de différence significative pour la perception de la familiarité olfactive de chaque stimulus (interaction groupe-odeur).

Figure 11 : Mise en évidence d'une différence significative des résultats de la cotation de l'aspect hédonique de la perception olfactive pour l'odeur de cannelle (patients cotent moins fortement que les témoins).

Figure 12 : Mise en évidence de différences significatives des résultats de la caractérisation des émotions pour la surprise et la tristesse (émotions plus souvent choisies par les patients).

Figure 13 : Mise en évidence de différences significatives des résultats de la caractérisation de l'intensité des émotions pour la surprise, le dégoût et la joie (les patients cotent moins fortement ces émotions).

Figure 14 : Discrimination, chez les sujets sains, des trois niveaux d'intensité pour les quatre odeurs présentées.

Figure 15 : Discrimination, chez les patients, des trois niveaux d'intensité pour les quatre odeurs présentées

Figure 16 : Résultats du test de répétabilité (flacons doublons : Benz2 et Benz2r / But1 et But1R).

Figure 17 : Aires cérébrales impliquées à la fois dans la perception olfactive et dans l'alcoolodépendance (d'après Kamina P., 2006).

Figure 18 : Pourcentage de patients rapportant une altération de certains aspects de leur vie quotidienne : comparaison entre les sujets dont l'hyposmie a régressé (Improved Group) et les patients toujours hyposmiques (Impaired Group) (d'après Miwa et al., 2001).

Figure 19 : Diminution de la qualité de vie chez les patients hyposmiques (d'après Miwa et al., 2001)

Figure 20 : Mise en évidence de la diminution de la qualité de vie chez les patients hyposmiques grâce au test NHP (d'après Brämerson A. et al., 2007)

Figure 21 : Fréquence des stratégies de coping adoptées par les patients hyposmiques (d'après Blomqvist E.H. et al., 2004).

BIBLIOGRAPHIE

1. Acharya V., Acharya J., Luders H., 1998. Olfactory epileptic auras. *Neurology* 51, 56-61.
2. Acquaviva E, Beaujouan L, Nuss P, Chieze F., 2003. Prévalence de l'abus d'alcool dans un hôpital de l'AP-HP. *Alcoologie et Addictologie* 25, 201-207.
3. Alaoui-Ismaïli O., Vernet-Maury E., Dittmar A., Delhomme G., Chanel J., 1997. Odor hedonics: connection with emotional response estimated by autonomic parameters. *Chemical Senses* 22, 237-248.
4. Amsterdam J.D., Settle R.G., Doty R.L., Abelman E., Winokur A., 1987. Taste and smell perception in depression. *Biological Psychiatry* 22, 1481-1485.
5. Anderson A.K., Christoff K., Stappen I., Panitz D., Ghahremani D.G., Glover G., Gabrieli J.D., Sobel N., 2003. Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience* 6, 196-202.
6. Ansari K.A., Johnson A.J., 1975. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *Chronic Dis* 28, 493-497.
7. Apollinaire G., 1913. *Alcools*. Ed. Mercure de France.
8. Arnold S.E., Hyman B.T., Van Hoesen G.W., 1994. Neuropathologic changes of the temporal pole in Alzheimer's disease and Pick's disease. *Arch Neurol* 51, 145-150.
9. Assouly-Besse F., Dollfus S., Petit M., 1995. Traduction française des questionnaires d'anhédonie sociale et physique de Chapman : validation de la traduction française à partir de témoins et de patients schizophrènes. *L'Encéphale* 21, 273-284.
10. Atanasova B., Graux J., El Hage W., Hommet C., Camus V., Belzung C., 2008. Olfaction: A potential cognitive marker of psychiatric disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 32, 1315-1325.
11. Atanasova B., El-Hage W., Chabanet C., Gaillard P., Belzung C., Camus V., 2010. Olfactory anhedonia and negative olfactory alliesthesia in depressed patients *Psychiatry Research* 176, 190-196.

12. Bauer L.O., Mott A.E., 1996. Differential effects of cocaine, alcohol, and nicotine dependence on olfactory evoked potentials *Drug and Alcohol Dependence* 42, 21-26.
13. Becker E., Hummel T., Piel E., Pauli E., Kobal G., Hautzinger M., 1993. Olfactory event related potentials in psychosis-prone subjects. *International Journal of Psychophysiology* 15, 51–58.
14. Becker E., Hummel T., Piel E., Pauli E., Kobal G., Hautzinger M., 1993. Olfactory event-related potentials in psychosis-prone subjects. *International Journal of Psychophysiology* 15, 51–58.
15. Berendse H.W., Booij J., Francot C.M. et al., 2001. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 50, 34-37.
16. Blomqvist E.H., Brämerson A., Stjärne P., Nordin S., 2004. Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. *Rhinology* 43 : 189-194.
17. Bonfils P., Corre F., Biacabe B., 1999. Sémiologie et étiologie des anosmies : à propos de 306 patients. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 116, 198-206.
18. Bonfils P., Chevallier J.M., 2002. Anatomie ORL 2° édition. Médecine-Sciences Flammarion.
19. Bonfils P., Malinvaud D., Bozec H., Halimi P., 2004. Les troubles de l'olfaction. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 121, 2, 67-74.
20. Braak H., Braak E., 1990. Neurofibrillary changes confined to the entorhinal region and an abundance of cortical amyloid in cases of presenile and senile dementia. *Acta Neuropathol* 80, 479-486.
21. Bradley E.A., 1984. Olfactory acuity to a pheromonal substance and psychotic illness. *Biological Psychiatry* 19, 899–905.
22. Brämerson A., Nordin S., Bende M., 2007. Clinical experience with patients with olfactory complaints, and their quality of life. *Acta Oto- Laryngologica* 127, 167–174.
23. Burch R.E., Sackin D.A., Ursick J.A., Jetton M.M., Sullivan J.F., 1978. Decreased taste and smell acuity in cirrhosis. *Arch Intern Med* 138: 743-746.
24. CIM-10. Classification internationale des maladies, 10° révision. Paris, Masson. 1993.
25. Chanraud S, Martelli C, Douaud G et al., 2005. White matter fractional anisotropy in alcohol abusers. Lake LOUISE (Canada), ISMRM.
26. Cofsky J.P., 1984. *Le Messager Céleste*. Ed. Libre Expression.

27. Coleman E.R., Goetz R.R., Leitman D., Yale S., Stanford A., Gorman J.M., Malaspina D., 2002. Odor identification impairments in schizophrenia: relationships with demographic measures, clinical variables, and diagnostic subtypes. *CNS Spectrums* 7, 43–48.
28. Corcoran C., Whitaker A., Coleman E., Fried J., Feldman J., Goudsmit N., Malaspina D., 2005. Olfactory deficits, cognition and negative symptoms in early onset psychosis. *Schizophrenia Research* 80, 283–293.
29. Crespo-Facorro B., Paradiso S., Andreasen N.C., O’Leary D.S., Watkins G.L., Ponto L.L., Hichwa R.D., 2001. Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia: a PET study of response to unpleasant and pleasant odors. *Journal of American Medical Association* 286, 427–435.
30. Dao-Castellana MH, Samson Y, Legault F et al., 1998. Frontal dysfunction in neurologically normal chronic alcoholic subjects : metabolic and neuropsychological findings. *Psychol Med* 28, 1039-1048.
31. Dard F., 1999. *Les Pensées de San-Antonio*. Le Cherche-Midi Editeur.
32. De Olmos, J., Hardy, H., & Heimer, L., 1978. The afferent connections of the main and the accessory olfactory bulb formations in the rat: An experimental HRP-study. *The Journal of Comparative Neurology* 18, 213–244.
33. Demarquay G., Royet J.P., Giraud P., Mick G., Valade D., Ryvlin P., 2007. Rating of olfactory judgements in migraine’s patients. *Cephalalgia* 26, 154-161.
34. Demarquay G., Ryvlin P., Royet JP., 2007. Olfaction et pathologies neurologiques : revue de la littérature. *Rev Neurol (Paris)* 163, 2, 155-167.
35. Devanand D.P., Michaels-Marton K.S., Liu X. et al., 2000. Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer’s disease at follow-up. *Am J Psychiatry* 157, 1399-1405.
36. Dieu (des chrétiens), 2008. *La Bible, Livre des Proverbes*. Ed. Mame.
37. Ditraglia G, Press D, Butters N, Jernigan T, Cermak L et al., 1991. Assessment of olfactory deficits in detoxified alcoholics. *Alcohol* 8, 2, 109-115.
38. Doty R.L., Stern M.B., Pfeiffer C., Gollomp S.M., Hurtig H.I., 1992. Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 138-142.
39. Doty R.L., 2003. Odor perception in neurodegenerative diseases. In: Doty RL (ed.), *Handbook of Olfaction and Gustation*. Marcel Dekker, New York. pp. 479-502.

40. Doty R.L., Li C., Mannon L.J., Youssef D.M., 1999. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: Relation to longitudinal changes in plaque numbers in central olfactory structures. *Neurology* 53, 880-882.
41. Doty R.L., Youssef D.M., Pham L.T., Kreshak A.A., Geckle R., Lee W.W., 1997. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol* 54, 1131-1140.
42. Doty R.L. 1991. Olfactory system. In: T.V. Getchell, Doty, R.L., Bartoshuk, L.M., Snow, J.B. (Eds.), *Smell and Taste in Health and Disease*. Raven Press. pp. 175-203.
43. Drevets W.C., 2007. Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1121, 499–527.
44. Dunn T.P., Weller M.P., 1989. Olfaction in schizophrenia. *Perceptual & Motor Skills* 69, 833–834.
45. DSM-IV, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris, Masson, 1996 : 208-216, 229-241
46. El-Hage W., Atanasova B., Ballon N., 2010. *Troubles Olfactifs et Addictions*. Document ppt.
47. Eskenazi B., Cain W.S., Novelly R.A., Mattson R., 1986. Odor perception in temporal lobe epilepsy patients with and without temporal lobectomy. *Neuropsychologia* 24, 553-562.
48. Expertise collective INSERM, 2001. *Alcool : effets sur la santé*. Paris, INSERM.
49. Expertise collective INSERM, 2002. *Alcool : dépendance et dommages sociaux*. Paris, INSERM.
50. Facy F, Robert V, Guyon L, Maurin JF., 2000. Les patients vus dans les centres d'hygiène alimentaire et d'alcoologie (CHAA) : évaluation épidémiologique. *ITACA Revue* 5, 57-80.
51. Fedoroff I.C., Stoner S.A., Andersen A.E., Doty R.L., Barbara J., 1995. Rolls Olfactory Dysfunction in Anorexia and Bulimia Nervosa. *International journal of Eating Disorders* 18, 1, 71-77.
52. Fein B.T., Kamin P.B., Fein N.N., 1966. The loss of sense of smell in nasal allergy. *Ann Allergy* 24, 278-83.
53. Fleming MF, Manwell LB, Barry KL, Johnson K., 1998. At-risk drinking in an HMO primary care sample : prevalence and health policy implications. *Am J Public Health* 88, 90-93.

54. Fouquet P., 1951. Réflexions cliniques et thérapeutiques sur l'alcoolisme. *L'Evolution psychiatrique* 16, 231-251.
55. Garrett-Laster M., Russell R.M., Jacques P.F.. Impairment of taste and olfaction in patients with cirrhosis: the role of vitamine A. *Human Nutr Clin Nutr* 38 : 203-214.
56. Geddes J., Huws R., Pratt P., 1991. Olfactory acuity in the positive and negative syndromes of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 29, 774–778.
57. George MS, Teneback CC, Malcolm RJ et al., 1999. Multiple previous detoxifications are associated with decreased medial temporal and paralimbic function in the postwithdrawal period. *Alcohol Clin Exp Res* 23, 1077-1084.
58. Goldstein RZ, Volkow ND., 2002. Drug addiction and its underlying neurobiological basis : neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 159, 1642-1652.
59. Goldstein RZ, Volkow ND, Wang GJ et al., 2001. Addiction changes orbitofrontal gyrus function : involvement in response inhibition. *Neuroreport* 12, 2595-2599.
60. Good K.P., Martzke J.S., Honer W.G., Kopala L.C., 1998. Left nostril olfactory identification impairment in a subgroup of male patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 33, 35–43.
61. Goudsmit N., Coleman E., Seckinger R.A., Wolitzky R., Stanford A.D., Corcoran C., Goetz R.R., Malaspina D., 2003. A brief smell identification test discriminates between deficit and non-deficit schizophrenia. *Psychiatry Research* 120, 155–164.
62. Grant BF., 1996. Prevalence and correlates of drug use and DSM-IV drug dependence in the United States : results of the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J Subst Abuse* 8, 195-210.
63. Gross-Isseroff R., Luca-Haimovici K., Sasson Y., Kindler S., Kotler M., Zohar J., 1994. Olfactory sensitivity in major depressive disorder and obsessive compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 35, 798–802.
64. Guardia J, Catafau AM, Battle F et al., 2000. Striatal dopaminergic D(2) receptor density measured by I-iodobenzamide SPECT in the prediction of the treatment outcome of alcohol dependent patients. *Am J of Psychiatry* 157, 127-129.
65. Guelfi J.D., Rouillon F., 2007. *Manuel de Psychiatrie*. Elsevier Masson.
66. Hahn I., Scherer P.W., Mozell M.M., 1994. A mass transport model of olfaction. *J Theor Biol* 167, 115-128.

67. Han-Seok S., Jeon K.J., Hummel T., Min B.C., 2009. Influences of olfactory impairment on depression, cognitive performance, and quality of life in Korean elderly. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 266, 1739–1745.
68. Hardy P., Jouvent R., Lancrenon S., Roumengous V., Féline A., 1986. L'échelle de plaisir-déplaisir. Utilisation dans l'évaluation de la maladie dépressive. *L'Encéphale* XII, 149-154.
69. Harper C, Corbett D., 1990. Changes in the basal dendrites of cortical pyramidal cells from alcoholic patients : a quantitative Golgi study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53, 856-861.
70. Huas D, Rueff B., 1990. Prévalence des malades de l'alcool dans la clientèle adulte des médecins généralistes. *Rev Prat (Paris)* 91, 45-49.
71. Hawkes C.H., Shepard B.C., Daniel S.E., 1997. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62, 436-446.
72. Hawkes C.H., 2003. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov disord* 18, 364-372.
73. Hawkes C.H., Shepard B.C., Kobal G., 1997. Assessment of olfaction in multiple sclerosis: evidence of dysfunction by olfactory evoked response and identification tests. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63, 145-151.
74. Holley A., 1998. Physiologie, exploration et troubles de l'olfaction. *Encycl Méd Chir, Elsevier Paris, ORL*, 20-285.
75. Hudry J., Perrin F., Ryvlin P., Manguiere F., Royet J.P., 2003. Olfactory short-term memory and related amygdale recordings in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 126, 1851-1863.
76. Hudry J., Saoud M., Amato T., Daleory J., Royet J.P., 2002. Ratings of different olfactory judgements in schizophrenia. *Chemical Senses* 27, 407–416.
77. Hummel T., Rissom B., Reden J., Hähner A., Weidenbecher M., Hüttenbrink K.B., 2009. Effects of Olfactory Training in Patients with Olfactory Loss. *Laryngoscope* 119:496–499.
78. Humphreys K, Moos RH, Cohen C., 1997. Social and community resources and long-term recovery from treated and untreated alcoholism. *J Stud Alcohol* 58, 231-238.
79. Hurwitz T., Kopala L., Clark C., Jones B., 1988. Olfactory deficits in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 23, 123–128.

80. Jackson KM, Sher KJ, Wood PK et al., 2003. Alcohol and tobacco use disorders in a general population: short-term and long-term associations from the St. Louis epidemiological catchment area study. *Drug Alcohol Depend* 71, 239-253.
81. Jones B.P., Moskowitz H.R., Butters N., 1975. Olfactory discrimination in alcoholic Korsakoff patients. *Neuropsychologia* 13, 173-179.
82. Jones B.P., Moskowitz H.R., Butters N., Glossers G., 1975. Psychological scaling of olfactory, visual, and auditory stimuli by alcoholic Korsakoff patients. *Neuropsychologia* 13, 387-393.
83. Jones B.P., Butters N., Moskowitz R., Montgomery K., 1978. Olfactory and gustatory capacities of alcoholic Korsakoff patients. *Neuropsychologia* 16, 323-337.
84. Jones-Gotman M., Zatorre R.J., Cendes F. et al., 1997. Contribution of medial versus lateral temporal-lobe structures to human odour identification. *Brain* 120, 1845-1856.
85. Jones-Gotman M., Zatorre R.J., 1988. Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. *Neuropsychologia* 26, 387-400.
86. Kamina P., 2006. *Anatomie clinique: Tête, cou, dos: Volume 2*. Maloine.
87. Kareken D.A., Doty R.L., Moberg P.J. et al., 2001. Olfactory-evoked regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 15, 18-29.
88. Keyhani K., Scherer P.W., Mozell M.M., 1997. A numerical model of nasal odorant transport for the analysis of human olfaction. *J Theor Biol* 186, 279-301.
89. Kleinschmidt E.G., Kramp B., Schwager A., 1976. Functional study on the sense of smell in patients with chronic liver disease. *Z Gesamte Inn Med* 15 : 853-856.
90. Kohler C.G., Moberg P.J., Gur R.E., O'Connor M.J., Sperling M.R., Doty R.L., 2001. Olfactory dysfunction in schizophrenia and temporal lobe epilepsy. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology* 14, 83-88.
91. Kopala L., Clark C., Hurwitz T.A., 1989. Sex differences in olfactory function in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 146, 1320-1322.
92. Kopala L.C., Clark C., Hurwitz T., 1993. Olfactory deficits in neuroleptic naïve patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 8, 245-250.
93. Kopala L.C., Good K.P., Morrison K., Bassett A.S., Alda M., Honer W.G., 2001. Impaired olfactory identification in relatives of patients with familial schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 158, 1286-1290.

94. Köster E. P., 2002. The specific characteristics of the sense of smell. In C. Rouby, B. Schaal, D. Dubois, R. Gervais, & A. Holley (Eds.) *Olfaction, taste, and cognition* (pp. 27–43). Cambridge, UK: Cambridge University Press.
95. Landis B.N., Giger R., Ricchetti A., et al., 2003. Retronasal olfactory function in nasal polyposis. *Laryngoscope* 113, 1993-1997.
96. Lemperrière T., Lepine J.P., Rouillon F., Hardy P., Ades J., Luaute J.P., Ferrand I., 1984. Comparaison de différents instruments d'évaluation de la dépression à l'occasion d'une étude sur l'Athymil 30 mg. *Annales Médico-Psychologiques* 142, 1206-1212.
97. Lehrner J.P., Walla P., Laska M., Deecke L., 1999. Different forms of human odor memory: a developmental study. *Neurosci Lett* 272, 17-20.
98. Lledo P.M., Carleton A., Vincent J.D., 2002. Odeur et olfaction. *J Soc Biol* 196:59-65.
99. Lombion-Pouthier S., Vandell P., Nezelof S., Haffen E., Millot J.L., 2006. Odor perception in patients with mood disorders. *Journal of Affective Disorders* 90, 187–191.
100. Mair R.G., Doty R.L., Kelly K.M., Wilson C.S., Langlais P.J., Mcentee W.J., Wollmecke T.A., 1986. Multimodal sensory discrimination deficits in Korsakoff's psychosis. *Neuropsychologia* 24, 6, 831-839.
101. Malaspina D., Coleman E., 2003. Olfaction and social drive in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 60, 578–584.
102. Martzke J.S., Kopala L.C., Good K.P., 1997. Olfactory Dysfunction in Neuropsychiatric Disorders: Review and Methodological Considerations. *Biology Psychiatry* 32: 442-449.
103. Meshulam R.I., Moberg P.J., Mahr R.N., Doty R.L., 1998. Olfaction in neurodegenerative disease. A meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Archives of Neurology* 55, 84–90.
104. Mineur Y.S., Belzung C., Crusio W., 2007. Functional implications of neurogenesis impairment following chronic mild stress in mice. *Neuroscience* 150, 251–259.
105. Miwa T., Furukawa M., Tsukatani T., Costanzo R. M., DiNardo L. J., Reiter E. R., 2001. Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Archives of Otolaryngology, Head and Neck Surgery* 127, 497–503.
106. Moberg P.J., Agrin R., Gur R.E., Gur R.C., Turetsky B.I., Doty R.L., 1999. Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review. *Neuropsychopharmacology* 21, 325–340.

107. Moberg P.J., Arnold S.E., Doty R.L., Gur R.E., Balderston C.C., Roalf D.R., Gur R.C., Kohler C.G., Kaner S.J., Siegel S.J., Turetsky B.I., 2006. Olfactory functioning in schizophrenia: relationship to clinical, neuropsychological, and volumetric MRI measures. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 28, 1444– 1461.
108. Modell JG, Mountz JM., 1995. Focal cerebral blood flow change during craving for alcohol measured by SPECT. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7, 15-22.
109. Morgan C.D., Nordin S., Murphy C., 1995. Odor identification as an early marker for Alzheimer’s disease: impact of lexical functioning and detection sensitivity. *J Clin Exp Neuropsychol* 17, 793-803.
110. Moselhy HF, Georgiou G, Kahn A., 2001. Frontal lobes changes in alcoholism: a review of the littérature. *Alcohol and Alcoholism* 36, 357-368.
111. Mouret, A. (2007). Comment le nez se connecte au cerveau. *Médecine Science*, 23, 3.
112. Mozell M.M., Kent P.F., Scherer P.W., Hornung D.E., Murphy S.J., 1991. Nasal airflow. In: Getchell TV et al. Ed, *Taste and Smell in Health and Disease*. New-York, NY : Raven Press, 481-492.
113. Norès J.M., Biacabe B., Bonfils P., 2000. Troubles olfactifs et pathologie générale. Analyse et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 21 : 95-104.
114. Norès J.M., Biacabe B., Bonfils P., 2000. Troubles olfactifs d’origine médicamenteuse : analyse et revue de la littérature. *Rev Méd Interne*. 21 : 972-7.
115. Pause B.M., Miranda A., Go der R., Aldenhoff J.B., Ferstl R., 2001. Reduced olfactory performance in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research* 35, 271–277.
116. Pelosi P., 2001. The role of perireceptor events in vertebrate olfaction. *Cell Mol Life Sci* 58, 503-509.
117. Pfefferbaum A, Lim KOA et al., 1992. Brain gray and white matter volume loss accelerates with aging in chronic alcoholics : a quantitative MRI study. *Alcohol Clin Exp Res* 16, 1078-1089.
118. Pfefferbaum A, Sullivan EV et al., 2000. In vivo detection and fonctionnal correlates of white matter microstructural disruption in chronic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 24, 1214-1221.
119. Plailly J., Amato T., Saoud M., Royet J.P., 2006. Left temporo-limbic and orbital dysfunction in schizophrenia during odor familiarity and hedonicity judgments. *NeuroImage* 29, 302–313.

120. Plailly J., Amato T., Saoud M., Royet J.P., 2006. Left temporo-limbic and orbital dysfunction in schizophrenia during odor familiarity and hedonicity judgments. *NeuroImage* 29, 302–313.
121. Postolache T.T., Doty R.L., Wehr T.A., Jimma L.A., Han L., Turner E.H., Matthews J.R., Neumeister A., No C., Kroger H., Bruder G.E., Rosenthal N.E., 1999. Monorhinal odor identification and depression scores in patients with seasonal affective disorder. *Journal of Affective Disorders* 56, 27–35.
122. Postolache T.T., Wehr T.A., Doty R.L., Sher L., Turner E.H., Bartko J.J., Rosenthal N.E., 2002. Patients with seasonal affective disorder have lower odor detection thresholds than control subjects. *Archives of General Psychiatry* 59, 1119–1122.
123. Potter H., Butters N., 1980. An assessment of olfactory deficits in patients with damage to prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 18, 621–628.
124. Pringuey D., 1991. Phénoménologie de l'olfaction : goût et atmosphère. *Rev Française de Psychiatrie* 8, 15-19.
125. Rappard P., 2000. Les odeurs : les formes olfactives en pratique psychiatrique. *VST*, 66-68.
126. Raynaud M., 2006. *Traité d'addictologie*. Medecine-Sciences Flammarion.
127. Reiter E.R, Costanzo R.M., 2003. The Overlooked Impact of Olfactory Loss: Safety, Quality of Life and Disability Issues. *Chemosense*, 6, 15-23.
128. Reynaud M, Malet L, Facy F., 2000. Hospital morbidity of alcohol use disorders in the center of France. *Alcohol Clin Exp Res* 24, 1057-1062.
129. Richardson B.E., Vander Woude E.A., Sudan R., Thompson J.S., Leopold D.A., 2003. Altered Olfactory Acuity in the Morbidly Obese Obesity Surgery, 14, 967-969.
130. Roalf D.R., Turetsky B.I., Owzar K., Balderston C.C., Johnson S.C., Brensinger C.M., Gur R.E., Siegel S.J., Moberg P.J., 2006. Unirhinal olfactory function in schizophrenia patients and first degree relatives. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 18, 389–396.
131. Robida A., 1883. *Le vingtième siècle*. Ed. Booksurge Publishing.
132. Robin O., Alaoui-Ismaïli O., Dittmar A., Vernet-Maury E., 1998. Emotionnal responses evoked by dental odors: an evaluation from autonomic parameters. *Journal of Dental Research* 77, 1638-1646.
133. Roessner V., Bleich S., Banaschewski T., Rothenberger A., 2005. Olfactory deficits in anorexia nervosa. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255, 6-9.

134. 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, 695–703.
135. Roques B.P., 2000. La dangerosité des drogues : mécanismes neurobiologiques des addictions et approches thérapeutiques. *Médecine / Sciences* 16 : 1346-1354.
136. Rouviere H., Delmas A., 1954. Anatomie humaine, descriptive topographique et fonctionnelle. Tome 1 : Tête et cou. Masson.
137. Royet J.P., Plailly J., Delon-Martin C., Kareken D.A., Segebarth C., 2003. fMRI of emotional responses to odors : influence of hedonic valence and judgment, handedness, and gender. *NeuroImage* 20, 713-728.
138. Royet J.P., Croisile B., Williamson-Vasta R., Hibert O., Serclerat D., Guerin J., 2001. Rating of different olfactory judgements in Alzheimer's disease. *Chem Senses* 26, 409-417.
139. Rupp C.I., Fleischhacker W., Hausmann A., Mair D., Hinterhuber H., Kurtz M., 2001. Olfactory functioning patients with alcohol dependence : impairments in odor judgements. *Alcohol & Alcoholism* 39, 6, 514-519.
140. Rupp C.I., Fleischhacker W.W., Kemmler G., Kremser C., Bilder R.M., Mechtcheriakov S., Szeszko P.R., Walch T., Scholtz A.W., Klimbacher M., Maier, C., Albrecht G., Lechner-Schoner T., Felber S., Hinterhuber H., 2005. Olfactory functions and volumetric measures of orbitofrontal and limbic regions in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 74, 149–161.
141. Rupp C.I., Fleischhacker W.W., Kemmler G., Oberbauer H., Scholtz A.W., Wanko C., Hinterhuber H., 2005. Various bilateral olfactory deficits in male patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 31, 155–165.
142. Rupp C.I., Fleischhacker W., Drexler A., Hausmann A., Hinterhuber H., Kurz M., 2006. Executive Function and Memory in Relation to Olfactory Deficits in Alcohol-dependent Patients. *Alcoholism : Clinical and experimental research*, 30, 8.
143. Rupp C.I., Fleischhacker W., Kemmler G., Oberbauer H., Scholtz A.W., Wanko C., Hinterhuber H., 2005. Bilateral olfactory deficits in male patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 31, 1, 155-165.
144. Samson Y., 1989. Anomalies morphologiques et fonctionnelles cérébrales au cours de l'alcoolisme chronique. *Neuro-Psy* 4, 242-250.
145. Savic I., Bookheimer S.Y., Fried I., Engel J., 1997. Olfactory bedside tests: a simple approach to identify temporo-orbitofrontal dysfunction. *Arch Neurol* 54, 162-168.

146. Schiffman S.S., Warwick Z.S., 1993. Effect of flavor enhancement of foods for the elderly on nutritional status: food intake, biochemical indices, and anthropometric measures. *Physiol Behav* 53, 395-402
147. Schipperges H., 1958. Übersetzung und erläuterung zu texten aux Hildegard Von Bingen De operatione Dei, Titel : « Gott ist am Werk ». Olten-Freiburg i. Br., Walter.
148. Schreder T., Albrecht J., Kleemann A.M., Schopf V., Kopietz R., Anzinger A., Demmel M., Linn J., Pollatos O., Wiesmann M., 2008. Olfactory performance of patients with anorexia nervosa and healthy subjects in hunger and satiety. *Rhinology* 46, 175-183.
149. Schroth G, Naegele T, Klose U et al., 1988. Reversible brain shrinkage in abstinent alcoholics, measured by MRI. *Neuroradiology* 30, 385-389.
150. Seidman L.J., Talbot N.L., Kalinowski A.G., McCarley R.W., Faraone S.V., Kremen W.S., Pepple J.R., Tsuang M.T., 1991. Neuropsychological probes of frontolimbic system dysfunction in schizophrenia. Olfactory identification and Wisconsin Card Sorting performance. *Schizophrenia Research* 6, 55–65.
151. Serby M.J., Larson P.M., Kalstein D., 1990. Olfactory senses in psychosis. *Biological Psychiatry* 28, 829–830.
152. Serby M., Larson P., Kalkstein D., 1991. The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 148, 357-360.
153. Serby M., Larson P.M., Kalkstein D., 1992. Olfaction and neuropsychiatry. In: Serby MJ, Chobor KL (Eds), *The Science of Olfaction*, 21, Springer-Verlag. New York. pp. 559-584.
154. Shear P., Butters N., Jernigan T., Ditraglia G., Irwin M. et al., 1992. Olfactory loss in alcoholics : correlations with cortical and subcortical MRI indices. *Alcohol* 9 , 3, 247-255.
155. Sirota P., Davidson B., Mosheva T., Benhatov R., Zohar J., Gross-Isseroff R., 1999. Increased olfactory sensitivity in first episode psychosis and the effect of neuroleptic treatment on olfactory sensitivity in schizophrenia. *Psychiatry Research* 86, 143–153.
156. Smeets A.M., Galle S., Gouweloos J., de Haan J.A. et al., 2009. Sense of Smell Disorder and Health-Related Quality of Life. *Rehabilitation Psychology* 54, 4, 404–412.
157. Solomon G.S., Petrie W.M., Hart J.R., Henry B.B., 1998. Olfactory dysfunction discriminates Alzheimer's dementia from major depression. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 10, 64–67.
158. Song C., Leonard B.E., 2005. The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 29, 627–647.

159. Spielberger C.D., 1983. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y) ("Selfevaluation questionnaire"). Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA.
160. Sullivan E.V., Rosenbloom M.J., Pfefferbaum A., 2000. Pattern of Motor and Cognitive Deficits in Detoxified Alcoholic Men. *Alcoholism : Clinical and experimental research*. Vol. 24, No. 5 611-621.
161. Sulmont C., Issanchou S., Köster E.P., 2002. Selection of odorants for memory tests on the basis of familiarity, perceived complexity, pleasantness, similarity and identification. *Chemical Senses* 27, 307-317.
162. Süskind P., 1986. *Le Parfum, histoire d'un meurtrier*. Ed. Librairie générale française.
163. Suzuki Y., Yamamoto S., Umegaki H. et al., 2004. Smell identification test as an indicator for cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 19, 727-733.
164. Szeszko P.R., Bates J., Robinson D., Kane J., Bilder R.M., 2004. Investigation of unirhinal olfactory identification in antipsychotic-free patients experiencing a first-episode of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 67, 219–225.
165. Tellenbach H., 1983. *Goût et atmosphère ; traduction française*. Presses universitaires de France.
166. Thomas P., Arzinoglou A., 1999. *Abrégé d'Épilepsie*. Masson, Paris.
167. Tissingh G, Berendse H.W., Bergmans P et al., 2001. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnostic. *Mov Disord* 16, 41-46.
168. Vaidya J.G., Paradiso S., Andreasen N.C., Johnson D.L., Boles Ponto L.L., Hichwa R.D., 2007. Correlation between extraversion and regional cerebral blood flow in response to olfactory stimuli. *American Journal of Psychiatry* 164, 339–341.
169. Varga E. K., Breslin P. A., Cowart B., 2000. The impact of chemosensory dysfunction on quality of life. *Chemical Senses* 25, 654.
170. Vent J., Bartels S., Haynatzki G., Gentry-Nielsen M.J, Leopold D.A., Hallworth R., 2003. The Impact of Ethanol and Tobacco Smoke on Intranasal Epithelium in the Rat. *American Journal of Rhinology* 17, 4.
171. Volkow ND, Wang G, Ma Y et al., 2003. Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics. *J Neurosci* 23, 11461-11468.
172. Voltaire, 1768. *La Princesse de Babylone*. Ed. Le Livre de Poche.

173. Wu J., Buchsbaum M.S., Moy K., Denlea N., Kesslak P., Tseng H., Plosnaj D., Hetu M., Potkin S., Bracha S., Cotman C., 1993. Olfactory memory in unmedicated schizophrenics. *Schizophrenia Research* 9, 41–47.
174. Zald D.H., Pardo J.V., 1997. Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94, 4119–4124.
175. Zald D.H., Mattson D.L., Pardo J.V., 2002. Brain activity in ventromedial prefrontal cortex correlates with individual differences in negative affect. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99, 2450–2454.
176. Zucco G.M., Zaglis D., Wambsganns C.S., 1991. Olfactory deficits in elderly subjects and Parkinson patients. *Percept Motor Skills* 73, 895-898.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre d'information pour les patients recrutés

Lettre d'information

Vous avez été sollicité(e) pour prendre part à une recherche concernant :

L'Étude des relations entre addiction et olfaction

Cette étude est organisée par le Dr Nicolas Ballon, le Dr Boriana Atasanova, le Dr Husson (Centre Louis Sevestre) et Henri Schmitt, doctorant en médecine.

L'olfaction est l'un des sens impliqués dans le plaisir olfactif et gustatif. Sa perturbation à long terme pourrait constituer un éventuel marqueur de l'addiction, voire peut-être impliquée dans la rechute olfactive. Plusieurs travaux ont ainsi montré que des modifications des performances à des tests olfactifs sont corrélés à la nature et à l'intensité de la symptomatologie addictive et à une diminution de la qualité de vie chez les patients qui souffrent de ce problème.

Cette étude devrait participer à l'approfondissement des connaissances de la physiopathologie de l'addiction ainsi que la mise en évidence d'un éventuel marqueur sensoriel de l'addiction. Ceci devrait permettre de déceler une vulnérabilité à l'addiction. Cette étude pourra ouvrir la voie à l'évaluation de l'intérêt des stimulations olfactives chez le sujet addict.

Nous recherchons des sujets qui souffrent d'une addiction à l'alcool et, si possible, qui ne sont pas sous traitement à leur inclusion dans l'étude.

L'inclusion dans l'étude induit la participation du sujet à 2 temps différents : au début de la prise en charge et après deux mois de traitement. L'étude consiste en :

_ Une évaluation dite psychométrique visant à explorer divers aspects de la maladie. Elle comprend six questionnaires portant sur les symptômes dépressifs, l'anxiété, les symptômes pouvant évoquer d'autres pathologies du registre psychiatrique et le sentiment de plaisir ; dont 2 ne sont à remplir que lors du premier rendez-vous. Durée approximative des questionnaires : 35-55 min.

_ Une évaluation cognitive de routine (seulement au premier rendez-vous), durée approximative 10 min.

_ Une évaluation olfactive comprenant trois tests qui consistent

1. à évaluer le niveau d'appréciation et de familiarité d'une odeur
2. à différencier différentes intensités d'une odeur donnée

Durée approximative de l'ensemble des tests olfactifs entre 30 et 40 min, à chaque rendez-vous.

Le protocole d'évaluation est indolore, sans risque particulier pour la santé.

Les données concernant les sujets de l'étude sont strictement confidentielles et anonymes. Elles sont consultables uniquement par les personnes collaborant à la recherche, désignées par l'organisateur, le Dr Nicolas Ballon (avis favorable du comité d'éthique de Tours).

Les résultats obtenus à l'issue de l'étude seront accessibles aux sujets y ayant participé, sur simple demande à l'organisateur.

La participation des sujets invités à entrer dans l'étude n'est pas obligatoire ; ils sont libres de refuser et/ou d'interrompre leur participation à tout moment, sans justification ni conséquence.

Annexe 2 : Formulaire de consentement

Formulaire de consentement

Je, soussigné(e)(nom, prénom)
certifie donner mon accord pour participer à la recherche organisée par le Dr Nicolas
Ballon sur:

« Addictions et Perception Olfactive »

Les conditions de cette étude m'ont été clairement définies et expliquées.
Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs
responsabilités.

Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Si je le désire, je serai libre à tout moment d'interrompre ma participation. J'en
informerai alors le médecin responsable de l'étude dans le service de soins.

Les données me concernant resteront strictement confidentielles et anonymes. Je
n'autorise leur consultation que par:

- des personnes qui collaborent à la recherche, désignées par l'organisateur,
- mon neurologue référent.

Signature

Date

Je, soussigné,certifie avoir défini et clairement
expliqué à Madame ou Monsieur la
nature et les objectifs de l'étude à laquelle il va participer.

Signature

Date

Annexe 3 : Informations complémentaires recueillies (questions relatives à la consommation d'alcool également posées mais non présentes sur ce document)

Informations complémentaires

Nom :
Prénom :
Age : Sexe : Lieu de naissance :
Statut fumeur/non fumeur :
Nombre de cigarettes par jour :
Etes-vous allergique à certaines odeurs (exemple : vanille, clou de girofle etc...) :
Prenez-vous des médicaments susceptibles de modifier votre perception olfactive ?
Avez-vous des maladies susceptibles de modifier votre perception olfactive ?
Antécédents psychiatriques :
Traitement habituel :

Statut matrimonial :

..... Célibataire
..... Marié(e)
..... Vit avec quelqu'un
..... Divorcé(e)
..... Veuf/Veuve

Profession1 :

2 Chef d'entreprise
3 Cadre et profession intellectuelle
4 Profession intermédiaire
5 Employé
6 Ouvrier

Niveau d'études :

1- Ecole primaire / professionnelle
2- Ecole secondaire
3- Etudes supérieures
4- Autre

Situation socioprofessionnelle :

1- En activité
2- Retraité(e)
3- Chômage
4- En invalidité
5- Femme au foyer
6- Autre

Annexe 4 : Questionnaire MADRS

L'ECHELLE DE DEPRESSION DE MONTGOMERY ET ASBERG (MADRS)

NOM: AGE:
PRENOM: DATE:
SEXE:
EXAMINATEUR:

1- Tristesse apparente

Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture (Coter selon la profondeur et l'incapacité à se dérider)

- 0 Pas de tristesse.
- 1
- 2 Semble découragé mais peut se dérider sans difficulté.
- 3
- 4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps.
- 5
- 6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

2- Tristesse exprimée

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir (Coter selon l'intensité, la durée à laquelle l'humeur est dite être influencée par les événements)

- 0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.
- 1
- 2 Triste ou cafardeux, mais se dérider sans difficulté.
- 3
- 4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression ; l'humeur est encore influencée par les circonstances extérieures
- 5
- 6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuations.

3- Tension intérieure

Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse (Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire)

- 0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.
- 1
- 2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.
- 3
- 4 Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
- 5
- 6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

4- Réduction de sommeil

Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

- 0 Dort comme d'habitude.
- 1
- 2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit, léger ou agité.
- 3
- 4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.
- 5

- 6 Moins de deux ou trois heures de sommeil.

5- Réduction de l'appétit

Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel (Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger)

- 0 Appétit normal ou augmenté.
- 1
- 2 Appétit légèrement réduit.
- 3
- 4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût.
- 5
- 6 Ne mange que si on le persuade.

6 - Difficultés de concentration

Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer (Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité)

- 0 Pas de difficultés de concentration.
- 1
- 2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.
- 3
- 4 Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.
- 5
- 6 Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

7- Lassitude

Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.

- 0 Guère de difficultés à se mettre en route. Pas de lenteur.
- 1
- 2 Difficultés à commencer des activités.
- 3
- 4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.
- 5
- 6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8- Incapacité à ressentir

Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite.

- 0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.
- 1
- 2 Capacité réduite à prendre du plaisir à ses intérêts habituels.
- 3
- 4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.
- 5
- 6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches parents et amis.

9- Pensées pessimistes

Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché, de remords ou de ruine.

0 Pas de pensée pessimiste.

1

2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation ou d'auto-dépréciation.

3

4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises mais encore rationnelles.

Pessimisme croissant à propos du futur.

5

6 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes ou inébranlables.

10 - Idées de suicide

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas le peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles mêmes, influencer la cotation.

0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.

1

2 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.

3

4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible mais sans projet ou intention précis.

5

6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

Annexe 5 : Questionnaire MINI

NOM DU PATIENT :	_____	PROTOCOLE NUMERO :	_____
DATE DE NAISSANCE :	_____	Heure de Début :	_____
ENTRETIEN REALISE PAR :	_____	Heure de Fin :	_____
DATE DE L'ENTRETIEN :	_____	DUREE TOTALE :	_____

M.I.N.I. 5.0.0 / French version / DSM-IV / current

MODULES	PERIODES EXPLORÉES	
A. EPISODE DEPRESSIF MAJEUR	Actuelle (2 dernières semaines) + Vie entière	
A'. EDM avec caractéristiques mélancoliques	Actuelle (2 dernières semaines)	<u>Optionnel</u>
B. DYSTHYMIE	Actuelle (2 dernières années)	
C. RISQUE SUICIDAIRE	Actuelle (mois écoulé)	
D. EPISODE (HYPO-)MANIAQUE	Actuelle + Vie entière	
E. TROUBLE PANIQUE	Actuelle (mois écoulé) + Vie entière	
F. AGORAPHOBIE	Actuelle	
G. PHOBIE SOCIALE	Actuelle (mois écoulé)	
H. TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF	Actuelle (mois écoulé)	
I. ETAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE	Actuelle (mois écoulé)	<u>Optionnel</u>
J. ALCOOL (DEPENDANCE /ABUS)	Actuelle (12 derniers mois)	
K. DRÔGUES (DEPENDANCE /ABUS)	Actuelle (12 derniers mois)	
L. TROUBLES PSYCHOTIQUES	Actuelle + Vie entière	
M. ANOREXIE MENTALE	Actuelle (3 derniers mois)	
N. BOULIMIE	Actuelle (3 derniers mois)	
O. ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE	Actuelle (6 derniers mois)	
P. TROUBLE DE LA PERSONNALITÉ ANTISOCIALE	Vie entière	<u>Optionnel</u>

M.I.N.I. 5.0.0 French version / DSM-IV / current (August 1998)

Y. Lecrubier, J. Weiller, J. Lecrubier, F. Jacquot, G. Basso, J.P. Lépine (INSERM-PARIS, FRANCE) / B. Sheehan, J. Lecrubier, R. Baker, J.R. Sheehan, E. Kasper, M. Sheehan (University of South Florida, TAMPA, USA)

Annexe 6 : Echelles STAI-trait et STAI-état

State-Trait Anxiety Inventory - STAI FORME Y-A (état)

CONSIGNES

Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez chaque phrase, puis marquez d'une croix, parmi les quatre points à droite, celui qui correspond le mieux à ce que vous ressentez A L'INSTANT, JUSTE EN CE MOMENT. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions, et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments actuels.

		rien	un peu	assez	beaucoup
1	Je me sens calme.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Je me sens en sécurité, sans inquiétude, en sûreté.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Je suis tendue, crispée.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Je me sens surmenée.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Je me sens tranquille, bien dans ma peau.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Je me sens émue, bouleversée, contrariée.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	L'idée de malheurs éventuels me tracasse en ce moment.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Je me sens contente.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Je me sens effrayée.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Je me sens à mon aise.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Je sens que j'ai confiance en moi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Je me sens nerveuse, irritable.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	J'ai la frousse, la trouille (j'ai peur).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Je me sens indécise.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Je suis décontractée, détendue.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Je suis satisfaite.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Je suis inquiète, soucieuse.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Je ne sais plus où j'en suis, je me sens déconcertée, déroutée.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- | | | | | | |
|----|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 19 | Je me sens solide, posée, pondérée, réfléchie..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20 | Je me sens de bonne humeur, aimable..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

State-Trait Anxiety Inventory - STAI FORME Y-B (trait)

CONSIGNES

Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez chaque phrase, puis marquez d'une croix, parmi les 4 points à droite, celui qui correspond le mieux à ce que vous ressentez GÉNÉRALEMENT. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments habituels.

- | | | Fréquentement | Parfois | Souvent | Fréquentement |
|----|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 21 | Je me sens de bonne humeur, aimable..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22 | Je me sens nerveuse et agitée..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23 | Je me sens contente de moi..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24 | Je voudrais être aussi heureuse que les autres semblent l'être..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25 | J'ai un sentiment d'échec..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26 | Je me sens reposée..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27 | J'ai tout mon sang-froid..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28 | J'ai l'impression que les difficultés s'accumulent à un tel point que je ne peux plus les surmonter..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 29 | Je m'inquiète à propos de choses sans importance..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 30 | Je suis heureuse..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 31 | J'ai des pensées qui me perturbent..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 32 | Je manque de confiance en moi..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 33 | Je me sens sans inquiétude, en sécurité, en sûreté..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 34 | Je prends facilement des décisions..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 35 | Je me sens incompétente, pas à la hauteur..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

- | | | | | | |
|----|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 36 | Je suis satisfaite..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 37 | Des idées sans importance trottant dans ma tête me dérangent..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 38 | Je prends les déceptions tellement à coeur que je les oublie
difficilement..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 39 | Je suis une personne posée, solide, stable..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 40 | Je deviens tendue et agitée quand je réfléchis à mes soucis..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Annexe 7 : Echelles d'anhédonie sociale et d'anhédonie physique

Nom, prénom : Date :

ECHELLE D'ANHEDONIE SOCIALE

Si il vous plaît, répondez par vrai ou faux à chaque question. N'oubliez aucune question. Il est important que vous répondiez à chaque question même si vous n'êtes pas complètement sûr que c'est la meilleure réponse. Parfois, une question peut se rapporter à des expériences que vous avez vécues uniquement sous l'effet d'une drogue. Répondez comme si vous n'aviez jamais vécu cette expérience, sauf si vous avez vécu cette expérience à d'autres moments.

Quelques questions peuvent ressembler à d'autres mais toutes sont un peu différentes. Répondez à chaque question et ne vous préoccupez pas de la réponse précédemment donnée à une question similaire.

- | | | |
|--|------|------|
| 1. Avoir des amis proches n'est pas aussi important que beaucoup de personnes le disent. | vrai | faux |
| 2. J'attache très peu d'importance à avoir des amis proches. | vrai | faux |
| 3. Je préfère regarder la télévision plutôt que de sortir avec d'autres personnes. | vrai | faux |
| 4. Une promenade en voiture est plus agréable si quelqu'un est avec moi. | vrai | faux |
| 5. J'aime passer des coups de téléphone à longue distance à des amis ou à des parents. | vrai | faux |
| 6. Jouer avec des enfants est une véritable corvée. | vrai | faux |
| 7. J'ai toujours aimé regarder les photographies de mes amis. | vrai | faux |
| 8. Bien qu'il y ait des choses que j'aime faire seul, il me semble que j'ai plus de plaisir quand je les fait avec d'autres personnes. | vrai | faux |
| 9. Je deviens parfois profondément attaché aux personnes avec qui je passe beaucoup de temps. | vrai | faux |
| 10. On pense quelquefois que je suis timide alors qu'en réalité je veux simplement qu'on me laisse seul. | vrai | faux |
| 12. Quand un de mes proches est déprimé cela me démoralise aussi. | vrai | faux |
| 13. Mes émotions semblent très différentes de celles des autres personnes. | vrai | faux |
| 14. Quand je suis seul à la maison, je me froisse quand des gens téléphonent ou frappent à la porte. | vrai | faux |
| 15. Je peux me sentir vraiment bien en étant simplement avec des amis. | vrai | faux |
| 16. Quand quelque chose me tracasse, j'aime en parler aux autres. | vrai | faux |
| 17. Je préfère les passe-temps et les loisirs qui n'impliquent pas d'autres personnes. | vrai | faux |
| 18. Cela est amusant de chanter avec d'autres personnes. | vrai | faux |
| 19. Savoir que j'ai des amis qui se préoccupent de moi m'apporte un sentiment de sécurité. | vrai | faux |
| 20. Lorsque je m'installe dans une nouvelle ville, je ressens un fort besoin de me faire de nouveaux amis. | vrai | faux |
| 21. Il vaut mieux garder ses distances avec les autres. | vrai | faux |
| 22. Bien que je sache que je dois avoir de l'affection pour certaines personnes, je n'en éprouve pas vraiment. | vrai | faux |
| 23. Les gens attendent que je passe plus de temps à leur parler que je ne le voudrais. | vrai | faux |
| 24. Cela me plaît et je suis satisfait quand j'en apprend de plus en plus sur la vie affective de mes amis. | vrai | faux |

25. Quand les autres essaient de me parler de leurs problèmes ou de leur état d'âme, je les écoute en général avec intérêt et attention.	vrai	faux
26. Je n'ai jamais vraiment eu d'amis proches à l'école.	vrai	faux
27. Habituellement, je suis content d'être assis tout seul à penser et à rêvasser.	vrai	faux
28. Je suis beaucoup trop indépendant pour vraiment m'impliquer avec d'autres personnes.	vrai	faux
29. Il y a peu de choses plus fatigantes que d'avoir une longue conversation personnelle avec quelqu'un.	vrai	faux
30. Cela me rend triste de voir tous mes amis d'école aller chacun de leur côté une fois les études terminées.	vrai	faux
31. J'ai souvent trouvé que c'était dur de résister de parler avec un bon ami, même quand j'ai d'autres choses à faire.	vrai	faux
32. Se faire de nouveaux amis ne vaut pas l'énergie que cela demande.	vrai	faux
33. Il y a des choses qui sont plus importantes pour moi que ma vie privée.	vrai	faux
34. Les gens qui essaient de mieux me connaître y renoncent généralement au bout de quelque temps.	vrai	faux
35. Je pourrais être heureux de vivre tout seul dans une cabane dans les bois ou les montagnes.	vrai	faux
36. Si j'avais le choix, je préférerais de beaucoup être avec d'autres que tout seul.	vrai	faux
37. Je trouve que trop souvent les gens pensent que leurs activités quotidiennes et leurs opinions vont m'intéresser.	vrai	faux
38. Je ne me sens pas vraiment très proche de mes amis.	vrai	faux
39. Mes relations avec les autres personnes n'ont jamais été très intenses.	vrai	faux
40. Pour de nombreuses raisons je préfère la compagnie des animaux domestiques à celle des gens.	vrai	faux

ECHELLE D'ANHEDONIE PHYSIQUE

1. J'ai toujours trouvé que faire l'amour était extrêmement agréable.	vrai	faux
2. En mangeant l'un de mes plats favoris, j'ai souvent essayé de le manger lentement afin qu'il dure plus longtemps.	vrai	faux
3. J'ai souvent éprouvé du plaisir à toucher de la soie, du velours ou de la fourrure.	vrai	faux
4. J'ai parfois éprouvé du plaisir à sentir de la force dans mes muscles.	vrai	faux
5. Danser ou l'idée de danser m'a toujours semblé ennuyeux.	vrai	faux
6. J'ai toujours trouvé l'orgue ennuyeux et monotone.	vrai	faux
7. Le goût des aliments a toujours été important pour moi.	vrai	faux
8. J'ai rarement éprouvé du plaisir à pratiquer des activités physiques comme marcher, nager ou faire du sport.	vrai	faux
9. J'ai rarement éprouvé du plaisir dans une expérience sexuelle quelle qu'elle soit.	vrai	faux
10. En écoutant une belle chanson, j'ai rarement eu l'envie de chanter avec elle.	vrai	faux
11. J'ai toujours détesté la sensation d'épuisement provoquée par des activités intenses.	vrai	faux
12. Je m'intéresse peu aux couleurs avec lesquelles sont peintes les choses.	vrai	faux
13. Le bruit du frémissement des feuilles ne m'a jamais beaucoup plu.	vrai	faux
14. Je pense que prendre un bain de soleil n'est pas vraiment plus agréable que de s'allonger dans une pièce.	vrai	faux
15. Il n'y a vraiment pas beaucoup de choses que j'ai jamais aimées faire.	vrai	faux
16. Je ne sais pas pourquoi certaines personnes sont tellement intéressées par la musique.	vrai	faux
17. Les fleurs ne sont pas aussi belles que beaucoup de personnes le prétendent.	vrai	faux
18. J'ai toujours aimé avoir des massages du dos.	vrai	faux
19. Je n'ai jamais voulu aller sur aucun manège dans un parc d'attraction.	vrai	faux
20. Goûter de nouveaux aliments est quelque chose que j'ai toujours apprécié.	vrai	faux
21. La chaleur d'un feu de cheminée ne m'a jamais particulièrement apaisé ni calmé.	vrai	faux
22. Les poètes exagèrent toujours la beauté et les joies de la nature.	vrai	faux
23. Quand je vois une statue, j'éprouve le besoin de la toucher.	vrai	faux
24. J'ai toujours eu un certain nombre de plats préférés.	vrai	faux
25. Je ne comprends pas pourquoi les gens aiment regarder les étoiles la nuit.	vrai	faux
26. Je n'ai pas souvent eu envie d'essayer de nouveaux plats.	vrai	faux
27. Je n'ai jamais eu envie d'enlever mes chaussures et de marcher à travers une flaque d'eau.	vrai	faux
28. Je n'ai jamais fait attention à la consistance des aliments.	vrai	faux
29. Quand je marche devant une boulangerie, l'odeur du pain frais m'a souvent donné faim.	vrai	faux
30. J'ai souvent apprécié de recevoir une poignée de main forte et chaleureuse.	vrai	faux
31. Je me suis souvent senti mal à l'aise lorsque mes amis me touchent.	vrai	faux
32. Je n'ai jamais trouvé un orage vivifiant.	vrai	faux
33. Etre sur une hauteur et regarder tout le panorama est sensationnel.	vrai	faux
34. J'ai souvent trouvé qu'une promenade est une détente et un plaisir.	vrai	faux
35. Je me sens bien et en sécurité lorsque j'entends le bruit de la pluie tomber sur le toit.	vrai	faux
36. J'aime jouer avec des petits chatons ou des chiots ou les câliner.	vrai	faux
37. Le son de l'orgue m'a souvent fait vibrer.	vrai	faux
38. Voir un magnifique paysage a été un grand bonheur pour moi.	vrai	faux

39. Les premières neiges de l'hiver m'ont souvent réjoui.	vrai	faux
40. Le sexe c'est bien, mais pas aussi amusant que tant de personnes le proclament.	vrai	faux
41. J'ai parfois dansé seul uniquement pour sentir mon corps bouger avec la musique.	vrai	faux
42. Cela ne m'a jamais tenté de chanter sous la douche.	vrai	faux
43. Le goût d'un aliment est aussi bon qu'un autre pour moi.	vrai	faux
44. En regardant un tapis moelleux et épais, j'ai parfois eu la tentation d'enlever mes chaussures et de marcher dessus pieds nus.	vrai	faux
45. Après une journée bien remplie, une marche lente m'a souvent détendu.	vrai	faux
46. Les lumières brillantes de la ville sont fascinantes à regarder.	vrai	faux
47. La beauté du coucher de soleil est largement surfaite.	vrai	faux
48. Je me sens toujours bien quand une personne à qui je tiens cherche à me toucher.	vrai	faux
49. J'ai toujours trouvé la musique douce ennuyeuse plutôt que relaxante.	vrai	faux
50. Habituellement, j'ai terminé mon bain ou ma douche le plus rapidement possible, juste pour en finir.	vrai	faux
51. L'odeur d'un dîner qui se prépare m'a rarement ouvert l'appétit.	vrai	faux
52. Quand je passe devant des fleurs, je m'arrête souvent pour les sentir.	vrai	faux
53. Le sexe est le plaisir le plus intense de la vie.	vrai	faux
54. Je pense que faire voler un cerf-volant est stupide.	vrai	faux
55. Prendre un bain de soleil ne m'a jamais rien dit, cela m'a simplement donné chaud.	vrai	faux
56. Les sons d'une fanfare ne m'ont jamais enthousiasmé.	vrai	faux
57. Cela m'a souvent fait du bien de masser mes muscles quand ils étaient fatigués ou endoloris.	vrai	faux
58. Quand je me sens un peu triste, chanter me rend souvent plus joyeux.	vrai	faux
59. Un bon bain moussant m'a parfois rafraîchi et remonté.	vrai	faux
60. Je me suis parfois senti tout à fait bien après une marche à vive allure.	vrai	faux
61. Je suis fasciné par la danse des flammes d'un feu de cheminée.	vrai	faux

Déplaisir extrême et ultime
 Déplaisir majeur
 Déplaisir moyen
 Déplaisir léger
 Ni plaisir, ni déplaisir
 Plaisir léger
 Plaisir moyen
 Plaisir majeur
 Plaisir extrême et ultime

* 5	Vous surprenez votre enfant en conversation avec ses camarades et se vantant devant eux d'avoir des parents extraordinaires.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6	Malgré des soins constants, toutes vos plantes d'appartement dépérissent inexorablement.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7	Vous recevez votre feuille d'impôt en augmentation de 10 %.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	Sans faire la queue, une personne prend le taxi que vous attendiez depuis longtemps.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9	Vous marchez dans la rue, lorsqu'une voiture roule dans une flaque et vous éclabousse des pieds à la tête.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
* 10	Vous écoutez une belle musique dans un cadre paisible.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
11	Le spectacle exceptionnel auquel vous étiez invité est annulé le soir même de la représentation.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
12	Dans la rue, un ivrogne vomit devant vous.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
° 13	Vous regardez à la télévision les actualités de 20 heures.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
14	De retour de vacances, vous découvrez votre maison cambriolée.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
15	Le repas que vous aviez préparé pour une réception est complètement raté.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
16	Au cours d'une discussion, vous pensiez faire une intervention remarquée ; vous coupant la parole, quelqu'un exprime ce que vous vous apprêtiez à dire.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
17	L'école vous apprend que, du fait de ses mauvais résultats, votre enfant doit redoubler sa classe de 5 ^e .	1	2	3	4	5	6	7	8	9
* 18	Vous pêchez - Soudain, vous sentez une touche, et vous voyez sauter hors de l'eau un poisson de 6 livres avec votre amorce dans la gueule.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
* 19	Vous parvenez à la plénitude sexuelle avec une personne que vous aimez beaucoup.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
* 20	Vous terminez un travail dont vous attendez beaucoup de résultats dans un avenir proche.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
* 21	Plusieurs années après que le plus jeune de vos enfants ait quitté la maison, vous réalisez que tous vos enfants ont réussi et mènent une vie heureuse.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
22	Vous surprenez une conversation de vos voisins médissant et faisant des ragots sur votre compte.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
23	Vous vous coupez le doigt avec une boîte de conserve.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
24	Alors que commençait votre émission préférée, votre télévision tombe en panne.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
* 25	Votre époux(se) vous surprend par un tendre baiser et vous dit que "personne au monde ne peut rêver avoir meilleur compagnon et amant".	1	2	3	4	5	6	7	8	9

	Déplaisir extrême et ultime	Déplaisir majeur	Déplaisir moyen	Déplaisir léger	Ni plaisir, ni déplaisir	Plaisir léger	Plaisir moyen	Plaisir majeur	Plaisir extrême et ultime
26 Alors que vous lui faisiez une remontrance, votre enfant vous répond insolemment.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
27 Un chien se fait écraser sous vos yeux par une voiture.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
28 Vous recevez par mégarde une décharge de courant.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
* 29 Après beaucoup de difficultés et d'efforts, vous parvenez enfin à maîtriser tout seul une nouvelle activité créatrice.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
* 30 Après un exercice physique intense, vous faites une pause pour reprendre votre souffle et détendre vos muscles.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
* 31 Vous découvrez dans votre journal que votre billet de loto vous fait gagner 50 000 Francs.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
32 Au cours d'une soirée, l'un des participants s'amuse à tourner en dérision chacun de vos propos.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
* 33 Votre directeur vous accorde une augmentation inattendue en récompense d'un travail remarquable.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
* 34 Skiant à toute allure vous descendez une piste, contrôlant parfaitement chacun de vos gestes.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
35 Vous approchez votre conjoint pour l'embrasser et avec le désir de le prendre dans vos bras ; celui-ci vous repousse en se plaignant d'un mal de tête.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
36 Vous vous installez chez votre dentiste pour faire soigner une dent cariée.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
37 Vous avez gagné une forte somme à la loterie ; mais au guichet on vous apprend que votre journal avait défini gagnants de faux numéros.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
* 38 Vous ratissez des feuilles mortes au cours d'une magnifique journée d'automne ; vous vous arrêtez et regardez votre enfant qui joue sur les tas de feuilles.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
* 39 Un groupe de voisins vous choisit pour recevoir un cadeau récompensant vos activités au service de la communauté.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
* 40 Vous faites la vaisselle.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
* 41 Vous vous étendez dans un bain chaud.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
* 42 Vous répondez au téléphone à une personne qui a fait un faux numéro.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
* 43 Vous pilotez avec dextérité un avion dans un ciel d'azur.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
44 On vous apprend que votre enfant vient de se casser un bras.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
* 45 Vous vous étendez au soleil au cours d'un week-end de détente.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
46 Vous tenez un énorme poisson au bout de votre ligne ; au moment même où vous alliez le saisir, celui-ci se décroche.	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Déplaisir extrême et ultime
 Déplaisir majeur
 Déplaisir moyen
 Ni plaisir, ni déplaisir
 Plaisir léger
 Plaisir moyen
 Plaisir majeur
 Plaisir extrême

*47 Au cours d'une promenade tranquille et matinale, marchant le long de la plage, vous ressentez une impression de paix et de communion avec l'univers.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
*48 Vous passez à table pour savourer un fin repas de gastronome.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
*49 Une personne à la carrière de laquelle vous vous êtes intéressé et que vous avez encouragée commence à connaître une grande réussite.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
*50 Vous rencontrez un collègue de travail au cours d'une promenade.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
*51 Vous terminez un travail difficile et compliqué sans avoir commis une seule erreur.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
52 Votre médecin vous prescrit un régime qui vous interdit formellement vos plats préférés.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
*53 Vous gagnez un important pari que vous aviez fait sur un match de football.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
54 Un passant vous bouscule, puis s'en prend à vous et vous insulte.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
*55 Grâce à la pratique régulière de la culture physique, de nombreuses personnes vous complimentent sur votre excellente forme et votre bonne santé.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
56 Huit jours avant votre départ en vacances, vous vous trouvez obligé de les repousser d'une semaine.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
*57 Quelqu'un commence à vous gratter tout doucement le dos.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
*58 Vos voisins s'extasient sur la façon dont sont tenus votre maison et votre jardin.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
59 Vous préparez votre petit déjeuner du matin.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
60 Votre famille et vous-même offrez à votre filleul un magnifique cadeau d'anniversaire ; ce dernier remercie chaleureusement tous vos proches mais vous oublie.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
61 En le repassant, vous brûlez le plus beau de vos habits.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
*62 Un aveugle vous demande de l'aider à traverser la rue.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
*63 Vous prenez l'avion pour aller en Amérique avec un programme de visite de chaque endroit dont vous avez entendu parler.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
64 Vous montez dans un train bondé et vous découvrez qu'une personne possède le même numéro de couchette que vous.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
65 Vous découvrez qu'en votre absence, l'aile de votre nouvelle voiture a été froissée.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
*66 Vous vous trouvez au cœur d'une réception très animée, entouré d'une foule de personnages fascinants.	1	2	3	4	5	6	7	8	9

	Déplaisir extrême et ultime	Déplaisir majeur	Déplaisir moyen	Déplaisir léger	Ni plaisir, ni déplaisir	Plaisir léger	Plaisir moyen	Plaisir majeur	Plaisir extrême et ultime
*67 Une personne dont vous êtes amoureux vous prend dans ses bras et vous serre tout contre elle.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
*68 Vous êtes assis avec de bons amis autour d'un feu de bois, grillant des brochettes, au cours d'une nuit fraîche.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
*69 Vous passez un long et doux moment en caresses sexuelles avec quelqu'un que vous aimez énormément.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
°70 Vous conduisez votre voiture à travers les rues de la ville.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
71 Vous croisez l'un de vos meilleurs amis qui fait semblant de ne pas vous voir.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
72 Retardé par des embouteillages, vous ratez votre train.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
*73 Quelqu'un qui se trouve dans une situation aiguë et difficile demande votre aide et celle-ci lui permet de surmonter ses difficultés.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
74 Vous égarez votre portefeuille qui contenait une forte somme d'argent.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
75 Les enfants de vos voisins donnent une réception qui vous empêche de dormir une grande partie de la nuit.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
76 Votre directeur félicite un de vos collègues pour un travail que vous aviez vous-même réalisé.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
°77 Un enquêteur se présente à votre domicile pour un sondage d'opinion.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
*78 Vous terminez enfin un difficile travail qui vous a demandé beaucoup d'effort et de nombreuses semaines.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
°79 Vous allez faire votre marché.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
*80 Vous prenez conscience que l'un de vos plus proches amis est une personne de confiance à qui vous pouvez parler en toute liberté.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
°81 Un passant vous arrête dans la rue pour un renseignement.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
*82 Une personne du sexe opposé paraît s'intéresser particulièrement à vous.	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Annexe 9 : Test de Mill Hill

SUJET N° _____ GROUPE: _____ LISTE: _____

TEST DE VOCABULAIRE

Consignes:

Dans chaque groupe de six mots, soulignez le mot qui signifie la même chose que le mot écrit en majuscules au-dessous du groupe.

Le premier mot est donné en exemple.

1. MALARIA

base paludisme
théâtre fruit
océan toit

2. RUSÉ

couleur naïveté
rude brûlure
rue astuce

3. RENONCER

contredire décrier
abandonner exécuter
remettre assembler

4. BAVARD

babillard courageux
lacrimant solide
émerger montrer

5. CAPRICE

plainte bruit
fantaisie matrice
coquette attaque

6. EVASION

vagabond caprice
obscurité fuite
vision erreur

7. PLAINTIF

astriquant orageux
pétulant gémissant
investigateur timide

8. ANONYMAT

applicable magnifique
anomie fiévreux
faux sans-nom

9. ELEVER

lancer bouger
soulever travailler
resoudre disperser

10. FASCINE

maltraité effrayé
empoisonné charmé
fasciné copie

11. FECOND

comestible optatif
profond prolifique
sublime aride

12. IMMERGER

fréquenter embrasser
plonger renverser
émerger montrer

13. COÛRTOIS

affreux orgueilleux
aimable court
révérent vrai

14. GOÛLETTE

bulding homme
goéland chant
plante voilier

15. FUTILE

inimitable contraire
sublime frivole
utile simant

16. PRÉCIS

naïveté stupide
fruitif petit
rigoureux confus

17. PROSPÉRITÉ

imagination opulence
empiétement supplication
prospérité succession

18. MÉDIRE

défier atténuer
suspendre calomnier
dénaturer contrefaire

19. AMULETTE

charme	veste
mouvement	talisman
amusette	savoir

20. EXTRAVAGANT

inexplicable	égoïste
romantique	bizarre
raisonné	louable

21. RESSEMBLANCE

analogie	étourderie
apparence	repos
soin	souvenir

22. ADJACENT

incontestable	continu
instable	bicorne
loquace	contigu

23. CONSACRER

dissiper	consoler
supprimer	expliquer
dédier	sacrer

24. EBAUCHER

esquisser	embaucher
débaucher	déraciner
élaborer	approcher

25. POMPEUX

démocratique	ampoulé
essoufflé	prudent
destructif	anxieux

26. COUCHE

élevé	gênant
lourd	repoussé
repentant	étendu

27. DILIGENT

rebelle	lent
complaisant	expéditif
séduisant	crédule

28. SPÉCIEUX

fallacieux	contemporain
nourissant	typique
spacieux	flexible

29. TEMÉRITÉ

précipitation	imprudence
nervosité	stabilité
punctualité	humilité

30. DISCOURIR

haranguer	désigner
mépriser	abroger
dire	courir

31. CONCILIER

rassembler	accorder
renverser	conceder
comprendre	renforcer

32. LIBERTIN

missionnaire	libérateur
libéral	maudit
régicide	dissolu

33. LIBERTÉ

licence	libéré
richesse	ennui
libertaire	joyeux

34. COMMINATOIRE

implacable	chétif
combinatoire	calme
redoutable	menaçant

Annexe 10 : Fiche de réponses caractérisation de l'odeur

Code: 979

TEST 1

1. Sentez-le flacon et indiquez le caractère plaisant de l'odeur en mettant un trait vertical sur l'échelle ci-dessous.



2. Sentez-le flacon et indiquez le niveau de familiarité de l'odeur en mettant un trait vertical sur l'échelle ci-dessous.



3. Sentez-le flacon et entourez l'émotion que vous avez ressentie. Évaluez l'intensité de l'émotion en mettant un trait vertical sur l'échelle.



Annexe 12 : Tests passés à l'entrée et à T=2mois

	Inclusion	2 mois
MADRS	X	X
MINI	X	
STAI	X	
Echelle d'Anhédonie		
Sociale	X	X
Physique	X	X
Plaisir/Déplaisir	X	X
Tests olfactifs	X	X
Tests cognitifs		
Mill Hill	X	

SCHMITT Henri

Thèse n°

175 pages – 16 tableaux – 21 figures

Résumé :

Après avoir exposé les mécanismes physiologiques (périphériques et centraux) de l'olfaction puis les atteintes cérébrales consécutives à la consommation chronique d'alcool, les données de la littérature permettent de mettre en évidence les deux régions cérébrales impliquées communément dans ces deux processus : le cortex orbitofrontal et l'amygdale.

Les articles présentés dans notre travail indiquent également que le traitement de l'information olfactive est altéré chez le patient alcoolo-dépendant au niveau de la sensibilité olfactive (niveau périphérique), de l'identification, de la discrimination et de l'appréciation de la familiarité des odeurs (niveau central).

Hypothèse : il existe, en comparaison aux autres maladies psychiatriques et neurologiques, des spécificités des atteintes centrales du traitement de l'information olfactive chez le patient alcoolo-dépendant.

Pour cela nous avons réalisé une étude cas-témoins associant des tests olfactifs et psychométriques afin de spécifier les atteintes centrales de la perception olfactive.

Les résultats de notre étude permettent de confirmer notre hypothèse, sont congruents avec les données de la littérature et apportent de nouveaux éléments. L'appréciation de la valence hédonique est perturbée, pour certaines odeurs, sur un versant anhédonique. L'impact émotionnel provoqué par les stimuli odorants est différent et les capacités de discrimination de l'intensité olfactive sont également diminuées. Il convient cependant de nuancer ces données en tenant compte des limites de notre étude (particulièrement pour la composante discrimination d'intensité dont les résultats varient lors du test de répétabilité) et des troubles comorbides à la surconsommation d'alcool, notamment l'anxiété dont nous avons vu qu'elle influe sur les réponses des patients.

Nous savons que l'amygdale et/ou le cortex orbitofrontal jouent un rôle dans ces différentes caractéristiques de l'olfaction. Il est donc probable que les altérations anatomiques ou physiologiques causées par l'alcoolo-dépendance au niveau de ces deux structures soient responsables, au moins partiellement, des atteintes centrales du traitement de l'information olfactive. Il conviendrait de confirmer, ou d'infirmer, les résultats présentés par de nouvelles études basées soit sur des tests olfactifs, soit sur l'imagerie anatomique (IRM) et fonctionnelle (IRM f, PET-scan, SPECT...).

Mots clés : troubles de l'olfaction, alcoolo-dépendance, caractéristiques de la perception olfactive, amygdale, cortex orbitofrontal, atteintes centrales, addictions, atmosphérique.

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Philippe GAILLARD
Membres : Monsieur le Professeur Vincent CAMUS
Monsieur le Professeur Jean-Luc VENISSE
Madame le Docteur Boriana ATANASOVA
Monsieur le Docteur Nicolas BALLON Directeur de thèse
Madame le Docteur Marion HUSSON

Date de la soutenance : 17 octobre 2011