

SENS ET DÉMENCES :

ALTÉRATIONS SENSORIELLES ET RISQUE COGNITIF

SMEETS P (1), LAVERDEUR J (2), JEDIDI Z (3), JEDIDI H (3), DEPIERREUX F (4)

RÉSUMÉ : Au cours de plusieurs affections neurodégénératives, la présence d'une altération sensorielle, avant même l'apparition des troubles cognitifs ou des plaintes concernant l'autonomie, peut potentiellement ouvrir la voie à un diagnostic plus précoce et à une prise en charge plus efficiente de ces patients complexes. Les mécanismes qui sous-tendent cette association entre atteinte sensorielle et risque d'évolution vers une démence sont de mieux en mieux compris et devraient permettre, à terme, de poser un diagnostic plus précis de plusieurs affections neurodégénératives fréquentes, mais également de participer au diagnostic différentiel entre ces affections. Enfin, la prise en charge précoce de ces atteintes sensorielles peut offrir un moyen relativement aisé de modifier l'évolution des patients, notamment en retardant l'apparition d'une série de symptômes au cours de l'évolution vers un syndrome démentiel.

MOTS-CLÉS : *Altération sensorielle - Démence - Cognition - Alzheimer - Parkinson*

SENSES AND DEMENTIA : SENSORY LOSS AND DEMENTIA RISK

SUMMARY : In the course of several neurodegenerative conditions, the presence of a sensory alteration, even before the appearance of cognitive disorders or complaints concerning autonomy, can potentially lead to earlier diagnosis and more efficient management of these complex patients. The mechanisms underlying the association between sensory impairment and the risk of progression to dementia are increasingly better understood and should ultimately improve the accuracy of the diagnosis process for the most common neurodegenerative conditions, but also participate in the differential diagnosis between these conditions. Finally, early management of these sensory impairments offers a relatively easy way to modify patient's progression by delaying the onset of several symptoms during the progression towards a dementia syndrome.

KEYWORDS : *Sensory loss - Dementia - Cognition - Alzheimer's disease - Parkinson's disease*

INTRODUCTION

La démence se définit comme un syndrome caractérisé par l'association irréversible, d'origine variable, d'une altération des fonctions cognitives (mémoire, fonctions exécutives, gnosies, praxies etc.), d'une perte progressive d'autonomie et d'un état de dépendance de plus en plus marqué. La démence et les troubles cognitifs peuvent avoir des étiologies très différentes et souvent associées, qu'elles soient neurodégénératives (y compris génétiques et prioniques), vasculaires, toxiques, dysimmunes, infectieuses, post-traumatiques et fonctionnelles (1). Chaque étiologie se caractérise par un profil clinique et cognitif plus ou moins spécifique, du moins en début d'évolution (2, 3). Les symptômes de la démence évoluent de manière le plus souvent lente et progressive. Le début est généralement insidieux et le diagnostic est fréquemment posé tardivement. Les avantages d'un diagnostic précoce sont nombreux.

L'association entre un déficit des modalités sensorielles et la présence de troubles cognitifs et/ou le risque d'évoluer vers une démence a fait l'objet de nombreux travaux au sein de la littérature (4). Les mécanismes sous-jacents à cette association sont de mieux en mieux compris. Au cours de plusieurs affections neurodégénératives, la présence d'une altération sensorielle, avant même l'apparition des troubles cognitifs ou des plaintes concernant l'autonomie, peut potentiellement ouvrir la voie à un diagnostic plus précoce et à une prise en charge plus efficiente de ces patients complexes (4).

TROUBLE SENSORIEL ET RISQUE DE DÉMENCE

Il existe un lien clair, dépassant la simple co-occurrence, entre les troubles auditifs, olfactifs, visuels et le risque de démence. Ces liens ont été démontrés de manière séparée pour chaque modalité sensitive. Il n'y a pas toujours de grande concordance au sein de la littérature entre les méthodes/critères utilisés pour évaluer l'altération sensitive. La question de savoir si ces altérations sensibles sont des causes ou des conséquences (ou les deux) de la démence est complexe et demeure débattue. Comme l'enjeu actuel, dans le décours d'une affection neurodégénérative, est de poser le diagnostic le plus précoce, ces symptômes sensitifs précurseurs font l'objet d'un intérêt de plus en plus marqué.

(1) Étudiante, FACMED, Uliège, Belgique.

(2) Département de Médecine générale, DUMG, ULiège, Belgique.

(3) Service de Neurologie, ISOSL site Valdor, Liège, Belgique.

(4) Service de Neurologie, CHU Liège, Belgique.

La plupart des travaux et études portent sur la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, moins sur les autres démences plus rares. De telles associations sont toutefois décrites dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA : 76 %), la dégénérescence fronto-temporale (DFT, en fin d'évolution, 96 %), le nouveau variant de maladie de Creutzfeldt-Jakob et la maladie de Huntington (2, 4, 5).

TROUBLE OLFACTIF

La présence d'un déficit olfactif est reconnue depuis longtemps comme un symptôme précurseur de la maladie de Parkinson (90 % des patients, jusqu'à 4 ans avant diagnostic) et de la maladie d'Alzheimer (90 % des patients). Ce type de déficit est également présent dans la démence à corps de Lewy, la maladie de Guam ou encore la maladie de Huntington, bien que de façon moins marquée que dans la maladie d'Alzheimer. En revanche, le déficit olfactif n'est pas présent au cours de l'atrophie multisystémique (MSA) ou le syndrome corticobasal. Le déficit olfactif a été corrélé à la présence de lésions neurodégénératives (corps de Lewy, plaques amyloïdes, neurofibrilles tau intracellulaires) au niveau des régions de l'olfaction. Il peut précéder le début des symptômes cognitifs ou moteurs de plusieurs années. Il possède une bonne sensibilité, mais malheureusement une assez faible spécificité. Le risque de développer une affection neurodégénérative semble plus élevé si le patient présente une anosmie plutôt qu'une hyposmie (4, 6, 7). Pour la maladie d'Alzheimer, le déficit olfactif pourrait, selon certaines études, constituer un marqueur de dépistage plus précis que l'atteinte en mémoire épisodique ou que les tests de dépistage cognitifs eux-mêmes, comme les scores «Mini Mental State Examination» (MMSE) ou «Montreal Cognitive Assessment» (MoCA) (8). Un odorat préservé chez un sujet âgé, surtout combiné à une performance cognitive normale, est associé à un risque très faible d'évoluer vers une démence (9). Malgré les plaintes du patient (et en dépit de cette association bien établie), le testing olfactif reste assez peu utilisé en pratique clinique dans la prise en charge ou le suivi des troubles cognitifs. Ces troubles olfactifs reconnaissent des mécanismes physiopathologiques distincts selon l'affection considérée: en effet, les patients Parkinsoniens auraient plus de difficultés dans la détection et la différenciation des odeurs, tandis que les patients Alzheimer dans l'identification et la reconnaissance de celles-ci (10, 11).

Au cours de la maladie d'Alzheimer, une difficulté à reconnaître les odeurs a été corrélée à des concentrations de t-tau et p-tau majorées et une A β 1-42 diminuée au sein du liquide céphalorachidien (LCR). Elle serait corrélée à l'importance des lésions de neurodégénérescence de type Alzheimer présymptomatiques localisées au niveau des régions entorhinales, ainsi qu'à des anomalies de résorption du LCR en regard de la lame criblée. L'allèle ApoE4, possédant un rôle dans la différenciation et la régénération des neurones olfactifs, serait un facteur favorisant les troubles olfactifs et cognitifs. La corrélation d'un trouble olfactif avec l'âge et le déficit cognitif serait donc le reflet de la pathologie Alzheimer sous-jacente (12). L'aggravation du trouble olfactif est, en général, progressivement péjorative au cours de la maladie. Notons que plusieurs auteurs ont également impliqué l'atteinte sémantique dans la genèse du trouble olfactif au cours de la maladie d'Alzheimer, qui perturberait la reconnaissance et l'identification, notamment des stimuli olfactifs (4).

Concernant la maladie de Parkinson, le substrat lésionnel expliquant l'atteinte olfactive est moins clair. On observe une accumulation de corps de Lewy au niveau du bulbe olfactif ainsi qu'une perte neuronale au sein du locus coeruleus, des noyaux du raphé et du noyau basal de Meynert, suggérant une atteinte des systèmes modulateurs diffus cholinergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques (qui est également présente au cours de la maladie d'Alzheimer). Le déficit olfactif serait moins corrélé à la sévérité de la maladie et moins évolutif au cours de celle-ci, mais resterait prédictif de progression vers une démence (surtout vers une maladie à corps de Lewy) (10). Les lésions de neurodégénérescence de la maladie de Parkinson semblent débiter au niveau du bulbe olfactif et dans les noyaux moteurs des nerfs vague et glossopharyngé. Le système olfactif pourrait également être l'un des premiers sites concernés par l'accumulation de lésions de neurodégénérescence au cours de la maladie à corps de Lewy. Le système olfactif lui-même pourrait être une porte d'entrée (fragilisée par l'âge) pour des toxines ou des molécules pathogènes induisant une pathologie neurodégénérative, de type Parkinson ou autre. L'atteinte se propagerait secondairement de proche en proche, selon un mécanisme de type prionique, entraînant également, selon certains auteurs, la formation d'autres lésions neuropathologiques par un mécanisme de contamination croisée (cross-seeding) (13, 14).

TROUBLE AUDITIF

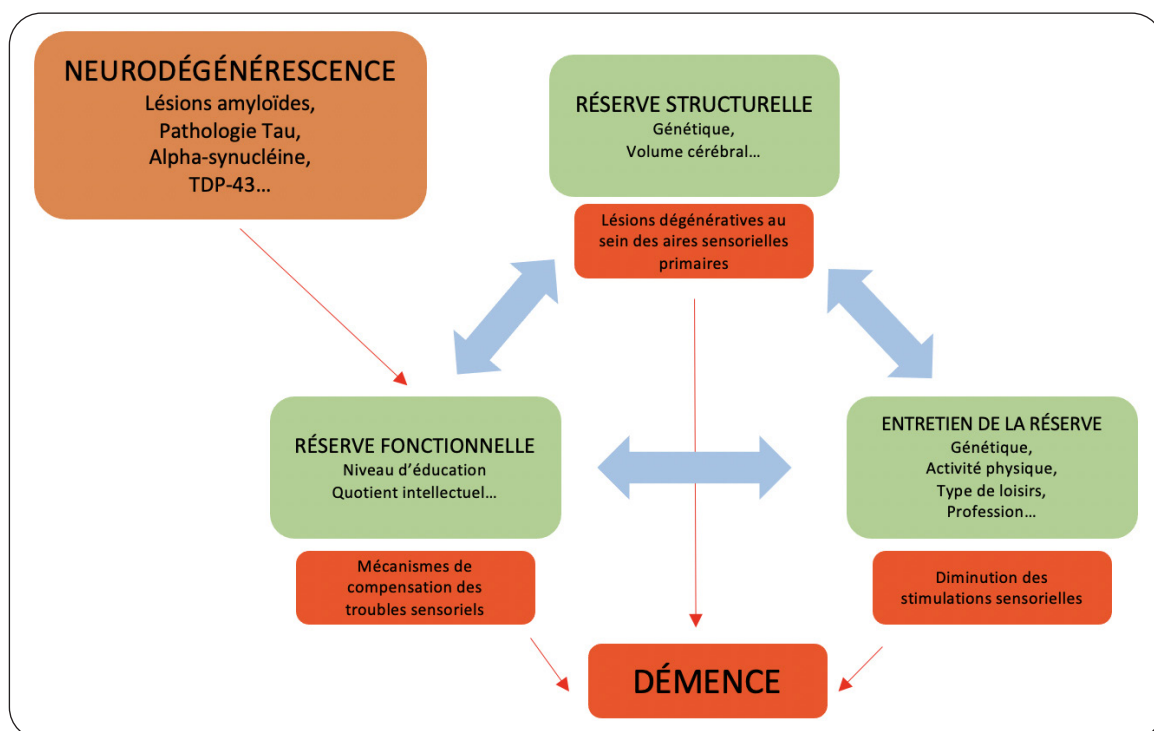
L'association entre trouble auditif et trouble cognitif a surtout été étudiée pour la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire. On retrouve peu de données d'imagerie ou d'histopathologie dans la littérature. Au cours de la maladie d'Alzheimer, le trouble auditif serait corrélé à une perte de volume hippocampique, du lobe temporal médian ainsi qu'à une majoration de la protéine Tau dans le LCR (surtout dans le cas d'un déficit auditif central) (15). La perte d'audition prédit le risque de déclin cognitif 5 à 10 ans plus tard et le risque est proportionnel à l'importance du déficit. La recherche d'un déficit auditif d'origine centrale serait plus pertinente que la recherche d'un déficit auditif de perception pour le dépistage de la maladie d'Alzheimer (5). Le déficit auditif a été mis en rapport avec la présence de lésions neuropathologiques au sein des voies auditives ascendantes, du cortex auditif et du lobe temporal médian, mais aussi avec une diminution de la réserve cognitive (diminution des stimulations perçues) et un détournement des ressources cognitives dans des mécanismes compensatoires (surtout dans les environnements difficiles) (16). Le rôle du

lobe temporal médian (hippocampe compris) dans les processus auditifs en conditions réelles et la mémoire de travail auditive est de mieux en mieux établi. Des processus compensatoires (visant à pallier une perte d'acuité auditive périphérique) au sein de ces régions pourraient y favoriser l'apparition de lésions neurodégénératives de type Alzheimer (17). Chez la souris (dans un modèle d'Alzheimer), la stimulation auditive améliore la cognition spatiale et diminue les dépôts amyloïdes dans le cortex hippocampique (18).

TROUBLE VISUEL

Un déficit visuel, quelle qu'en soit l'étiologie (cataracte, dégénérescence maculaire, rétinopathie diabétique, glaucome etc.), a également été associé à un risque de déclin cognitif et de démence chez le sujet âgé. Une diminution de l'acuité visuelle, de la perception des contrastes et/ou du mouvement a été associée à un déclin plus rapide du score MMSE. Dans la maladie de Parkinson, l'altération de l'identification d'objets serait davantage secondaire à l'atteinte cognitive ainsi qu'à des lésions de la substance blanche.

Figure 1. Interrelations entre réserve cognitive (en vert), lésions de neurodégénérescence (en orange) et effet des altérations sensorielles (en rouge), aboutissant à l'apparition de troubles cognitifs et facilitant l'évolution vers la démence. D'après Lad et al., 2022 (4)



Dans la maladie à corps de Lewy, la perception des couleurs semble davantage altérée (contrairement à la maladie d'Alzheimer) et est corrélée avec la sévérité de la maladie. Le lien avec la pathologie de type synucléinopathie n'est pas encore clairement établi (4). Cette association entre trouble visuel et risque de démence pourrait, en partie, s'expliquer par l'atteinte de la réserve cognitive (par le biais d'une diminution des stimulations et/ou de la mise en place de mécanismes compensatoires), mais aussi par une atteinte liée à la maladie neurodégénérative elle-même, comme la présence d'une rétinopathie amyloïde au cours de la maladie d'Alzheimer (19, 20). Traiter les troubles visuels, quelle qu'en soit l'origine, diminuerait le risque d'évoluer vers une démence (21).

CONCLUSION

Il existe un lien clair et bien démontré entre troubles des modalités sensorielles et risque de démence. L'importance du déficit sensoriel, quelle qu'en soit la modalité, semble corrélée à l'importance du risque d'évolution péjorative sur le plan cognitif. Au contraire, une absence d'atteinte sensorielle combinée à une performance cognitive normale sont associées à un très faible risque d'évoluer vers une démence au cours des années suivantes. Les mécanismes qui sous-tendent ces corrélations sont probablement de nature mixte. Ils sont certainement en partie l'expression de lésions neuropathologiques débutantes ne s'exprimant pas encore sur le plan cognitif. L'atteinte de la réserve cognitive, soit par le biais d'une diminution des stimulations, soit par le biais de mécanismes compensatoires, concourt aussi, probablement, à favoriser l'apparition de troubles cognitifs chez ces patients. Il faut également prendre en compte, dans certains cas, l'atteinte cognitive elle-même, qui peut altérer le traitement secondaire de l'information sensorielle et, par exemple, perturber son identification ou son interprétation (Figure 1). Il n'est pas anodin de noter qu'identifier et prendre en charge ces troubles sensoriels peut avoir un impact, au moins partiel, sur l'évolution cognitive.

Soulignons qu'il semble exister des spécificités en termes de modalité sensorielle atteinte ainsi qu'en termes de type d'atteinte en fonction de la pathologie neurodégénérative débutante ou sous-jacente. Les déficits doivent encore être précisés afin d'affiner le dépistage précoce et le diagnostic de ces affections, souvent complexes. Les données actuelles de la littérature plaident en faveur de la combinaison du testing

sensitif (visuel, auditif, olfactif) à l'évaluation cognitive (MMSE, MoCA, bilan neuropsychologique etc.) et de l'analyse des biomarqueurs (imagerie cérébrale structurale, fonctionnelle, biomarqueurs biologiques etc.). Ces différents aspects mériteraient d'être davantage intégrés dans les routines cliniques de prise en charge et de suivi de ces patients ainsi qu'au sein des critères diagnostiques de certaines affections neurodégénératives. Il reste toutefois un important travail de standardisation des tests (olfactifs, auditifs, visuels) utilisés et de détermination de scores discriminants («cut-off»), clairs et consensuels.

Enfin, les problématiques de dépistage, de suivi et de traitement des altérations sensorielles et des troubles de la cognition, soulignent encore une fois, si besoin était, l'intérêt pour le patient d'une prise en charge multidisciplinaire (généraliste, ORL, ophtalmologique, neurologique) et d'une communication optimale entre les différents intervenants.

BIBLIOGRAPHIE

1. Donders J. The incremental value of neuropsychological assessment: a critical review. *Clin Neuropsychol* 2020;**34**:56-87.
2. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020;**396**:413-46.
3. Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's disease: past, present, and future. *J Int Neuropsychol Soc* 2017;**23**:818-31.
4. Lad M, Sedley W, Griffiths TD. Sensory loss and risk of dementia. *Neuroscientist* 2024;**30**:247-59.
5. Tuwaig M, Savard M, et al. PREVENT-AD Research Group. Deficit in central auditory processing as a biomarker of pre-clinical Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2017;**60**:1589-600.
6. Quarmley M, Moberg PJ, Mechanic-Hamilton D, et al. Odor identification screening improves diagnostic classification in incipient Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2017;**55**:1497-507.
7. Hagemeyer J, Woodward MR, Rafique UA, et al. Odor identification deficit in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease is associated with hippocampal and deep gray matter atrophy. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2016;**255**:87-93.
8. Larner AJ. Effect size (Cohen's d) of cognitive screening instruments examined in pragmatic diagnostic accuracy studies. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2014;**4**:236-41.
9. Devanand DP, Lee S, Luchsinger JA, et al. Intact global cognitive and olfactory ability predicts lack of transition to dementia. *Alzheimers Dement* 2020;**16**:326-34.
10. Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2012;**8**:329-39.
11. Rahayel S, Frasnelli J, Joubert S. The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis. *Behav Brain Res* 2012;**231**:60-74.
12. Lafaille-Magnan ME, Poirier J, Etienne P, et al. PREVENT-AD Research Group. Odor identification as a biomarker of pre-clinical AD in older adults at risk. *Neurology* 2017;**89**:327-35.

13. Rey NL, Wesson DW, Brundin P. The olfactory bulb as the entry site for prion-like propagation in neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis* 2018;**109**:226-48.
14. Sherman MA, LaCroix M, Amar F, et al. Soluble conformers of α and tau Alter selective proteins governing axonal transport. *J Neurosci* 2016;**36**:9647-58.
15. Lin FR, Ferrucci L, An Y, Goh JO, et al. Association of hearing impairment with brain volume changes in older adults. *Neuroimage* 2014;**90**:84-92.
16. Griffiths TD, Lad M, Kumar S, et al. How can hearing loss cause dementia? *Neuron* 2020;**108**:401-12.
17. Billig AJ, Lad M, Sedley W, Griffiths TD. The hearing hippocampus. *Prog Neurobiol* 2022;**218**:102326.
18. Martorell AJ, Paulson AL, Suk HJ, et al. Multi-sensory gamma stimulation ameliorates Alzheimer's-associated pathology and improves cognition. *Cell* 2019;**177**:256-71.e22.
19. Swenor BK, Wang J, Varadaraj V, et al. Vision impairment and cognitive outcomes in older adults: the health abc study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2019;**74**:1454-60.
20. Ikram MK, Cheung CY, Wong TY, Chen CP. Retinal pathology as biomarker for cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;**83**:917-22.
21. Lee CS, Gibbons LE, Lee AY, et al. Association between cataract extraction and development of dementia. *JAMA Intern Med* 2022;**182**:134-41.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Jedidi H, ISOSL site Valdor, Liège Belgique.
Email : h.jedidi@isosl.be