UNIVERSITE PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE : SIGNALISATIONS ET RESEAUX INTEGRATIFS EN BIOLOGIE **ED 419**

Laboratoire de NeuroBiologie Sensorielle de la Gustation et de l'Olfaction

Institut de Neurobiologie Alfred Fessard CNRS Gif-sur-Yvette

***DISCIPLINE** : NEUROSCIENCES*

THÈSE DE DOCTORAT

soutenue le 29/10/2013

par

Amir DJOUMOI

Titre

Traumatismes crâniens et troubles de l'odorat : IRM et Potentiels évoqués olfactifs

Directeur de thèse :	Didier TROTIER	CR1 CNRS, INAF, Gif-sur-Yvette
Co-directeur de thèse :	Annick FAURION	Docteur ès sciences CNRS, INAF, Gif-sur-Yvette
Composition du jury :		
Président du jury :	Marc LE MAIRE	Prof. Université Paris sud 11
Rapporteurs :	Roland SALESSE	DR, INRA, Jouy en Josas
	Jean- Marie BONNY	DR, INRA, Clermont-Ferrand
Examinateur :	Luc MARLIER	CR1 CNRS, Strasbourg
Membre invité :	Corinne ELOIT	Dr ORL, Hôpital Lariboisière, Paris

A feu mon père,

A ma mère et ma petite sœur.

L'odorat est le sens de l'imagination

Jean-Jacques ROUSSEAU

Dans « Emile, ou de l'éducation, liv.II-1762

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Neurobiologie sensorielle de l'Olfaction et de la Gustation, Institut de Neurobiologie Alfred Fessard CNRS à Gif-sur-Yvette et au service ORL de l'hôpital Lariboisière à Paris.

Je tiens à remercier les membres du jury, qui ont accepté de lire et de juger ce travail :

Le Professeur Marc Le Maire, de l'université Paris Sud, de me faire l'honneur de présider ce jury,

Roland Salesse, Directeur de Recherche à l'INRA de Jouy en Josas et Jean-Marie Bonny, Directeur de Recherche à l'INRA de Clermont Ferrand d'avoir accepté de m'accorder un temps précieux pour prendre connaissance de ce travail de thèse en tant que rapporteurs, en plus de leurs multiples responsabilités.

Luc Marlier, chargé de recherche au CNRS de Strasbourg, d'avoir accepté d'être examinateur dans ce jury de thèse.

Je remercie également Corinne Eloit, médecin ORL à l'hôpital Lariboisière, membre invité de ce jury, qui a tout fait pour la réalisation de ce travail et je lui sais infiniment gré des connaissances dont elle m'a fait profiter dans le domaine ORL.

Mes remerciements vont plus particulièrement à Didier Trotier de m'avoir confié ce travail de thèse, de l'avoir dirigé avec rigueur scientifique, il m'a fait découvrir et aimer la recherche sur l'odorat.

Je remercie aussi Annick Faurion d'avoir été mon co-directeur de thèse, pour ses explications pertinentes, sa rigueur scientifique. Merci à Didier et à Annick de m'avoir accepté dans le laboratoire de Neurobiologie sensorielle de l'olfaction et de la gustation pendant toutes ces années de thèse et de stage de Master.

Je tiens également à remercier Jean-Loup Bensimon, médecin radiologue, d'avoir contribué à ce travail en réalisant les images IRM.

Je remercie Akiko Ishii-Forêt du temps qu'elle a consacré pour moi au début des enregistrements des potentiels évoqués olfactifs.

Je remercie les infirmières du service ORL de l'hôpital Lariboisière, Paola De Andrade et Nathalie Possel, d'avoir été toujours assuré des relations positives avec les patients et ainsi facilité les enregistrements des potentiels évoqués olfactifs.

Je remercie également Patrick MacLeod, de m'avoir fait bénéficier lors de nos discussions, de son expérience, de toute sa rigueur scientifique, d'avoir été toujours disponible pour mes demandes. Merci aussi pour ses encouragements et ses conseils.

Je remercie les membres du laboratoire de Neurobiologie sensorielle, Fabrice Chéruel et Morgane Bourdonnais, de leur sympathie, pendant ces années passées ensemble.

Je remercie l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris, la Fondation de l'Avenir, de leur contribution pour ce travail.

Je remercie le Pr Patrice Tran Ba Huy chef du service ORL de l'hôpital Lariboisière qui a initié cette collaboration entre son service et le Laboratoire de Neurobiologie de l'Olfaction et de le Gustation essayant ainsi non seulement d'introduire les connaissances scientifiques récentes en chimioréception dans un service médical mais aussi de pousser la recherche scientifique translationnelle vers ce domaine médical.

Je remercie le Pr Philippe Herman et toute l'équipe médicale du service ORL de l'hôpital Lariboisière pour m'avoir donné l'environnement nécessaire à la réalisation de cette étude.

Je remercie également le gouvernement comorien, de m'avoir accordé un financement pour ce travail de thèse.

Merci à Sylvain Eloit, pour avoir contribué à faciliter mon travail et pour ses encouragements.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont encouragé et qui ont contribué pour la réalisation de ce travail.

Je remercie tous les patients et les sujets contrôles qui ont accepté de donner de leur temps pour les nombreux tests et expérimentations électrophysiologiques.

INTRODUCTION **13**

LE SYSTEME OLFACTIF **15**

1. La détection des molécules odorantes **15**

Localisation de l'épithélium olfactif 15

Le mucus 17

Structure de l'épithélium olfactif 18

Les protéines réceptrices olfactives 19

Neurogenèse au sein de l'épithélium olfactif 21

2. Traitement de l'information sensorielle par les bulbes olfactifs **22**

Localisation des bulbes olfactifs 22

Imagerie IRM des bulbes olfactifs chez l'homme 23

Structure interne des bulbes olfactifs humains 25

Neurogenèse au sein des bulbes olfactifs 29

3. Principe du codage qualitatif par les bulbes olfactifs **30**

4. Transmission au système nerveux central **33**

Données anatomiques 33

Cortex orbitofrontal « olfactif » : données IRM fonctionnelle 36

5. Altérations de la fonction olfactive **39**

6. Tests électrophysiologiques du système olfactif **40**

Fonctionnalité de l'épithélium olfactif : l'électro-olfactogramme 40

Les potentiels évoqués par les molécules odorantes. 40

La variation de contingence négative 44

LE SYSTEME TRIGEMINAL NASAL **45**

1. Anatomie **45**

2. Sensibilité du système trigéminal aux molécules odorantes **46**

3. Tests électrophysiologiques du système trigéminal **47**

TRAUMATISME CRANIEN ET PERTE DE L'ODORAT **49**

1. Généralités **49**

2. Le score de coma de Glasgow **49**

3. Les causes des troubles olfactifs post-traumatiques **51**

Altération mécanique au sein des cavités nasales 51

Cisaillements des filets nerveux olfactifs 52

Lésions des régions cérébrales olfactives 52

OBJECTIFS **54**

METHODES **55**

1. Sujets **55**

Sujets normaux 55

Sujets anosmiques 55

Sujets traumatisés crâniens 55

Critères d'exclusion 55

2. Acquisition et analyse des images IRM **56**

Acquisition des images 56

Traitements des images IRM 56

3. Mesures olfactives **56**

Discrimination de la vanilline et de l'alcool phényl-éthylique 56

Classement d'intensité de l'acétate d'amyle 57

Odoratest 57

4. Observations rhino-manométriques **59**

5. Enregistrements des potentiels évoqués olfactifs **59**

L'olfactomètre (Stimulateur olfactif) 59

L'amplificateur 1902 60

Positionnement des électrodes d'enregistrement 60

Interface 1401 61

Conditions d'enregistrement 62

Séquences d'enregistrement 62

Obtention des potentiels évoqués 63

6. Analyse des réponses « perçu/non perçu » par la Théorie de la détection du signal **64**

RESULTATS **66**

1. Sujets normosmiques **66**

Observations IRM des bulbes olfactifs et des sillons olfactifs 66

Enregistrements EEG : mesure des potentiels évoqués 66

Analyse des données des 24 sujets normosmiques 70

2. Les anosmiques congénitaux sans bulbes olfactifs **73**

Absence des bulbes olfactifs en imagerie IRM 73

Absence de signaux électrophysiologiques 75

Résultats ODORATEST 75

3. Traumatismes crâniens **76**

Les causes des traumatismes crâniens 76

Imagerie cérébrale IRM 77

Observations des images IRM de la région des bulbes olfactifs 77

Données individuelles 79

Prévalences des différentes lésions cérébrales chez les traumatisés crâniens. 87

Relation entre l'aspect du bulbe olfactif et la présence de signaux électrophysiologiques 88

Comparaison du test électrophysiologique et de la valeur d' mesurée 88

Résultats ODORATEST 89

DISCUSSION **90**

1. Les sujets normaux **90**

Enregistrements électrophysiologiques 90

Indice d' 91

Signaux électrophysiologiques et indice de sensibilité d' 92

2. Les patients anosmiques **92**

Enregistrements électrophysiologiques 92

Indice de sensibilité d' 92

3. Les traumatisés crâniens **93**

IRM 93

Enregistrements électrophysiologiques 95

CONCLUSION 97

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 99

Figure 1. Fréquence des différentes pathologies reliées à des troubles de l'odorat ..... - 14 -

Figure 2. Activation de l'épithélium olfactif par les molécules odorantes 15

Figure 3. Localisation de l'épithélium sensoriel olfactif. 16

Figure 4. Obstruction des fentes olfactives 16

Figure 5. Représentation schématique de l'épithélium olfactif de mammifère 17

Figure 6. Prélèvement du mucus olfactif chez l'homme.....17

Figure 7. Modèle moléculaire d'une OBP 18

Figure 8. Histologie de l'épithélium olfactif.....19

Figure 9. Site de liaison de l'octanal sur la protéine réceptrice olfactive de rat OR 17.....20

Figure 10. Schéma de principe de la transduction du signal olfactif.....20

Figure 11. Vue ventrale d'un cerveau montrant les bulbes olfactifs et les tractus olfactifs. 22

Figure 12. Bulbes olfactifs en IRM 3T. 23

Figure 13. Localisation de l'apophyse crista galli et des gouttières olfactives. 24

Figure 14. Observation d'un bulbe olfactif humain isolé, à haute résolution IRM 3T 26

Figure 15. Structure d'un bulbe olfactif de souris.....27

Figure 16. Schéma de l'organisation du bulbe olfactif de mammifère. 28

Figure 17. Schéma du mécanisme du traitement de l'information dans le bulbe olfactif. 30

Figure 18. Neurogenèse au sein du bulbe olfactif de rongeur 31

Figure 19. Convergence des neurorécepteurs olfactifs exprimant une protéine réceptrice donnée vers un même glomérule dans le bulbe olfactif de souris 31

Figure 20. Activations glomérulaires selon le stimulus odorant.....32

Figure 21. Représentation schématique du principe du codage qualitatif. 32

Figure 22. Traitement du signal par le cortex olfactif 33

Figure 23. Détail de la transmission de l'information olfactive depuis le bulbe olfactif 34

Figure 24. Voies cérébrales impliquées dans l'analyse de l'information olfactive. 34

Figure 25. Anatomie du système olfactif humain 35

Figure 26. Localisation anatomique du cortex piriforme et du cortex entorhinal 35

Figure 27. Localisation anatomique du cortex orbitofrontal. 36

Figure 28. Localisation du cortex orbitofrontal « olfactif » par l'imagerie IRMf. 37

Figure 29. Localisation de la zone du cortex orbitofrontal humain (en rouge) impliquée dans l'analyse de l'information olfactive. 37

Figure 30. Observations d'IRMf 38

Figure 31. Enregistrement de l'électro-olfactogramme. 40

Figure 32. Exemples de potentiels évoqués par la stimulation odorante. 42

Figure 33. Potentiel évoqué olfactif et analyse fréquence-temps 43

Figure 34. Représentation schématique de l'innervation trigéminale d'une cavité nasale et de la langue. 46

Figure 35. Potentiels évoqués olfactifs et trigéminaux 47

Figure 36. Enregistrements chez un anosmique sans bulbes olfactifs 48

Figure 37. Mécanismes possibles des troubles de l'odorat à la suite d'un traumatisme crânien. 51

Figure 38. Approche expérimentale 54

Figure 39. Test Odoratest 57

Figure 40. Schéma de principe du stimulateur olfactif. 60

Figure 41. Enregistrement des potentiels évoqués 61

Figure 42. Schéma du dispositif expérimental 62

Figure 43. Exemple de séquences d'enregistrement 63

Figure 44. Ensemble des tracés et leur moyenne à la fin des séquences. 64

Figure 45. Calcul de l'indice d' selon la Théorie de la Détection du Signal 65

Figure 46. Observation en IRM T2 des bulbes olfactifs d'un sujet normosmique. 67

Figure 47. Observations en IRM T2 du sillon olfactif 68

Figure 48. Exemple d'enregistrement 69

Figure 49. Exemples d'enregistrements de sujets normosmiques. 70

Figure 50. Etude de la relation entre l'indice psychophysiologique d' et les paramètres des signaux électrophysiologiques 73

Figure 51. Observations des images IRM de patients anosmiques. 74

Figure 52. Absence de réponses à la stimulation odorante chez les anosmiques 76

Figure 53. Image cérébrale en séquence coronale T2 de 2 mm d'épaisseur montrant certaines structures cérébrales autour des bulbes olfactifs pour un sujet témoin sans trouble olfactif. 77

Figure 54. Exemple de lésions dans la région des bulbes olfactifs pour un traumatisé crânien 79

Figure 55. Lésions dans la région des bulbes olfactifs pour l'ensemble des traumatisés crâniens et présence ou absence des signaux électrophysiologiques. 80

Figure 56. Quelques exemples d'enregistrements de traumatisés crâniens pour lesquels les potentiels évoqués olfactifs sont présents. 83

Figure 57. Quelques exemples d'enregistrements chez des traumatisés crâniens pour lesquels les potentiels évoqués olfactifs sont absents. 84

Figure 58. Exemple de lésions temporale et fronto-pariétale (dans la partie haute). 87

Figure 59. Observation d'une lésion de l'hippocampe. 87

Figure 60. Déplacement probable du cerveau pour expliquer les lésions observées dans la région des bulbes olfactifs 94

Figure 61. Exemple de lésions du gyrus rectus à proximité de la crista galli. 94

Introduction

La perception d'une odeur résulte de l'activation par les molécules odorantes des neurorécepteurs olfactifs localisés dans les cavités nasales. Ces neurones transmettent l'information, dans chaque hémisphère, au bulbe olfactif qui, après traitement local, la présente au cortex piriforme, au cortex entorhinal, à l'amygdale, à l'hippocampe, au thalamus et au cortex orbitofrontal.

Il en résulte la prise de conscience de la présence de molécules odorantes, qui s'accompagne d'un traitement cognitif de l'information permettant d'estimer l'intensité du stimulus, d'y associer une note hédonique, et de mettre en jeu des processus mnésiques pour, éventuellement, décrire l'odeur ou évoquer des souvenirs.

L'odorat est une source d'information très importante, et irremplaçable, sur les choses et les êtres qui nous entourent.

Malheureusement, cet odorat peut subir des altérations de fonctionnement pour des causes très diverses. Ces altérations sont très handicapantes et peuvent avoir des retombées négatives sur l'alimentation, et plus globalement sur la qualité de vie des patients (dépression, sentiments d'angoisse, vie sexuelle perturbée).

Les définitions des troubles de l'odorat sont les suivantes :

Dysosmie : terme générique pour un trouble de l'odorat.

Hyposmie : diminution importante de la sensibilité à plusieurs molécules odorantes

Anosmie : absence totale de sensations olfactives pour toutes les molécules odorantes

Parosmie : trouble de la perception ; la qualité perçue est modifiée

Cacosmie : perception d'odeurs interprétées comme désagréables

Phantosmie : perception d'une odeur inexistante.

Il existe aussi des anosmies spécifiques, qui ne sont pas pathologiques, caractérisées par une diminution très importante de la sensibilité à une molécule odorante donnée, l'odorat étant par ailleurs normal (Amoore, 1977).

Notons également que certaines personnes n'ont aucune sensation olfactive en raison de l'absence de développement des bulbes olfactifs, pour des raisons génétiques. Ces anosmiques congénitaux peuvent cependant percevoir la présence de certaines molécules odorantes à forte concentration, en utilisant leur système trigéminal nasal.

Comme l'indique la Figure 1, les traumatismes crâniens sont la deuxième cause de troubles de l'odorat, après les attaques virales.

Le but de cette thèse est de mieux comprendre pourquoi un traumatisme crânien peut entraîner des troubles de l'odorat. Notre démarche consiste donc à croiser les informations d'imagerie IRM, afin de localiser les zones cérébrales lésées, avec des données fonctionnelles, en particulier l'enregistrement des potentiels évoqués par la stimulation odorante.

Nous présenterons tout d'abord les structures impliquées dans la genèse de l'information olfactive et son traitement par les structures cérébrales car elles sont, potentiellement, des cibles impliquées lors du traumatisme crânien.

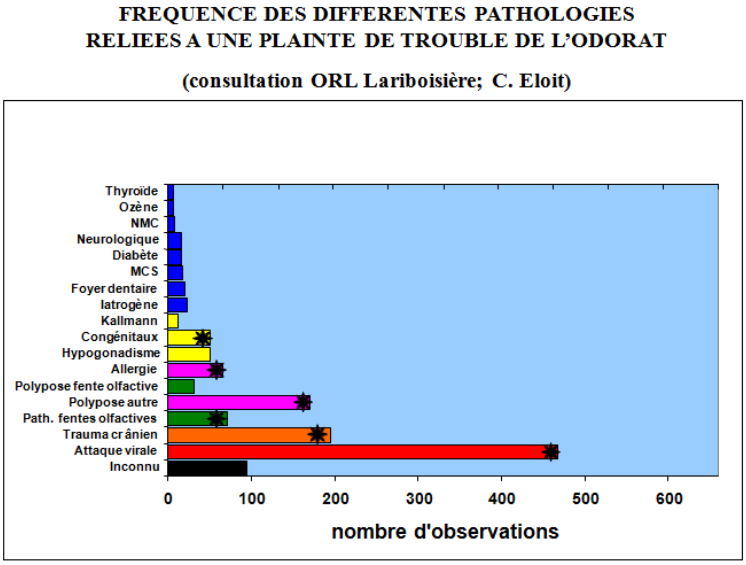


Figure 1. Fréquence des différentes pathologies reliées à des troubles de l'odorat

(Service ORL, Hôpital Lariboisière, Paris)

Le système olfactif

1. La détection des molécules odorantes

Localisation de l'épithélium olfactif

Les molécules odorantes pénètrent dans les cavités nasales par les narines, lors du flairage, ou via les choanes (olfaction rétronasale) (Figure 2), et atteignent les neurorécepteurs olfactifs.

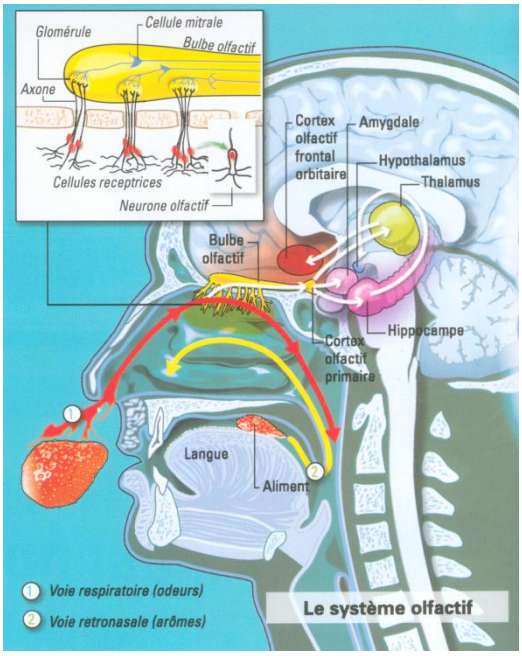


Figure 2. Activation de l'épithélium olfactif par les molécules odorantes

Les molécules odorantes pénètrent dans les cavités nasales lors du flairage (en rouge) ou par diffusion depuis la bouche, via les choanes (en jaune). Elles atteignent ainsi les neurorécepteurs olfactifs au sein de l'épithélium olfactif localisé dans la partie supérieure des cavités nasales. Ces neurones transmettent l'information aux bulbes olfactifs qui eux-mêmes la présentent au cortex olfactif primaire (cortex piriforme)**.** (Source : Journal du CNRS)

Les neurorécepteurs olfactifs sont localisés dans un épithélium sensoriel situé, chez l'homme, dans la partie la plus haute des cavités nasales : les fentes olfactives (Figure 3). La partie supérieure de chaque fente olfactive est délimitée par un os de faible épaisseur percé de très nombreux trous : la lame criblée de l'ethmoïde qui sépare le cerveau des cavités nasales. C'est à travers ces perforations que les axones des neurones détecteurs pénètrent dans la cavité cérébrale et vont transmettre l'information nerveuse aux bulbes olfactifs.

L'obstruction pathologique inflammatoire de ces fentes olfactives (Figure 4) provoque l'anosmie (Trotier *et al.*, 2007).

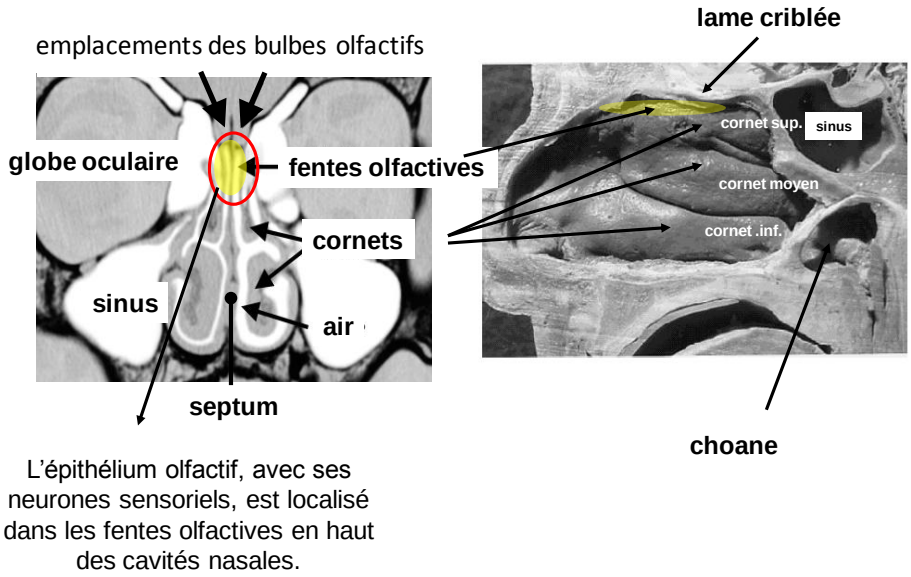


Figure 3. Localisation de l'épithélium sensoriel olfactif.

A gauche : Scanner en coupe coronale montrant les deux cavités nasales séparées par le septum. A droite, visualisation de l'intérieur d'une cavité nasale (coupe sagittale) sur un cadavre montrant les cornets et, à l'arrière la choane. En jaune : emplacement de l'épithélium olfactif.

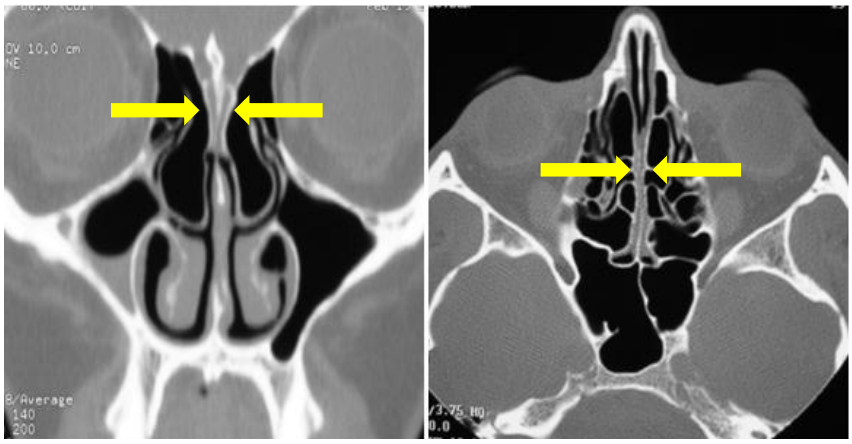


Figure 4. Obstruction des fentes olfactives

L'obstruction pathologique des fentes olfactives entraîne l'apparition d'une anosmie (Trotier *et al.*, 2007). Cette obstruction ne concerne que les fentes olfactives, le reste des cavités nasales apparaissant normal (à gauche), et concerne toute la longueur des fentes, d'avant en arrière (à droite).

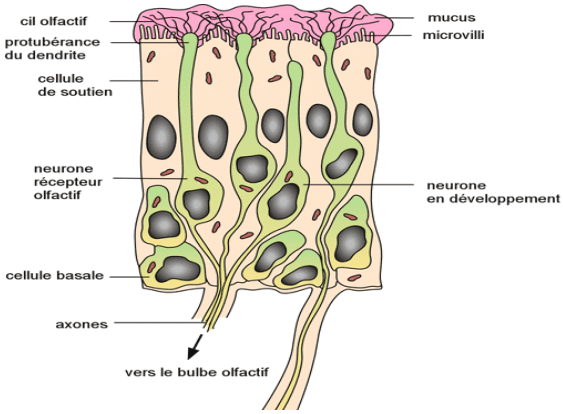


Figure 5. Représentation schématique de l'épithélium olfactif de mammifère

(Plailly, 2005).

Le mucus

L'épithelium olfactif, contenant les neurorécepteurs, est couvert par une fine couche de mucus (Figure 5) sécrété par les glandes de Bowman. Les molécules odorantes, apportées par l'air, doivent migrer à travers ce mucus pour atteindre la membrane sensorielle des neurorécepteurs. Ce liquide physiologique contient des ions (indispensables à l'électrogénèse des neurones sensoriels), des muco-polysaccharides et différents types de protéines. Notre équipe a participé à la caractérisation d'un certain nombre de ces protéines du mucus olfactif humain (Briand *et al.*, 2002 ; Débat *et al.*, 2007). Ceci a nécessité l'utilisation d'un fin cathéter inséré, sous contrôle endoscopique, dans la partie antérieure de la fente olfactive (Figure 6).

A B

Figure 6. Prélèvement du mucus olfactif chez l'homme

A : Prélèvement, sous contrôle endoscopique (Storz Foreward Endoscop 0 or 30° ; 4 mm ; cold light) et anesthésie locale légère, du mucus couvrant l'épithélium olfactif. **B** : Le cathéter stérile (1.07 mm de diamètre) est inséré dans la partie antérieure d'une fente olfactive. (Briand *et al.*, 2002)

L'analyse de ce mucus a tout d'abord démontré l'existence chez l'homme, comme chez les autres animaux (Pelosi, 1996), de protéines liant les molécules odorantes (OBP : odorant binding proteins) (Briand *et al.*, 2002). Ces protéines sont des protéines solubles dans l'eau mais présentant une poche interne hydrophobe dans laquelle les molécules odorantes peu solubles dans l'eau peuvent se loger (Figure 7).

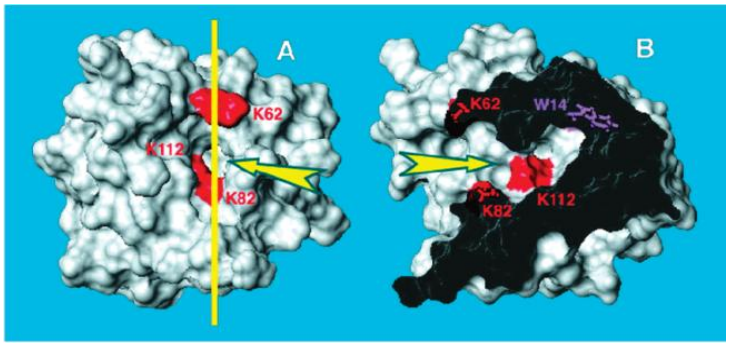


Figure 7. Modèle moléculaire d'une OBP

A : Modélisation d'une protéine liant les molécules odorantes, observée dans le mucus olfactif humain. En B une molécule odorante hydrophobe est logée dans la poche interne ; coupe selon l'axe jaune en A. (Briand *et al.*, 2002)

Une autre étude protéomique plus extensive (Débat *et al.*, 2007), a permis de démontrer l'existence d'un grand nombre d'autres protéines dont la plupart participent essentiellement à la protection de l'épithélium sous-jacent : agents antimicrobiens, inhibiteurs de protéases, agents anti-inflammatoires et anti-stress oxydatif.

Structure de l'épithélium olfactif

La structure de l'épithélium olfactif de l'homme et la morphologie des neurones sensoriels ne diffèrent pas notablement de celles des autres mammifères (Figure 8). Chaque cavité nasale contient de l'ordre de 6 millions de neurorécepteurs. Les neurorécepteurs sont des neurones bipolaires dont le corps cellulaire émet une dendrite vers la surface de l'épithélium et un axone vers la profondeur. La dendrite se termine, à la surface, par un renflement (la vésicule olfactive) qui porte de très nombreux cils baignant dans le mucus. La détection des molécules odorantes se produit au niveau de ces cils. Les axones se regroupent en filets nerveux à la base de l'épithélium, passent la lame criblée de l'ethmoïde, et transmettent l'information au bulbe olfactif.

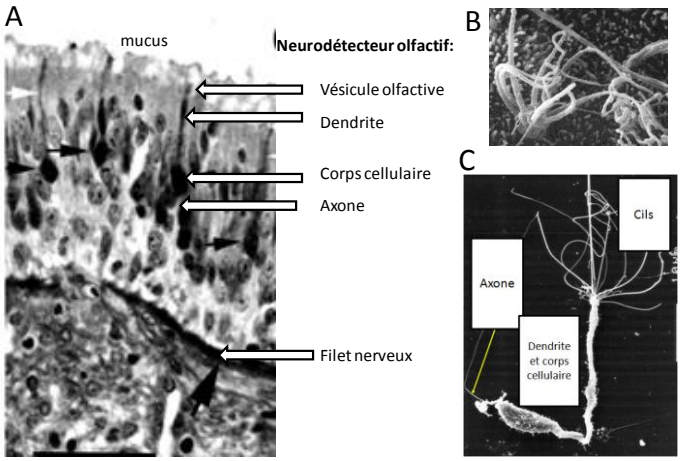


Figure 8. Histologie de l'épithélium olfactif

A : coupe histologique de l'épithélium olfactif humain ; les différents éléments d'un neurone sont indiqués. **B :** surface de l'épithélium, observé en microscopie à balayage, montrant des vésicules olfactives (extrémité de la dendrite émergeant à la surface) portant de nombreux prolongements ciliaires. **C :** un neurorécepteur olfactif de rat, isolé de l'épithélium.

Les protéines réceptrices olfactives

La membrane de ces cils est tapissée de protéines réceptrices dont le rôle est de détecter la présence de molécules odorantes dans la couche de mucus. Ces récepteurs sont des protéines à 7 segments transmembranaires appartenant à une superfamille de récepteurs liés aux protéines G (Buck et Axel, 1991). Plus de 1000 gènes ont été identifiés chez la souris et de l'ordre de 340 gènes chez l'homme (Zozulya *et al.*, 2001 ; Malnic *et al.*, 2004), le reste étant des pseudogènes c'est-à-dire des séquences qui ne peuvent conduire à l'expression de protéines fonctionnelles.

L'activation d'une protéine réceptrice se produit lors d'une liaison transitoire avec une molécule odorante (Figure 9). Hormis un très petit nombre d'exemples, la nature exacte de cette interaction, qui fait intervenir des liaisons transitoires avec des chaînes latérales d'acides aminés appartenant à des segments transmembranaires distincts, est encore très mal connue (Singer, 2000).

Lorsqu'elle est activée par le stimulus odorant, la protéine modifie sa conformation et ce changement provoque toute une suite d'évènements moléculaires (Figure 10). Il y a tout d'abord dissociation de la protéine G_{olf} et activation de l'adénylate cyclase (ACIII) qui produit les molécules d'AMP cyclique. Ces molécules entraînent l'ouverture de canaux membranaires et l'entrée de cations Na^{+} et Ca^{++}. Ces derniers provoquent alors l'ouverture de canaux chlore sensibles au calcium intracellulaire.

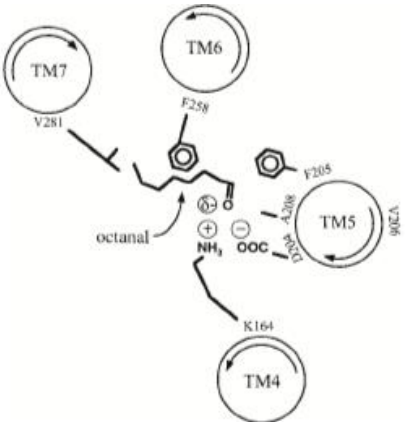


Figure 9. Site de liaison de l'octanal sur la protéine réceptrice olfactive de rat OR 17

La liaison fait intervenir des chaînes latérales d'acides aminés appartenant à des segments transmembranaires (TM) distincts. (Singer, 2000).

Les deux courants Na^+ et Cl^- provoquent la dépolarisation de la dendrite et du corps cellulaire (Trotier et Mac Leod, 1983 ; Trotier et MacLeod, 1986) et la production, par l'axone, de potentiels d'action qui se propagent jusqu'au bulbe olfactif.

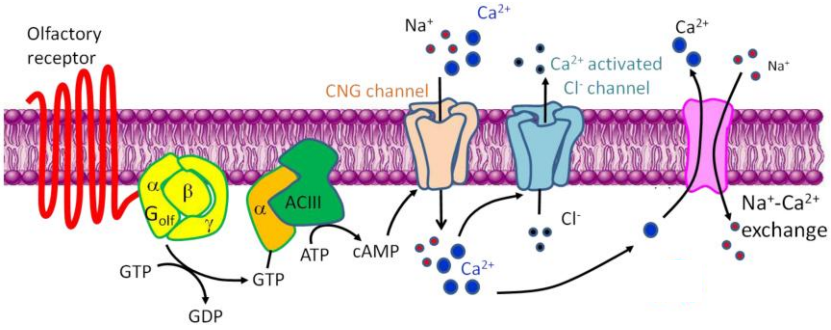


Figure 10. Schéma de principe de la transduction du signal olfactif

La transduction du signal olfactif commence par l'activation d'un récepteur olfactif (OR) dans la membrane ciliaire par une molécule odorante. Ce qui conduit à une augmentation de la synthèse de l'AMP cyclique (AMPc) à travers l'activation de l'adénylate cyclase de type III (ACIII) via une cascade couplée à la protéine G (G_{olf}). L'augmentation de la concentration d'AMPc provoque l'ouverture des canaux CNG (cyclic nucleotide gated channels). Ceci conduit à une entrée de calcium et à la dépolarisation de la membrane cellulaire par l'activation du canal Cl^- calcium-dépendant. G_{olf}, et ACIII sont spécifiques des neurones olfactifs (Kang *et al.*, 2012).

Neurogenèse au sein de l'épithélium olfactif

Plusieurs études effectuées chez des rats et des souris ont bien mis en évidence une neurogenèse dans l'épithélium olfactif (Bermingham-McDonogh et Reh, 2011). Tous les types cellulaires, y compris les neurones récepteurs olfactifs peuvent être régénérés chez toutes les espèces qui ont été examinées.

Plusieurs études *in vivo* et *in vitro* ont identifié les cellules basales globulaires et horizontales comme responsables de la régénération de l'épithélium olfactif. Une transsection des axones au niveau de la lame criblée de l'éthmoïde ou une ablation des bulbes olfactifs chez les rats et souris provoquent une dégénérescence des neurorécepteurs olfactifs en quelques jours (Booth *et al.*, 1981 ; Graziadei et Monti-Graziadei, 1980 ; Graziadei *et al.*, 1980). L'épithélium olfactif à ce stade ne contient que les cellules de soutien et les cellules basales globulaires et horizontales. Les cellules basales globulaires produisent de nouveaux neurorécepteurs olfactifs qui étendent leurs axones, via la lame criblée, jusqu'au bulbe olfactif. L'épithélium est restauré dans les 4 semaines après la lésion. En cas de dommages très importants de l'épithélium olfactif, les cellules basales horizontales prolifèrent et génèrent des neurorécepteurs et d'autres types cellulaires (Graziadei *et al.*, 1978 ; Graziadei et Monti Graziadei , 1985 ; Huard *et al.*, 1998 ; Sicard *et al.*, 1998).

Chez l'homme, quelques indices suggèrent l'existence de cette neurogenèse au sein de l'épithélium olfactif (Borgmann-Winter *et al.*, 2009 ; Murrell *et al.*, 1996).

2. Traitement de l'information sensorielle par les bulbes olfactifs

Localisation des bulbes olfactifs

Chez l'homme (Figure 11) les bulbes olfactifs sont localisés au-dessous de la partie antérieure du gyrus rectus. De chaque bulbe part un long tractus qui longe le sillon olfactif, sulcus séparant le gyrus rectus du gyrus orbitaire médian, et aboutit au trigone olfactif.

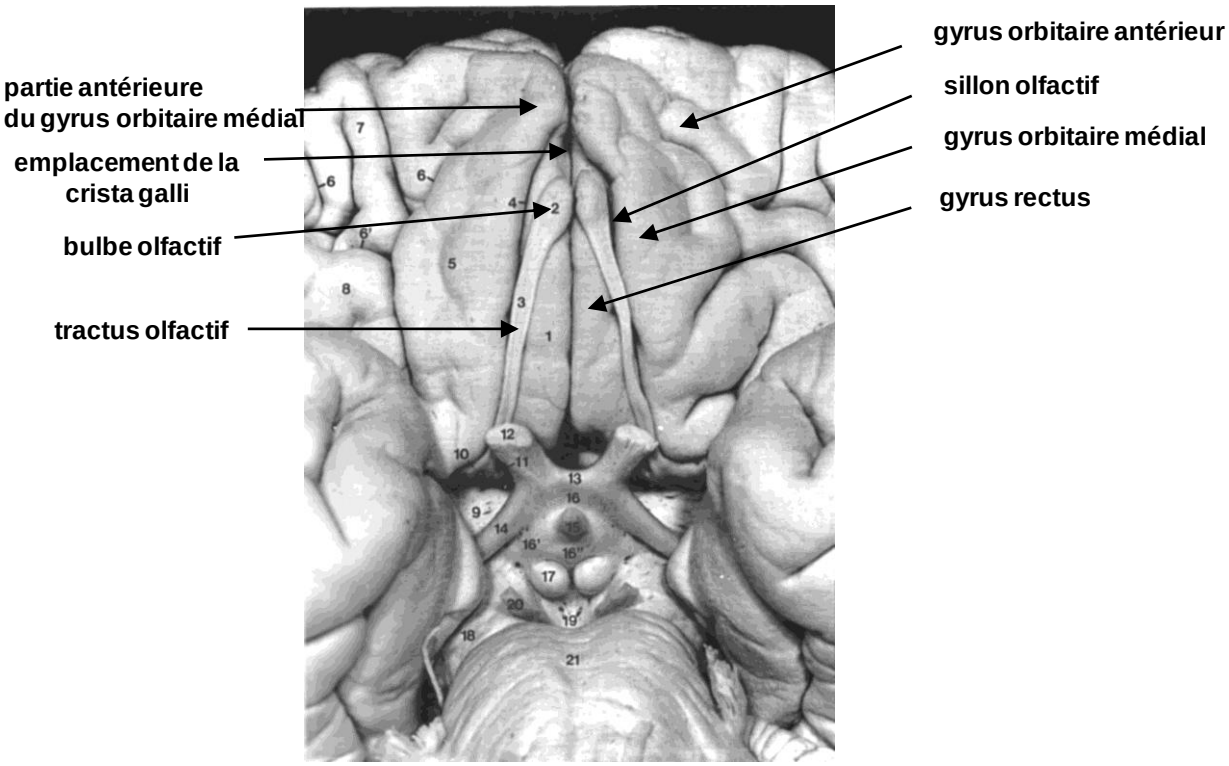


Figure 11. Vue ventrale d'un cerveau montrant les bulbes olfactifs et les tractus olfactifs.

Les bulbes olfactifs se situent en arrière d'une protubérance osseuse, la crista galli (non visible ici), juste en dessous de la partie antérieure du gyrus rectus. Chaque bulbe se prolonge par un tractus qui suit le sulcus (ou sillon) olfactif séparant le gyrus rectus du gyrus orbitaire médian (tiré de Duvernoy HM, Le cerveau humain, Springer-Verlag France, 1992).

Une étude de Bhatnagar *et al.* (1987) sur 8 cadavres de femmes blanches âgées de 25 à 102 ans indiquent que la longueur des bulbes olfactifs variait de 7.9 à 14.5 mm, selon les individus, avec une largeur de l'ordre de 4.4 mm. L'estimation du volume moyen des bulbes était de l'ordre de 50 mm^3 (25 ans), 43 mm^3 (60 ans) et 36 mm^3 (95 ans), suggérant une diminution avec l'âge.

Imagerie IRM des bulbes olfactifs chez l'homme

Pour les sujets vivants, l'observation des bulbes olfactifs n'est possible qu'en imagerie IRM. L'exemple présenté Figure 12, coupe coronale obtenue avec un aimant 3T par l'équipe de Burmeister *et al.* (2011), permet de voir les bulbes dans les gouttières olfactives, au-dessus des deux lames criblées. Dans cet exemple les bulbes apparaissent un peu aplatis, avec une largeur de l'ordre de 4.5 mm et une hauteur de l'ordre de 2.1 mm.

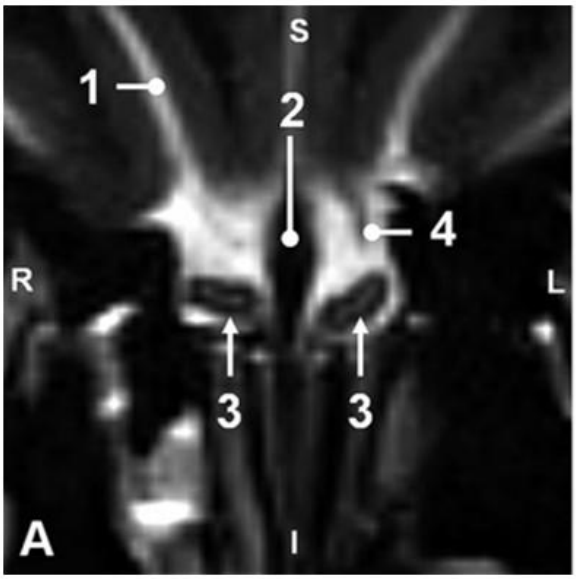


Figure 12. Bulbes olfactifs en IRM 3T.

Image en coupe coronale T2 (TR 12,18 ms, TE 6,09 ms, matrice 512x512, champ de vision de 230 mm, dimension des voxels 0.4 x 0.4 x 2.0 mm, moyennes 2, TA 8:50 min). (1) sillon (sulcus) olfactif ; (2) site de localisation de la crista galli* ; (3) bulbes olfactifs droit et gauche dans les gouttières olfactives; (4) artère olfactive primaire. Orientation : (S), supérieur, (I), inférieur, (R), droite, (L), gauche. (Burmeister *et al.*, 2011).

* : des détails sur la crista galli sont donnés Figure 13

L'estimation du volume des bulbes olfactifs par l'analyse de ce type de clichés IRM indiquent un volume moyen de 45 ± 12 mm3 (n=29 ; étendue : 26 – 90 mm3 ; Wang *et al.*, 2011) ou 72 ± 12 mm3 (n=21 ; Schriever *et al.*, 2013).

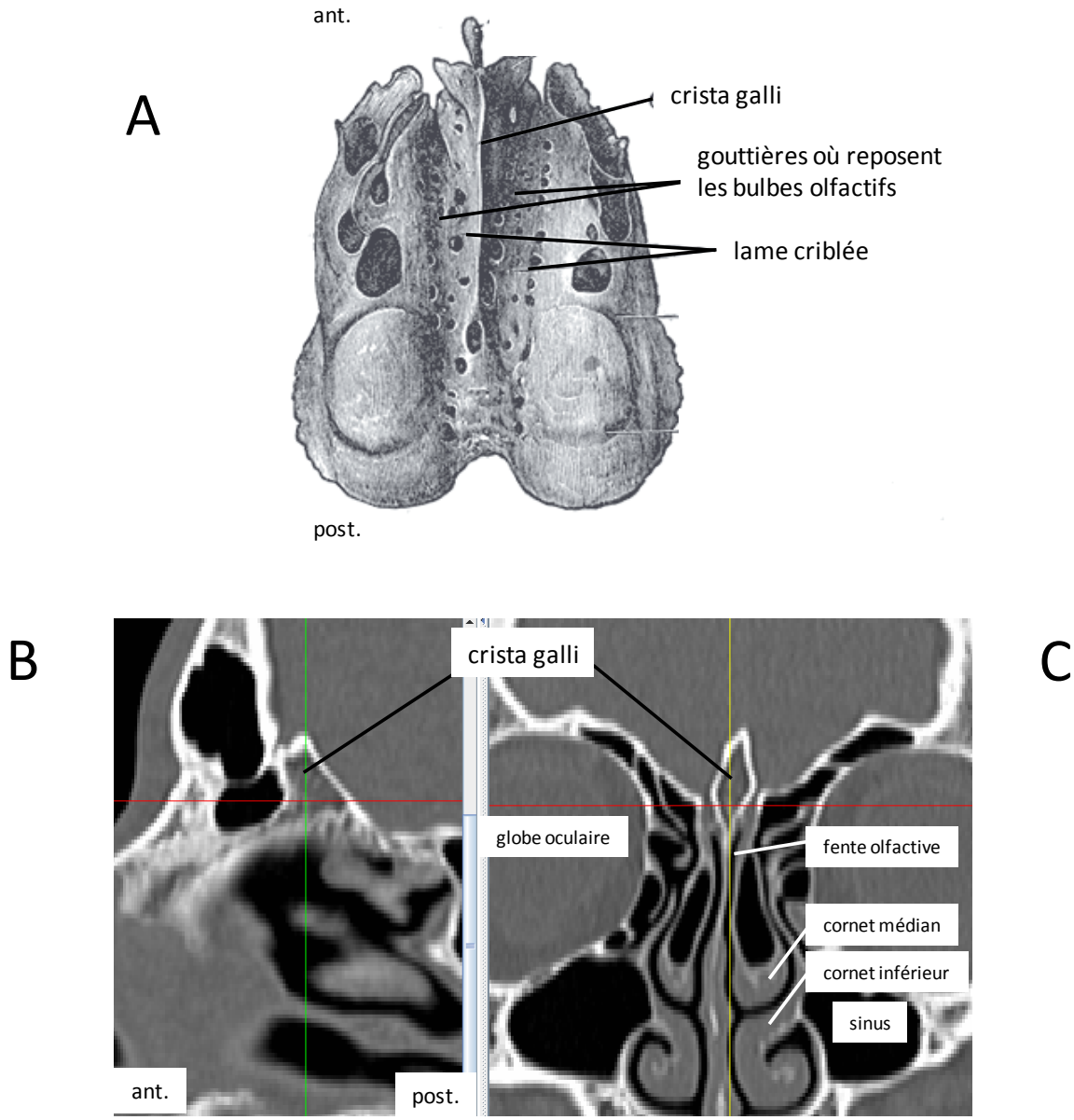


Figure 13. Localisation de l'apophyse crista galli et des gouttières olfactives.

A : vue du dessus de la lame criblée et des gouttières olfactives dans lesquelles résident les bulbes olfactifs (non visibles ici). Les perforations de la lame criblée permettent le passage des axones des neurorécepteurs olfactifs situés dans les fentes olfactives en haut des cavités nasales. Les gouttières sont séparées verticalement par une lamelle osseuse : la crista galli. B et C : visualisation de la crista galli par imagerie scanner.

Structure interne des bulbes olfactifs humains

Une étude de Burmeister *et al.* (2012) montre, sur des coupes histologiques de bulbe olfactif humain (Figure 14B), l'existence de la cytoarchitecture laminaire en couches concentriques. Cet aspect laminaire est décelable en observant des bulbes olfactifs humains isolés en IRM 3T (Figure 14A). Cette structure interne laminaire ne semble pas différer de celle observée chez d'autres mammifères (Figure 15). De la périphérie vers le centre, six couches peuvent être distinguées (Figure 14B, Figure 15 pour la souris et Figure 16 pour une schématisation des types cellulaires en présence).

On observe successivement :

- la couche des axones des neurorécepteurs olfactifs qui véhiculent l'information issue de l'activation des protéines réceptrices.
- la couche des glomérules. Dans chaque glomérule plusieurs centaines d'axones de neurorécepteurs se regroupent et réalisent des contacts synaptiques avec les dendrites des cellules mitrales et des cellules à panache. Chaque glomérule est entouré de cellules périglomérulaires.
- la couche plexiforme externe traversée par les dendrites des cellules mitrales et les corps cellulaires des cellules à panache profondes.
- la couche des corps cellulaires des cellules mitrales. Chaque cellule mitrale présente une dendrite principale en contact avec un glomérule, et des dendrites collatérales.
- la couche plexiforme interne.
- la couche des cellules granulaires, interneurones inhibiteurs.
- les axones des cellules mitrales et à panache se regroupent dans la zone centrale pour former le tractus olfactif.

Toutes ces cellules forment un réseau de neurones assez complexe dont le rôle est de contraster et d'affiner l'information provenant des neurorécepteurs (Figure 17). Ce réseau est également soumis à de nombreuses influences régulatrices provenant de l'autre bulbe olfactif, via la commissure antérieure, ou de différentes zones du système nerveux central.

Chez les rongeurs, chaque bulbe olfactif contient environ 2000-3000 glomérules. Chaque glomérule reçoit 17000 – 25000 axones des neurorécepteurs, contient les dendrites d'une vingtaine de cellules mitrales, de 70 cellules à panaches et de 450 cellules périglomérulaires (Kratskin, 1995).

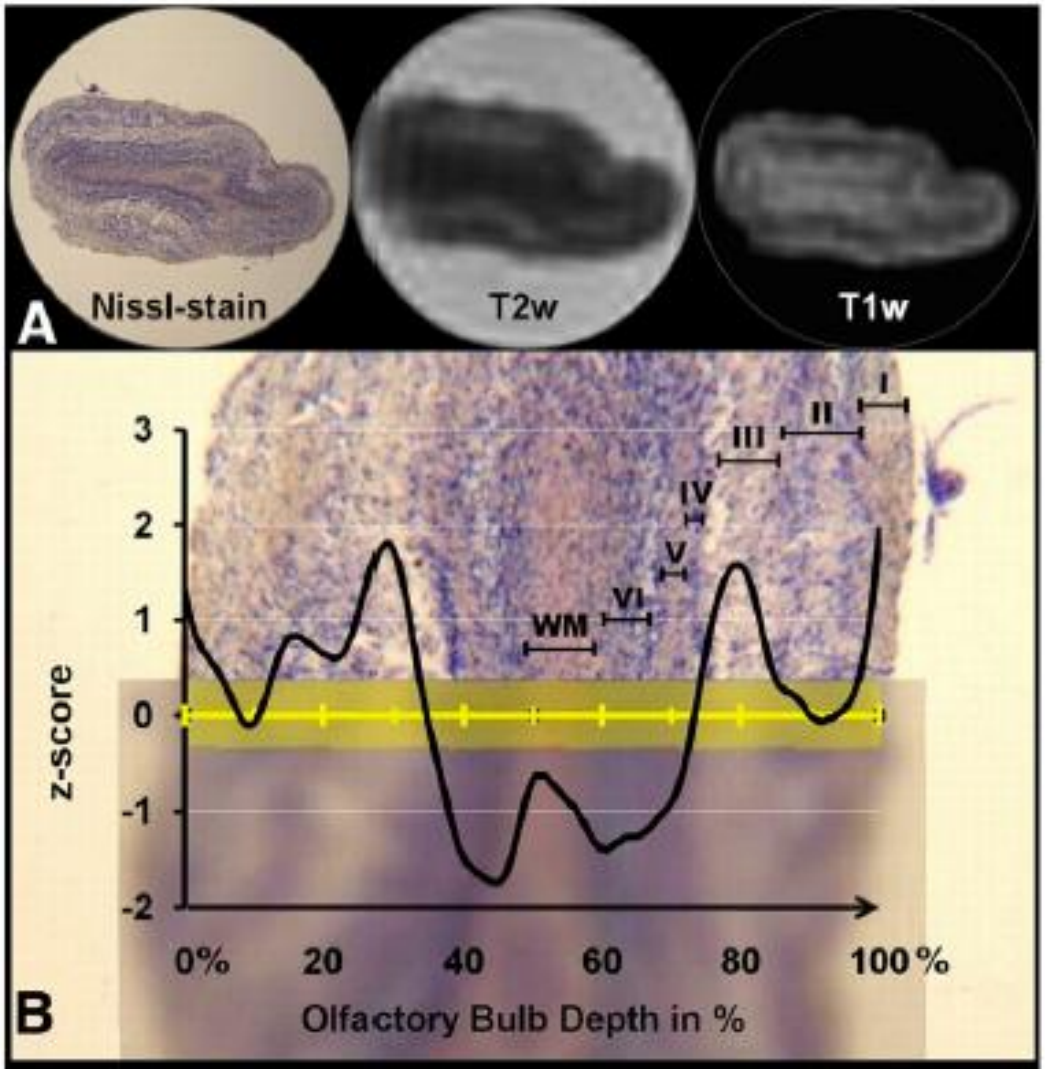


Figure 14. **Observation d'un bulbe olfactif humain isolé, à haute résolution IRM 3T**

A : Coupes coronales IRM T2 et T1 (200 µm d'épaisseur) du même bulbe olfactif dans la même position. En T2, visualisation de 3 intensités différentes du signal et 4 intensités différentes du signal en T1 (Burmeister *et al.*, 2012). B : Les couches corticales sont révélées sur la coupe histologique (coloration Nissl) et correspond en B à six couches distinctes. I : couche des axones des neurorécepteurs olfactifs. II : couche des glomérules. III : Couche plexiforme externe. IV : couche des corps cellulaires des cellules mitrales. V : couche plexiforme interne. VI : couche des cellules granulaires. WM : substance blanche.

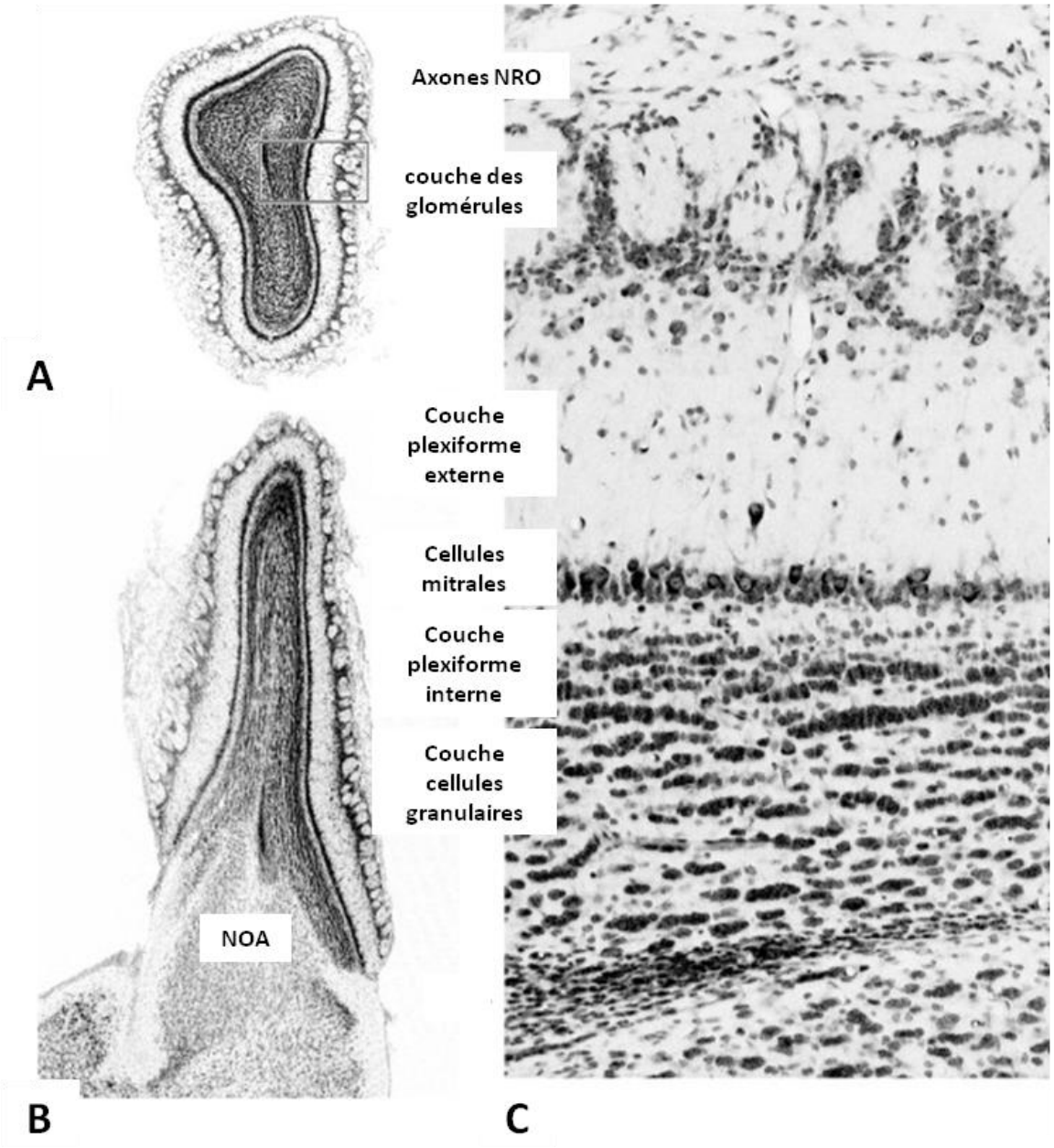


Figure 15. Structure d'un bulbe olfactif de souris

Coupe de 50 µm d'épaisseur colorée à l'iodure de propidium et observée en microscopie confocale. A : coupe coronale. B : coupe horizontale. C : coupe histologique correspondant au rectangle en A. NOA : noyau olfactif antérieur. (Kosada T and Kosada K, 2009).

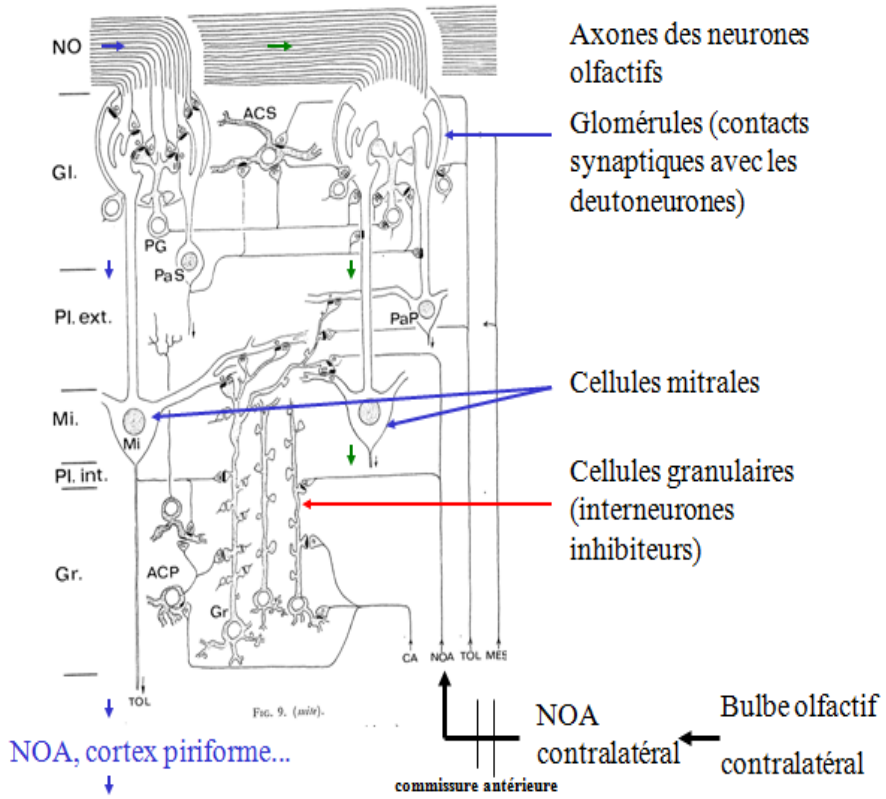


Figure 16. Schéma de l'organisation du bulbe olfactif de mammifère.

NO : axones des neurorécepteurs olfactifs ; Gl : couche des glomérules ; PG : cellules périglomérulaires ; ACS : cellules à axone court superficielles ; Pl.ext : couche plexiforme externe ; PaS et PaP : cellules à panache ; MI : corps cellulaires des cellules mitrales ; Pl. int : Couche plexiforme interne ; Gr : couche des cellules granulaires. TOL : tractus olfactif latéral ; NOA noyau olfactif antérieur (D'après Holley A. and Mac Leod P, 1977)

Les glomérules et les cellules mitrales sont les principaux éléments d'intégration des signaux périphériques et jouent un rôle essentiel dans la détection et de la discrimination des stimulus odorants.

Chez l'homme, une étude de Maresh *et al.* (2008) a montré en utilisant des anticorps anti-NCAM et anti-VGLUT2, pour marquer les synapses et les axones des neurorécepteurs olfactifs, qu'il y a en moyenne 5568 ± 830 (moyenne ± S.E.M,) glomérules dans un bulbe olfactif et ce nombre ne diminue pas avec l'âge. Ils ont de plus constaté, chez les personnes âgées, une moins bonne séparation des couches corticales intrabulbaires (indiquées Figure 14) et une augmentation de glomérules atypiques, en profondeur dans la structure. L'étiologie de ces changements n'est pas claire.

Au contraire, selon Meisami *et al*. (1998), qui ont utilisé une coloration de Nissl pour compter les glomérules, il y a 7800 glomérules dans chaque bulbe olfactif et ce nombre diminue avec l'âge, passant de 7800 (25 ans) à 4900 (60 ans) et il n'en reste que 2100 vers 90 ans. L'épaisseur de la couche glomérulaire diminue avec l'âge (Bhatnagar *et al.*, 1987). Le nombre moyen de cellules mitrales par bulbe olfactif diminue aussi avec l'âge, passant de 50935 (25 ans) à 32718 (60 ans) pour se stabiliser vers 14501 à 95 ans (Bhatnagar *et al.* en 1987).

Il a été suggéré, sur la base de tests olfactifs d'identification des odeurs (Doty *et al.* ,1984) une diminution des capacités au dessus de 60 ans. Cependant, aucune étude ne montre clairement de diminution de sensibilité ou de discrimination olfactives qui pourrait s'expliquer par une diminution aussi importante dans le nombre de glomérules et de cellules mitrales entre 25 et 60 ans. Soit la diminution de glomérules n'a aucun effet, soit il existerait des mécanismes de compensation. En effet, l'activité des cellules nerveuses est liée à l'efficacité des connexions synaptiques et aux astrocytes plus qu'au nombre des cellules nerveuses. Liss *et al.*, en 1956, ont fait état d'une augmentation des astrocytes dans les bulbes olfactifs humains de 70 et 80 ans (Bhatnagar *et al.*, 1987). Puisque ces astrocytes sont particulièrement abondants dans la couche II, formant une capsule dense autour de chaque glomérule, il est possible que, particulièrement dans cette région, l'atrophie liée au vieillissement du tissu neural soit compensée par une augmentation du nombre d'astrocytes (Bhatnagar *et al.*, 1987). Cela expliquerait la relative stabilité du volume moyen de la couche II dans les dernières décennies (Bhatnagar *et al.*, 1987) et peut être des capacités olfactives.

Neurogenèse au sein des bulbes olfactifs

Les bulbes olfactifs, chez les mammifères adultes (Zhao *et al.*, 2008) comme chez les rongeurs adultes, sont soumis à un renouvellement neuronal très intense. Il existe en effet un flux cellulaire (neuroblastes, Figure 18A) depuis la zone subventriculaire jusqu'au centre du bulbe olfactif (Curtis *et al.*, 2009 ; Wittko *et al.*, 2009). Ces cellules se déplacent ensuite latéralement et se différencient en cellules périglomérulaires ou cellules granulaires qui prennent leur place dans le réseau préexistant (Figure 18B).
Chez l'Homme, l'importance de cette neurogenèse dans la zone subventriculaire (Curtis *et al.*, 2007) et l'existence de ce flux cellulaire est controversée ; une étude récente suggère même qu'il n'y aurait pas de neurogenèse de ce type dans les bulbes olfactifs (Bergmann *et al.*, 2012; Macklis JD, 2012).

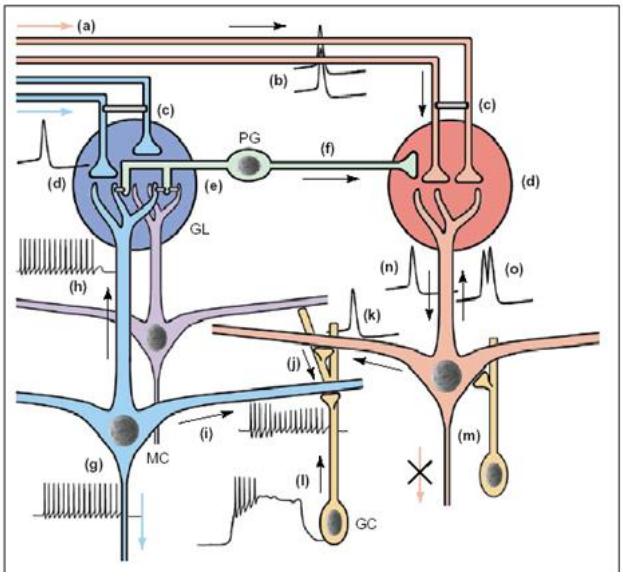


Figure 17. Schéma du mécanisme du traitement de l'information dans le bulbe olfactif.

Les potentiels d'actions se propagent dans les axones des neurorécepteurs (a, b) et aboutissent dans les glomérules (GL). Les axones sont ségrégés dans des glomérules différents, selon la protéine réceptrice exprimée (par exemple les neurorécepteurs exprimant la protéine rouge convergent vers le glomérule rouge). Dans chaque glomérule, l'arrivée des potentiels d'action (d) entraîne la libération de glutamate sur l'extrémité des dendrites des cellules mitrales (MC) et à panache, ainsi que sur les cellules périglomérulaires (PG) (e). La dépolarisation du corps cellulaire des cellules mitrales déclenche l'émission de potentiels d'action qui se propage dans l'axone (g). Ces derniers se propagent également dans la dendrite principale (h) ainsi que dans les dendrites secondaires (i) où ils sont soumis à l'inhibition GABAergique des cellules granulaires. Tous ces processus visent à augmenter le contraste de l'information périphérique avant sa présentation au cortex olfactif.

3. Principe du codage qualitatif par les bulbes olfactifs

Par analogie avec ce que l'on sait chez les rongeurs, on considère qu'un neurorécepteur olfactif n'exprime que des copies d'une même protéine réceptrice et que les neurorécepteurs exprimant la même protéine réceptrice convergent vers un ou deux glomérules dans le bulbe olfactif (Figure 19; Mombaerts *et al.*, 1996). Le rôle d'une protéine réceptrice, donc de l'ensemble de neurorécepteurs convergeant vers un glomérule, est de signaler la présence d'un motif de stimulation qui peut être présent sur des molécules odorantes différentes (Figure 20). Chaque molécule odorante provoque donc sa propre carte d'activation glomérulaire (Figure 20 et Figure 21).

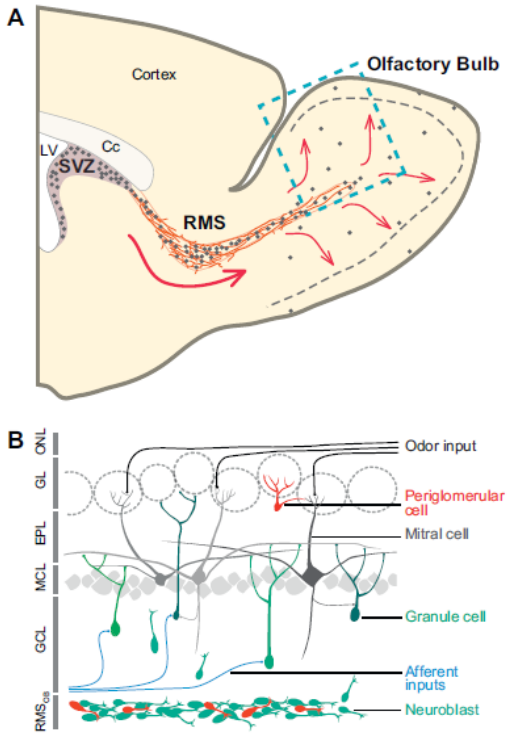


Figure 18. Neurogenèse au sein du bulbe olfactif de rongeur

A : Les cellules générées dans la zone subventriculaire (SVZ) migrent le long de vaisseaux sanguins jusqu'au bulbe olfactif. Dans le bulbe, les cellules migrent latéralement et intègrent le réseau de neurones préexistant (cellules périglomérulaires et cellules granulaires). CC : corpus callosum. LV : ventricule latéral. RMS : « rostral migratory stream », flux migratoire rostral. (Bergmann *et al.*, 2012)

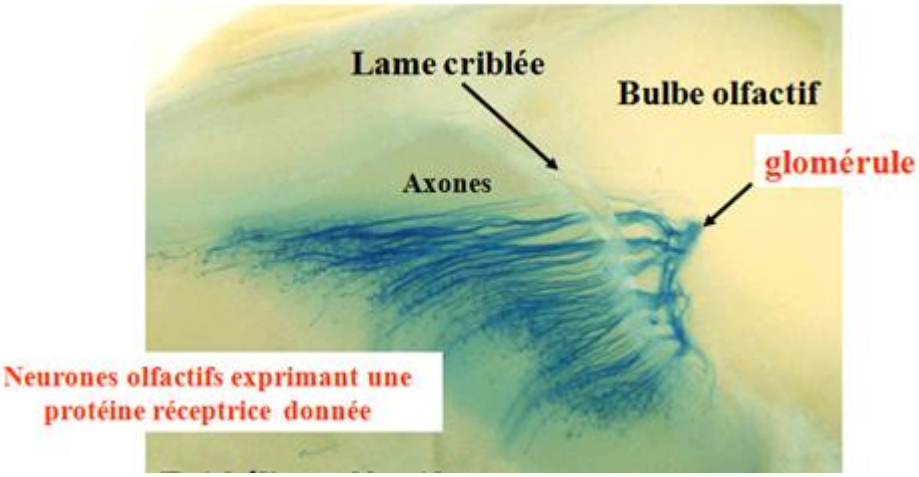


Figure 19. **Convergence des neurorécepteurs olfactifs exprimant une protéine réceptrice donnée vers un même glomérule dans le bulbe olfactif de souris**

(Mombaerts *et al.,* 1996).

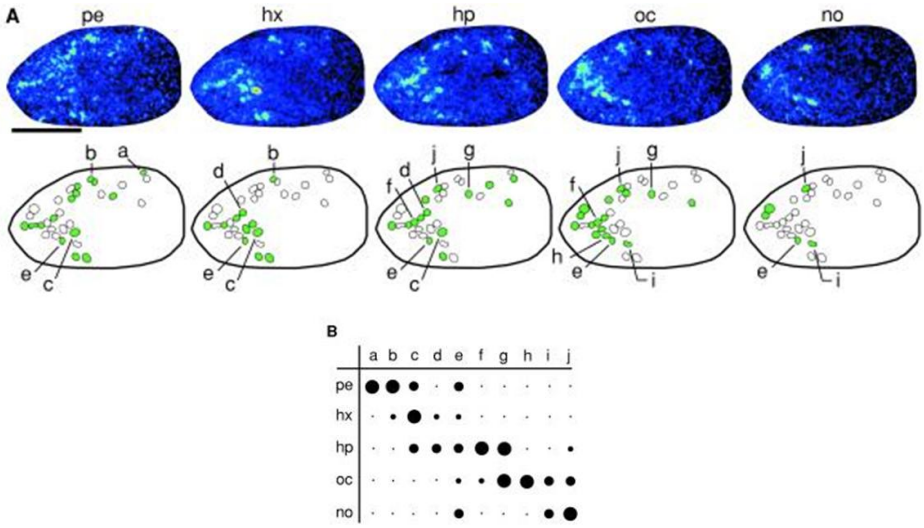


Figure 20. Activations glomérulaires selon le stimulus odorant

A : Activation des glomérules d'un bulbe olfactif de souris pour 5 aldéhydes odorants différents (pentanal, hexanal, heptanal, octanal, nonanal). Chaque molécule odorante active son propre ensemble de glomérules. Un glomérule donné peut réagir à un motif de stimulation porté par des molécules odorantes distinctes. **B :** activité de 10 glomérules selon la nature du stimulus odorant (Fried *et al.*, 2002).

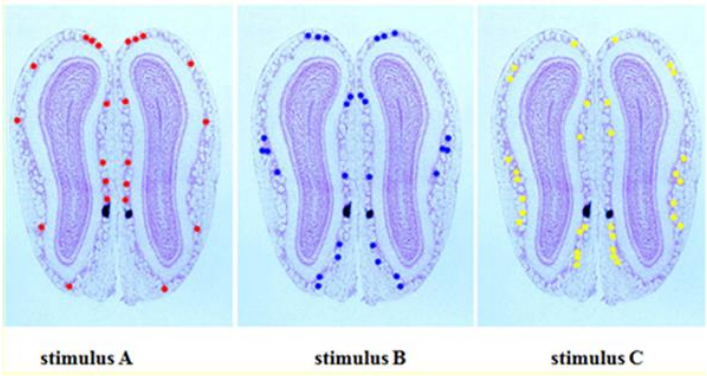


Figure 21. Représentation schématique du principe du codage qualitatif.

Chaque molécule odorante active, via les motifs de stimulation qui lui sont propres, son ensemble particulier de protéines réceptrices donc, ipso facto, son ensemble de glomérules. L'odeur d'un composé odorant dépend de ce pattern d'activation glomérulaire.

Il existe dans le cortex olfactif des cellules complexes capables d'analyser le pattern d'activation des cellules mitrales (Figure 22). L'odeur perçue dépend du motif d'activation glomérulaire ; toute altération de ce motif, par exemple suite à une lésion localisée dans le bulbe, entraînera une modification de la perception.

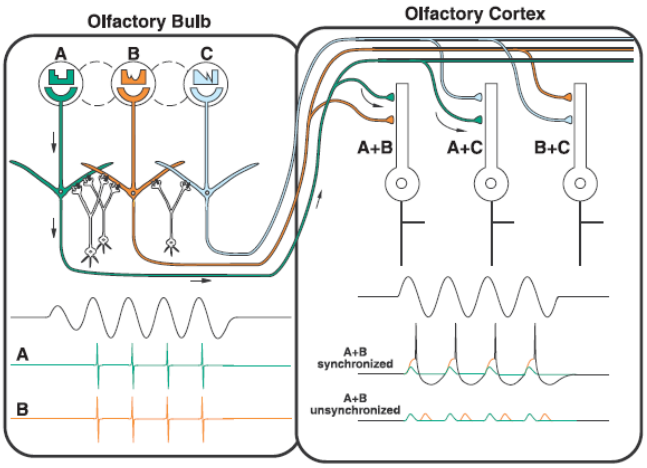


Figure 22. Traitement du signal par le cortex olfactif

Des cellules complexes dans le cortex olfactif réagiraient à la co-activation des cellules mitrales connectées à des glomérules distincts (Mori *et al.*, 1999).

4. Transmission au système nerveux central

Données anatomiques

La Figure 23 montre, chez les mammifères, le détail de la transmission de l'information des bulbes olfactifs vers les relais cérébraux : cortex piriforme, cortex périrhinal, cortex amygdalien et cortex entorhinal. Toutes ces structures sont intimement connectées entre-elles. Depuis le cortex entorhinal, l'information peut accéder à l'hippocampe. Il est à remarquer que l'activation de ces centres cérébraux se fait, contrairement aux autres entrées sensorielles (vision, audition, somesthésie, gustation), sans intervention du thalamus. L'implication initiale et directe de l'amygdale et de l'hippocampe pourrait expliquer le lien intime entre odeurs, émotions et mémoire : les odeurs peuvent révéler rapidement des émotions et évoquer des souvenirs très anciens (mémoire déclarative).

L'information traitée par l'ensemble de ces structures aboutit au cortex orbitofrontal (Figure 24). Chez l'homme, des lésions focales du thalamus n'affectent pas la détection des odeurs mais affectent leur identification (Sela *et al.,* 2009). Plailly *et al.* (2008) ont montré par IRM fonctionnelle que l'attention du sujet module le traitement de l'information olfactive.

La Figure 25 permet de visualiser, en observant la base d'un cerveau, les bulbes olfactifs et les tractus olfactifs se connectant sur les noyaux olfactifs antérieurs (AON), la partie frontale et la partie temporale du cortex piriforme (PIR-FR et PIR-TP), l'amygdale (AM) et le cortex entorhinal (EA).

La Figure 26 permet de localiser la partie frontale (fPIR) et la partie temporale (tPIR) du cortex piriforme ainsi que le cortex entorhinal.

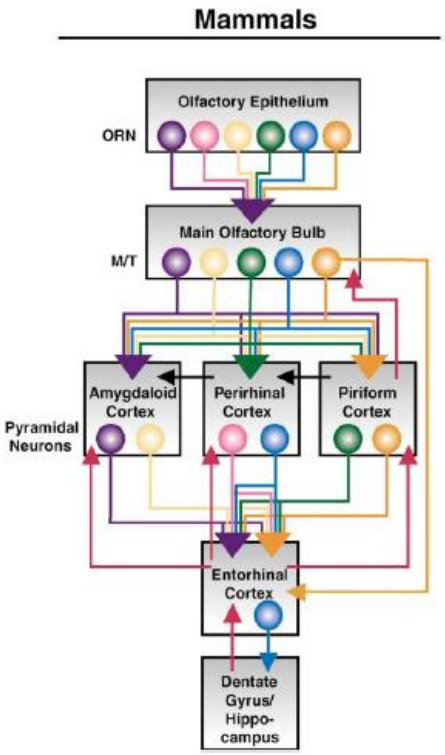


Figure 23. Détail de la transmission de l'information olfactive depuis le bulbe olfactif

(Davis RL, 2004)

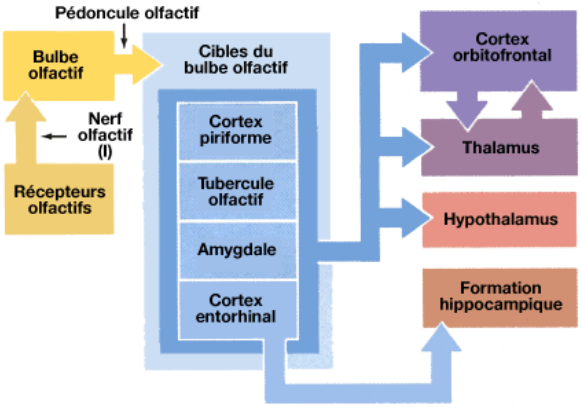


Figure 24. Voies cérébrales impliquées dans l'analyse de l'information olfactive.

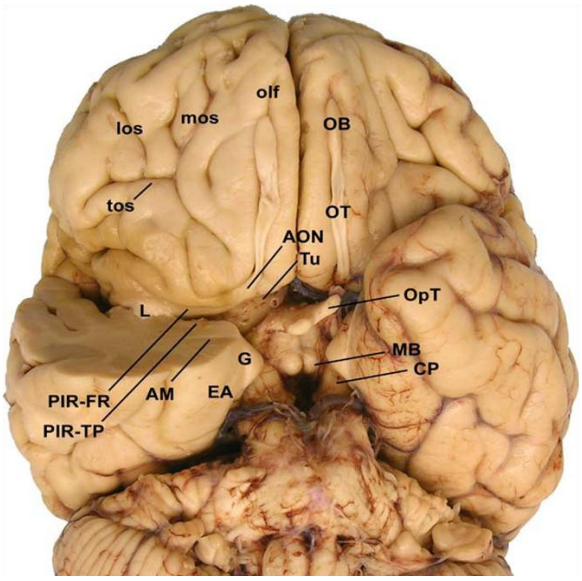


Figure 25. Anatomie du système olfactif humain

Vue de la base du cerveau permettant de visualiser les bulbes (OB) et tractus olfactifs (OT) ainsi que le noyau olfactif antérieur (AON), le cortex piriforme du lobe frontal (PIR-FR) et du lobe temporal (PIR-TP), l'amygdale (AM) et le cortex entorhinal (EA). (Gottfried and Zald, 2005).

.

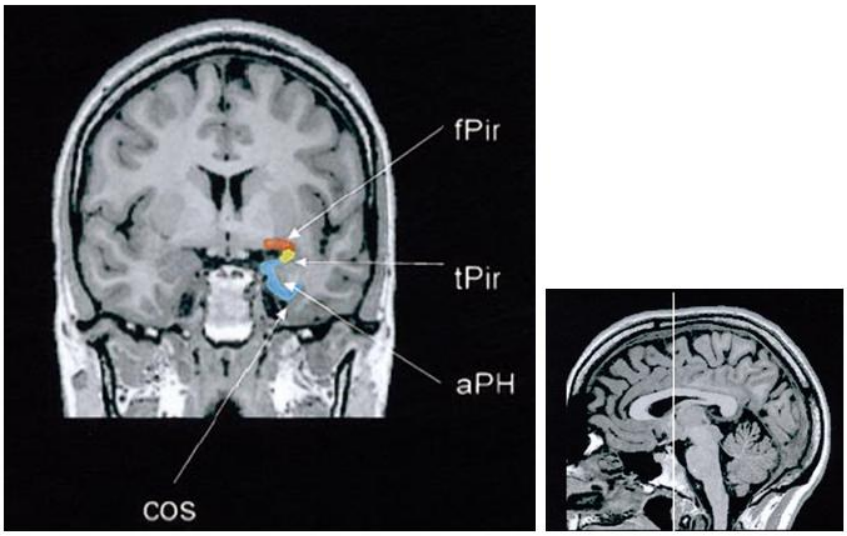


Figure 26. Localisation anatomique du cortex piriforme et du cortex entorhinal

fPir : cortex piriforme frontal ; tPir : cortex piriforme temporal ; aPH : cortex entorhinal ; COS : sulcus orbitaire central (Poellinger *et al.*, 2001)

Le cortex orbitofrontal médian apparaît comme une région essentielle pour le traitement de l'information olfactive. C'est un cortex intégratif impliqué dans l'intégration d'informations sensorielles diverses, y compris gustatives, et qui participe aux processus décisionnels. Le cortex orbitofrontal est une des régions cérébrales les moins bien comprises. Anatomiquement, on peut y distinguer diverses sous-régions dont le rôle relatif est encore mal connu Figure 27.

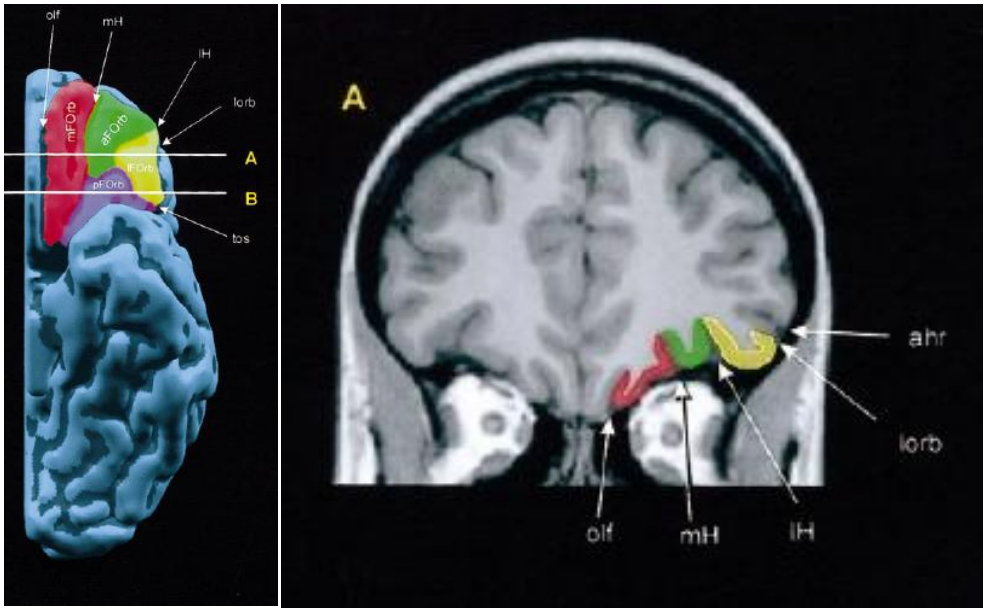


Figure 27. Localisation anatomique du cortex orbitofrontal.

En rouge : cortex orbitofrontal médian (mFOrb). En vert : cortex orbitofrontal antérieur (aFOrb) ; en jaune : Cortex orbitofrontal latéral (lORb) ; en violet : cortex orbitofrontal postérieur (pORb). (Poellinger *et al.*, 2001).

Cortex orbitofrontal « olfactif » : données IRM fonctionnelle

La compilation d'un certain nombre d'études en IRM fonctionnelle de l'activité cérébrale induite par les odeurs (Figure 28) a permis de proposer une zone du cortex orbitofrontal qui serait plus particulièrement impliquée par l'information olfactive (Figure 29). Cette zone serait plus antérieure que celle observée chez le singe (Figure 29).

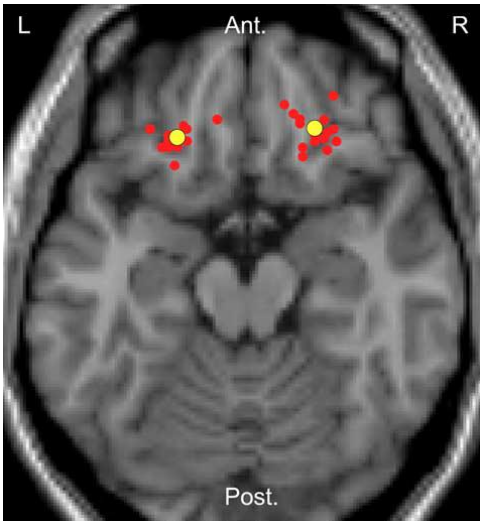


Figure 28. Localisation du cortex orbitofrontal « olfactif » par l'imagerie IRMf.

Les points en rouge correspondent aux coordonnées des pics d'activation observés dans 13 études lors d'une tâche olfactive. Les variations en Z ne sont pas représentées. Les points en jaune indiquent la moyenne pour chaque hémisphère. (Gottfried et Zald, 2005).

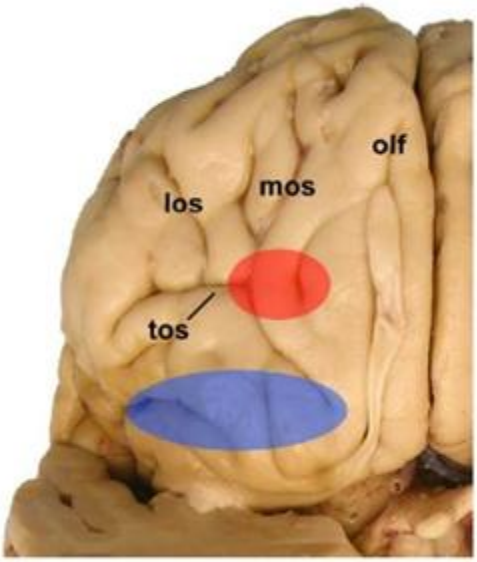


Figure 29. Localisation de la zone du cortex orbitofrontal humain (en rouge) impliquée dans l'analyse de l'information olfactive.

Ce schéma résulte d'une méta analyse des études d'IRM fonctionnelle (Gottfried et Zald, 2005). Cette zone serait plus antérieure que celle observée (en bleu) chez le singe par les enregistrements électrophysiologiques et les traçages anatomiques.

Concernant les données d'IRM fonctionnelle relatives au traitement de l'information olfactive deux remarques sont importantes. D'une part, les variations d'activité cérébrale sont faibles et beaucoup plus dispersées que celles observées avec d'autres modalités sensorielles comme la vision (Figure 30) et sont très variables d'un individu à l'autre dans les mêmes conditions d'observation (Morrot *et al.*, 2013). Ces auteurs suggèrent d'être très prudents pour utiliser l'IRMf dans le cadre d'un diagnostic.

Outre ces faibles activations et ces variations interindividuelles importantes, il faut aussi remarquer que les zones activées dépendent de la complexité de la tâche cognitive associée au flairage des substances odorantes (Savic *et al.*, 2005).

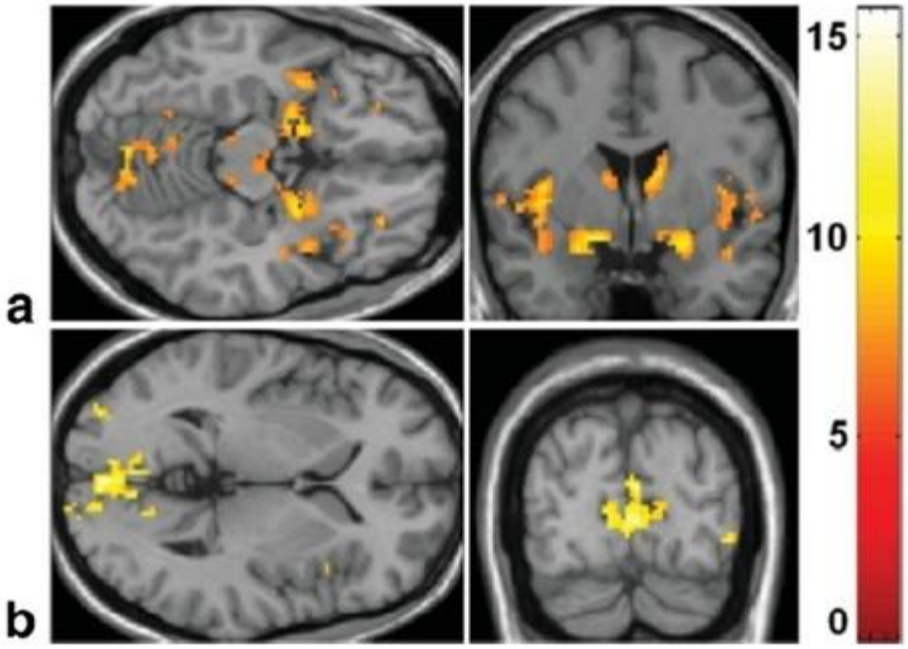


Figure 30. Observations d'IRMf

Activation cérébrale moyenne de 51 sujets effectuant une tâche de détection olfactive (a). Les activations concernent essentiellement de façon bilatérale le cortex piriforme, le cortex orbitofrontal, l'insula, le noyau caudé, le gyrus parahippocampique, le thalamus médio-dorsal, les gyrus cingulaires supérieur et antérieur puis unilatéralement le gyrus frontal médian droit et l'operculum frontal inférieur. En (b), l'activation cérébrale moyenne de 25 sujets durant une tâche visuelle est moins dispersée (Morrot *et al.*, 2013).

5. Altérations de la fonction olfactive

Les altérations de la fonction olfactive peuvent être dues à plusieurs causes et peuvent influencer profondément la qualité de la vie du patient. Il peut s'agir d'un problème de transport des molécules odorantes causé par une obstruction des passages nasaux, des troubles neurosensoriels dus à une lésion du neuroépithélium olfactif ou un déficit neuronal olfactif central dû à une lésion du système nerveux central. Environ deux tiers des cas d'anosmie chronique ou d'hyposmie observés en clinique sont liées à des infections des voies respiratoires supérieures, un traumatisme crânien, et des maladies qui touchent des sinus nasaux et paranasaux (Murphy *et al.*, 2003). Le tableau 1 résume les causes possibles d'altération à différents niveaux.

Transport des molécules odorantes vers les fentes olfactives	**Obstruction des fentes olfactives ; rupture du septum**
Diffusion des molécules odorantes dans le mucus olfactif	Excès de mucus ; processus inflammatoire
Activation des neurones récepteurs	Perte neurosensorielle (virus, intoxication, **traumatisme crânien avec section des axones et/ou lésion des bulbes olfactifs**)
Transmission de l'information aux bulbes olfactifs	**Section des axones au niveau de la lame criblée**
Traitement de l'information par les bulbes olfactifs	**Lésion totale ou partielle des bulbes olfactifs.** Absence des bulbes olfactifs depuis la naissance pour des raisons génétiques
Transmission au cortex piriforme	**Lésion du tractus olfactif ; lésion du cortex piriforme**
Transmission à différentes régions cérébrales : cortex entorhinal, hippocampe, amygdale, cortex orbitofrontal	**Lésion traumatique locale**
Analyse de l'information, interprétation, prise de décision	Altération des processus cognitif ; altération de l'attention ; altération des processus mnésiques (**traumatismes des lobes frontaux** ; maladies neurodégénératives)

Tableau 1. Les troubles de l'odorat peuvent résulter d'altération du fonctionnement à divers niveaux du système olfactif. En gras sont indiquées les altérations pouvant résulter d'un traumatisme crânien.

6. Tests électrophysiologiques du système olfactif

Fonctionnalité de l'épithélium olfactif : l'électro-olfactogramme

Lors d'une stimulation odorante, la surface de l'épithélium devient transitoirement négative. Initialement découvert par David Ottoson (1956), ce signal est couramment utilisé pour tester l'activité des neurorécepteurs olfactifs chez les animaux. Il résulte en effet de la sommation des courants dépolarisants produits par un ensemble de neurorécepteurs activés, tous orientés perpendiculairement à la surface de l'épithélium. Chez l'homme l'enregistrement de ce signal se heurte à la nécessité de positionner l'électrode d'enregistrement au niveau d'une fente olfactive, en contact direct avec l'épithélium sensoriel (Knecht et Hummel, 2004 ; Lapid et Hummel, 2013). Cette technique est donc actuellement limitée à quelques laboratoires de recherche.

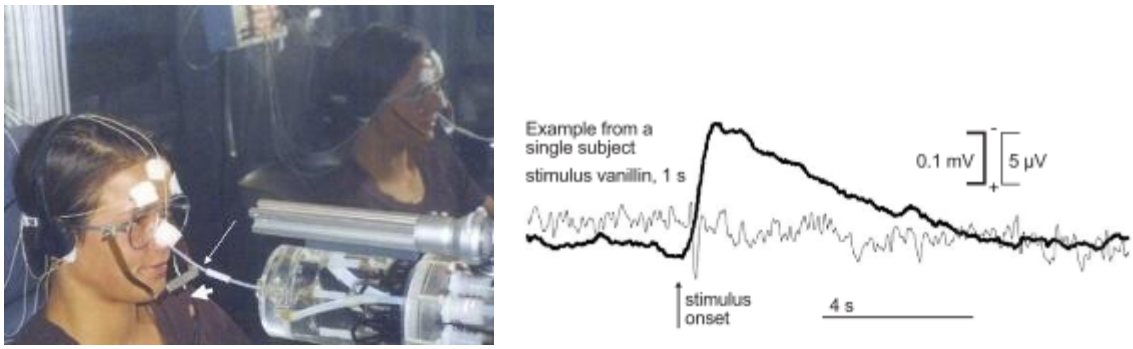


Figure 31. Enregistrement de l'électro-olfactogramme.

L'électrode est insérée au niveau de la fente olfactive d'une cavité nasale, également munie d'un cathéter relié au stimulateur olfactif. Le tracé en gras correspond à l'enregistrement du signal en réponse à une stimulation avec de la vanilline (Knecht and Hummel, 2004). Remarque : l'augmentation de négativité correspond à une déviation vers le haut.

Les potentiels évoqués par les molécules odorantes.

Depuis les travaux pionniers de Gert Kobal (1981), l'enregistrement, à la surface du scalp, des potentiels évoqués induits par la stimulation odorante a été très utilisé pour examiner la fonctionnalité du système olfactif.

Le principe de ce type de mesure est de répéter un grand nombre de fois les stimulations, tout en respectant un délai (de l'ordre de 20-60 s) pour éviter l'adaptation du système olfactif.

Pour chaque stimulation l'activité EEG est enregistrée en Cz (au niveau du vertex) selon la convention du système international 10-20.

Le traitement consiste à effectuer la moyenne des enregistrements afin de faire ressortir les variations de potentiel synchronisées avec l'application du stimulus odorant et de réduire l'activité non synchronisée (Boesveldt *et al*., 2007). Dans son principe, cette technique suppose que les signaux induits par la stimulation se produisent dans une fenêtre temporelle constante.

Très souvent, l'alcool phényl-éthylique, la vanilline ou H_2S sont utilisés comme stimulus, car ces molécules sont estimées peu actives sur les fibres trigéminales. De plus, des stimulations de courte durée (200 - 250 ms) et sans variation de débit ou de pression sont réalisées pour réduire une possible contribution des fibres trigéminales.

En règle générale, les enregistrements présentés dans la littérature correspondent à la moyenne générale d'un ensemble d'individus. Si cette méthode permet d'augmenter le rapport signal/bruit elle présente l'inconvénient de ne donner aucune information sur les enregistrements individuels, ce qui est indispensable dans le cadre d'un examen clinique.

Ces enregistrements présentent une succession de variations de potentiel positives et négatives. Le signal majoritaire correspond à composante positive dans la fenêtre temporelle variant, selon les études, de 300 à 900 ms après le début de la stimulation (Figure 32). Cette onde est nommée P2 lorsque le sujet est passif et ne réalise aucune tâche cognitive particulière reliée à la stimulation odorante. S'il réalise une tâche cognitive particulière (comptage des stimulations, estimation de l'intensité etc.) elle est nommée P3 (Bulsing *et al.,* 2010; Corby *et al.,* 2012; Geisler et Murphy, 2000; Huart *et al .,* 2012b; Iannili *et al.,* 2013; Lascano *et al.,* 2010; Laudien *et al.,* 2008; Lorig en 2000; Lötsch et Hummel, 2006; Lübke *et al.,* 2012 ; Murphy *et al.,* 2000; Rombaux *et al.,* 2006). P2 et P3 sont difficiles à distinguer (Figure 31 B ; Bulsing *et al.,* 2010). Lorsque le traitement cognitif de l'information est associé à une tâche impliquant d'appuyer sur un bouton, l'onde positive est nommée P3 (Corby *et al.,* 2012). L'augmentation de la concentration du stimulus odorant augmente significativement l'amplitude cette onde positive et diminue sa latence (Tateyama *et al.,* 1998). L'onde P2/P3 est précédée d'une onde N1, souvent de plus faible amplitude que P2/P3 (Figure 32).

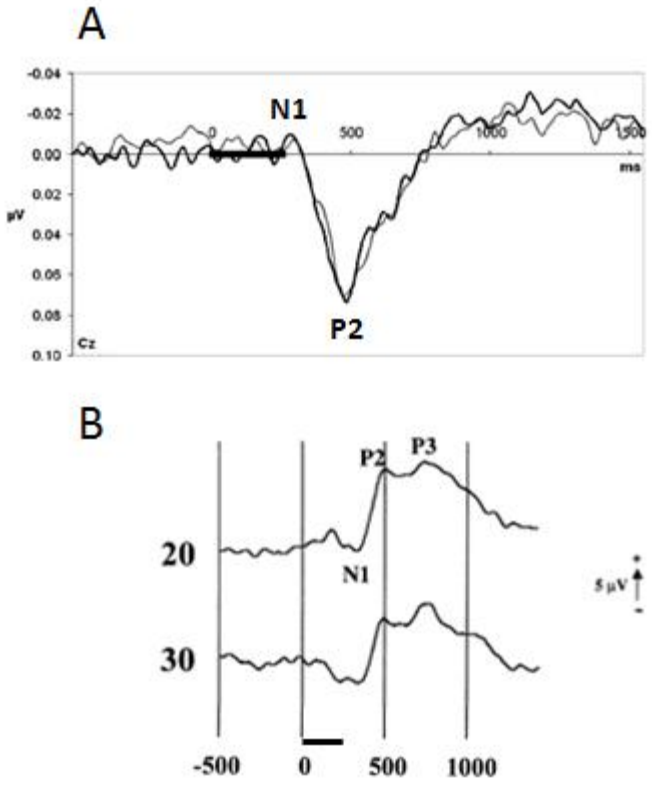


Figure 32. Exemples de potentiels évoqués par la stimulation odorante.

Moyennes générales des enregistrements sur plusieurs sujets. A : Superposition de 2 enregistrements. L'onde majoritaire P2 atteint un pic vers 500 ms. Elle est précédée d'une petite onde négative N1. Stimulus : alcool phényl-éthylique (Bulsing *et al*, 2010). B : Potentiels évoqués par stimulation avec de l'acétate d'amyle chez des sujets de moyenne d'âge 20 ans et 30 ans. L'onde P2 est immédiatement suivie par l'onde P3, une onde cognitive associée à l'estimation de l'intensité de la stimulation odorante par le sujet. (Murphy *et al*, 2000). Rem : en A l'augmentation de positivité correspond à une déviation vers le bas ; c'est le contraire en B.

Il a été montré que ces signaux diminuent sensiblement d'amplitude avec l'âge (Hummel *et al.,* 1998 ; Murphy *et al*, 2000).

Il est très important de noter que selon Lötsch et Hummel (2006) il n'est pas possible de mettre en évidence ces potentiels évoqués chez 30 % des sujets sans déficit olfactif.

L'enregistrement des potentiels évoqués olfactifs (N1, P2/P3) est donc utilisé en clinique (Brämerson *et al.,* 2008; Meusel *et al.,* 2010 ; Huart *et al.,* 2012a ; Rombaux *et al.,* 2009; Wetter

et Murphy, 2003), mais l'absence de ces signaux pour un individu donné ne permet pas de conclure à l'absence de fonctionnalité du système olfactif.

L'interprétation de cette difficulté à enregistrer les signaux chez des sujets normaux n'est pas encore claire. L'une des raisons invoquée est un décalage temporel dans les signaux induits (N1, P2/P3) qui ne peuvent, dès lors, émerger dans la moyenne des enregistrements (Huart *et al.,* 2012 ; Rombaux *et al.,* 2012). Ces derniers auteurs apportent des arguments en réalisant l'analyse des enregistrements élémentaires par la technique des ondelettes (time frequency wavelet analysis) qui permet de suivre l'évolution des fréquences du signal en fonction du temps (Figure 33).

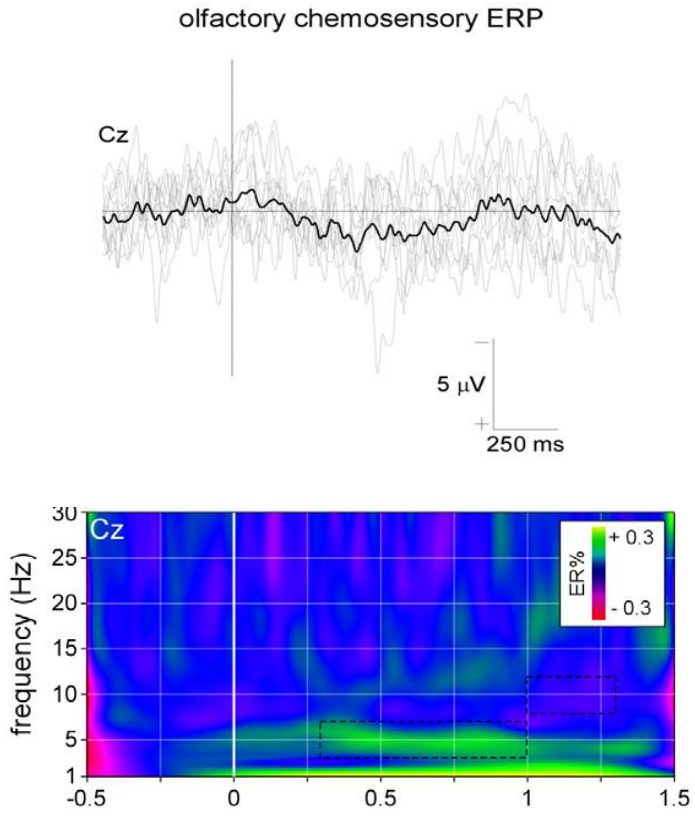


Figure 33. Potentiel évoqué olfactif et analyse fréquence-temps

En haut: Exemples de potentiels évoqués olfactifs enregistrés en Cz, chez 11 sujets normosmiques. Le stimulus, alcool phényl-éthylique, est délivré au temps 0 pendant 200 ms. Soixante stimulations ont été faites avec un intervalle inter-stimulus de 30 s. En gris, les observations individuelles et en noir la moyenne du groupe. Les signaux N1 et P2 induits par la stimulation odorante sont de faible amplitude. Ces signaux sont clairement identifiés chez quelques sujets seulement. **En bas** : Analyse fréquence-temps de l'amplitude des oscillations exprimée en pourcentage de l'activité de base (ER%) mesurée pendant la période -0.4 s à -0.1s ; ensemble de toutes les séquences enregistrées sur l'ensemble des sujets. La stimulation odorante produit une augmentation de l'amplitude du signal centrée autour de 5 Hz. (Huart *et al.,* 2012). Remarque : l'augmentation de positivité correspond à une déviation vers le bas.

La variation de contingence négative

La variation de contingence négative (usuellement dénommée CNV pour « contingent negative variation ») (Walter *et al,.* 1964) est une onde négative lente, qui apparaît après un premier stimulus à détecter (comme une stimulation odorante brève) et avant un second stimulus impératif (comme un signal sonore) au cours duquel, le sujet doit accomplir une tâche en appuyant sur un bouton pour indiquer la perception du premier stimulus, dès que possible. Pour d'autres systèmes sensoriels, la littérature montre que la CNV reflète le traitement cognitif de l'information, l'éveil cortical, le niveau d'attention, la perception, et la préparation à la tâche motrice (Brunia et van Boxtel, 2001; Hamano *et al.,* 1997; Kamijo *et al.,* 2004;. Leynes *et al.,* 1998; Lukhanina *et al.,* 2006;. Pfeuty *et al.,* 2005, 2008;. Rektor *et al.*, 2004; Rohrbaugh *et al.,* 1976; Tecce 1972; Weisz *et al.,* 2002). Il est à noter qu'une corrélation entre l'amplitude de la CNV et le signal IRMf dans le cortex cingulaire antérieur a été observée (Nagai *et al,.* 2004).

Quelques études pionnières ont montré l'intérêt potentiel de la CNV en olfaction. Auffermann *et al.* (1993) ont montré que la CNV pourrait encore être enregistrée à de faibles concentrations odorantes sans aucune composante P2 visible. Mrowinski *et al.* (2002) ont rapporté que ce signal a pu être observé chez beaucoup de sujets normosmiques, même en l'absence de composante P2. Lorig *et al.* (1995) ont utilisé un paradigme CNV dans une tâche de discrimination d'odeurs.

Le système trigéminal nasal

1. Anatomie

Le nerf trijumeau constitue la cinquième paire des nerfs crâniens. Les corps cellulaires sont dans le Ganglion de Gasser d'où émergent vers la périphérie trois branches :

- la branche ophtalmique V1 qui innerve l'œil, les glandes lacrymales, la partie supérieure de chaque cavité nasale (muqueuse nasale et épithélium sensoriel olfactif), les sinus frontaux, le front, le cuir chevelu et une partie des méninges (dure-mère et vaisseaux sanguins).

- la branche maxillaire V2 innerve le reste de chaque cavité nasale (muqueuse nasale), les narines, la lèvre supérieure, les dents supérieures, la gencive supérieure, la muqueuse buccale, la joue, la bouche, le palais, le plancher du pharynx, le maxillaire, les sinus éthmoïdaux et sphénoïdes et une partie des méninges.

- enfin la branche mandibulaire V3 innerve la lèvre inférieure, les dents et la gencive inférieures, le menton et la mâchoire (à l'exception de l'angle de la mâchoire), la partie antérieure du pavillon de l'oreille, le conduit auditif externe, une partie de la langue et de la muqueuse de la cavité buccale. Une de ses branches, le nerf lingual innerve la muqueuse du tiers antérieur de la langue. Les nerfs moteurs qui sont fonctionnellement très différents des nerfs sensitifs innervent certains muscles de la mâchoire inférieure contrôlant la mastication.

Donc les branches ophtalmique et maxillaire innervent la cavité nasale.

Les prolongements centraux sortant des neurones du ganglion trigéminal font relais dans le noyau du trijumeau. Ce dernier se divise en trois parties : la partie spinale qui reçoit l'information des neurones sensibles à la douleur et à la température ; la partie principale reçoit l'information des fibres sensibles au toucher; la partie mésencéphalique, ou rostrale, gère l'information des fibres proprioceptives et mécano-réceptrices de la mâchoire et des dents.

Le noyau du trijumeau transmet l'information au noyau ventral postérieur du thalamus pour aboutir au cortex primaire somatosensoriel, le gyrus postcentral contralatéral.

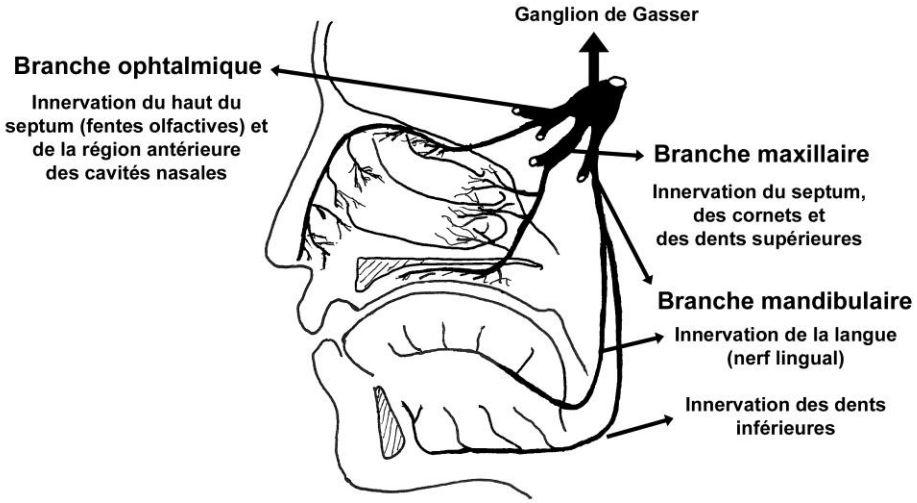


Figure 34. Représentation schématique de l'innervation trigéminale d'une cavité nasale et de la langue.

Depuis le ganglion trigéminal, un rameau issu de la branche ophtalmique innerve la région haute et la partie antérieure de la cavité nasale. Un rameau issu de la branche maxillaire innerve l'arrière de la cavité, l'ensemble des cornets et la cloison nasale (septum). Un rameau issu de la branche mandibulaire innerve la langue. Les rameaux innervant les dents supérieures et inférieures sont également indiqués (source : Trotier *et al.*, 2012).

2. Sensibilité du système trigéminal aux molécules odorantes

L'activation des fibres trigéminales nasales par les molécules odorantes est connue (Doty *et al.*, 1978), en particulier chez des patients dépourvus de système olfactif fonctionnel, par exemple ceux dépourvus de bulbe olfactif depuis la naissance. Ces patients perçoivent cependant de nombreuses molécules odorantes qui, à des concentrations élevées, activent les fibres trigéminales (Frasnelli *et al*, 2007). Chez les sujets normaux, il est possible de déceler une activation du trijumeau nasal. On ne stimule qu'une seule cavité nasale, à l'insu du sujet, et on lui demande de déceler si la stimulation est à droite ou à gauche. Pour les stimulus odorants à faible concentration ou sans effet sur les fibres trigéminales (vanilline, alcool phényl-éthylique ou H_2S par exemple), les réponses sont données au hasard, car le système olfactif ne permet pas de déterminer lequel des deux épithéliums olfactifs est stimulé (Frasnelli *et al*., 2010). En revanche, pour des molécules odorantes activant les fibres trigéminales (menthol, acide butyrique, éthanol, citral, acétate d'amyle, etc.), la détermination de la cavité stimulée est possible parce que le système de la somesthésie permet une localisation précise du corps. Bien que les fibres nerveuses trigéminales répondent à une grande variété de stimulus chimiques volatiles, on ne sait pas si ces fibres trigéminales nasales répondent différemment aux différents stimulus chimiques (Silver *et al*., 1991). A partir d'enregistrements unitaires (salamandre) et des

expériences d'adaptation croisée (rat), il apparaît que toutes les fibres trigéminales nasales répondent également à différents stimulus chimiques, suggérant que ces substances chimiques agissent par des mécanismes neuronaux similaires. Cependant certaines molécules ne montrent pas d'adaptation croisée (menthol et toluène), ce qui implique que différents mécanismes neuronaux existent pour certains composés. Ces résultats indiquent que des composés différents peuvent stimuler les fibres chimioréceptives trigéminales par différents mécanismes neuronaux et qu'un certain degré de spécificité peut exister dans ces fibres. En particulier, le menthol et le toluène agissent par différents récepteurs ou mécanismes.

3. Tests électrophysiologiques du système trigéminal

L'évaluation de la fonctionnalité du système trigéminal nasal a été faite en utilisant un stimulus trigéminal pur : CO_2 (Frasnelli *et al.*, 2003, 2004, 2006 ; Rombaux *et al.*, 2006 ; Hummel *et al.*, 2000) ou d'autres stimulus qui activent à la fois le système trigéminal et le système olfactif (nicotine). Une stimulation chimiosensorielle du trijumeau produit des sensations comme une irritation, une brûlure, du chaud, du froid, et/ ou un picotement de la muqueuse nasale par des nocicepteurs (Trotier *et al.,* 2012 ; Rombaux *et al.,* 2006). Chez les sujets normaux l'amplitude des potentiels évoqués trigéminaux (N1 et P2/P3) est plus grande que celle des potentiels évoqués olfactifs (Figure 35). Les amplitudes de N1 et P2/P3 sont linéairement liées à la concentration du stimulus (CO_2) et l'amplitude de P2/P3 est aussi liée linéairement à la durée de stimulation (Frasnelli *et al.,* 2003).

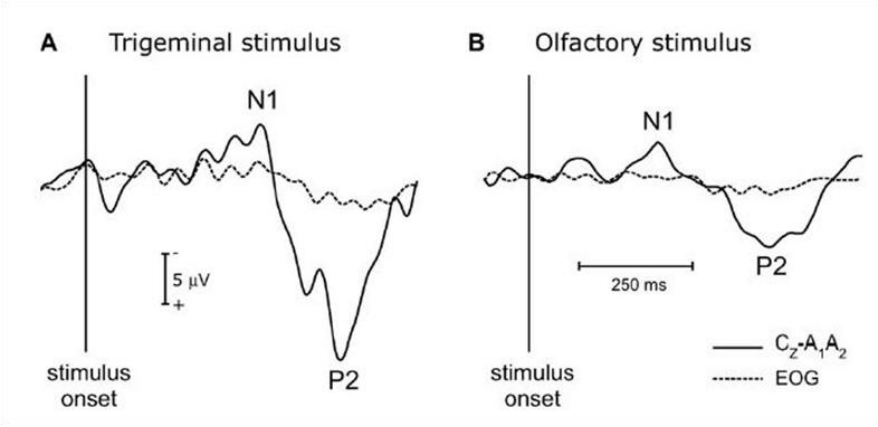


Figure 35. Potentiels évoqués olfactifs et trigéminaux

L'amplitude des potentiels évoqués trigéminaux en **A** (N1 et P2) est plus grande que celle des potentiels évoqués olfactifs en **B** (Rombaux *et al.*, 2006).

Chez les anosmiques sans bulbes olfactifs, l'alcool phényl-éthylique ne provoque pas de potentiel évoqués mais le CO_2 induit un potentiel évoqué par activation des fibres trigéminales (Figure 36).

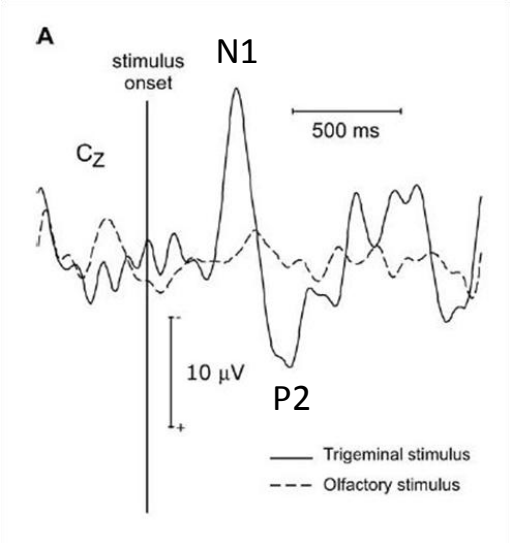


Figure 36. Enregistrements chez un anosmique sans bulbes olfactifs

Chez un anosmique total depuis la naissance, l'enregistrement des potentiels évoqués montre un signal induit par la stimulation avec le CO_2 (stimulation trigéminale nasale). Les stimulations avec l'alcool phényl-ethylique (stimulation olfactive) n'induisent pas de signal (Rombaux *et al.*, 2006). .

Traumatisme crânien et perte de l'odorat

1. Généralités

Haxel *et al.* (2008) ont montré que 13% des traumatismes crâniens s'accompagnent d'un dysfonctionnement de l'odorat. Une autre étude de Mann et Vento (2006) a montré que les traumatismes crâniens s'accompagnent de lésions corticales frontales, temporales et temporo-pariétales et de possibles altérations de circulation sanguine dans certaines régions. Pour nous, ces explications seront mieux comprises si l'on possède des informations sur la façon dont le système nerveux gère l'information issue des capteurs olfactifs épithéliaux. Les données chez l'animal et les informations provenant des études d'IRM fonctionnelle permettent d'établir les grandes lignes du traitement cérébral du message sensoriel olfactif.

Beaucoup de travaux précédemment réalisés chez l'homme (Yousem *et al.*, 1996 ; Fuiji *et al.*, 2002) ont bien montré des corrélations entre des lésions visualisées par IRM de certaines régions du système olfactif suite à un traumatisme crânien et des troubles de l'odorat mesurés par des méthodes psychophysiques qui restaient subjectives.

John Hughlings Jackson est le premier à publier en 1864 dans le journal « London Hospital Report », une étude d'anosmie post-traumatique chez un patient de 50 ans frappé à la tête et renversé de son cheval par un bandit de grand chemin. Le patient souffrait d'une commotion cérébrale et n'a jamais retrouvé son odorat. Vers la fin du 19e siècle, plusieurs travaux portant sur l'anosmie due à des coups portés à la tête, des chutes de cheval ou des véhicules hippomobiles ont été publiés (Notta, 1870 ; Costanzo *et al.,* 2003).

Constanzo et Zasler (1991) ont noté qu'environ 1 habitant sur 400 aux Etats-Unis souffre de séquelles suite à un traumatisme crânien. La plupart des patients sont des jeunes hommes adultes âgés de 15 à 24 ans. Les causes majeures des traumatismes crâniens sont les accidents de voitures, chez les jeunes, des chutes ou des agressions chez les personnes âgées.

Plusieurs études montrent que la probabilité d'avoir une anosmie dépend de la sévérité des lésions et peut atteindre 60-70% des cas de traumatismes sévères (Zusho, 1982 ; Deems *et al.*, 1991 ; Doty *et al.*, 1997).

2. Le score de coma de Glasgow

Le Score de coma de Glasgow (GCS), décrit par Teasdale et Jennett en 1974 (Büyükcam *et al.*, 2012) est l'échelle de classification de coma la plus largement utilisée. Il est destiné à évaluer le niveau de conscience après un traumatisme crânien, afin de faciliter la communication au sein du personnel des services d'urgence, et aux services des soins intensifs médicaux et chirurgicaux, ainsi que par des fournisseurs pré-hospitaliers en ce qui concerne l'état du patient.

Il est calculé avec trois critères: ouverture des yeux, réponse motrice et réponse verbale (Tableau 2). Le score varie de 3 (coma profond) à 15 (normal) et permet donc de rendre compte de la gravité des répercussions cérébrales du traumatisme crânien.

Toutefois, dans certaines conditions, il est difficile d'utiliser le score de coma de Glasgow : intubation, aphasie, altérations de la conscience due à un traumatisme crânien causant des difficultés d'élocution.

Réponse des yeux	**Réponse motrice**	**Réponse verbale**
4 = Ouverture spontanée	6 = obéit aux commandes	5 = orientée
3 = Ouverture à la commande verbale	5 = localise la douleur	4 = embrouillée
2 = Ouverture à la douleur	4 = Retrait de Flexion	3 = mots inappropriés
1 = Pas de réponse	3 = Flexion anormale	2 = sons incompréhensibles
	2 = Extension	1 = Pas de réponse
	1 = aucune réponse	

Tableau 2. Tableau indiquant les critères du score de coma de Glasgow (le score résulte de l'addition des 3 colonnes) : un score de 3 à 8 traduit un traumatisme crânien sévère ; 9 à 12 : un traumatisme modéré et 13 à 15 : un léger traumatisme. (Kornbluth et Bhardwaj, 2010)

Heywood *et al.* en 1990 (cité par Costanzo *et al.*, 2003) ont associés les résultats des tests olfactifs à l'échelle du score de Glasgow du coma (GCS) et trouvent une corrélation entre la sévérité des traumatismes crâniens et les troubles olfactifs. Dans le cas de traumatismes légers (GCS 13-15), 13% des patients ont une anosmie complète et 27% ont des troubles de détection et d'identification des molécules odorantes. Dans le cas des traumatismes crâniens modérés (GCS 9-12), 11% sont complètement anosmiques tandis que 67% ont déficit olfactif. Parmi ceux qui sont victimes de traumatismes sévères (GCS 3-8), 25% sont anosmiques et 67% ont un certain degré de déficit olfactif. Une perte partielle ou totale unilatérale de la fonction olfactive peut également se produire et elle est plus susceptible de passer inaperçue qu'une anosmie bilatérale complète.

Notta (1870) a suggéré que la récupération de l'odorat après une anosmie due à un traumatisme crânien est possible pendant une période qui s'étend des 8 premières semaines à 7 mois après le traumatisme.

Des sensations anormales d'odeur (parosmie) ou la présence d'une odeur étrange en l'absence d'un stimulus odorant (phantosmie), a été rapportée chez 25 à 33% des patients traumatisés crâniens (Duncan and Seiden, 1995 ; Doty *et al.*, 1997). Le nombre de patients se plaignant d'une parosmie suite à un traumatisme crânien diminue avec le temps écoulé après le traumatisme. Ceci pourrait refléter une récupération réelle de la fonction olfactive ou un processus d'adaptation dans lequel le patient apprend à ne pas tenir compte de ces sensations olfactives anormales.

3. Les causes des troubles olfactifs post-traumatiques

La prévalence des troubles olfactifs varie sensiblement en fonction du site du choc crânien. Des études ont montré que les chocs occipitaux sont plus souvent responsables d'anosmie que les chocs frontaux (les plus nombreux) ou temporaux (Constanzo *et al*., 2003).

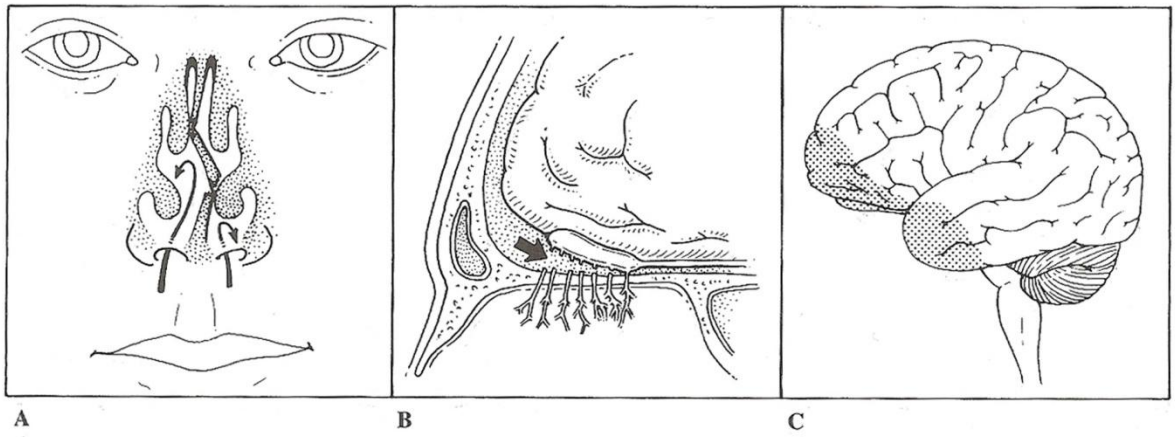


Figure 37. Mécanismes possibles des troubles de l'odorat à la suite d'un traumatisme crânien.

A : Fractures sino-nasales avec obstruction du passage de l'air vers les fentes olfactives. B : Cisaillement des axones des neurorécepteurs olfactifs au niveau de la lame criblée, à la suite du déplacement des bulbes olfactifs et de la masse cérébrale lors du choc. C : Contusions corticales et hémorragies cérébrales.

(d'après Costanzo *et al.*, 2003)

De nombreuses causes sont envisagées :

Altération mécanique au sein des cavités nasales

Les molécules odorantes doivent accéder à l'épithélium olfactif dans les fentes olfactives. Des fractures du squelette nasal ou de la cloison nasale, un hématome ou un œdème de la

muqueuse nasale, ou encore une obstruction mécanique des fentes olfactives, peuvent abolir le flux d'air vers l'épithélium sensoriel (Figure 37 A).

Cisaillements des filets nerveux olfactifs

Le cisaillement ou le déchirement des filets nerveux olfactifs est la cause la plus fréquemment évoquée pour expliquer l'anosmie post-traumatique. Cette hypothèse a été suggérée par Sumner (1975 ; cité par Constanzo *et al*., 1991) et Zusho (1982) sur la base de la remarque que suite à un choc occipital, les forces du coup contrecoup antéro-postérieur sont susceptibles d'entraîner des ruptures des fibres nerveuses olfactives (Figure 37,B). Ces fibres délicates entrent dans la base du crâne au travers de la lame criblée de l'ethmoïde et se dirigent vers le bulbe olfactif.

A notre connaissance, cette hypothèse n'a été circonstanciée que par le travail de Moran *et al.* (1985) mené sur deux patients anosmiques bilatéralement suite à un traumatisme crânien sévère. Après une endoscopie nasale et une biopsie de l'épithélium olfactif, ils ont observé en microscopie électronique une désorganisation de l'épithélium olfactif avec une dégénérescence des neurones sensoriels.

Or la lésion des bulbes olfactifs provoque, chez l'animal, la dégénérescence des cellules sensorielles périphériques (Inamitsu *et al*, 1990).

Bien que des études utilisant des modèles animaux montrent que les cellules réceptrices olfactives sont capables de régénération et de reconnexion fonctionnelle avec le bulbe (Graziadei *et al*, 1978), une reconnexion du nerf olfactif n'a pas été démontrée chez l'homme. Chez ce dernier, la gliose et la formation de tissu cicatriciel, peuvent empêcher les axones en régénération de traverser la lame criblée, ce qui bloque la reconnexion avec le bulbe olfactif. La possibilité de reconnexion du nerf olfactif humain est d'un intérêt considérable pour les chercheurs, dans le domaine de la régénération neuronale. Bien qu'il y ait plusieurs cas de patients qui ont eu une amélioration dans le fonctionnement olfactif suite à une anosmie post-traumatique, le mécanisme exact de la récupération n'a jamais été établi.

Lésions des régions cérébrales olfactives

Les lésions se produisent souvent dans plusieurs régions (Figure 37C) : bulbes et tractus olfactifs, lobes frontaux et temporaux (Yousem *et al.*, 1996 ; Savic *et al.*, 2005). Cependant ces observations manquent encore de précision et la cause exacte de troubles olfactifs engendrés n'est pas claire.

Un traumatisme crânien se traduit souvent par une lésion cérébrale traumatique sous la forme d'une lésion corticale souvent associée à une hémorragie intra-parenchymateuse. Une lésion des bulbes olfactifs est une explication plausible pour une anosmie post-traumatique

(Yousem *et al.*, 1996). Dans le cas de traumatismes légers, des lésions localisées dans les bulbes olfactifs et/ou une hémorragie dans le voisinage peuvent se produire sans toucher les autres régions du cerveau (Constanzo *et al.,* 2003). Cela peut conduire directement à une lésion neuronale, ou un accident ischémique secondaire. Inamitsu *et al*. (1990) ont montré une dégénérescence rétrograde des neurorécepteurs olfactifs chez le rat après l'ablation chirurgicale des bulbes olfactifs. Malgré la régénération neuronale qui suit, le nombre de neurones matures identifiés au sein du neuroépithélium olfactif a diminué. Une contusion focale corticale, une lésion axonale diffuse, un œdème avec une hernie, et la compression du cerveau due à un hématome peuvent entraîner une altération temporaire ou permanente des centres cérébraux impliqués dans le traitement de l'information olfactive. Des lésions corticales dans ces différentes régions peuvent être à l'origine de différents troubles olfactifs tels que la détection et l'identification des molécules odorantes (Rausch *et al.*, 1975 ; Tanabe *et al.*, 1975). Il n'est pas rare de trouver un patient qui a de bons seuils de détection des molécules odorantes mais avec des faibles capacités d'identification et de discrimination. D'autres projections se terminent dans les zones du lobe frontal. Les projections sont bilatérales et largement distribuées. Par conséquent, il est difficile d'attribuer une anosmie complète à des lésions cérébrales seulement. Levin et ses collaborateurs (1985) suggèrent que les troubles de la reconnaissance de molécules odorantes sans anosmie pourraient résulter d'un traumatisme dans les régions orbitofrontales et du lobe temporal. La résorption de contusions corticales et d'œdème cérébral ou d'une hémorragie pourrait expliquer la récupération de la fonction olfactive observée dans le cas de l'anosmie post-traumatique.

Objectifs

Notre but est de corréler les données anatomiques et les données fonctionnelles afin de mieux comprendre les troubles de l'odorat suite à un traumatisme crânien.

Nous avons donc réalisé, sur chaque patient deux types d'observations (Figure 38): d'une part des observations IRM afin de visualiser les régions cérébrales lésées, en particulier celles impliquées dans le traitement de l'information olfactive, et d'autre part des observations permettant d'évaluer la fonctionnalité de l'odorat. Ces dernières reposent essentiellement sur l'enregistrement des signaux EEG et l'extraction des variations de potentiel induites par la stimulation odorante. Cette méthode qui ne fait pas appel à l'appréciation subjective de la perception par les patients est dite objective.

L'enregistrement des potentiels évoqués olfactifs permet de vérifier si un signal se propage depuis les neurones de l'épithélium olfactif vers le cerveau. On teste successivement les deux cavités nasales. Ces observations sont comparées à celles obtenues avec des sujets sans déficit de l'odorat, et avec des patients dépourvus de bulbes olfactifs depuis la naissance.

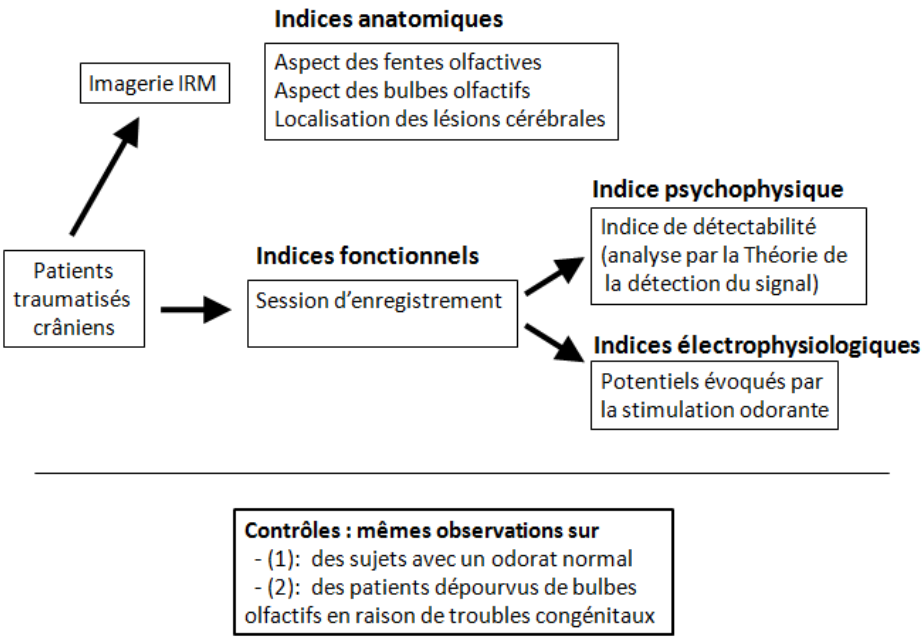


Figure 38. Approche expérimentale

En vue d'enrichir nos connaissances sur les modalités physiopathologiques reliant les lésions cérébrales et les troubles de l'odorat chez l'homme suite à des traumatismes crâniens, notre démarche expérimentale est la suivante.

Méthodes

1. Sujets

Toutes les personnes qui ont participé comme sujets à cette étude ont été examinées dans le service d'Oto-rhino-laryngologie & Chirurgie Cervico-faciale de l'hôpital Lariboisière à Paris en France. L'état de leurs cavités nasales et le passage de l'air dans ces dernières ont été évalués par endoscopie nasale et par rhino-manométrie par une spécialiste ORL (Dr C. Eloit). Toutes ces personnes ont été informées du but de l'étude et ont donné leur accord écrit selon la déclaration d'Helsinki concernant la recherche non clinique. Pour une comparaison de la perception olfactive, nous avons examiné et testé trois groupes de sujets, les normaux les anosmiques et les traumatisés.

Sujets normaux

Ce sont 24 sujets sans trouble olfactif avéré dont 16 femmes et 8 hommes. Ces personnes sont âgées de 21 à 69 ans avec une moyenne d'âge de 39±16 ans (± 1 écart-type).

Sujets anosmiques

Concernant ce groupe, nous avons examiné 8 patients qui se plaignaient de l'absence de perception olfactive depuis la naissance. Leurs images IRM ont révélé l'absence des deux bulbes et des tractus olfactifs, ainsi que d'autres anomalies cérébrales suite à une déficience génétique (syndrome de Kallmann) ou une déficience idiopathique. Ces 8 patients incluent 5 femmes et 3 hommes, âgés de 14 à 35 ans avec une moyenne d'âge de 22 ± 7 ans.

Sujets traumatisés crâniens

Ce sont 41 patients signalant des troubles de la perception olfactive après un traumatisme crânien. Parmi ces patients traumatisés crâniens, il y a 31 femmes et 10 hommes âgés de 21 à 79 ans avec une moyenne d'âge de 46 ±12 ans. Certains ont constaté les troubles olfactifs immédiatement après le choc, d'autres l'ont constaté quelques jours ou quelques semaines après le traumatisme crânien. Les patients de ce groupe ont tous révélé par leurs images IRM au moins une lésion cérébrale.

Critères d'exclusion

Pour les sujets témoins, les critères d'exclusion sont principalement, un antécédent de traumatisme crânien ou de troubles olfactifs. Les autres critères d'exclusion, pour les témoins, les anosmiques, sont des maladies neurologiques, une prise de médicaments troublant la

cognition, le tabac, des problèmes psychiatriques. Les patients ayant des troubles olfactifs dont les images scanner ont montré une obstruction totale des fentes olfactives (Trotier *et al*., 2007) sont également exclus de cette étude. Les patients dont les images IRM n'étaient pas réalisables à cause d'un facteur incompatible ont été aussi exclus. Aucun patient traumatisé crânien n'a été testé pendant la phase aigüe de son accident.

2. Acquisition et analyse des images IRM

Acquisition des images

Les images IRM des patients anosmiques et des patients traumatisés crâniens ont été réalisées par un spécialiste neuroradiologue (Dr Jean-Loup Bensimon).

L'exploration des voies olfactives centrales intra crâniennes a été réalisée par IRM de 1,5 T chez les patients traumatisés crâniens et les patients anosmiques congénitaux. Pour visualiser les bulbes et les tractus olfactifs, des séquences SE T2 haute résolution en coupes coronales de 2 mm ou 2,5 mm d'épaisseur tous les 2 mm ou 2,65 mm ont été faites sur les régions fronto-olfactives. Si les bulbes étaient mal visibles sur ces coupes, une séquence acquise coronale en GE T2 3D CISS en coupes de 1mm a été réalisée. D'autres séquences (sagittale SE T2, T2 Axiale FLAIR, SE T2 coronale oblique perpendiculaire aux lobes temporaux, T1 coronale sans et avec Gadolinium) ont été réalisées pour localiser d'autres zones ischémiées du cerveau.

Traitements des images IRM

Les images IRM sont analysées en utilisant le logiciel MIPAV (http://mipav.cit.nih.gov/) qui permet une analyse quantitative et une visualisation 3D des images.

Les images présentées ici utilisent la convention radiologique habituelle avec l'hémisphère gauche à droite.

3. Mesures olfactives

Discrimination de la vanilline et de l'alcool phényl-éthylique

Trois flacons (60 ml, 4 cm de diamètre et 7,5 cm de haut avec une ouverture de 3 cm de diamètre) contenant chacun 0,58 g de vanilline (Merck) et trois autres flacons contenant chacun 1,71 g de l'alcool phényl-éthylique (Sigma-Aldrich) sont préparés. Dans chaque flacon, un coton hydrophile est introduit. La tâche demandée à chaque sujet est de sentir chaque flacon avec les deux cavités nasales puis de regrouper les flacons ayant la même odeur. La valeur 1 est attribuée au sujet qui a su dissocier les deux groupes de flacons et la valeur 0 dans le cas contraire.

Classement d'intensité de l'acétate d'amyle

Cinq flacons (60 ml, 4 cm de diamètre et 7,5 cm de haut avec une ouverture de 3 cm de diamètre) avec 5 dilutions différentes d'acétate d'amyle (de 10^{-4}, 10^{-3}, 10^{-2}, 10^{-1}, 10^{0}) sont préparés. La tâche demandée au sujet est de sentir ces flacons et de les classer par ordre croissant d'intensité perçue. La valeur 1 est attribuée au sujet ayant bien rangé au moins les 3 concentrations les plus fortes et la valeur 0 dans les autres cas.

Odoratest

Figure 39. Test Odoratest

Ce test consiste à évaluer la capacité de détecter et d'identifier cinq composés odorants communément utilisés pour tester l'olfaction humaine (Trotier *et al.*, 2007) : l'alcool phényl-éthylique (APE ; Janssen Chimica, ref.13.017.19 ; +99%), le cyclotène (CYC ; Laserson Sabenay, France ; 98%), l'acide isovalérique (AIV ; Janssen Chimica, ref.15.669.52 ; +99%), l'undecalactone (UND ; Acros, ref.25949.0250 ; 98%) et le scatole (SCA ; Fluka, ref. 85460 ; 98%).

Pour chaque produit, sept niveaux de concentration étaient établis, chacun correspondant à une dilution de 10 fois du niveau supérieur. Les concentrations les plus élevées étaient (en $g.kg^{-1}$, diluant : 1,2 propanediol Fluka, ref. 82280 ; 99,5%) : APE : 63,1 ; CYC : 25,1 ; AIV : 10,0 ; UND : 79,4 ; SCA : 7,9. Un coton inodore est imbibé de 20 ml de la solution odorante. Il est placé dans un flacon en verre fumé de 60 ml. Ces flacons numérotés sont placés sur un support en bois. Le sujet est installé dans une salle aérée dans une situation confortable (Figure 39). Un logiciel a été développé pour aider le sujet dans la procédure du test. Avant de commencer le test, le sujet est habitué aux 5 stimulus et apprend à les nommer : chaque odorant est présenté à la forte concentration et le sujet associe sa perception à un descripteur sémantique. Ces descripteurs étaient : fleurs, rose, jasmin pour l'alcool phényl-éthylique ; caramel, gâteau pour le cyclotène ; fromage de chèvre pour l'acide isovalérique ; fruit, abricot, pêche pour

l'undecalactone ; odeur de vache, purin, odeur fécale pour le scatole. Cet apprentissage est répété deux ou trois fois si nécessaire. Pendant le test, la liste de descripteurs reste disponible. Dans un premier temps, les sept concentrations d'acide isovalérique sont présentées successivement, en commençant par la concentration la plus forte (série descendante des concentrations). Pour chaque flacon, on demande au sujet de décider s'il y a bien une odeur et, s'il en est ainsi, laquelle. Le sujet a l'accès libre à la référence inodore. L'intervalle entre 2 stimulus est de l'ordre de 45 secondes à une minute. La même procédure est répétée pour l'alcool phényl-éthylique, l'undecalactone, le cyclotène et ensuite le scatole. Après quelques minutes de repos, le test est répété en commençant par la faible concentration vers la forte concentration de chacun de ces 5 composés odorants (séries ascendantes des concentrations). L'ordre de présentation de ces composés odorants était alors la suivante : l'alcool phényl-éthylique (APE), l'undecalactone (UND), l'acide isovalérique (IVA), le cyclotène (CYC) et le scatole (SCA). Nous considérons ici seulement les résultats des séries ascendantes des concentrations. Pour chaque sujet et pour chaque composé odorant, le niveau de détection est pris comme la valeur du rang de la plus forte concentration non perçue plus 0,5. Le niveau d'identification est pris comme la valeur du rang de la plus forte concentration non identifiée dans les séries des identifications correctes plus 0,5.

Un exemple est donné sur le tableau 3. Le rang 7 correspond à la concentration la plus élevée, et le rang 1 à une dilution de 10^6 fois. Dans la table des réponses, la valeur 0 indique l'absence de détection. La valeur 1 indique la détection sans identification. La valeur 2 indique l'identification correcte.

		Niveaux de concentration (dilué) (concentré)							Mesures	
		1	2	3	4	5	6	7	Détection	Identification
Composé odorant	APE	1	0	1	1	2	2	2	2,5.	4,5
	CYC	1	1	2	2	2	2	2	0,5	2,5
	AIV	1	2	2	2	2	2	2	0,5	1,5
	UND	1	0	2	2	2	2	2	2,5	2,5
	SCA	1	1	1	1	2	2	2	0,5	4,5
								Moyenne:	1,3	3,1

Tableau 3. Odoratest. Exemple des résultats d'un sujet normal et de l'analyse.

La moyenne des niveaux de détection pour les cinq produits procure une valeur qui peut aller de 0,5 (haute sensibilité) à 7,5 (absence de sensibilité). Chez les sujets normosmiques elle varie entre 0,5 et 4,5 selon les sujets (Trotier *et al.*, 2007). De même, la moyenne des niveaux d'identification procure une valeur qui peut aller de 0,5 à 7,5 (aucune identification). Pour les normosmiques, elle varie entre 1,5 et 5,5 selon les sujets (Trotier *et al.*, 2007).

4. Observations rhino-manométriques

La rhino-manométrie a été effectuée pour vérifier l'absence d'obstruction nasale (Trotier *et al.*, 2007). La résistance au passage de l'air pour chaque cavité nasale (R_{gauche} et R_{droite} en $Pa.s.cm^{-3}$) est mesurée juste avant le test d'enregistrements des potentiels évoqués olfactifs. Cette mesure est effectuée lors d'une respiration nasale calme et sans effort en utilisant une rhino-manométrie antérieure avec des embouts nasaux (Instrumentation DIFRA, 4840 Welkenraedt ; software SIB ; 4140 Dolembreux, Belgique) à une pression de 150 Pa par inspiration et expiration (moyenne d'au moins 10 cycles respiratoires). La résistance nasale (R_t) est calculée par la formule suivante : $R_t = R_{droite} \times R_{gauche} / (R_{droite} + R_{gauche})$ (Davis and Eccles 2004 cité par Trotier *et al.*, 2007).

5. Enregistrements des potentiels évoqués olfactifs

L'olfactomètre (Stimulateur olfactif)

Pour obtenir un potentiel évoqué, il est nécessaire de faire la moyenne d'un grand nombre de tracés élémentaires bien synchronisés par rapport à la stimulation sensorielle. Dans la moyenne, les variations de potentiel non synchronisées avec la stimulation disparaissent, alors que le signal déclenché par la stimulation émerge du bruit de fond. Il est donc nécessaire d'avoir une bonne reproductibilité temporelle de l'application du stimulus sensoriel. Ce problème est plus difficile à résoudre pour les stimulations odorantes que pour les stimulations auditives ou visuelles. Le principe du stimulateur olfactif est présenté sur la Figure 40.

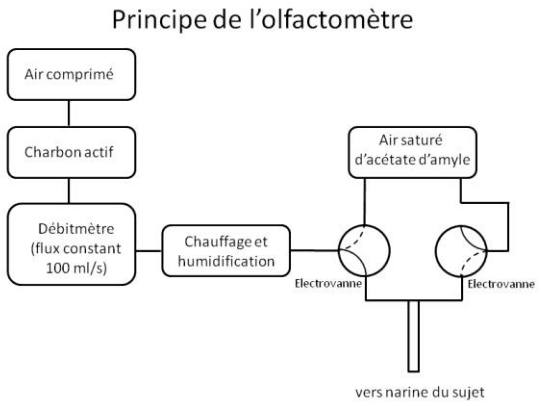


Figure 40. Schéma de principe du stimulateur olfactif.

L'air comprimé (2X 10^5 Pa) passe dans un flacon contenant du charbon actif pour le déodoriser. Le débit est ajusté à 100ml.s^{-1}. Il passe ensuite dans un flacon au-dessus d'eau purifiée chauffée puis il est délivré constamment par un tuyau de 3 mm de diamètre interne positionné dans une cavité nasale en direction de la fente olfactive. L'eau humidifie l'air et, à la sortie du tuyau, la température de l'air est de l'ordre de 28° C. Pour assurer la stimulation, deux électrovannes sont activées afin que l'air soit dévié vers un flacon contenant le stimulus odorant (air saturé d'acétate d'amyle).

Un flacon contenant du charbon actif déodorise l'air dans la boîte à électrovannes.

Un tuyau est également positionné dans l'autre cavité nasale, non stimulée, pour contrôler l'absence d'inspiration ou d'expiration nasale lors de la stimulation, grâce à un capteur de pression.

L'amplificateur 1902

L'amplificateur différentiel CED 1902 (Cambridge Electronic Design Limited, Cambridge UK) mesure la différence de potentiel entre une électrode et la référence (deux électrodes positionnées au niveau des oreilles et reliées entre elles). Il permet d'enregistrer 4 électrodes.

Positionnement des électrodes d'enregistrement

Comme indiqué sur la Figure 41, une électrode est fixée avec du gel EEG en Cz (selon le système international 10-20), une autre en Fp2 (pôle frontal droit). Deux autres électrodes sont fixées en position basse et horizontale de l'œil droit pour enregistrer les mouvements des yeux.

La résistance mesurée à l'aide de l'impédancemètre (BEE Systems LLC, Suisse) est de 5 KΩ pour chaque électrode.

Interface 1401

L'interface CED 1401 gère l'ensemble de tous les paramètres expérimentaux (Figure 42).

A B

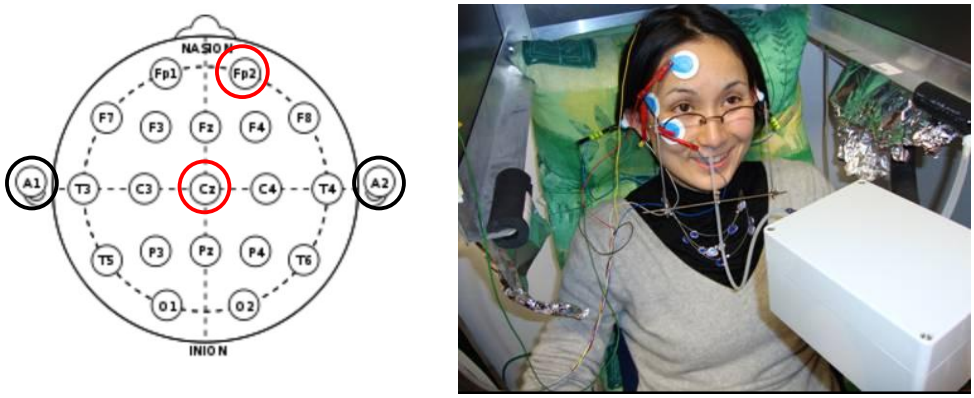


Figure 41. Enregistrement des potentiels évoqués

Positionnement des électrodes d'enregistrement en Fp2 et Cz selon la convention du système international 10-20 (A). Le point de référence correspond aux deux oreilles (sites A1 et A2 reliés). De plus 2 électrodes placées à côté et en dessous de l'œil droit permettent d'enregistrer les clignements et mouvements des yeux.

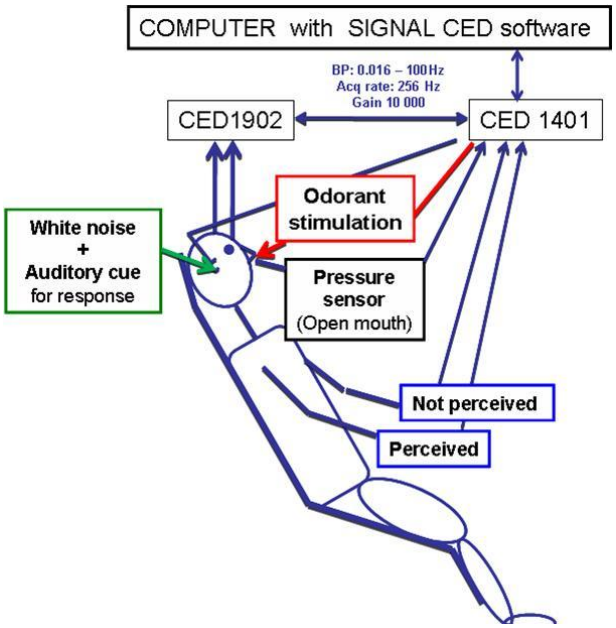


Figure 42. Schéma du dispositif expérimental

L'amplificateur CED1902 enregistre les signaux des électrodes en Fp2 et Cz. L'interface CED 1401, contrôlée par le logiciel CED SIGNAL, assure l'enregistrement des signaux électrophysiologiques et du capteur de pression nasale, ainsi que le contrôle des stimulations odorantes via l'olfactomètre. Elle gère également les stimulations auditives, et les réponses perçues et non perçues du sujet.

Conditions d'enregistrement

Les enregistrements sont réalisés en utilisant un programme du logiciel Signal 4 (CED, Cambridge). Après le positionnement des électrodes, le sujet s'assoit dans un fauteuil et les électrodes sont connectées au système d'enregistrement. Deux boutons sont remis au sujet. Pour les sujets droitiers, l'un dans la main droite pour déclencher les séquences d'enregistrement et répondre pendant le signal sonore s'il perçoit le stimulus odorant. L'autre dans la main gauche pour répondre pendant le signal sonore s'il ne perçoit pas le stimulus odorant. Le sujet fixe son regard sur un point situé à 3 m devant lui pour limiter ses mouvements oculaires pendant les séquences d'enregistrement. Un bruit blanc est envoyé de façon permanente dans les oreilles, pour masquer le bruit des électrovannes lors de la stimulation. Le sujet doit se détendre avant de déclencher une séquence. Il respire par la bouche pour ne pas empêcher l'arrivée des molécules odorantes sur l'épithélium olfactif qui se produirait en cas d'expiration nasale.

Séquences d'enregistrement

Chaque séquence d'enregistrement dure environ 5 secondes. Deux types de séquence sont utilisés (Figure 43). Le premier type comprend une stimulation odorante de 200 ms délivrée une seconde après le déclenchement de la séquence, suivie d'une stimulation auditive

(250 Hz ajoutée au bruit blanc) déclenchée 2,6 s après la stimulation odorante. Le deuxième type comprend la stimulation auditive sans stimulation olfactive préalable. Environ 45 séquences de chaque type sont enregistrées, quelquefois plus en cas de clignement des yeux intensif. L'intervalle entre 2 séquences est d'environ 30 secondes à 1 minute.

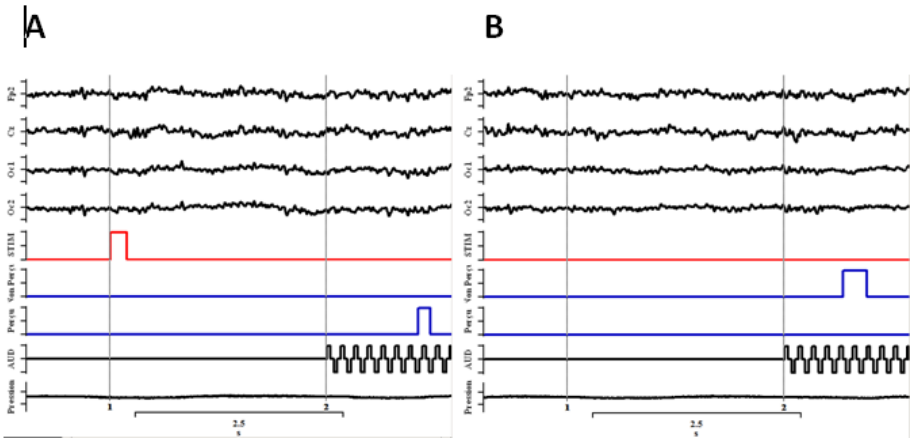


Figure 43. Exemple de séquences d'enregistrement

A : avec stimulation odorante ; **B** : sans stimulation odorante**.** De haut en bas : signal Fp2, signal Cz, signal oculaire horizontal, signal oculaire vertical, activation des électrovannes pour la stimulation odorante, réponse « non perçu » (à droite), réponse « perçu » (à gauche), stimulation auditive, signal du capteur de pression intranasal.

Obtention des potentiels évoqués

A la fin de l'enregistrement les tracés polués par des clignement ou des mouvements des yeux sont rejetés et la moyenne des tracés (pour l'électrode en Cz) est calculée pour les deux types de séquences, avec et sans stimulus odorant. La Figure 44 montre un exemple d'enregistrement et l'obtention des tracés moyens. Les séquences avec stimulation odorante permettent de visualiser les deux composantes principales P3 et CNV (Figure 44, C) qui sont absentes dans le tracé moyen des séquences sans stimulation odorante (Figure 44, D.)

.

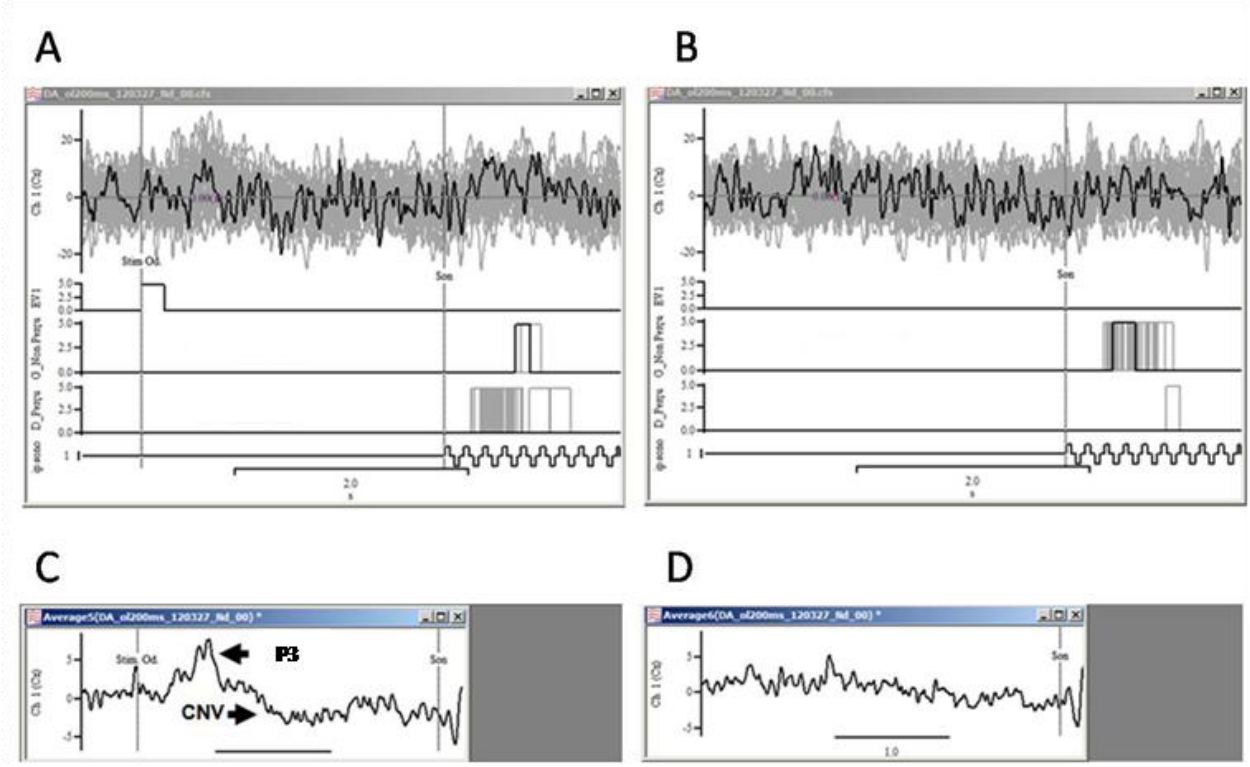


Figure 44. **Ensemble des tracés et leur moyenne à la fin des séquences.**

A : ensemble des tracés obtenus pendant les séquences avec stimulation odorante (en gris) et un exemple de tracé (en noir). **B** : ensemble des tracés obtenus pendant les séquences sans stimulation odorante (en gris) et un exemple de tracé (en noir). **C** : Exemple de moyenne des tracés obtenus pendant les séquences avec stimulation odorante chez une personne normosmique. **D** : Exemple de moyenne des tracés obtenus pendant les séquences sans stimulation odorante chez une personne normosmique. ***Dans cette figure et les suivantes, la convention actuelle est utilisée avec l'augmentation de positivité du signal vers le haut.***

6. Analyse des réponses « perçu/non perçu » par la Théorie de la détection du signal

Pour chaque séquence (avec ou sans stimulus odorant) le sujet indique, pendant le stimulus sonore, s'il a perçu le stimulus odorant ou non. Il est donc possible de classer les réponses en quatre catégories :

- il y a eu une stimulation odorante et il répond qu'il l'a perçue : c'est une détection correcte (DC) de la stimulation odorante.

- il y a eu une stimulation odorante et il répond qu'il ne l'a pas perçue : c'est une omission (O).

- il n'y a pas eu de stimulation odorante et il répond qu'il l'a perçue : c'est une fausse alarme (FA).

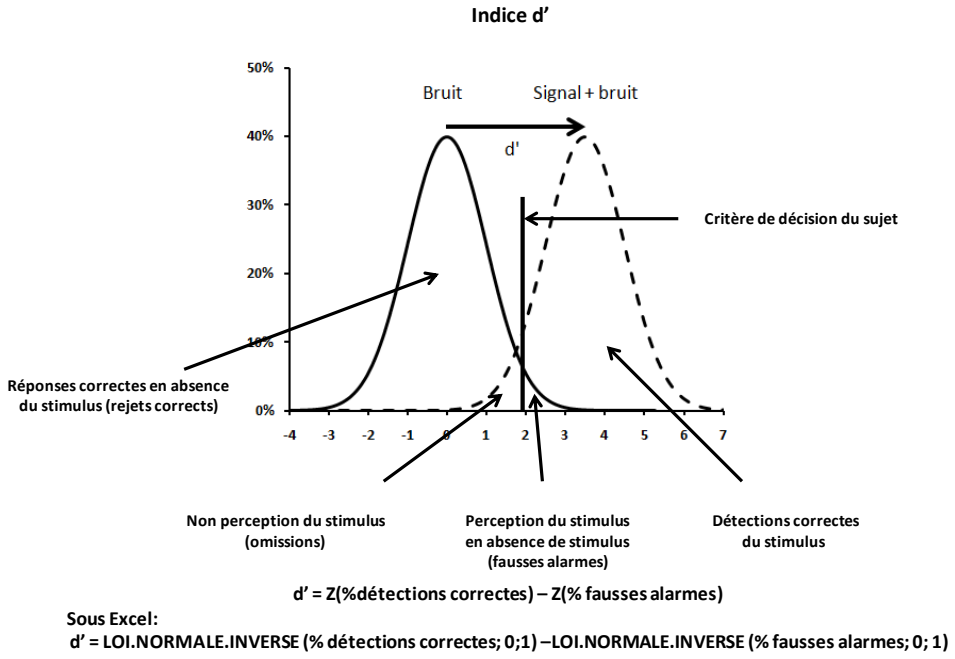
- il n'y a pas eu de stimulation odorante et il répond qu'il ne l'a pas perçue : c'est un rejet correct (RC).

On calcule (Stanislaw and Todorov, 1999 ; Wiens, 2006) avec les % de détections correctes et de fausses alarmes, un indice (**d'**) :

$$(\mathbf{d'}) = Z\,(\%\ DC) - Z\,(\%\ FA)$$

où la fonction Z (p), p ∈ [0,1], est l'inverse de la distribution gaussienne cumulative.

Cet indice mesure la distance, sur l'axe de la perception, entre le stimulus et le bruit de fond (Figure 45). Un grand **d'** indique que le signal peut être plus facilement détecté. Un faible **d'** indique que le signal est difficilement détecté et un **d'** nul indique que le sujet ne perçoit rien et répond au hasard.



Sous Excel:
d' = LOI.NORMALE.INVERSE (% détections correctes; 0;1) –LOI.NORMALE.INVERSE (% fausses alarmes; 0; 1)

Figure 45. Calcul de l'indice d' selon la Théorie de la Détection du Signal

Pour chaque patient, l'enregistrement des potentiels évoqués et le calcul de l'indice **d'** est réalisé, successivement, pour une cavité nasale puis l'autre.

Résultats

1. Sujets normosmiques

Observations IRM des bulbes olfactifs et des sillons olfactifs

Dans la Figure 46, nous montrons comment nous avons visualisé les bulbes olfactifs, après la reconstruction 3D des coupes coronales par le logiciel MIPAV et la réorientation du plan horizontal de l'observation le long de l'axe des bulbes olfactifs (Figure 46 B, C). Dans la Figure 46 A, les deux bulbes olfactifs (OB) de forme arrondie, reposant dans les gouttières olfactives au-dessus de la lame criblée éthmoïdale sont bien visibles. Le sulcus olfactif (OS) sépare le gyrus rectus (GR) du gyrus orbitofrontal médian (MOG) des deux côtés. Dans la Figure 46B, en coupe sagittale, un bulbe olfactif est bien visible, en dessous du gyrus rectus. Dans la Figure 46C, en coupe axiale, les bulbes olfactifs sont bien visibles longitudinalement ainsi que la crista galli (CG). Dans la Figure 47C, on visualise le sillon olfactif, antéropostérieurement (OS), après réorientation du plan horizontal le long de l'axe du gyrus rectus (Figure 47B). Le sillon olfactif sépare le gyrus rectus et le gyrus orbitofrontal médian.

Enregistrements EEG : mesure des potentiels évoqués

La Figure 48 montre un exemple d'enregistrements chez un sujet normosmique. Suite à la stimulation odorante, deux signaux apparaissent dans l'enregistrement moyen: une onde positive qui atteint une amplitude maximale de 7,6 µV à 581 ms. Elle est immédiatement suivie par une onde négative lente correspondant à la variation contingente négative (Walter *et al.*, 1964 ; Rohrbaugh *et al.*, 1976 ; Auffermann *et al.*, 1993) qui atteint -3,8 µV à 1150 ms. Ces signaux ne sont pas observés dans les enregistrements issus des électrodes placées près de l'œil (électrodes horizontale et verticale), ni dans les enregistrements sans stimulation odorante. La variation contingente négative (CNV) est considérée comme induite par l'odorant, selon des études antérieures (Gerull *et al.,* 1981 ; Auffermann *et al.,* 1993; Lorig *et al.,* 1995 ; Matern *et al.,* 1995; Mrowinski *et al.,* 2002). Selon Corby *et al.* (2012), l'onde positive maximale est considérée comme P3, mais le début de cette onde positive est considéré comme le démarrage de l'onde P2. Les enregistrements montrent également le potentiel évoqué auditif négatif (à 2,71 s) induit par le signal sonore.

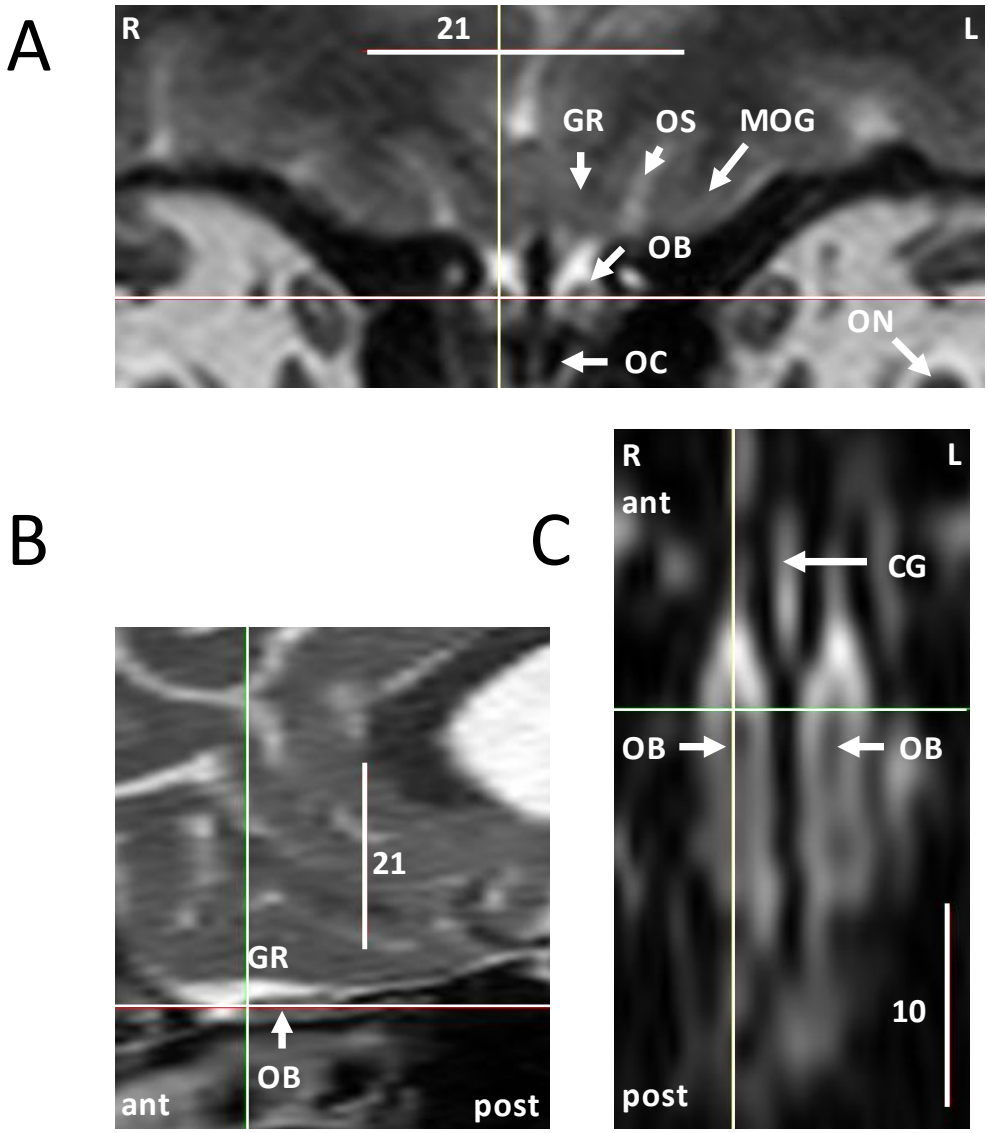


Figure 46. **Observation en IRM T2 des bulbes olfactifs d'un sujet normosmique.**

A: coupe coronale 2 mm derrière les globes oculaires. B: coupe sagittale le long du bulbe olfactif droit. C: coupe horizontale suivant l'axe antéro-postérieur des bulbes olfactifs. Les lignes indiquent les plans d'observation. R: droite, L: gauche; ant: antérieure; post: postérieur; GR: gyrus rectus; OS: sillon olfactif; MOG: gyrus orbitofrontal médial; OB: bulbe olfactif; OC: fente olfactive; ON: nerf optique; CG: crista galli. Echelles en mm.

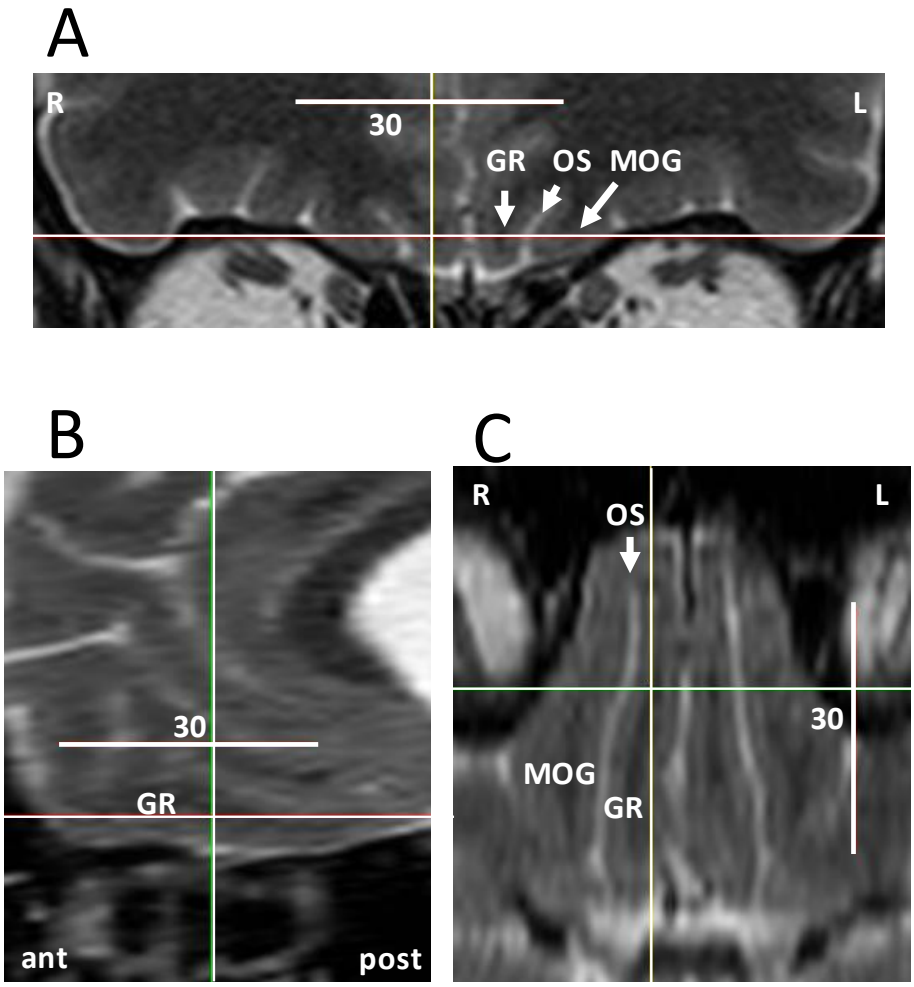


Figure 47. Observations en IRM T2 du sillon olfactif

Même sujet que la figure précédente. A: coupe coronale. B: coupe sagittale le long du gyrus rectus droit. C: Section, selon le plan horizontal indiqué en B à travers le gyrus rectus, montrant l'aspect antéro-postérieur (du haut en bas) du sillon olfactif (OS). R: droite, L: gauche; ant: antérieur; post: postérieur; GR: gyrus rectus; MOG: gyrus orbitofrontal médial. Échelles en mm.

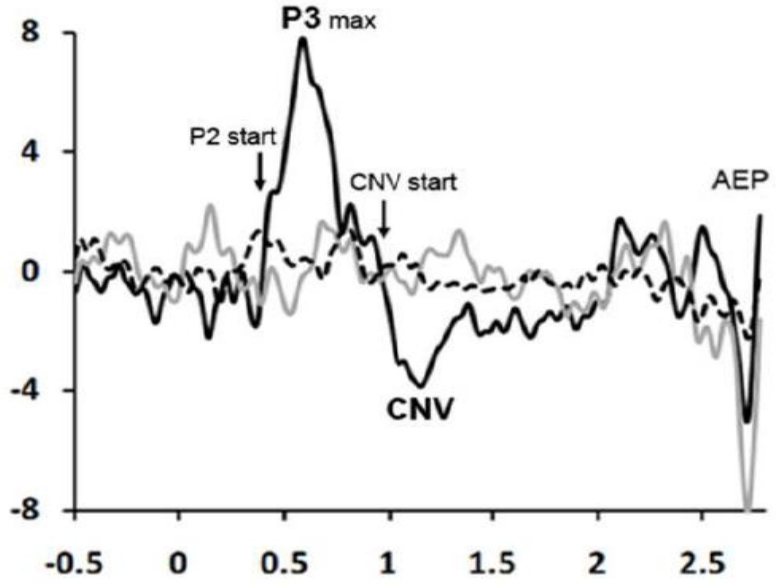


Figure 48. Exemple d'enregistrement

Sujet normosmique N4 (stimulation de la cavité nasale droite). En noir: enregistrement avec stimulation odorante présentée à t = 0 pendant 200 ms ; la stimulation odorante évoque une onde positive suivie d'une onde négative. En gris: enregistrement sans stimulation odorante. En pointillés: enregistrement de contrôle près de l'œil. Noter à 2,71 s le potentiel évoqué négatif (AEP pour « auditory evoked potential) en réponse à l'apparition de la stimulation auditive au cours de laquelle le sujet devait donner sa réponse en appuyant sur un bouton. Détections correctes: 96,4%; Fausses alarmes: 3,5%; d': 3,60. Echelle verticale en µV. Echelle horizontale en seconde.

La Figure 49 montre la moyenne générale des enregistrements de 24 sujets normosmiques : P3 atteint un maximum à 560 ms et la CNV atteint un maximum à 1370 ms. La CNV reste présente jusqu'à l'apparition du potentiel évoqué auditif à la fin de l'enregistrement.

La Figure 49 montre également 8 enregistrements individuels représentatifs. Dans la plupart des cas, l'onde P3 et la CNV sont clairement visibles, avec toutefois une certaine variabilité dans leur décours temporel. Cependant, pour certains sujets (par exemple le sujet N3, Figure 49) l'onde P3 est difficilement distinguable quoique l'onde CNV soit présente.

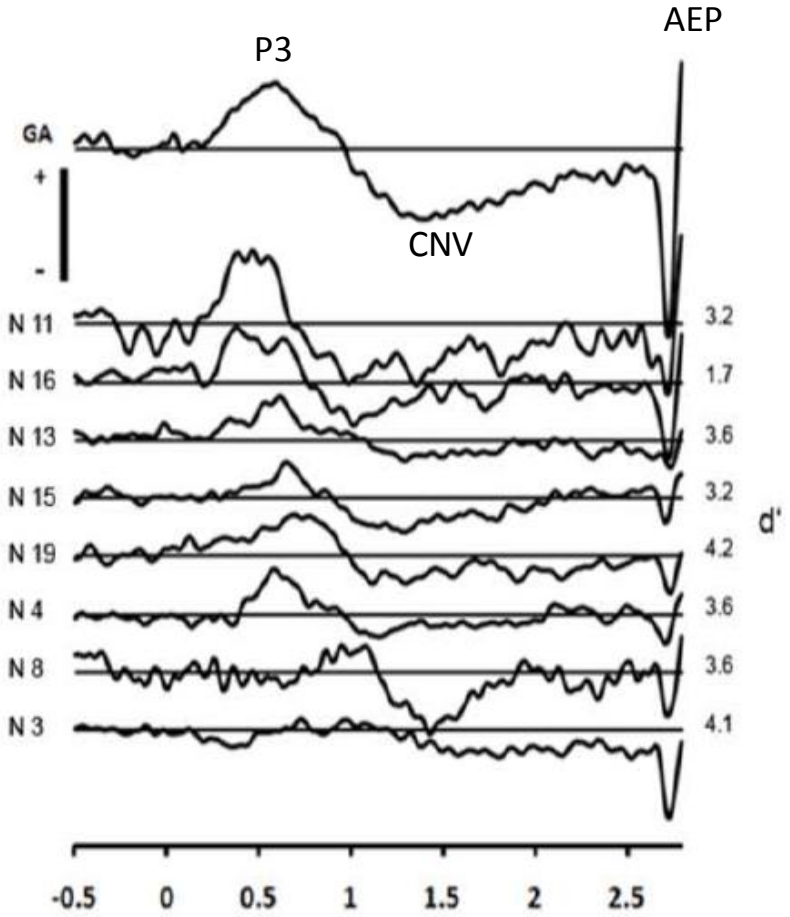


Figure 49. Exemples d'enregistrements de sujets normosmiques.

GA: moyenne générale des enregistrements pour l'ensemble des 24 sujets normosmiques suite à la stimulation d'une fosse nasale. La stimulation odorante est présentée au temps 0 pendant 200 ms. Au-dessous: exemples d'enregistrements moyennés de 8 sujets normosmiques. A droite la valeur du d' de chaque sujet**. N** : sujet normosmique suivi d'un nombre attribué à chaque sujet. P3 : onde P3 ; CNV : variation de contingence négative ; AEP : potentiel évoqué auditif. Echelle Verticale de 5 µV pour GA et 20 µV pour les différents enregistrements. Échelle horizontale en seconde.

Analyse des données des 24 sujets normosmiques

Le Tableau 4 résume les temps de latence de P2 et de la CNV, l'amplitude de P3 et de la CNV pour les 24 sujets normosmiques (34 observations). Dans certains enregistrements, une petite onde négative a été observée juste avant le démarrage de la composante P2 (par exemple, sujets N_{11}, N_{16}, N_4 et peut-être N_3. Voir Figure 49). Cependant l'amplitude de cette onde, qui correspond probablement à l'onde négative N1 dans d'autres études (Morgan *et al.,*

1997 ; Covington *et al.,* 1999) est trop petite pour être distinguée des fluctuations spontanées d'une manière fiable. Nous ne l'avons donc pas considérée dans nos analyses.

Pour ces enregistrements sur des sujets normosmiques, le taux moyen de détection correcte est de 85,8% ± 12,2, celui de fausses alarmes est de 3,6% ± 7,2 et la valeur moyenne de l'indice **d'** est de 3,2 ± 0,9 (étendue : 1,0 - 4,65).

L' amplitude de P3 est négativement corrélée à la latence de P2 sur l'ensemble des sujets (r = -0,7 ; p = 0,0003 ; t de Student ; ddl=33).

La CNV est toujours observée et son amplitude moyenne est de -4,5 ± 2,1 µV (étendue : -1,5 à -9,0 µV, n = 34). L'amplitude moyenne de P3 est de 5,4 ± 3,1 µV (étendue : 1,6 à 11,3 µV ; n = 34), mais pour les sujets N3, N6 et N22 (enregistrement à gauche), cette amplitude est juste détectable par rapport au bruit de fond. La moyenne des latences de P2 est de 460 ± 188 ms (étendue : 180 à 855 ms) et celle de la CNV est de 963 ± 184 ms (étendue: 620 -1313 ms ; n = 34).

Pour examiner l'effet de l'âge, nous avons analysé les résultats des enregistrements des 22 sujets qui sont stimulés dans la cavité nasale droite. Nous avons subdivisé ces sujets en 2 groupes. Le groupe A constitué des sujets âgés de 21 à 39 ans (moyenne d'âge: 26,2 ± 5,7, n = 11) et le groupe B formé des sujets âgés de 40 à 69 ans (moyen d'âge: 56,1 ± 7,1, n = 11). La latence de P2 est significativement différente pour les deux groupes (groupe A: 364 ± 122 ms; groupe B: 578 ± 172 ms, p = 0,003; t de Student ; ddl = 21). L'amplitude de P3 est également significativement différente (groupe A: 6,3 ± 2,4 µV, groupe B: 3,7 ± 2,1 µV; p = 0,014). Par ailleurs, les variables âge et latence de P2 montrent une corrélation positive significative mais de niveau très faible (r = 0,50 ; p = 0,02 ; test t de student ; ddl = 21) tandis que l'âge et l'amplitude de P3 montrent une corrélation négative très faible (r = -0,46 ; p = 0,03).

Aucune différence significative n'est observée entre les 2 groupes d'âge concernant la latence de la CNV, son amplitude, ni l'indice **d'**. La facilité de détection, telle que mesurée par l'indice **d'**, n'est corrélée ni à la latence de P2, ni à l'amplitude de P3 ni de la CNV (Figure 50).

De plus, nous avons testé l'existence de différences possibles entre les deux cavités nasales concernant la détection des molécules odorantes (Olofsson *et al.*, 2006) en analysant les données des 10 sujets testés successivement dans les deux cavités nasales. Aucune différence significative n'est observée ni pour la latence de P2, ni pour l'amplitude de P3, ni pour la latence ou l'amplitude de la CNV ni pour les valeurs de détection **d'**.

	G	Age	Côté	P2 début ms	CNV début ms	P3 max µV	CNV max µV	% DC	%FA	SDT **d'**
N1	F	64	D	577	804	2.4	-1.6	91.0	4.0	3.09
N2	F	34	D	357	1141	6.8	-5.2	83.3	3.4	2.78
N3	F	61	D	606	1222	1.7	-4.2	98.6	2.7	4.14
N4	M	50	D	393	965	7.5	-3.7	96.4	3.5	3.60
N5	F	26	D	312	987	7.5	-1.9	87.8	2.7	3.09
N6	F	51	D	826	1156	1.8	-7.0	94.1	0	3.89
N7	F	48	D	694	1119	2.0	-3.2	73.3	0	2.94
N8	F	60	D	723	1148	3.7	-9.0	95.3	2.6	3.62
N8			G	721	1185	3.0	-8.1	95.6	0	4.03
N9	M	49	D	818	1251	2.6	-2.6	68.6	5.8	2.05
N9			G	503	1221	2.3	-2.6	60.8	1.6	2.40
N10	M	27	D	415	620	6.6	-3.4	100.0	0	4.65
N11	F	24	D	202	716	11.3	-8.5	81.6	0	3.22
N11			G	261	701	8.2	-3.7	81.6	0	3.22
N12	F	69	D	525	951	2.6	-3.5	73.5	0	2.95
N12			G	488	826	3.0	-2.7	94.4	2.0	3.64
N13	M	40	D	282	1053	7.2	-3.2	94.7	2.7	3.53
N13			G	254	855	8.2	-4.5	90.9	0	3.66
N14	F	51	D	349	760	3.2	-3.5	88.5	1.4	3.38
N15	M	53	D	364	907	6.1	-5.8	97.4	0	4.27
N15			G	466	723	3.4	-4.0	86.0	0	3.41
N16	F	21	D	268	1017	3.7	-2.6	86.4	27.0	1.70
N17	M	24	D	276	760	8.2	-8.3	91.5	2.9	3.26
N17			G	180	635	14.8	-7.0	97.8	0	4.35
N18	F	24	D	503	1046	5.3	-2.6	90.5	1.8	3.41
N18			G	470	995	6.5	-2.0	70.0	0	2.85
N19	F	23	D	419	988	6.8	-3.8	97.3	0	4.26
N19			G	271	958	10.0	-6.4	98.0	2.0	4.10
N20	M	25	G	278	988	7.5	-5.5	73.9	14.3	1.70
N21	F	22	D	633	958	3.7	-4.1	72.5	1.0	2.92
N22	F	24	D	337	818	2.5	-6.6	71.7	32.2	1.03
N22			G	515	966	1.6	-5.2	50.9	7.5	1.46
N23	F	23	D	855	1313	4.3	-4.4	94.4	1.0	3.91
N24	M	61	D	485	985	6.9	-3.5	90.0	1.0	3.60
Mean				460	963	5.4	-4.5	85.8	3.6	3.2
S.D.				188	184	3.1	2.0	12.2	7.2	0.9

Tableau 4. **Données électrophysiologiques des sujets normosmiques.**

G: le genre (homme / femme); Age (en années); Côté : Cavité nasale stimulée ; D : droite ou G : gauche. Début : temps en ms du début de P2 et de la CNV. Ampl : amplitude en µV de P3 et de la CNV. %DC: pourcentage de détections correctes ; %FA pourcentage de fausses alarmes. SDT **d'**: indice de la sensibilité de détection de la stimulation odorante.

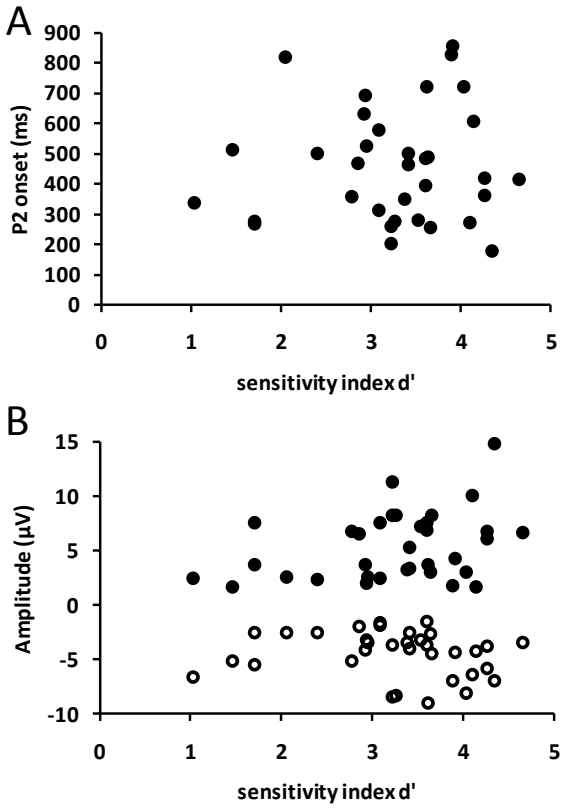


Figure 50. Etude de la relation entre l'indice psychophysiologique d' et les paramètres des signaux électrophysiologiques

A: absence de corrélation significative entre l'indice de sensibilité à la stimulation odorante **d'** et la latence d''apparition de l'onde P2. **B**: absence de corrélation significative entre **d'** et l'amplitude de P3 (cercles noirs) ou de la CNV (cercles blancs).

2. Les anosmiques congénitaux sans bulbes olfactifs

Absence des bulbes olfactifs en imagerie IRM

Tous les patients anosmiques considérés dans l'étude ont été caractérisés (Figure 51 et Tableau 5) par l'absence des bulbes olfactifs, suivant les règles d'observation décrites. Les tractus olfactifs sont aussi absents. L'absence des deux bulbes olfactifs n'est pas toujours accompagnée d'une modification des sillons olfactifs qui apparaissent soit normaux, ou altéré d'un côté ou des deux côtés (Figure 51 et Tableau 5).

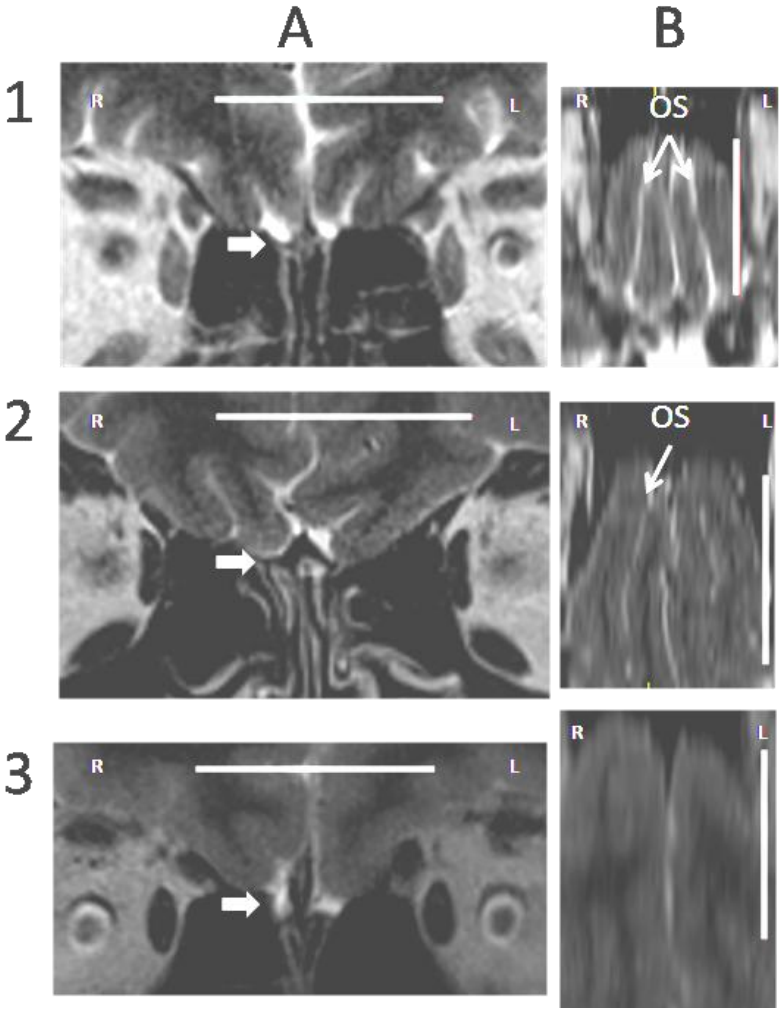


Figure 51. Observations des images IRM de patients anosmiques.

A: coupes coronales indiquant l'absence des bulbes olfactifs (flèches blanches). B: Sections horizontales le long du gyrus rectus pour observer l'aspect antéro-postérieur du sillon olfactif (OS : *Olfactory Sulcus*) de chaque côté. B1 : les sillons sont présents à droite et à gauche. B2 : les sillons sont présents des deux côtés mais celui du côté gauche est altéré. B3 : absence du sillon olfactif à gauche et à droite. Echelles:30 mm.

Sujet	Genre/ Age	Exemple dans figure 48	Présence des bulbes olfactifs		Epaisseur maximale du sillon olfactif (mm)		Longueur du sillon olfactif (mm)	
			Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche
A1	M 21		non	non	7.9	3.1	22	8
A2	M 27		non	non	6.2	5.2	28	26.4
A3	F 28		non	non	5.8	4.8	41	8.5
A4	F 24	1	non	non	8.4	8.7	33.8	34.7
A5	F 35		non	non	0	0	0	0
A6	F 15		non	non	5.7	3.6	16.5	5.4
A7	M 14	3	non	non	0	0	0	0
A8	F 16	2	non	non	8.3	4.3	34.6	17

Tableau 5. Caractéristiques des images IRM des 8 patients sans bulbes olfactifs.

Les mesures ont été effectuées après la reconstruction 3D des coupes coronales, comme le montre la Figure 46. L'analyse génétique: Patient A1: Kallmann réversible (patient redevenu fertile ou ayant une amélioration de la sécrétion de testostérone après arrêt d'injection de la gonadotrophine (GnRH) ou remplacement de la testostérone), mutation hétérozygote PROP K2. Patient A2: pas de déficit hormonal, aucune mutation connue. Patient A3: Aucune information génétique. Patient A4: Aucune information génétique. Patient A5: aucune mutation connue. Patient A6: Aucune information génétique. Patient A7: Aucune information génétique. Patient A8: aucune mutation connue.

Absence de signaux électrophysiologiques

Ni le signal positif (P2/P3), ni la CNV n'ont été observés chez aucun des 8 patients anosmiques congénitaux comme le montrent les enregistrements de leurs potentiels évoqués olfactifs (Figure 52). Le potentiel auditif est bien présent dans toutes les séquences d'enregistrement. Pour ces patients les valeurs **d'** sont proches de zéro (m = -0,02 ± 0,54, n = 16; étendue: 0 - 0,77), confirmant l'absence de détection de la stimulation odorante.

Résultats ODORATEST

Tous les patients anosmiques totaux montraient une valeur moyenne de détection égale à 7,5 et une valeur moyenne d'identification égale aussi à 7,5, montrant leur incapacité à sentir les cinq composés odorants.

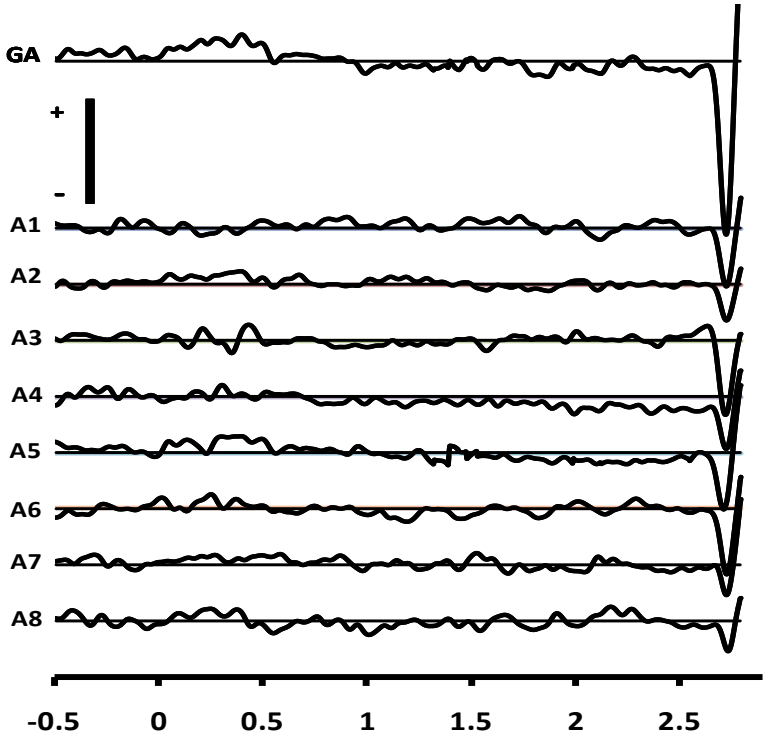


Figure 52. Absence de réponses à la stimulation odorante chez les anosmiques

GA (grand average) : moyenne générale pour les 8 patients. A1-A8 : enregistrements individuels. La stimulation odorante est présentée au temps 0 pendant 200 ms. Échelle verticale de 5 µV pour GA et 20 µV pour les différents enregistrements. Échelle horizontale en seconde.

3. Traumatismes crâniens

Les causes des traumatismes crâniens

En se basant sur les comptes rendus du service ORL de Lariboisière et ceux du service de radiologie, pour 38 patients sur les 41, les circonstances de l'accident sont connues (Tableau 6): il s'agit de chutes (47% : 18/38), d'accidents de la voie publique (45%) (impliquant un piéton, une voiture, une moto ou un vélo), d'agressions (8%). Les points d'impact ont été déterminés pour 34 patients : pour environ 70 % (24/34) il y a eu au moins un choc occipital. La majorité des patients (22/41) ont eu une fracture du crâne (surtout occipitale et temporale) indiquant les zones d'impact lors du traumatisme crânien. La sévérité des traumatismes crâniens a été évaluée avec certains paramètres tels que la perte de connaissance après le choc, le score de Glasgow et la fracture du crâne. 68% (28/41) des traumatisés crâniens ont eu une perte de connaissance allant de quelques minutes à quelques jours. Parmi 10 patients dont le score de

Glasgow a été évalué, quatre avaient un score de 6-7 (traumatisme sévère), un patient avait un score de 11 (traumatisme modéré) et 5 avaient un score de 13-15 (traumatisme léger).

Imagerie cérébrale IRM

Les images IRM de ces patients ont été réalisées quelques semaines, voire quelques mois ou années après leurs traumatismes crâniens. Les résultats de l'imagerie représentent donc, pour certains, les dernières séquelles retrouvées chez ces patients. Pour l'évaluation des lésions cérébrales, les critères suivants ont été pris en compte : l'homogénéité des structures, l'intensité du signal (signal hypo- ou hyper-intense) et la visibilité ou non des structures cérébrales plus particulièrement les bulbes olfactifs et les tractus olfactifs.

Observations des images IRM de la région des bulbes olfactifs

A titre de comparaison, la Figure 53 montre un exemple d'image IRM en séquence coronale T2 d'une personne sans aucune lésion cérébrale ayant un odorat normal. Cette image montre l'aspect normal des bulbes olfactifs, de structure homogène, et des gyrus rectus et orbitaux.

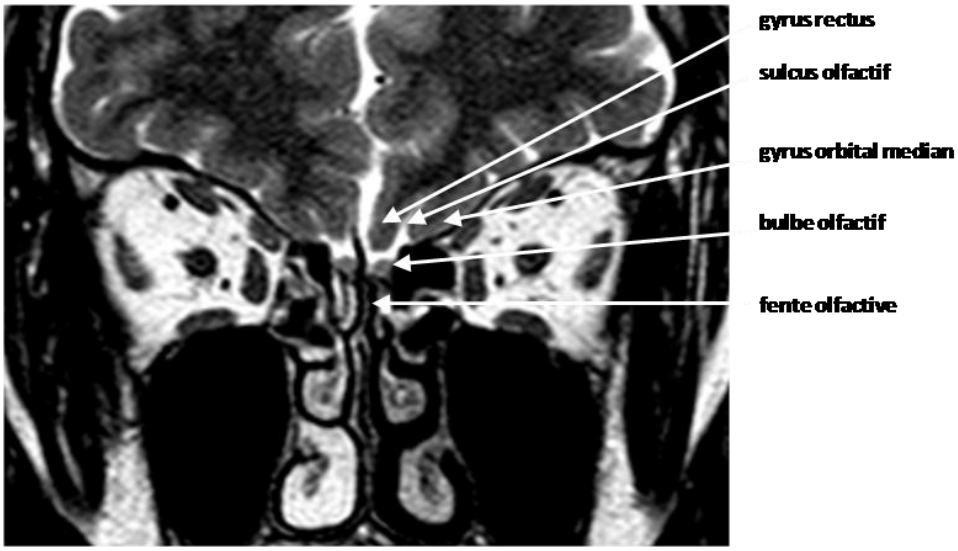


Figure 53. **Image cérébrale en séquence coronale T2 de 2 mm d'épaisseur montrant certaines structures cérébrales autour des bulbes olfactifs pour un sujet témoin sans trouble olfactif.**

Pour chaque patient nous avons analysé les images IRM T2 réalisées par coupes coronales sériées (2 ou 2.5 mm). Dans l'exemple présenté Figure 54 le bulbe olfactif gauche présente un aspect anormal mais le bulbe olfactif droit apparaît normal (Figure 54 C). Des lésions cortico-sous corticales sont visibles dans la région des gyrus rectus et orbitaire médian de chaque côté. Les tractus olfactifs sont visibles de chaque côté.

CODE Patient	Circonstance	Impact	Perte de conscience	Index Glasgow	Fracture du crâne
AKIHIR	agression	**Occ.**	oui		oui
AUCSTE	chute	**Occ.**	oui		
BIZMAT	chute	**Occ.**			
BOUMIR	chute	Temp.	oui		
BOUDEL	chute	**Occ.**	oui		
BRACLA	indéterminée	?			
BRIDOM	chute	**Occ.**			oui
CHACEL	accident de la voie publique	?	oui	7	
CHANIC	accident de la voie publique (piéton)	**Occ.**/Temp.	oui		oui
CHEGOI	accident de la voie publique (piéton)	**Occ.**	oui		oui
CHECLA	chute (grande hauteur)	Front/Temp.	oui	7	oui
CHEFRA	chute	**Occ.**			
DARDIV	indéterminée	**Occ.**			
DESMAR	accident de la voie publique (piéton)	Temp.	oui	14	oui
DIAADA	chute (grande hauteur)	**Occ.**/Temp.	oui	15	oui
FRIJOC	accident de la voie publique	Temp.		13	oui
GUYJOE	accident de la voie publique (piéton)	?	oui		
JACAUR	indéterminée	Front.	oui	11	oui
JACSYL	chute (grande hauteur)	**Occ.**/Temp.	oui		oui
JOUMAT	agression	**Occ.**			oui
LEBNIC	accident de la voie publique (piéton)	**Occ.**/Temp.	oui		oui
LENAND	chute	**Occ.**			
LENJAC	accident de la voie publique (piéton)	**Occ.**/Temp.			oui
LESINE	accident de la voie publique (2 roues)	Temp.	oui		oui
MARCEC	accident de la voie publique	?			
NAGNOE	chute	**Occ.**/Temp.			oui
PETELI	accident de la voie publique (piéton)	Front.	oui	13	oui
PHIELO	accident de la voie publique	**Occ.**/Temp	coma		oui
PICISA	accident de la voie publique (piéton)	Fr/Temp.	oui		oui
RAOSTE	chute	**Occ.**	oui		
RASALA	chute	?	oui		
ROUARN	accident de la voie publique (2 roues)	?	oui	6	
SARFRA	agression	**Occ.**/Temp.	oui		oui
SENGWE	chute (grande hauteur)	Temp.	oui		oui
SERCAM	chute	Temp.	oui		
SIMPAU	chute	**Occ.**			
STEANN	chute (grande hauteur)	?	oui		
TRAHOA	chute	**Occ.**			
VIGDOR	accident de la voie publique (piéton)	**Occ.**/Temp.	oui	13	oui
VIDERU	accident de la voie publique	**Occ.**/Temp.	oui	7	oui
ZIMJEA	accident de la voie publique (2 roues)	**Occ.**	oui		

Tableau 6 : **Caractéristiques des traumatismes crâniens.**

Les circonstances des traumatismes crâniens des patients sont une chute, des accidents de la voie publique et des agressions physiques. Lors des traumatismes, l'impact est souvent occipital, parfois temporal et dans peu de cas frontal. Circonstance du traumatisme : choc occipital (Occ.), choc temporal (Temp.) ou choc frontal (Front.) ; (?) : point d'impact non connu. La quatrième colonne indique la perte de conscience. Score de Glasgow allant de 3-8 pour les traumatismes sévères, 9-12 pour les traumatismes modérés et 13-15 pour les traumatismes légers. La dernière colonne indique l'existence d'une fracture du crâne.

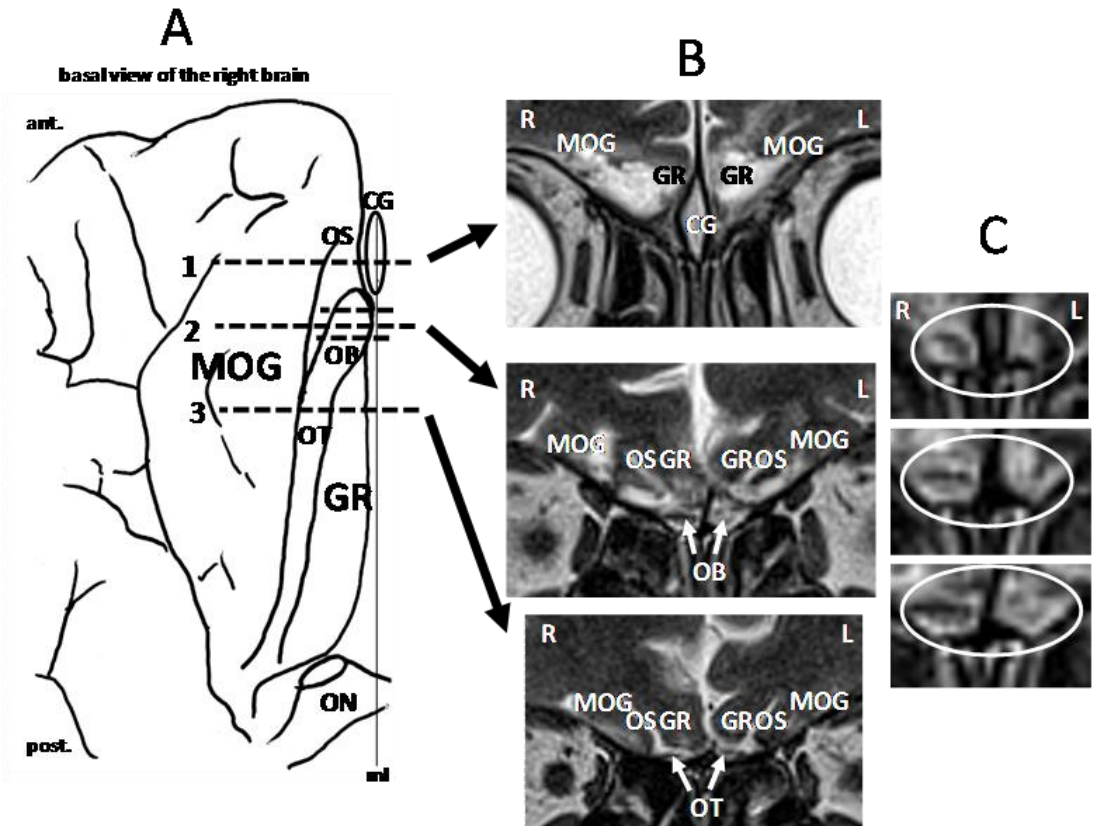


Figure 54. Exemple de lésions dans la région des bulbes olfactifs pour un traumatisé crânien

A : Représentation schématique d'une vue basale de l'hémisphère droit du cerveau montrant le bulbe olfactif (OB) et le tractus olfactif (OT). Le sulcus olfactif (OS) sépare le gyrus rectus (GR) du gyrus orbitaire médian (MOG). Trois plans d'observation (lignes en pointillés) du gyrus rectus et du gyrus orbitaire médian sont indiqués au niveau de la crista galli (CG, **1**), du bulbe olfactif (OB, **2**), et au niveau du tractus olfactif (OT, **3**). Noter au niveau du bulbe olfactif (OB), les quelques coupes consécutives espacées de 2 ou 2.5 mm, selon le sujet, permettant d'observer celui-ci. (ON) : nerf optique et partie droite du chiasma optique, (ml) : ligne médiane, (ant) : partie antérieure de l'hémisphère, (post) : partie postérieure de l'hémisphère. (R) : côté droit, (L) : côté gauche. **B :** Exemples de 3 coupes coronales IRM T2w d'un patient souffrant d'une parosmie bilatérale. Des lésions cortico-sous-corticales sont visibles (signal hyper-intense) dans le gyrus rectus et le gyrus orbitaire médian au niveau des deux côtés. Les lésions sont importantes en position antérieure (**1)**. Les tractus olfactifs apparaissent normaux (en **3**). **C :** Trois coupes consécutives (même patient qu'en B) montrent à fort grossissement l'aspect des bulbes olfactifs (entourés en blanc). Le bulbe olfactif gauche est anormal (inhomogène avec hyper-intensité au lieu d'hypo-intensité du signal), indiquant des lésions locales du réseau de neurones. Le bulbe olfactif droit apparaît normal.

Données individuelles

Les images de la Figure 55 montrent pour chaque patient l'aspect des bulbes olfactifs, du gyrus rectus et du gyrus orbitaire médian au même niveau. Sous chaque image sont indiqués les résultats du test électrophysiologique : positif (présence de P3-CNV) ou négatif (absence de signal) ; en cas de doute un point d'interrogation est indiqué.

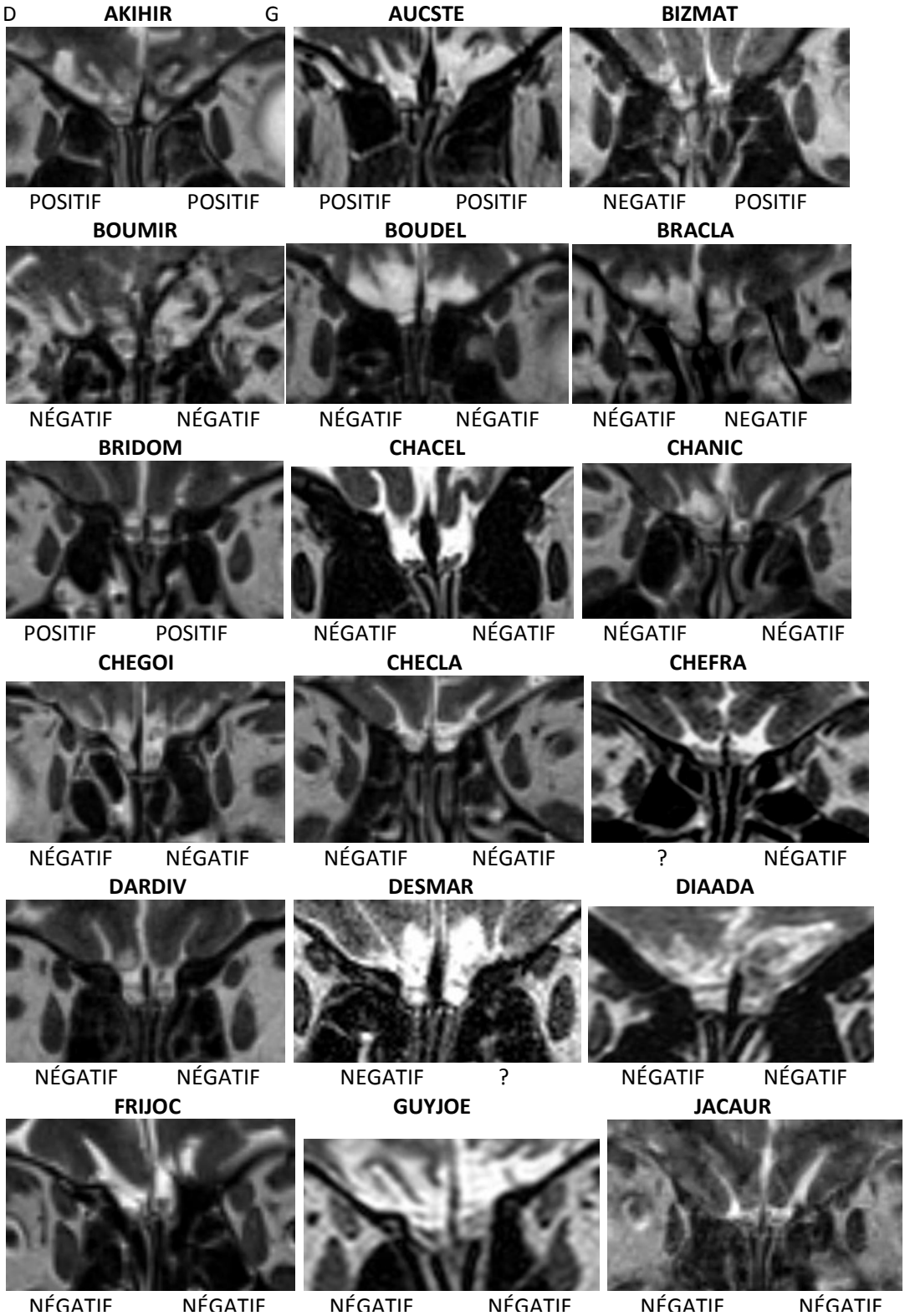


Figure 55. Lésions dans la région des bulbes olfactifs pour l'ensemble des traumatisés crâniens et présence ou absence des signaux électrophysiologiques.

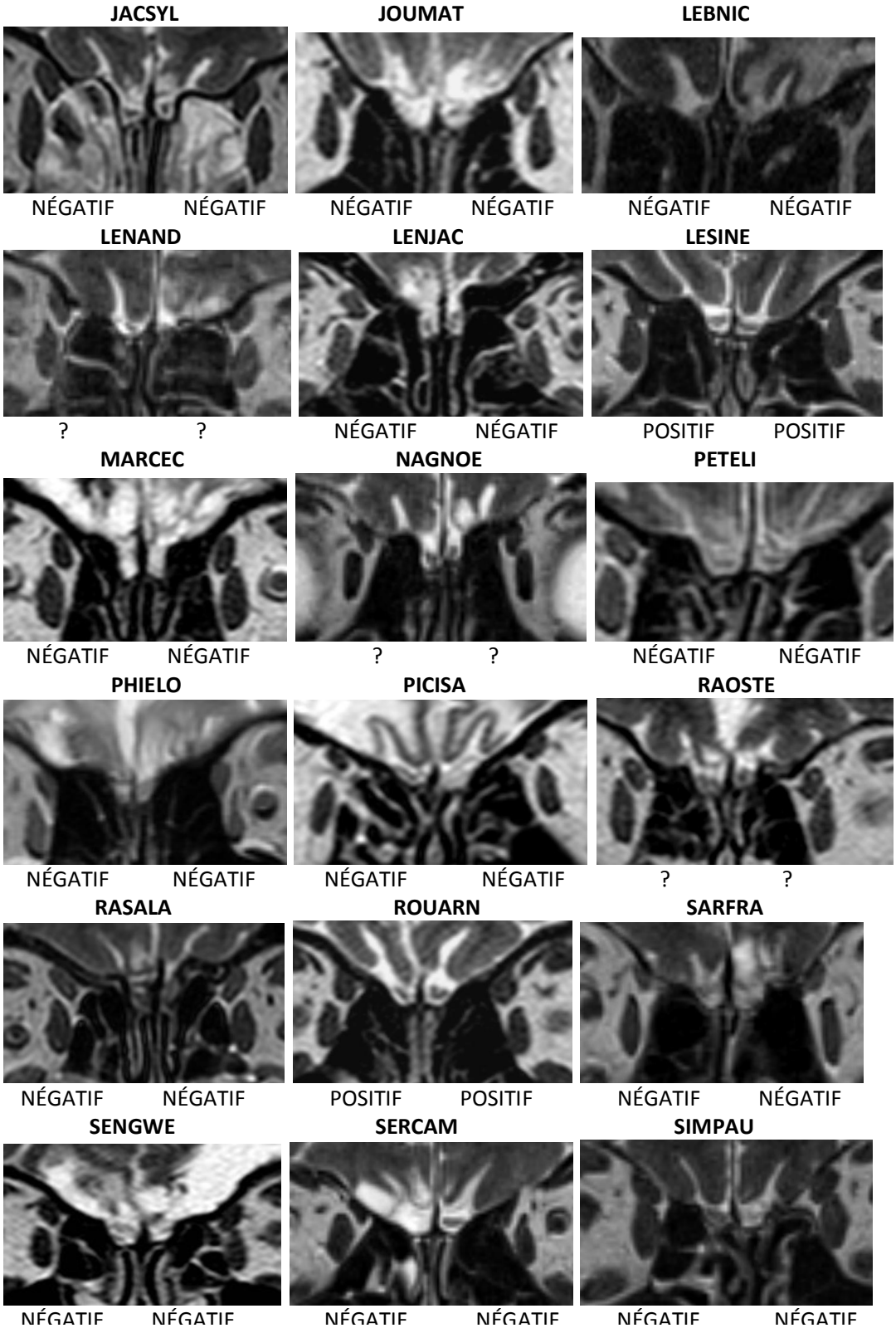


Figure 55. Suite

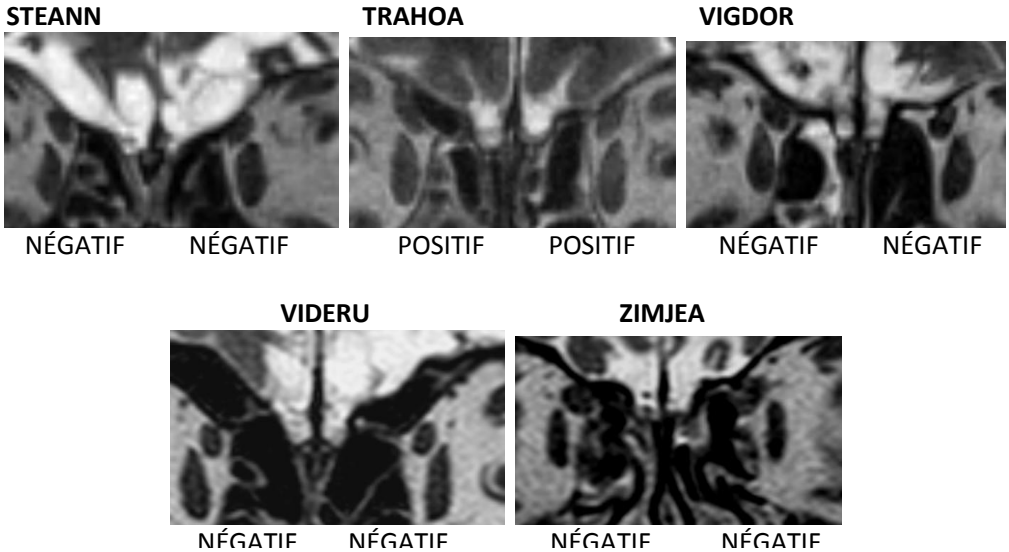


Figure 55. Suite

Quelques exemples d'enregistrements sont présentés pour des traumatisés crâniens chez lesquels les potentiels évoqués olfactifs sont présents (Figure 56) et pour d'autres chez lesquels ils sont absents (Figure 57).

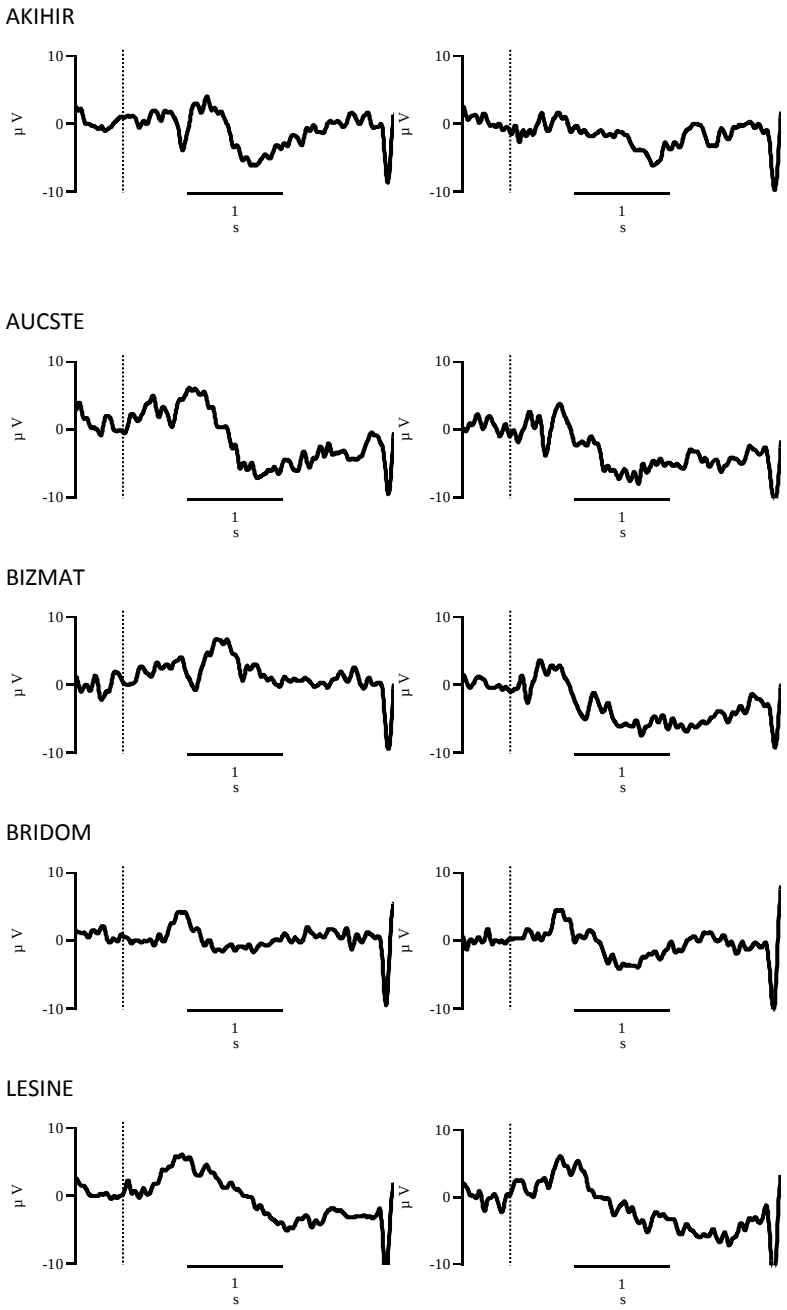


Figure 56. Quelques exemples d'enregistrements de traumatisés crâniens pour lesquels les potentiels évoqués olfactifs sont présents.

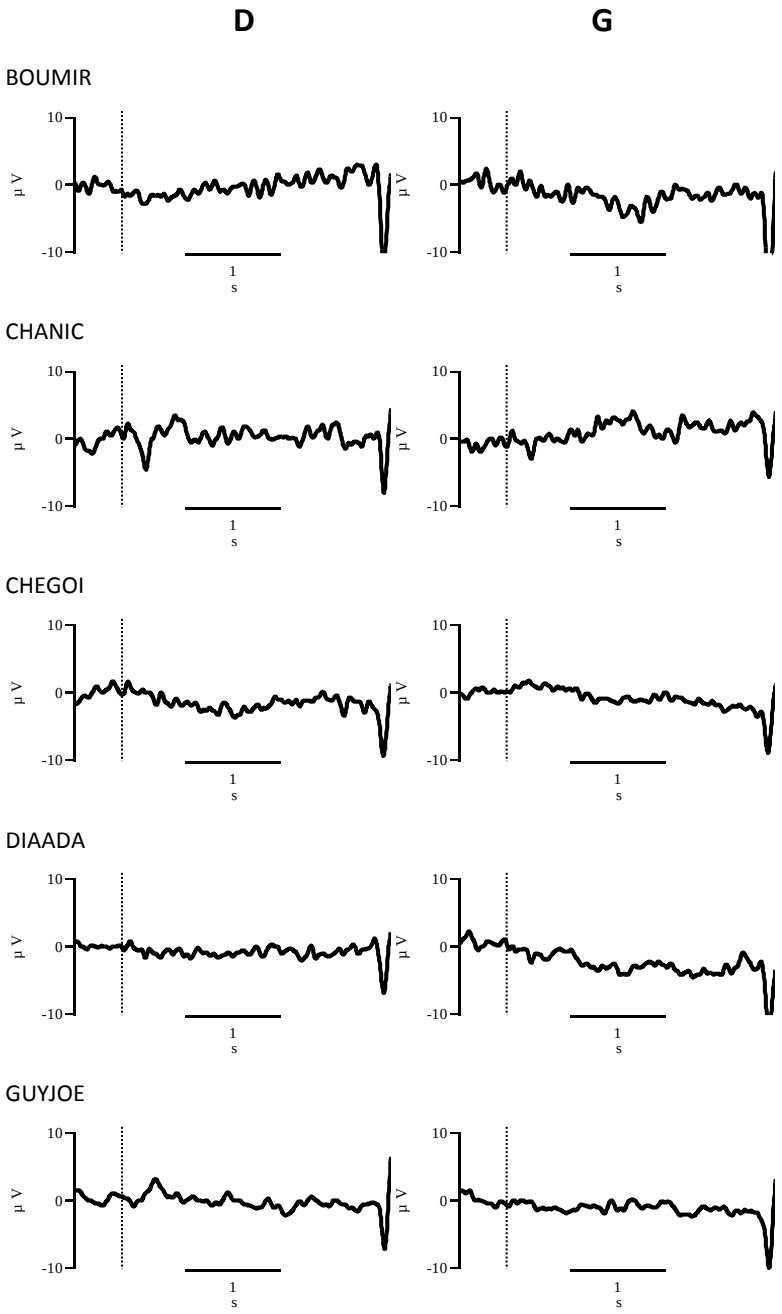


Figure 57. Quelques exemples d'enregistrements chez des traumatisés crâniens pour lesquels les potentiels évoqués olfactifs sont absents.

Le tableau 7 résume les observations. Pour chaque patient l'aspect du bulbe olfactif ainsi que la présence d'une lésion dans le gyrus rectus et/ou dans le gyrus orbitaire médian dans la région des bulbes olfactifs sont indiqués pour chaque hémisphère. De plus, la présence ou non d'une réponse électrophysiologique (P3 et CNV) ainsi que la valeur de l'indice **d'** sont indiquées.

	DROITE						GAUCHE					
	Bulbe olfactif	Gyrus rectus	Gyrus orbitaire médian	Potentiel évoqué	d' SDT	% DC	Bulbe olfactif	Gyrus rectus	Gyrus orbitaire médian	Potentiel évoqué	d' SDT	% DC
AKIHIR	normal	lésion	lésion	oui	4.1	96	anormal	lésion	lésion	oui	2.7	87
AUCSTE	anormal	lésion	lésion	oui	2.2	61	anormal	lésion	lésion	oui	2.5	61
BIZMAT	anormal	normal	lésion	non	0.3	26	normal	normal	normal	oui	3.1	93
BOUMIR	anormal	lésion	lésion	non	0	0	ischemia	lésion	lésion	non	0.8	2
BOUDEL	anormal	lésion	lésion	non	0	0	anormal	lésion	lésion	non	0	0
BRACLA	anormal	lésion	lésion	non	1.5	80	anormal	lésion	lésion	non	0.8	47
BRIDOM	normal	normal	normal	oui	3.2	96	normal	normal	normal	oui	3.9	84
CHACEL	normal	lésion	lésion	non	1.6	13	normal	lésion	lésion	non	0	6
CHANIC	anormal	lésion	lésion	non	1.3	5	anormal	lésion	normal	non	1.6	30
CHEGOI	anormal	lésion	normal	non	0	0	anormal	lésion	normal	non	0	0
CHECLA	anormal	lésion	lésion	non	2.2	80	anormal	lésion	normal	non	2	85
CHEFRA	anormal	normal	normal	?	2.0	67	anormal	normal	normal	non	1.3	35
DARDIV	anormal	lésion	normal	non	0	0	anormal	normal	normal	non	0	0
DESMAR	anormal	lésion	normal	non	1.1	17	anormal	lésion	normal	?	*3.0*	52
DIAADA	anormal	lésion	lésion	non	0	0	anormal	lésion	lésion	non	0	0
FRIJOC	anormal	lésion	normal	non	0	1	normal	lésion	normal	non	0	0
GUYJOE	anormal	lésion	lésion	non	0	0	anormal	lésion	lésion	non	0	0
JACAUR	anormal	normal	normal	non	1.5	7	anormal	normal	normal	non	1.5	8
JAGSYL	normal	lésion	lésion	non	0	0	normal	lésion	lésion	non	0	0
JOUMAT	anormal	lésion	lésion	non	0.7	26	anormal	lésion	lésion	non	0.8	26
LEBNIC	anormal	lésion	normal	non	0	1	anormal	lésion	lésion	non	0	0
LENAND	anormal	normal	normal	?	3.2	85	anormal	lésion	lésion	?	3.4	67
LENJAC	anormal	lésion	lésion	non	0	36	anormal	normal	normal	non	0	16
LESINE	anormal	lésion	lésion	oui	2.8	83	anormal	lésion	lésion	oui	4.7	96
MARCEC	anormal	lésion	lésion	non	0	0	anormal	lésion	lésion	non	0	0
NAGNOE	anormal	lésion	lésion	?	1.8	89	anormal	lésion	lésion	?	1.7	69
PETELI	anormal	lésion	lésion	non	0	0	anormal	lésion	lésion	non	0	0
PHIELO	anormal	lésion	lésion	non	*2.5*	31	anormal	lésion	lésion	non	*3.1*	55
PICISA	anormal	lésion	lésion	non	0.3	25	anormal	lésion	lésion	non	0	11
RAOSTE	normal	lésion	normal	?	1.3	80	normal	normal	normal	?	2.5	98
RASALA	normal	lésion	normal	non	0	0	normal	normal	normal	non	0	0
ROUARN	normal	lésion	normal	oui	4.6	93	normal	normal	normal	oui	3.9	80
SARFRA	anormal	normal	normal	non	0	0	anormal	lésion	lésion	non	0	0
SENGWE	anormal	lésion	lésion	non	0	0	anormal	lésion	lésion	non	0	0
SERCAM	anormal	lésion	lésion	non	*3.0*	90	normal	lésion	normal	non	*4.6*	100
SIMPAU	normal	normal	normal	non	1.1	35	anormal	lésion	normal	non	0	11
STEANN	anormal	lésion	lésion	non	0	3	anormal	lésion	lésion	non	0	8
TRAHOA	anormal	normal	normal	oui	2.6	96	anormal	normal	normal	oui	2.9	87
VIGDOR	anormal	lésion	lésion	non	0.1	6	anormal	lésion	lésion	non	0	1
VIDERU	anormal	lésion	lésion	non	1.1	0	anormal	lésion	lésion	non	0	0
ZIMJEA	anormal	lésion	lésion	non	0	0	anormal	lésion	lésion	non	0.8	2

Tableau 7. Données IRM et électrophysiologiques

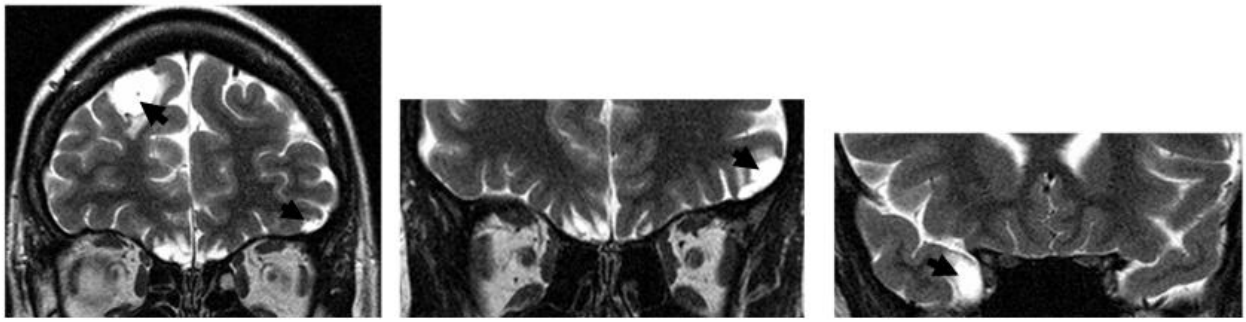
Observations sur l'ensemble des 41 traumatisés crâniens de l'aspect du bulbe olfactif et de l'existence d'une lésion dans les gyrus orbitaire et rectus, de chaque côté. La présence du signal électrophysiologique ainsi que la valeur de l'indice **d'** sont indiquées. % DC : % de détections correctes.

Pour certains traumatisés crâniens, d'autres lésions dans d'autres régions cérébrales ont été constatées et sont détaillées dans le tableau 8.

Patient	GAUCHE	DROITE
AKIHIR	lésion temporale proche du cortex entorhinal	Lésion temporale
BOUDEL	lésion partie haute et latérale de l'hémisphère	lésion temporal médiane
CHACEL	très forte lesions sous-corticale des deux hémisphères	
CHANIC	lésions frontales importantes	lésions frontales importantes et fortes lésions temporales
CHEGOI	fortes lésions cortico-sous corticales des deux lobes frontaux	
CHEFRA		lésions temporales et pariétales
DESMAR	lesions temporales	
DIAADA	très importantes lésionscorticales des deux hémisphères	
JACAUR		lésion latéro-frontale
JACSYL	lésion du cortex orbitofrontal; lésion du lobe frontal, lésion du lobe temporal	lésion temporale
JOUMAT	lésions temporales proches du cortex entorhinal	
LEBNIC	lésions importantes cortico-sous corticales de la base de l'hémisphère	
MARCEC		lésion du cortex orbitofrontal
NAGNOE	lésion de l'hippocampe	
PETELI	Lésions temporales	
PHIELO	très importantes lésions cortico-sous corticales des deux hémisphères	
PICISA	très importantes lésions cortico-sous corticales des deux hémisphères ; lésions temporales proches des cortex olfactifs et entorhinal	
RAOSTE	lésions à la base du lobe temporal	
ROUARN	lésions	importantes lésions cortico_ sous corticales de l'hémisphère
SERCAM		lésion temporale
SIMPAU	lésion fronto-orbitale	
STEANN	importantes lésions cortico-sous corticale à la base des deux hémisphères	
VIGDOR		lésions temporales importantes; lésion du lobe temporal
VIDERU	lésions très importantes des deux lobes frontaux incluant le cortex olfactif	

Tableau 8. Localisation, pour certains patients, de lésions cérébrales en dehors de la région des bulbes olfactifs.

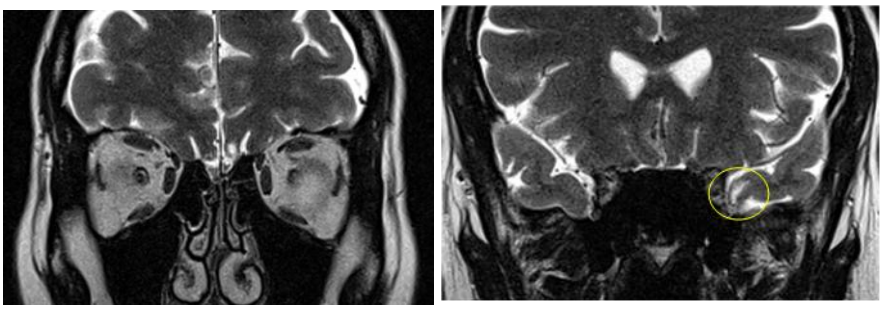
Les figures suivantes (Figure 58, Figure 59) illustrent différentes lésions cérébrales (autres que dans la région des bulbes olfactifs) chez certains patients.



A B C

Figure 58. Exemple de lésions temporale et fronto-pariétale (dans la partie haute).

A : forte lésion en haut de l'hémisphère droit et lésion frontale latérale dans l'hémisphère gauche, en plus des lésions autour des bulbes olfactifs. **B** : Lésion frontale latérale bien visible à gauche. **C** : Lésion temporale à droite face médiale en avant du chiasma optique. Les lésions en dehors de la région des bulbes olfactifs sont indiquées par des flèches.



A B

Figure 59. Observation d'une lésion de l'hippocampe.

A : lésion du gyrus rectus gauche et aspect anormal des deux bulbes olfactifs. **B**: lésion au niveau de l'hippocampe gauche entourée en jaune. (NAGNOE)

Prévalences des différentes lésions cérébrales chez les traumatisés crâniens.

L'analyse du tableau 7 montre, pour ces patients, un aspect anormal des deux bulbes olfactifs dans 73 % des cas ou un aspect anormal d'un côté dans 15% des cas. Pour le reste des patients les bulbes présentaient un aspect normal.

Le tableau 9 montre que, dans la majorité des cas (65.8%) une lésion de la partie antérieure du gyrus rectus est associée à un changement d'apparence du bulbe olfactif situé juste au-dessous. Soit le bulbe olfactif montre un aspect inhomogène (signal hyper-intense en

T2w), soit le bulbe olfactif n'est pas visible à cause d'une ischémie. Tandis que 13,4% des bulbes olfactifs observés ont un aspect anormal sans lésion du gyrus rectus.

82 observations (droite et gauche)		Aspect du bulbe olfactif		Lésion du gyrus orbitaire médian
		anormal	normal	
Lésion du gyrus rectus	oui	65.8%	12.1%	60%
	non	13.4%	8.5%	40%

Tableau 9. Relation entre l'aspect du bulbe olfactif et les lésions observées dans le gyrus rectus et le gyrus orbitaire médian.

De plus, dans 60% des 82 observations, une lésion du gyrus rectus s'accompagne d'une lésion dans le gyrus orbitaire médian voisin.

Relation entre l'aspect du bulbe olfactif et la présence de signaux électrophysiologiques

Le tableau 10 montre que l'aspect anormal du bulbe olfactif s'accompagne, dans 63 % des cas d'une absence de signaux électrophysiologiques. Dans 8.5% des cas, les signaux sont présents en dépit d'une apparence anormale des bulbes.

82 observations (droite et gauche)		Présence du signal électro-physiologique		
		oui	non	?
Aspect du bulbe olfactif	normal	7.3%	10.9%	2.4%
	anormal	8.5%	63.4%	7.3%

Tableau 10. **Aspect du bulbe olfactif et présence de signaux électrophysiologiques**.

Comparaison du test électrophysiologique et de la valeur d' mesurée

Le tableau 11 indique les valeurs de l'indice **d'** en fonction de la présence ou l'absence de signaux électrophysiologiques. L'analyse de ces observations montre que l'absence de signaux correspond, majoritairement, à un indice **d'** nul (absence complète de détection) ou inférieur à 2. La présence des signaux électrophysiologiques correspond à des indices **d'** supérieurs à 2,4.

d'	Présence des potentiels évoqués		
	OUI	NON	?
0	0	37	0
0.4	0	3	0
0.8	0	5	0
1.2	0	3	0
1.6	0	7	1
2.0	0	1	3
2.4	1	1	0
2.8	4	1	1
3.2	2	2	1
3.6	1	0	2
4.0	2	0	0
4.4	1	0	0
4.8	2	1	0
moyenne	3.32	0.58	2.36
écart type	0.82	0.97	0.78
n	13	61	8

Tableau 11. **Valeurs de l'indice d' en fonction de la présence ou l'absence de signaux électrophysiologiques chez les traumatisés crâniens**.

Pour comparaison le tableau 12 montre la répartition des 34 valeurs **d'** calculées pour les sujets normaux (cf tableau 4).

d'	Sujets normaux
0	0
0.4	0
0.8	0
1.2	1
1.6	1
2.0	2
2.4	2
2.8	1
3.2	6
3.6	7
4.0	7
4.4	6
4.8	1
moyenne	3.23
écart type	0.86
n	34

Tableau 12. Indices d' des sujets normosmiques

Résultats ODORATEST

Vingt cinq patients sur 41 ont effectué le test Odoratest. Vingt étaient incapables d'identifier les odeurs (valeur moyenne d'identification = 7,5). La plupart des patients (18/25) présentaient une valeur moyenne de détection supérieure à 5,5.

Discussion

L'évaluation du système olfactif par les potentiels évoqués est une méthode objective. Contrairement aux autres tests olfactifs (UPSIT, Doty, 1997) qui sont subjectifs.

1. Les sujets normaux

Enregistrements électrophysiologiques

La variation contingente négative (CNV) est peu utilisée pour étudier le système olfactif (Gerull *et al.,* 1981 ; Auffermann *et al.,* 1993; Lorig *et al.,* 1995; Mrowinski *et al.,* 2002), malgré son intérêt potentiel. Pour la première fois, Gerull *et al.,* (1981) a suggéré que la CNV peut être utilisée comme un outil d'investigation clinique pour confirmer la perception de stimulus odorants.

La présente étude confirme cet intérêt, car contrairement à la composante positive (P2/P3) uniquement enregistrée par d'autres, la CNV atteste de la perception de l'odeur et du traitement cognitif de l'information sensorielle pour effectuer la tâche motrice demandée.

La composante positive (P2/P3) peut être facilement identifiée chez de nombreux sujets normosmiques. Mais chez certains d'entre eux, elle est de très faible amplitude et difficile à distinguer du bruit de fond, confirmant les études précédentes dans la littérature (Rombaux *et al.,* 2009; Huart *et al.,* 2012a). Lötsch et Hummel (2006) n'ont pas pu observer ces signaux chez 30% des sujets normosmiques. Pour Huart *et al.* (2012b), le faible niveau du signal positif serait dû à une variabilité temporelle de l'apparition des signaux au cours des séquences successives, empêchant sa bonne mise en évidence dans l'enregistrement moyen.

Dans notre étude, nous avons cependant observé P3 chez 82% des sujets normosmiques (28/34 avec P3 ≥ 2.5 µV). P3 était difficilement visible chez seulement 18% des sujets normosmiques (6/34 avec P3 < 2.5 µV) qui par ailleurs ont effectué sans erreur le test de discrimination de la vanilline et de l'alcool phényl-éthylique ainsi que le test de classement d'intensité de l'acétate d'amyle.

Dans nos conditions expérimentales, l'onde positive P3 est donc clairement observée chez un pourcentage plus élevé de sujets que l'onde P2 observée par d'autres équipes (Lötsch et Hummel., 2006 ; Rombaux *et al.,* 2009 ; Huart *et al.,* 2012a). Dans leur protocole, les sujets restent passifs, sans effectuer de tâche cognitive particulière liée à la perception odorante. Dans notre cas, le protocole implique une focalisation attentionnelle élevée pour pouvoir effectuer la tâche motrice consécutive au stimulus sonore impératif. Ceci pourrait être favorable à l'apparition de P3.

Dans le cas où le signal P3 est difficile à observer, la CNV se révèle particulièrement utile, en plus de l'indice **d'**, pour vérifier la perception du stimulus odorant.

Dans ce contexte, il est important de noter que, dans beaucoup de travaux publiés, les données sont présentées sous la forme de la moyenne générale d'un certain nombre de patients, sans information sur chaque individu. Dans notre travail le signal CNV apparaît dans chaque enregistrement individuel, ce qui peut être important et utile dans un cadre clinique où chaque sujet a besoin d'un diagnostic précis de sa perception olfactive.

En analysant les enregistrements individuels du groupe des sujets normosmiques, nous constatons une variabilité dans le décours temporel et l'amplitude des signaux évoqués.

La variabilité du signal positif pourrait s'expliquer, au moins en partie, par un effet de l'âge : le temps de latence de P2 et l'amplitude de P3 sont significativement différents lorsque l'on compare les deux groupes d'âges (21-39 et 40-69 ans). Cet effet du vieillissement sur la composante P2/P3 a déjà été décrit (Evans *et al.,* 1995; Morgan *et al.,* 1997; Murphy *et al.,* 2000). Ce qui suggère que chez les sujets âgés, le traitement de l'information olfactive est ralenti par rapport par à celle des sujets jeunes adultes.

Nous avons également constaté que l'amplitude de P3 est corrélée négativement au temps de latence de P2: plus le temps de latence de P2 est court plus l'amplitude de P3 est grande, suggérant une meilleure synchronisation dans l'apparition du signal.

La variabilité de l'amplitude de la CNV, selon le sujet, peut être dû à plusieurs paramètres, comme dans d'autres systèmes sensoriels, tels que le niveau d'attention, l'incertitude de la perception et de la préparation à la tâche motrice (Kamijo *et al.,* 2004; Leynes *et al.,* 1998; Lukhanina *et al.,* 2006; Pfeuty *et al .,* 2005, 2008; Rohrbaugh *et al.,* 1976; Tecce 1972; Weisz *et al.,* 2002).

D'autres travaux sont nécessaires pour interpréter la variabilité de la CNV entre les sujets, mais dans notre étude, il n'y avait pas de différences significatives des paramètres de la CNV entre les deux groupes d'âges. Pour étudier un éventuel effet du vieillissement, il serait intéressant d'examiner des sujets plus âgés que ceux inclus dans le cadre de notre travail.

Indice d'

L'intérêt de notre protocole est de permettre de mesurer le pourcentage de détections correctes et de fausses alarmes. Ces deux paramètres permettent de calculer l'indice de sensibilité **d'** dans le cadre de la théorie de détection du signal (TDS).

Chez nos sujets normosmiques, 88% ont un indice **d'**> 2. Pour 12%, cet indice **d'** est très faible (1.03 à 1.70). La valeur moyenne de l'indice **d'** est de 3.23 ± 0.86 (± écart type) indiquant, en moyenne, une très bonne détection de la stimulation odorante.

Aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes d'âge concernant l'indice **d'**, ce qui suggère que les variations de la cinétique des signaux préalablement décrites entre les deux groupes d'âge n'ont pas de répercussion sur l'aptitude à détecter la stimulation odorante. Ceci n'est pas étonnant, considérant que cet indice caractérise une variable probabiliste c'est-à-dire la prévalence des occurrences de perception et non quantitative comme l'intensité perçue qui sont deux dimensions indépendantes de la perception.

Signaux électrophysiologiques et indice de sensibilité d'

La facilité de détection, telle que mesurée par l'indice **d'**, n'est corrélée ni à la latence de P2, ni à l'amplitude de P3 ou de la CNV. Même lorsque le signal positif moyenné est petit, le sujet est capable de détecter clairement la stimulation. Ceci est bien illustré par le sujet normosmique N3 (Figure 49) qui présente un très petit signal positif, mais dont la CNV est clairement visible et la valeur **d'** est de 4,1 (avec 98,6% des détections correctes et 2,7% de fausses alarmes). Le décours temporel de l'activation neuronale peut éventuellement varier au cours des essais successifs (ce qui diminuerait l'amplitude du signal moyenné) mais l'information nerveuse étant bien présente à chaque essai, la perception est avérée (indice **d'** élevé).

2. Les patients anosmiques

Enregistrements électrophysiologiques

Les mesures contrôles ont été faites chez 8 patients sans bulbes olfactifs. Ni le signal positif P2/P3, ni l'onde négative CNV n'ont été observés, alors que le potentiel auditif était toujours observé, attestant des bonnes conditions d'enregistrement. Les patients anosmiques ont un système trigéminal nasal fonctionnel (Frasnelli *et al.,* 2007). L'acétate d'amyle est communément utilisé pour mesurer les potentiels évoqués olfactifs (Geisler et al, 1999). Le fait qu'il n'y ait pas de signaux observés chez nos anosmiques suggère que dans nos conditions expérimentales l'acétate d'amyle n'activait pas le système trigéminal. Nous suggérons donc que les signaux enregistrés chez les sujets normosmiques (P3 et CNV) proviennent de l'activation de la voie olfactive et non d'une éventuelle activation des fibres nasales chimiosensorielles du trijumeau par le stimulus odorant.

Indice de sensibilité d'

Chez nos patients anosmiques, les valeurs **d'** sont proches de zéro (étendue : 0-0.77 ; n = 16). La valeur moyenne de l'indice **d'** est de -0.02 ± 0,54 (± écart type), indiquant l'absence de détection du stimulus odorant.

3. Les traumatisés crâniens

Quasiment tous les patients présentaient, selon le test ODORATEST, une grande difficulté à identifier les cinq molécules odorantes.

IRM

Dans la grande majorité des cas observés, les patients ont souffert d'un traumatisme crânien consécutif à un choc dans la région occipitale et ou temporale (Tableau 6). Seuls quelques patients avaient subi un choc frontal.

Pour juger de l'aspect normal ou anormal de chaque bulbe olfactif nous avons utilisé des critères d'appréciation qui méritent d'être examinés de plus près. Lorsque le bulbe est invisible en raison d'une ischémie locale, aucun doute n'est possible. Dans les autres cas, nos critères pour juger de l'aspect des bulbes olfactifs reposent essentiellement sur l'inhomogénéité de la structure (signaux hyperintense en T2w) suggérant une lésion locale, ou, éventuellement sur une taille très petite.

Nos critères d'évaluation de l'aspect normal ou anormal des bulbes pourraient être considérés comme subjectifs. Cependant le Tableau 10 montre clairement que l'aspect jugé anormal s'accompagne d'une absence de signaux électrophysiologiques dans la grande majorité des cas.

Selon nos critères, la grande majorité des patients présentaient un aspect anormal des bulbes des deux côtés (73% des cas) ou d'un côté (15%) soit un total de 88% (Tableau 7). Dans 65 % des cas, l'aspect anormal du bulbe olfactif était associé à une lésion dans le gyrus rectus (Tableau 9) s'étendant souvent, latéralement, au gyrus orbitofrontal médian.

Les bulbes olfactifs semblent donc être une région très susceptible au déplacement cérébral lors du traumatisme.

Ces observations suggèrent que, lors du choc, le déplacement du cerveau provoque un écrasement des tissus cérébraux dans cette région (Figure 60) qui se caractérise par un faible espacement entre la matière cérébrale et les tissus osseux. De plus, la présence de l'apophyse crista galli (lamelle osseuse) peut être un facteur lésionnel aggravant, en particulier pour le gyrus rectus (Figure 61).

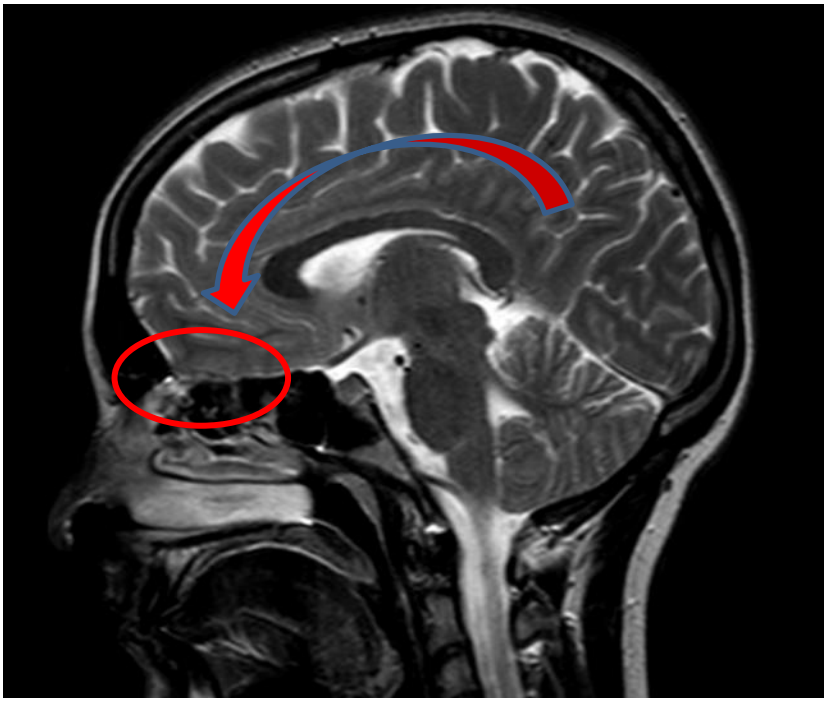


Figure 60. Déplacement probable du cerveau pour expliquer les lésions observées dans la région des bulbes olfactifs

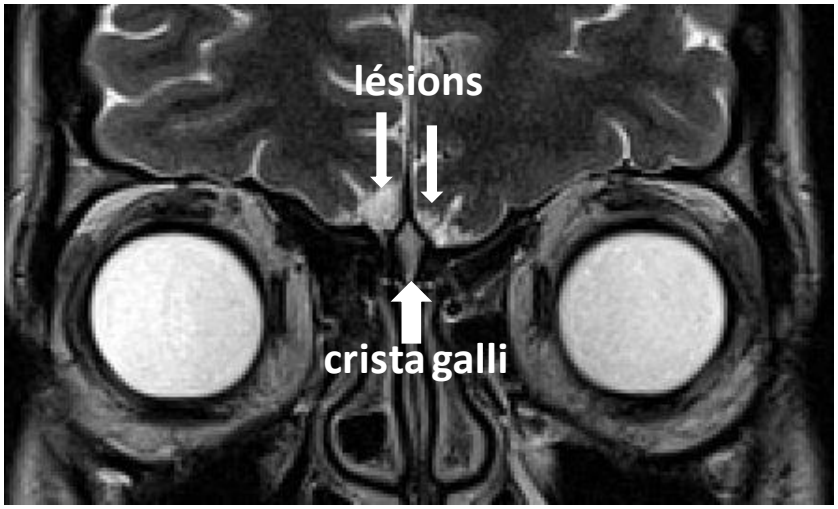


Figure 61. Exemple de lésions du gyrus rectus à proximité de la crista galli.

Il est difficile d'avoir une explication claire de l'origine des lésions au niveau des bulbes. Ceux-ci sont en effet relativement protégés, au creux de chaque gouttière olfactive. Il est possible que, lors du choc, le gyrus rectus s'engage dans la gouttière et compresse le bulbe. Il est aussi possible que la lésion du gyrus rectus provoque un œdème local qui envahit la gouttière et provoque une compression durable, jusqu'à sa résorption.

Bien évidemment, d'autres régions cérébrales peuvent être endommagées selon l'intensité du traumatisme crânien, y compris des régions importantes pour le traitement de l'information olfactive (cortex piriforme, cortex entorhinal, cortex orbitofrontal…). Chez l'homme, on ne connait pas exactement le rôle du gyrus rectus et du gyrus orbitaire médian dans le traitement de l'information olfactive. Toutefois Delon-Martin *et al.* (2013) ont montré que chez des experts parfumeurs, il y a une augmentation de substance grise dans le gyrus rectus et dans le gyrus orbitaire médian. Mais l'impact de ces lésions n'est à considérer que lorsque l'intégrité structurale et fonctionnelle des bulbes olfactifs semble maintenue (aspect normal en IRM et présence des potentiels évoqués). De fait, toute altération, même partielle, des bulbes aura de sévères répercussions sur la transmission et le codage de l'information olfactive.

L'explication communément donnée au dysfonctionnement olfactif consécutif à un traumatisme est celle de la section des axones des neurorécepteurs olfactifs au niveau de la lame criblée, suite à un déplacement des bulbes olfactifs (Zusho, 1982). Il n'existe bien évidemment aucune preuve directe de cette hypothèse. De fait, plusieurs arguments suggèrent une résistance notable de ces fibres nerveuses à l'étirement et à la déchirure. L'un des arguments vient du fait que, sur des cadavres, il est nécessaire d'insérer un scalpel pour couper ces adhérences à la lame criblée pour pouvoir extraire le cerveau avec les bulbes olfactifs attachés (e.g. https://web.duke.edu/anatomy/Lab19/Lab19.html). Sinon, les tractus olfactifs sont coupés et les bulbes restent en place dans les gouttières olfactives. Un autre argument vient d'une étude récente de Tomii (2012) qui a mesuré, sur 90 cadavres, la force nécessaire à appliquer pour détacher les bulbes olfactifs de la lame criblée. Sur la base de ces mesures, Tomii (2012) conclut que les bulbes et les tractus olfactifs sont bien protégés contre une déchirure lors d'un traumatisme crânien.

Enregistrements électrophysiologiques

Les enregistrements ont permis d'examiner, au niveau de chaque individu s'il existait un signal électrophysiologique cérébral en réponse à la stimulation odorante, en examinant chaque côté. Pour les 82 enregistrements réalisés (41 patients ; deux côtés) une indication claire a pu être obtenue (présence ou absence des signaux ; Figure 56 et Figure 57) dans 90% des cas.

Pour les 10% restant, le doute interprétatif est dû principalement aux conditions d'observations défavorables (mouvements et clignement des yeux excessifs, instabilité des électrodes, mouvements de la tête …).

Pour les 36 patients pour lesquels le diagnostic électrophysiologique a été établi de chaque côté, 29 (80 %) présentaient une absence de signaux des deux côtés et une anosmie totale (indice **d'** proche de 0). Il est donc clair qu'un traumatisme crânien, associé à des lésions dans la région des bulbes olfactifs peut aisément entraîner une anosmie bilatérale.

Cependant, pour le reste des patients, 6 présentaient des signaux électrophysiologiques des deux côtés, confirmant la transmission du signal depuis l'épithélium olfactif jusqu'au cerveau. Parmi ces 6 patients, 1 présentait un bulbe d'apparence anormale d'un côté, 2 présentaient un bulbe d'apparence normale des deux côtés, et 3 présentaient des bulbes d'apparence anormale des deux côtés. Ces trois derniers patients sont particulièrement intéressants dans la mesure où cela démontre que le jugement sur l'aspect des bulbes peut, dans certains cas, ne pas être prédictif de l'absence de fonctionnalité. Pour ces patients, qui se plaignent par ailleurs de troubles de l'odorat (« je ne sens plus les odeurs comme avant mon traumatisme crânien ») il conviendrait de comprendre si le trouble résulte d'une lésion partielle des bulbes. En effet, le bulbe olfactif est une centrale de mise en forme de l'information odorante sous la forme de cartes d'activations glomérulaires qui codent l'aspect qualitatif du stimulus. Une lésion partielle de ce réseau peut engendrer non pas une anosmie, mais une modification des odeurs perçues par suite d'une modification des patterns d'activation.

Conclusion

Nous pensons, en conclusion, avoir apporté des arguments en faveur de l'intérêt d'associer, dans le cadre d'un diagnostic d'un trouble de l'odorat lié à un traumatisme crânien : (1) les mesures électrophysiologiques pour vérifier le passage de l'information nerveuse entre l'épithélium olfactif et le cerveau ; (2) les mesures de détection du stimulus validées par la théorie de la détection du signal ; et (3) des images IRM axées particulièrement sur la région des bulbes olfactifs.

Nous pensons avoir aussi apporté des arguments favorables à l'utilisation d'un protocole permettant d'enregistrer la variation de contingence négative. Non seulement ce signal est un marqueur direct de la perception du stimulus odorant, mais il peut être particulièrement utile lorsque l'onde positive P3 est difficile à mettre en évidence.

Dans le cadre de la clinique, il est essentiel d'obtenir des informations spécifiques au patient observé, et non à l'échelle d'un groupe. Contrairement à d'autres chercheurs dans ce domaine, nous avons donc fait un effort dans cette direction. Bien évidemment, il reste certaines zones d'incertitudes liées à des problèmes d'ordre technique (qualité des images IRM et stabilité des enregistrements électrophysiologiques par exemple) mais nous pensons, globalement, qu'une démarche de ce type peut se révéler très utile pour le patient.

Il est important que sa problématique soit considérée par le corps médical. Par faute de moyens objectifs de détection du déficit olfactif, celui-ci reste parfois dans le déni. Mais il est aussi très utile pour un service ORL de pouvoir déclarer objectivement, éventuellement à d'autres organismes, s'il y a déficit et dans quelle mesure. C'est une question qui se pose et jusqu'à présent il n'y a pas de méthode objective sûre pour évaluer un tel déficit. Ce déficit impacte pourtant la qualité de vie de façon majeure, voire la sécurité (écarter une nourriture avariée à l'odeur, détecter une fuite de gaz, etc.), un facteur que l'on peut espérer voir pris progressivement en compte.

Pour finir, il semble clair que la structure cérébrale particulièrement sensible à un traumatisme crânien occipital et/ou temporal est le bulbe olfactif lui-même. Bien évidemment d'autres régions cérébrales peuvent être altérées, y compris des régions importantes pour l'odorat (cortex piriforme, cortex entorhinal) mais le bulbe olfactif semble être le goulot d'étranglement puisque c'est lui qui met en forme l'information primaire. Il conviendrait donc, à la suite d'un traumatisme crânien, de ne pas attendre l'apparition du trouble olfactif pour examiner cette région si importante. Et ce résultat simplifierait d'une certaine manière le dépistage objectif du déficit olfactif, en se concentrant sur cette structure. Le problème est qu'une lésion dans la région antérieure du gyrus rectus (donc prédictive d'une possible lésion du

bulbe olfactif sous-jacent, selon notre étude) est totalement invisible sur les examens scanner simples, tels qu'ils sont généralement réalisés aux urgences et passe souvent inaperçue dans les conditions d'observations IRM conventionnelles.

Références bibliographiques

Amoore JE (1977). Specific anosmia and the concept of primary odors. *Chemical Senses,* (3): 267-281.

Auffermann H, Günther G, Dieter M, Frank M (1993).Olfactory evoked potentials and contingent negative variation simultaneously recorded for diagnosis of smell disorders. *Ann Otol Rhinol Laryngol,* 102: 6-10.

Bergmann O, Liebl J, Bernard S, Alkass K, Yeung MS, Steier P, Kutschera W, Johnson L, Landén M, Druid H, Spalding KL, Frisén J (2012). The age of olfactory bulb neurons in humans. *Neuron,* 74(4):634-639.

Bermingham-McDonogh O and Reh TA (2011). Regulated reprogramming in the regeneration of sensory receptor cells. *Neuron,* 71: 389-405. DOI 10.1016/j.neuron.2011.07.015

Bhatnagar KP, Kennedy RC, Baron G and Greenberg RA (1987). Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: A quantitative morphological study. *The Anatomical record,* 218: 73-87.

Boesveldt S, Haehner A, Berendse HW, Hummel T (2007). Signal-to-noise ratio of chemosensory event-related potentials. *Clin Neurophysiol,* 118(3):690-5.

Booth WD, Baldwin BA, Poynder TM, Bannister LH and Gower DB (1981). Degeneration and regeneration of the olfactory epithelium after olfactory bulb ablation in the pig: A morphological and electrophysiological study. *Quarterly Journal of Experimental Physiology,* 66: 533-540.

Borgmann-Winter KE, Rawson NE, Wang HY, Wang H, MacDonald ML, Ozdener MH, Yee KK, Gomez G, Xu J, Bryant B, Adamek G, Mirza N, Pribitkin E and Hahn C-G (2009). Human olfactory epithelial cells generated in vitro express diverse neuronal characteristics. *Neuroscience,* 158(2): 642–653. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.09.059.

Brämerson A, Millqvist E, Ydse B, Larsson C, Olofsson JK, Bende M (2008). Event-related potentials in patients with olfactory loss. *Acta Otolaryngol,* 128(10):1126-31.

Briand L, Eloit C, Nespoulous C, Bézirard V, Huet JC, Henry C, Blon F, Trotier D, Pernollet JC (2002). Evidence of an odorant-binding protein in the human olfactory mucus: location, structural characterization, and odorant-binding properties. *Biochemistry,* 41(23):7241-52.

Brunia CHM and van Boxtel GJM (2001). Wait and see. *International Journal of Psychophysiology,* 43:59-75.

Buck L and Axel R (1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odour recognition. *Cell,* 65:175–187.

Bulsing PJ, Smeets MAM, Gemeinhardt C, Laverman M, Schuster B, Van den Hout MA and Hummel T (2010). Irritancy expectancy alters odor perception: Evidence from olfactory Event-related potential research. *J Neurophysiol,* 104:2749–2756.

Burmeister HP, Bitter T, Patrick M, Heiler PM, Irintchev A, Rosemarie Fröber R, Dietzel M, Baltzer PA, Schad LR, Reichenbach JR, Gudziol H, Guntinas-Lichius O, Kaiser WA (2012). Imaging of lamination patterns of the adult human olfactory bulb and tract: In vitro comparison of standard and high-resolution 3TMRI, and MR microscopy at 9.4T. *NeuroImage,* (60):1662–1670.

Burmeister HP, Bitter T, Baltzer PAT, Dietzel M, Guntinas-Lichius O, Gudziol H and Kaiser WA (2011). Olfactory bulb ventricles as a frequent finding: a myth or reality? Evaluation using high resolution 3 Tesla magnetic resonance imaging. *Neuroscience,* 172:547–553.

Büyükcam F, Kaya U, Karakiliç ME, Çavuş UY, Sönmez FT, Odoba Ö (2012). Predicting the outcome in children with head trauma: comparison of FOUR score and Glasgow Coma Scale. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery,* 18 (6):469-473.

Corby k, Morgan CD, Murphy C (2012). Abnormal event-related potentials in young and middle-aged adults with the ApoE ε4 allele. *International Journal of Psychophysiology,* 83: 276–281.

Constanzo RM, DiNardo LJ, and Reiter ER (2003). Head injury and olfaction. *Handbook of olfaction and gustation (second d edition revised and expanded) edited by Richard L. Doty. Chapter,* 30: 629-638.

Costanzo RM and Zasler ND (1991). Head trauma. *Smell and taste in health and disease edited by Getchell T.V, et al. Raven press, New York, 1991. Chapter,* 45:711-730.

Covington JW, Geisler MW, Polich J, Murphy C (1999). Normal aging and odor intensity effects on the olfactory event-related potential. *International Journal of Psychophysiology,* 32: 205-214.

Curtis MA, Kam M, Nannmark U, Anderson MF, Axell MZ, Wikkelso C, Holtås S, Roon-Mom WMCV, Björk-Eriksso T, Nordborg C, Frisén J, Michael Dragunow M, Richard LM, Faull RLM, Eriksson PS (2007). Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science,* 315:1243-1248.

Curtis MA, Monzo HJ and Faull RLM (2009). The rostral migratory stream and olfactory system: smell, disease and slippery cells. *Progress in Brain Research,* 175:33-42.

Davis Ronald L (2004). Olfactory Learning. *Neuron,* (44):31–48.

Débat H, Eloit C, Blon F, Sarazin B, Henry C, Huet JC, Trotier D, Pernollet JC (2007). Identification of human olfactory cleft mucus proteins using proteomic analysis. *J Proteome Res,* 6(5):1985-96.

Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB Jr (1991). Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg,* 117(5):519-28.

Delon-Martin C, Plailly J, Fonlupt P, Veyrac A, Royet JP (2013). Perfumers' expertise induces structural reorganization in olfactory brain regions. *NeuroImage,* 68: 55-62.

Doty RL (1997). Studies of human olfaction from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Chem Senses,* 22(5):565-586.

Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD (1978). Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: Psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiology & Behavior,* 20 (2):175–185.

Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Sikorsky L, Rosenberg L (1984). Smell identification ability: changes with ages. *Science,* 226: 1441-3.

Doty RL, Yousem DM, Pham LT, Kreshak AA, Geckle R, Lee WW (1997). Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol,* 54(9):1131-40.

Duncan HJ, Seiden AM (1995). Long-term follow-up of olfactory loss secondary to head trauma and upper respiratory tract infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg,* 121(10):1183-7.

Frasnelli J, Schuster B and Hummel T (2010). Olfactory dysfunction affects thresholds to trigeminal chemosensory sensations. *Neuroscience Letters,* 468: 259-263.

Frasnelli J, Schuster B and Hummel T (2007). Subject with congenital anosmia have larger peripheral but similar central trigeminal response. *Cerebral Cortex,* 17: 370-377.

Frasnelli J, Schuster B and Hummel T (2006). Interactions between olfaction and the trigeminal system: What can be learned from olfactory loss. *Cerebral Cortex,* doi:10.1093/cercor/bhl135. 1-8.

Frasnelli J, Heilmann S, Hummel T (2004). Responsiveness of human nasal mucosa to trigeminal stimuli depends on the site of stimulation. *Neuroscience Letters,* 362: 65-69.

Frasnelli J, Lötsch J, and Hummel T (2003). Event-related potentials to intranasal trigeminal stimuli change in relation to stimulus concentration and stimulus duration. *J Clin Neurophysiol,* 20 (1): 80-86.

Fried HU, Fuss SH, and Korsching SI (2002). Selective imaging of presynaptic activity in the mouse olfactory bulb shows concentration and structure dependence of odor responses in identified glomeruli. *PNAS,* 99 (5): 3222-3227.

Geisler MW and Murphy C (2000). Event-related brain potentials to attended and ignored olfactory and trigeminal stimuli. *International J of Psychophysiology,* 37: 309-315.

Gerull G, Mielke G, Mrowinski D (1981). Olfactory stimulation and contingent negative variation (CNV). *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb,* 12(3):125-7.

Fujii M, Fukazawa K, Takayasu S, Sakagami M (2002). Olfactory Dysfunction in patients with head trauma. *Auris Nasus Larynx,* 29: 35-40.

Gottfried JA, Zald DH (2005). On the scent of human olfactory orbitofrontal cortex: Meta-analysis and comparison to non-human primates. *Brain research Reviews,* 50:287-304.

Graziadei PP and Monti Graziadei GA (1985). Neurogenesis and plasticity of the olfactory sensory neurons. *Ann N Y Acad Sci,* 457: 127-42.

Graziadei PP, Monti-Graziadei GA (1980). Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. III. Deafferantation and reinnervation of the olfactory bulb following section of the fila olfactoria in rat. *J Neurocytol,* 9: 145-162.

Graziadei PP, Karlan MS, Graziadei GA, Bernstein JJ (1980). Neurogenesis of sensory neurons in the primate olfactory system after section of the fila olfactoria. *Brain Res,* 186(2):289-300.

Graziadei PP, Levine RR, Monti-Graziadei GA (1978). Regeneration of olfactory axons and synapse formation in the forebrain after bulbectomy in neonatal mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 75 (10): 5230-5234.

Hamano T, Lüders HO, Ikeda A, Collura TF, Comair YG, Shibasaki H (1997). The cortical generators of the contingent negative variation in humans: a study with subdural electrodes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol,* 104(3):257-68.

Haxel BR, Grant L, Mackay-Sim A (2008). Olfactory dysfunction after head injury. *Journal Head Trauma Rehabil,* 23(6):407-13.

Holley A. and Mac Leod P (1977).Transduction et codage de l'information olfactive. *J. Physiol (Paris),* 73(6):725-848.

Huard JMT, Youngentob SL, Goldstein BJ, Luskin MB and Schwob JE (1998). Adult olfactory epithelium contains multipotent progenitors that give rise to neurons and non-neural cells. *The Journal of comparative neurology,* 400:469–486.

Huart C, Eloy P, Collet S, Rombaux P (2012a). Chemosensory function assessed with psychophysical testing and event-related potentials in patients with atrophic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol,* 269(1): 135-41.

Huart C, Legrain V, Hummel T, Rombaux P, Mouraux A (2012b). Time-frequency analysis of chemosensory event-related potentials to characterize the cortical representation of odors in humans. *PLoS ONE,* 7(3): e33221. doi:10.1371/journal.pone.0033221.

Hummel T, Barz S, Pauli E, Kobal G (1998). Chemosensory event-related potentials change with age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol,* 108(2):208-17.

Iannilli E, Wiens S, Arshamian A, Seo HS (2013). A spatiotemporal comparison between olfactory and trigeminal event-related potentials. *NeuroImage,* 77: 254-61.

Inamitsu M, Nakashima T, Uemura T (1990). Immunopathology of olfactory mucosa following injury to the olfactory bulb. *J Laryngol Otol,* 104(12):959-64.

Kamijo K, Nishihira Y, Hatta A, Kaneda T, Wasaka T, Kida T, Kuroiwa K (2004). Differential influences of exercise intensity on information processing in the central nervous system. *Eur J Appl Physiol,* 92(3):305-11.

Kang N and JaeHyung K (2012). Olfactory receptors in non-chemosensory tissues. *Biochemistry and Molecular Biology Reports,* 45(11): 612-622.

Knecht M., Hummel T (2004). Recording of the human electro-olfactogram. *Physiology & Behavior,* 83 (1): 13-19.

Kobal G (1981). Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns. *Thieme-copythek,* Stuttgart.

Kornbluth J and Bhardwaj A (2010). Evaluation of coma: A critical appraisal of popular scoring systems. *Review Neurocrit Care,* 1-10. DOI 10.1007/s12028-010-9409-3.

Kosada T and Kosada K (2009). Olfactory bulb anatomy. *Encyclopedia of Neuroscience,* 59-69.

Kratskin IL (1995). Mammalian Olfactory Bulb. *in Handbook of Olfaction and Taste, Doty Ed., Marcel Dekker, New York,* 103-126.

Lapid H, Hummel T (2013). Recording odor-evoked response potentials at the human olfactory epithelium. *Chem Senses,* 38(1):3-17.

Laudien JH, Wencker S, Ferstl R, Pause BM (2008). Context effects on odor processing: an event-related potential study. *NeuroImage,* 41(4):1426-36.

Levin HS, High WM, Eisenberg HM (1985). Impairment of olfactory recognition after closed head injury. *Brain,* 108 (Pt 3):579-91.

Leynes PA, Allen JD, Marsh RL (1998). Topographic differences in CNV amplitude reflect different preparatory processes. *International Journal of Psychophysiology,* 31: 33-44.

Lorig TS (2000). The application of electroencephalographic techniques to the study of human olfaction: a review and tutorial. *International Journal of Psychophysiology,* 36: 91-104.

Lorig TS, Turner JM, Matia DC, Warrenburg S (1995). The contingent negative variation in an odor labeling paradigm. *Psychophysiology,* 32(4):393-8.

Lötsch J and Hummel T (2006). The clinical significance of electrophysiological measures of olfactory function. *Behav Brain Res,* 170(1):78-83.

Lukhanina EP, Karaban' IN, Burenok YA, Mel'nik NA, Berezetskaya NM (2006). Two phases of the contingent negative variation in humans: association with motor and mental functions. *Neurosci Behav Physiol,* 36(4):359-65.

Lübke KT, Hoenen M, Pause BM (2012). Differential processing of social chemosignals obtained from potential partners in regards to gender and sexual orientation. *Behav Brain Res,* 228(2):375-87.

Macklis JD (2012). Human adult olfactory bulb neurogenesis? novelty is the best policy. *Neuron,* (74): 595-96. DOI 10.1016/j.neuron.2012.05.005.

Malnic B, Godfrey PA, and Buck L (2004). The human olfactory receptor gene family. *PNAS,* 101(8): 2584-2589.

Mann N.M, Vento J.A (2006). A study comparing SPECT and MRI in patients with anosmia after traumatic brain injury. *Clin Nucl Med,* 31(8):458-62.

Maresh A, Gil DR, Whitman MC, Greer CA (2008). Principles of glomerular organization in the human olfactory bulb – Implications for odor processing. *PLoS ONE,* 3 (7): e2640.

Matern G, Matthias Chr, Mrowinski D (1995). Olfactory evoked potentials (OEP) and Contingent negative variation (CNV) in the assessment of smell disorders. *Laryngo-Rhino-Otol,* 74:118-121.

Meisami E, Mikhail L, Baim D, and Bhatnagar K (1998). Human olfactory bulb: Aging of glomeruli and mitral cells and a search for the accessory olfactory bulb. *Annals New York Academy of sciences,* 855: 708-715.

Meusel T, Westermann B, Fuhr P, Hummel T, Welge-Lüssen A (2010). The course of olfactory deficits in patients with Parkinson's disease: A study based on psychophysical and electrophysiological measures. *Neuroscience Letters,* 486:166–170.

Mombaerts P, Wang F, Dulac C, Chao SK, Nemes A, Mendelsohn M, Edmondson J and Axel R (1996). Visualizing an olfactory sensory map. *Cell,* (87): 675-686.

Moran DT, Jafek BW, Rowley JC 3rd, Eller PM (1985). Electron microscopy of olfactory epithelia in two patients with anosmia. *Arch Otolaryngol,* 111(2):122-6.

Morgan CD, Covington JW, Geislerc MW, Polich J, Murphy C (1997). Olfactory event-related potentials: older males demonstrate the greatest deficits. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology,* 104: 351-358.

Mori K, Nagao H, Yoshihara Y (1999). The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information. *Science,* (286):711-715.

Morrot G, Bonny JM, Lehallier B, Zanca M (2013). fMRI of Human Olfaction at the Individual Level: Interindividual Variability. *J. Magn. Reson. Imaging,* 37(1):92-100.

Mrowinski D, Eichholz S, Scholz G (2002). Objective test of smell with cognitive potentials. *Laryngorhinootologie,* 81(9):624-8.

Murphy C, Morgan CD, Geisler MW, Wettera S, Covington JW, Madowitza MD, Nordin S, Polich JM (2000). Olfactory event-related potentials and aging: normative data. *International Journal of Psychophysiology,* 36:133-145.

Murphy C, Doty RL, Duncan HJ (2003). clinical disorders of olfaction. *Handbook of olfaction and gustation,* 461-478.

Murrell W, Bushell GR, Livesey J, McGrath J, MacDonald KP, Bates PR, Mackay-Sim A(1996). Neurogenesis in adult human. *Neuroreport,* 7(6): 1189-1194.

Nagai Y, Critchley HD, Featherstone E, Fenwick PBC, Trimble MR, and Dolan RJ (2004). Brain activity relating to the contingent negative variation: an fMRI investigation. *NeuroImage,* 21:1232–1241.

Notta (1870). Recherches sur la perte de l'odorat. *Archives générales de médecine. Mémoires originaux.* Avril 1870, 385-407.

Ottoson D (1956). Analysis of the electrical activity of the olfactory epithelium. *Act. Physiol. Scand, 35,* Suppl. 122: 1-83.

Pelosi P (1996). Perireceptor events in olfaction. *J Neurobiol,* 30(1): 3-19.

Pfeuty M, Ragot R, Pouthas V (2008). Brain activity during interval timing depends on sensory structure. *Brain Research,* (1204): 112-117.

Pfeuty M, Ragot R, Pouthas V (2005). Relationship between CNV and timing of an upcoming event. *Neuroscience Letters,* 382: 106–111.

Plailly J (*thèse,* 2005). La mémoire olfactive humaine : Neuroanatomie fonctionnelle de la discrimination et du jugement de la familiarité.

Plailly J, Howard JD, Gitelman DR and Gottfried JA (2008). Attention to odor modulates thalamocortical connectivity in the human brain. *The Journal of Neuroscience,* 28(20):5257–5267.

Poellinger A, Thomas R, Lio P, Lee A, Makris N, Rosen BR and Kwong KK (2001). Activation and habituation in olfaction: an fMRI Study. *NeuroImage,* 13: 547-560.

Rausch R, Serafetinides EA (1975). Specific alterations of olfactory function in humans with temporal lobe lesions. *Nature,* 255(5509):557-8.

Rektor I, Bares M, Kanovský P, Brázdil M, Klajblová I, Streitová H, Rektorová I, Sochůrková D, Kubová D, Kuba R, Daniel P (2004).Cognitive potentials in the basal ganglia-frontocortical circuits. An intracerebral recording study. *Exp Brain Res,* 158(3):289-301.

Rohrbaugh JW, K Syndulko, DB Lindsley (1976). Brain Wave Components of the Contingent Negative Variation in humans. *Science,* 191:1055-1057.

Rombaux P, Huart C, Mouraux A (2012). Assessment of chemosensory function using electroencephalographic techniques. *Rhinology,* 50(1):13-21.

Rombaux P, Collet S, Martinage S, Eloy P, Bertrand B, Negoias S, Hummel T (2009). Olfactory testing in clinical practice. *B-ENT,* 5 Suppl 13:39-51.

Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Guerit JM, Hummel T (2006). Assessment of olfactory and trigeminal function using chemosensory event-related potentials. *Clinical Neurophysiology,* 36:53–62.

Rombaux P, Weitz H, Mouraux A, Nicolas G, Bertrand B, Duprez T, Hummel T (2006). Olfactory function assessed with orthonasal and retronasal testing, olfactory bulb volume, and chemosensory event–related potentials. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg,* 132:1346-1351.

Savic I (2005). Brain Imaging Studies of the Functional Organization of Human Olfaction. *Chem. Senses,* 30 (suppl 1): i222–i223.

Schriever VA, Reither N, Gerber J, Iannilli E, Hummel T (2013). Olfactory bulb volume in smokers. *Exp Brain Res,* 225:153–157.

Sela L, Sacher Y, Serfaty C, Yeshurun Y, Soroker N, and Sobel N (2009). Spared and Impaired Olfactory Abilities after Thalamic Lesions. *The Journal of Neuroscience,* (39): 12059-12069.

Sicard G, Féron F, Andrieu JL, Holley A, Mackay-Sim A (1998). Generation of neurons from a nonneuronal precursor in adult olfactory epithelium in vitro. *Ann N Y Acad Sci,* 855:223-225.

Silver WL, Farley LG, Finger TE (1991).The effects of neonatal capsaicin administration on trigeminal nerve chemoreceptors in the rat nasal cavity. *Brain Research,* 561 (2): 212–216.

Singer Michael S (2000). Analysis of the molecular basis for octanal interactions in the expressed rat 17 olfactory receptor. *Chem Senses,* 25 (2): 155-165.

Stanislaw H, Todorov N (1999) Calculation of signal detection theory measures. *Behav Res Methods Instrum Comput,* 31: 137-149.

Tanabe T, Iino M, Takagi SF (1975). Discrimination of odors in olfactory bulb, pyriform-amygdaloid areas, and orbitofrontal cortex of the monkey. *J Neurophysiol,* 38(5):1284-96.

Tateyama T, Hummel T, Roscher S, Post H, Kobal G. (1998). Relation of olfactory event-related potentials to changes in stimulus concentration. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol,* 108(5):449-55.

Tecce JJ (1972). Contingent negative variation (CNV) and psychological processes in man. *Psychol Bull,* 77(2):73-108.

Tomii M (2012). Strength testing of the human olfactory nerve at the frontal skull base. *Neurosurg Rev,* 35:555-561.

Trotier D, Ishii-Foret A, Djoumoi A, Bourdonnais M, Chéruel F, Faurion A (2012). La sensibilité trigéminale chimique. *Livre Synthèses: Odorat et goût. De la neurobiologie des sens chimiques aux applications. R. Salesse et R. Gervais, Coordinateurs. Editions Quæ. Chapitre* 18:215-223.

Trotier D, Bensimon JL, Herman P, Tran Ba Huy P, Døving KB, Eloit C. (2007). Inflammatory obstruction of the olfactory clefts and olfactory loss in humans: a new syndrome? *Chem. Senses,* 32(3):285-292.

Trotier D, MacLeod P (1986). Intracellular recordings from salamander olfactory supporting cells. *Brain Res,* 374(2):205-11.

Trotier D, MacLeod P (1983). Intracellular recordings from salamander olfactory receptor cells. *Brain Res,* 268(2): 225-37.

Walter WG, Cooper R, Aldridge VJ, McCallum WC and Winter AL (1964). Contingent Negative Variation: an electric sign of sensori-motor association and expectancy in the human brain. *Nature,* 203:380-384.

Wang J, You H, Liu JF, Ni DF, Zhang ZX, Guan J (2011). Association of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth with olfactory function in patients with Parkinson Disease. *Am J Neuroradiol,* 32: 677-681.

Weisz N, Schandry R, Jacobs AM, Mialet JP, Duschek S (2002). Early contingent negative variation of the EEG and attentional flexibility are reduced in hypotension. *International Journal of Psychophysiology,* (45): 253–260.

Wetter S and Murphy C (2003). A paradigm for measuring the olfactory event-related potential in the clinic. *Int J Psychophysiol,* 49(1):57-65.

Wiens S. (2006). Subliminal emotion perception in brain imaging: findings, issues, and recommendations. *Prog Brain Res,* 156: 105-121.

Wittko IM, Schänzer A, Andrey Kuzmichev A, Schneider FT, Shibuya M, Raab S and Plate KH (2009). VEGFR-1 regulates adult olfactory bulb neurogenesis and migration of neural progenitors in the rostral migratory stream in Vivo. *The Journal of Neuroscience,* 29 (27):8704–8714.

Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, McKeown DA, and Doty RL (1996). Posttraumatic Olfactory Dysfunction: MR and Clinical Evaluation. *Am J Neuroradiol,* 17: 1171-1179.

Zhao C, Wei Deng W and Gage FH (2008). Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell,* 132: 645–660.

Zozulya S, Eccheverri F and Nguyen T (2001). The human olfactory receptor repertoire. *Genome Biology,* 2(6): research 0018.1-0018.12.

Zusho H (1982). Posttraumatic anosmia. *Arch Otolaryngol,* 108(2):90-92.

Résumé

Les traumatismes crâniens peuvent provoquer des troubles de la perception de molécules odorantes chez l'homme. Les causes de ces troubles post-traumatiques peuvent être : une altération mécanique dans la cavité nasale, des cisaillements des filets nerveux olfactifs et des lésions des régions cérébrales impliquées dans le traitement de l'information olfactive.

Il est crucial en clinique ORL de pouvoir déterminer objectivement la fonctionnalité de l'odorat.

Pour cela, nous avons conçu une méthode d'enregistrement électrophysiologique des potentiels évoqués olfactifs incluant, en plus de la composante classique P2/P3, une composante cognitive reflétant la perception du stimulus odorant : la variation de contingence négative (CNV).

Cette méthode a été tout d'abord validée avec 24 sujets normosmiques et 8 sujets totalement anosmiques (absence congénitale des bulbes olfactifs). La CNV était présente chez tous les normosmiques contrairement à l'onde P2/P3 présente dans seulement 82% (28/34 cavités nasales stimulées) des observations. Les signaux sont tous absents chez les anosmiques.

Nous avons aussi examiné 41 patients se plaignant d'anosmie ou d'une hyposmie associée à une perception déformée des odeurs. Dans la plupart des cas ces troubles étaient consécutifs à un choc occipital et/ou temporal. Les enregistrements ont été confrontés aux observations IRM focalisées sur la région des bulbes olfactifs : aspect des bulbes olfactifs et lésions dans le gyrus rectus et le gyrus orbitaire médian.

Dans la grande majorité des cas, les deux bulbes présentaient un aspect anormal et les enregistrements électrophysiologiques montraient une absence totale de fonctionnalité.

Cependant pour quelques patients, l'anormalité de l'aspect des bulbes n'empêchait pas la transmission de l'information au cerveau, comme indiqué par l'enregistrement des potentiels évoqués. Dans ce cas, la lésion bulbaire était associée à une parosmie (perception déformée des odeurs) et à une incapacité d'identification de celles-ci.

Au bilan, notre méthode d'enregistrement permet, au niveau de chaque individu, d'obtenir de façon objective des informations essentielles permettant le diagnostic objectif de l'existence d'un trouble de l'odorat. Notre étude des traumatisés crâniens montre que la région des bulbes olfactifs est fragile et susceptible d'être endommagée partiellement ou totalement, même en cas de traumatisme crânien de relativement faible importance.

Abstract:

Head traumas can cause trouble of odor perception in humans. The causes of these post-traumatic troubles can be either mechanical damage to the nasal cavity, shearing of olfactory nerve fibers or lesions of the brain regions involved in processing olfactory information.

In clinical ENT, it is crucial to objectively determine olfaction functionality.

We developed electrophysiological recording of olfactory evoked potentials including, in addition to the classic P2/P3 component, a cognitive component reflecting the perception of odorants i.e.: the contingent negative variation (CNV).

This method was first validated with 24 normosmic subjects and 8 completely anosmic subjects (congenital anosmia without olfactory bulb). The CNV was present in all normosmic subjects whereas P2/P3 was present in only 82 % (28/34 nasal cavities stimulated) of the observations. No signal was observed in any anosmic subjects.

We also examined 41 patients complaining of anosmia or hyposmia associated with a distorted perception of odorants. In most cases, these troubles were consecutive to an occipital and / or temporal impact.

The recordings were compared to MRI observations focusing on the region of the olfactory bulbs which exhibited olfactory bulbs lesions and lesions in the gyrus rectus and in the medial orbital gyrus.

In most cases, the two bulbs had an abnormal appearance and electrophysiological recordings showed a complete lack of functionality. However, for some patients, the abnormal aspect of the bulb did not prevent the transmission of information to the brain, as indicated by the electrophysiological responses. In this case, the bulbar lesion was associated with parosmia (distorted perception of smell) and an inability to identify odors.

In conclusion, our recording method allows obtaining, for each subject, the essential information for an objective diagnosis of the existence of a smell disorder. Our study of patients with head trauma shows that the region of the olfactory bulbs is fragile and can be damaged either partially or completely, even for light head trauma.