

## COMMUNICATION

### Odorat : de l'aéroportage au cortex

MOTS-CLÉS : ODORAT. NERF OLFACTIF. BULBE OLFACTIF. PROTÉINES G. MALADIES NEURO-DÉGÉNÉRATIVES

#### *Olfaction: from nose to cortex*

KEY-WORDS: SMELL. OLFATORY NERVE. OLFATORY BULB. GTP-BINDING PROTEINS. NEURODEGENERATIVE DISEASES

Pierre BONFILS \*

**L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

#### RÉSUMÉ

*La physiologie olfactive comprend quatre étapes : l'aéroportage, les évènements périrécepteurs, la transduction et la physiologie olfactive centrale. À chaque étape, des processus physiologiques complexes et variés sont mis en jeu et peuvent être l'objet de nombreux processus pathologiques. L'aéroportage est une étape mettant en jeu la mécanique des fluides et les propriétés physicochimiques propres des molécules odorantes ; sa pathologie principale est la polypose naso-sinusienne. Les évènements péri-récepteurs mettent en jeu des molécules de transport et des enzymes permettant d'éliminer les molécules xénobiotiques ; sa pathologie principale est la rhinite chronique. La phase de transduction repose sur des neurones olfactifs primaires. Ces cellules détectent un grand nombre de molécules différentes selon un important gradient de concentration. Les cellules utilisent une importante famille de récepteurs couplés à une protéine G (les récepteurs olfactifs) ; sa pathologie principale est l'atteinte virale de l'organe olfactif au cours d'une rhinite aiguë. Enfin, la physiologie olfactive centrale est particulièrement riche du fait de ses nombreuses connexions. L'information olfactive est analysée et codée dans le bulbe olfactif puis envoyée vers plusieurs aires centrales ; sa pathologie est dominée par les maladies neuro-dégénératives.*

---

\* Hôpital Européen Georges Pompidou, ORL et Chirurgie de la face et du cou 1, 20 rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15. Faculté de Médecine Paris Descartes, Université Paris V ; e-mail : pierre.bonfils@egp.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Pierre BONFILS, même adresse

Article reçu le 12 mai 2014, accepté le 2 juin 2014

## SUMMARY

*Olfactory physiology involves four main steps: nasal airflow, perireceptor events, transduction, and central olfaction. Complex and diverse physiological processes are involved at each step and may be undermined by numerous pathological processes. Nasal airflow physiology involves fluid mechanics and specific physicochemical properties of odorants ; its main pathology is nasal polyposis. Perireceptor events involve transport molecules and enzymes which eliminate xenobiotics ; its main pathology is chronic rhinitis. Transduction is the role of primary olfactory neurons, which detect and discriminate various chemical molecules across a wide range of concentrations. To fulfill this task, these cells use a large family of G protein-coupled receptors (odorant receptors). The main pathology is acute viral rhinitis affecting the olfactory organ. Finally, after olfactory signals are generated, the information is processed and coded in the olfactory bulb before being disseminated to several areas of the brain ; its pathology is dominated by neurodegenerative disorders.*

## INTRODUCTION

Une odeur est définie comme une impression particulière découlant de l'action de certaines substances chimiques sur le système olfactif. Elle se définit plus précisément comme une « forme », au sens employé par les psychologues, c'est-à-dire une structure dont les éléments ne peuvent pas être séparés sans modifier l'identité de l'ensemble. Ainsi, les centaines de molécules entrant dans la composition d'un arôme du café produisent-elles cette odeur grâce à un dosage très précis des différents constituants. Si la concentration d'un seul de ces constituants est modifiée, l'arôme du café change, pouvant même devenir méconnaissable [1, 2].

La possibilité de détection d'une molécule remonte aux procaryotes. Ce système de détection chimique a évolué vers quatre modalités : le système olfactif principal (l'organe olfactif) et accessoire (l'organe voméronasal), le système gustatif, et le système trigéminal. Ces quatre systèmes diffèrent par leur neuroanatomie, les qualités de leurs récepteurs, et les processus d'intégration centrale. Nous centrerons cet article sur le système olfactif [1, 2].

La physiologie olfactive a fait l'objet d'innombrables travaux durant ces vingt-cinq dernières années conduisant à la reconnaissance des progrès réalisés par l'attribution du prix Nobel de médecine et de physiologie à deux biologistes américains, Linda Buck et Richard Axel, en 2004. Cette physiologie olfactive est complexe et passionnante car elle met en jeu des mécanismes physiologiques variés associant des processus mécaniques à des modalités électrophysiologiques. Ainsi, la perception d'une molécule odorante repose sur quatre étapes physiologiques allant des cavités nasales au cortex: l'aéroportage, les événements péri-récepteurs, la transduction et la physiologie olfactive centrale. À chacune de ces quatre grandes étapes correspondent des processus physiopathologiques variés qui imposent de la part du clinicien une démarche diagnostique stricte.

Il existe deux types de dysosmie. La dysosmie peut être quantitative : le patient a une perte de l'odorat (hyposmie ou anosmie) ou la perception d'un odorat trop développé (hyperosmie). La dysosmie peut être qualitative et alors de trois types : cacosmie, parosmie et phantosmie, chacune orientant vers un diagnostic précis d'où l'importance d'une analyse sémiologique rigoureuse. Une dysosmie qualitative peut accompagner une dysosmie quantitative. La cacosmie est la perception d'une mauvaise odeur qui existe réellement à l'intérieur du corps du sujet. Cette mauvaise odeur est permanente et peut être perçue par l'entourage. Les étiologies en sont dominées par les sinusites antérieures de la face. La cacosmie n'est donc pas une « maladie du système olfactif » mais la perception d'une mauvaise odeur réelle par un système olfactif intact. La parosmie est la perception d'une odeur, souvent qualifiée de désagréable et volontiers décrite comme une odeur de caoutchouc brûlé, d'excrément, de fosse septique, dont la caractéristique essentielle est d'être déclenchée par la perception d'une molécule odorante. Les molécules odorantes générant la parosmie sont souvent issues du grillage des viandes, des poissons mais également du café, du chocolat, des agrumes. Lorsque ce patient mange un tel produit, la parosmie se complique alors de paragueusie (distorsion gustative), limitant l'alimentation de manière souvent considérable et conduisant souvent à une dépression. Si la cacosmie n'est donc pas une « maladie du système olfactif », la parosmie, elle, signe l'atteinte du système nerveux olfactif. Ses deux étiologies principales sont la dysosmie post-rhinitique et le traumatisme crânien. La phantosmie est une hallucination olfactive : il n'y a aucune molécule odorante dans l'environnement mais le patient en perçoit une. Elle témoigne le plus souvent soit d'une tumeur cérébrale développée sur le cortex olfactif, soit d'une maladie psychiatrique comme la schizophrénie.

Nous analyserons dans cet article les quatre étapes principales mises en jeu dans l'olfaction en insistant sur les processus physiologiques et physiopathologiques mis en jeu.

### **Transmission des molécules odorantes dans les cavités nasales : l'aéroportage**

La première étape de la physiologie olfactive est l'aéroportage. On dénomme ainsi le transport mécanique des molécules odorantes à travers les cavités nasales jusqu'à leur dépôt sur le mucus en regard du neuroépithélium olfactif.

On pourrait supposer que tout corps chimique assez volatil pour atteindre le neuroépithélium olfactif et pour lequel existerait un récepteur spécifique devrait pouvoir stimuler l'organe de l'odorat et provoquer une sensation olfactive. Mais pour atteindre ce neuroépithélium, ces molécules doivent être de petite taille (< 300 Da) et posséder une bonne solubilité dans l'eau afin de traverser le mucus [2, 3]. Le répertoire olfactif est particulièrement étendu avec des molécules aromatiques et aliphatiques (composé organique qui ne contient pas de cycle) [1, 4]. Un grand nombre de molécules peuvent réunir ces conditions ; on estime ce nombre entre 200 000 et 300 000 [1].

Lors d'une inspiration, l'air nasal et les molécules odorantes qu'il contient pénètrent la cavité nasale. Mais seuls 10 % de cet air nasal passent par la fente olfactive au cours d'une respiration normale en flux aérien laminaire. Il est souvent signalé qu'un renflage permettrait d'augmenter la quantité de molécules odorantes pouvant se déposer sur le neuroépithélium olfactif grâce à un flux aérien turbulent. Cette affirmation n'a pas été confirmée dans un modèle expérimental de nez humain pour des débits aériens allant de 300 à 1 000 ml/seconde [3, 5].

La relation entre le stimulus olfactif et la réponse neurophysiologique est complexe et dépend de deux paramètres essentiels : les propriétés physicochimiques propres des molécules odorantes et le débit aérien nasal. Ainsi, les molécules odorantes peu solubles dans l'eau ont un comportement particulier : plus le débit aérien augmente, plus la réponse neurophysiologique diminue : en effet, plus le débit aérien augmente, moins une telle molécule passe de temps devant le neuroépithélium olfactif, moins la chance qu'elle soit absorbée dans le mucus est importante, et plus la probabilité d'interagir avec un récepteur diminue. À l'opposé, les molécules odorantes solubles dans l'eau ont un comportement différent : plus le débit aérien augmente, plus la réponse neurophysiologique augmente. Ce fait peut être expliqué par l'importante absorption de ces molécules par la muqueuse respiratoire nasale du fait de leur haute solubilité dans l'eau. Plus le débit aérien augmente, moins ces molécules ont le temps d'être absorbées par la muqueuse respiratoire nasale ce qui augmente leur probabilité d'arriver jusqu'à l'organe olfactif.

Ainsi, les propriétés de l'aéroportage dépendent peu des caractéristiques anatomiques nasales. Ceci explique que les tentatives d'amélioration de la fonction ventilatoire nasale (septoplastie, turbinectomie) ne soient généralement pas associées à une amélioration de l'odorat. Ainsi, après une septoplastie, il n'existe pas de modification des seuils olfactifs ni de l'identification des odeurs [3, 6]. Il ne semble donc pas licite de proposer une septoplastie ou une turbinectomie dans la seule indication d'améliorer l'odorat. Si les variations anatomiques nasales affectent peu l'odorat, un obstacle anatomique dans la fente olfactive induit en revanche une altération importante. Ainsi, la polypose nasosinusienne est la cause la plus fréquente de dysosmie par anomalie de l'aéroportage [3, 7] et toute pathologie chronique nasosinusienne associée à une anosmie doit faire suspecter la présence d'une polypose naso-sinusienne. Les traitements médicaux (corticothérapie) et chirurgicaux ont une efficacité incomplète sur cette perte olfactive [8]. Les dysosmies secondaires à une laryngectomie sont des hyposmies qui peuvent être améliorées par les shunts trachéo-oesophagiens en permettant un passage aérien par voie nasale.

### **Traversée du mucus : les événements péri-récepteurs**

À la surface de la muqueuse naso-sinusienne, le mucus nasal sécrété par les glandes de Bowman est une interface aqueuse entre l'air contenant les molécules odorantes et les récepteurs situés sur les dendrites des neurones olfactifs primaires (NOP). Toute molécule odorante parvenant en regard du neuroépithélium olfactif doit traverser ce film de mucus qui tapisse le neuroépithélium olfactif. Ce mucus est

constitué essentiellement d'eau (95 %), de mucopolysaccharides (2 %), de lysozyme et d'autres enzymes, de glycoprotéines, d'anticorps et de protéines de transport des molécules odorantes (olfactory-binding protein, OBP) [8]. Les évènements péri-récepteurs sont les mécanismes mis en jeu vis-à-vis des molécules odorantes dans le mucus. Ils reposent sur les OBP et sur des enzymes métabolisant des substances xénobiotiques (xenobiotic metabolizing enzymes, XME).

Les OBP [9] sont des petites protéines (18 kDa) hautement solubles pouvant se lier avec les molécules odorantes dans une cavité de 500 à 750 Å, avec une affinité micromolaire, et présentes dans le mucus à forte concentration (10 mM). Elles peuvent se lier à un nombre important de molécules olfactives différentes mais sans grande sélectivité. Elles sont secrétées par les glandes de la muqueuse nasale, notamment les glandes de Bowman. Les OBP des vertébrés appartiennent à la superfamille des lipocalines qui sont une famille de protéines servant au transport de petites molécules hydrophobes telles que les stéroïdes, les sels biliaires, les rétinoïdes et les lipides. Elles ont été isolées dans de nombreuses espèces, des insectes aux mammifères y compris chez l'homme. Différents sous-types d'OBP ont été isolés chez le même animal. Chez l'homme, deux gènes (hOBP<sub>Ia</sub> et hOBP<sub>Ib</sub>) ont été localisés sur le chromosome 9q34. Le gène hOBP<sub>Ia</sub> encode pour la protéine hOBP-2A dont la composition est proche (à 45 %) de l'OBP-2 du rat. L'expression de ces gènes chez l'homme est limitée à la partie supérieure de la cavité nasale. Ces OBP, qui seraient apparues lors de l'adaptation à la vie terrestre, auraient pour fonction de transporter les molécules odorantes hydrophobes de l'air aux récepteurs olfactifs mais aussi d'éliminer l'excès d'odorants des récepteurs. Elles agiraient également directement sur les récepteurs en modulant leur fonction.

Les XME [2, 9] appartiennent à une large famille d'enzymes permettant d'éliminer les molécules xénobiotiques. Les possibilités de pénétration de molécules xénobiotiques vers le cerveau par voie olfactive expliqueraient l'importance des XME au niveau de l'organe de l'odorat. Des XME ont été mises en évidence dans de nombreuses espèces animales ; chez l'homme, certains enzymes sont spécifiquement humains comme le CYP2G1 (un cytochrome P450) ou l'UDG-glucuronosyltransferase UGT2A1. Ces XME ont été localisées dans des cellules de soutien, dans les glandes de Bowman et dans les neurones sensoriels, en particulier au niveau des cils de leur dendrite. Une activité enzymatique a été détectée dans le mucus. Les molécules odorantes étant de petites molécules hydrophobes, elles s'avèrent d'excellents substrats pour les XME. L'inhibition de ces enzymes au niveau nasal induit une accumulation de molécules odorantes autour des récepteurs et donc une augmentation de la réponse induite par ces molécules. Les XME pourraient également agir en éliminant le second messenger intracellulaire produit lors de la stimulation du récepteur. Enfin, il existe un grand polymorphisme dans l'expression des XME, conduisant à une classification relative aux possibilités de métabolisme des éléments xénobiotiques : faible, moyenne et importante activité métabolique. Ces éléments pourraient expliquer une partie de la susceptibilité individuelle aux odeurs.

La pathologie des événements péri-récepteurs est dominée par les rhinites chroniques, allergiques ou non allergiques. Environ 35 % des patients signalent une hyposmie dans ces rhinites, l'anosmie étant exceptionnelle [2, 3]. Les données physiopathologiques semblent indiquer que cette dysosmie est essentiellement liée aux altérations de la qualité du mucus [3] mais peu ou pas à l'obstruction nasale proprement dite. Les traitements corticoïdes locaux et antihistaminiques sont efficaces [3].

### **Neuroépithélium olfactif**

Chez les mammifères, le neuroépithélium olfactif est l'élément central du système olfactif principal. C'est le seul système olfactif chez l'homme. Il tapisse la face inférieure de la lame criblée de l'ethmoïde mais également la partie haute du septum et de la face médiale du cornet moyen. Sa surface est d'environ 370 mm<sup>2</sup> et diminue progressivement au cours de la vie. Son épaisseur est d'environ 500 µm. Il comporte trois types de cellules : les neurones olfactifs primaires (NOP), des cellules de soutien, et plusieurs types de cellules basales dont les cellules souches olfactives.

Il existe 5 à 10 millions de NOP chez le rat avec une densité d'environ 200 000 par mm<sup>2</sup>. Ces neurones ont une durée de vie courte et font l'objet d'un renouvellement constant à partir des cellules basales, mis en évidence chez les mollusques et les crustacés. Chaque NOP a une double polarité. Du pôle basal naît l'axone qui se termine dans les glomérules du bulbe olfactif. Le dendrite naît du pôle apical et se termine par un renflement qui porte de nombreux cils immobiles dont la longueur est voisine de 200 µm. Les cils baignent dans la couche inférieure du mucus et portent les récepteurs olfactifs. Ces récepteurs sont des protéines à sept domaines transmembranaires reliés par des boucles extra et intracellulaires. Linda Buck et Richard Axel ont été à l'origine de la démonstration que les récepteurs olfactifs font partie d'une vaste famille de récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) liés à la transduction de signaux extracellulaires variés [10]. Il existe une grande variabilité des poches de liaison de ces récepteurs qui explique leur grande capacité à se lier avec des molécules odorantes très différentes. En outre, une même molécule odorante peut activer différents types de récepteurs. Certaines molécules peuvent avoir également un effet inhibiteur sur les récepteurs. Une molécule odorante va activer un ensemble unique de récepteurs qui la caractérise, (donnant ainsi une image topographique de cet odorant) ; les ensembles de récepteurs activés par deux molécules odorantes différentes (images topographiques différentes) peuvent se chevaucher.

Le NOP cumule les fonctions de récepteur du stimulus chimique mais aussi de transducteur. La fixation d'une molécule odorante sur un récepteur active une protéine G qui stimule sélectivement une adénylate cyclase de type III responsable de la production d'AMPc. Lorsqu'il est en concentration suffisante dans le cytoplasme, cet AMPc, jouant le rôle de second messenger, active l'ouverture de canaux ioniques permettant l'entrée de Ca<sup>++</sup>. Ce Ca<sup>++</sup> joue le rôle de second messenger en permettant l'ouverture de canaux Cl<sup>-</sup>, induisant une sortie de Cl<sup>-</sup> qui amplifie la dépolarisation. L'amplitude du courant récepteur ainsi généré varie selon la quan-

tité de molécules odorantes détectées et la nature chimique du stimulus [2,11]. Le potentiel récepteur va moduler l'émission de potentiels d'action dont le site générateur est probablement situé à la base du corps cellulaire du NOP. L'axone issu de son pôle basal n'est pas myélinisé.

Les gènes des récepteurs olfactifs, identifiés par Linda Buck et Richard Axel, forment la plus vaste famille de gènes chez les mammifères, représentant près de 2 % du génome. On parle d'ailleurs de « sous-génome olfactif » ; il existe près de 1 500 gènes chez le rat et environ 800 chez l'homme mais près de 50 % d'entre eux sont des pseudogènes. Ce rapport entre le nombre de gènes fonctionnels et de pseudogènes varie selon les espèces ; la diminution du nombre de gènes actifs serait liée à l'apparition de la vision trichromique qui faciliterait la découverte de la nourriture et des partenaires sexuels [12]. Chez l'homme, tous les chromosomes (excepté les chromosomes Y et 20) contiennent des gènes liés aux récepteurs olfactifs. L'analyse comparée de multiples génomes a conduit à penser que les différents répertoires étaient issus par duplication d'un petit répertoire commun ancestral.

Chaque NOP exprime un gène unique. L'étude de l'activité d'un neurone olfactif revient à étudier les propriétés de son récepteur spécifique. Chaque NOP a une faible sélectivité olfactive : un nombre important de molécules différentes peut exciter chaque NOP. Ainsi, les propriétés de discrimination olfactive ne sont pas liées aux propriétés des NOP.

La pathologie du neuroépithélium olfactif est dominée par les dysosmies post-rhinitiques qui représentent la première cause de perte de l'odorat dans le monde [3,13]. Aux États-Unis, Henkin a estimé l'incidence des troubles olfactifs après une rhinite aiguë à 1 patient pour 400 habitants, ce qui représenterait 150 000 patients potentiels en France [3,13]. La physiopathologie est mal connue. On considère, sans preuve évidente, que la dysosmie serait due à la toxicité directe de certains virus ou bactéries [3,13]. Les biopsies réalisées chez des patients anosmiques après rhinite aiguë ont permis de constater d'importantes lésions des NOP remplacés par un épithélium respiratoire banal [3]. Le diagnostic est un diagnostic d'interrogatoire devant la survenue d'une hyposmie ou d'une anosmie immédiatement consécutive à une rhinite aiguë. Dans la plupart des cas toutefois, la prise de conscience de cette évolution inhabituelle de l'odorat n'est pas immédiate ; le patient consulte le plus souvent avec un délai de 2 à 3 mois suivant l'épisode aigu. L'examen clinique et l'examen tomographométrique des sinus paranasaux sont normaux. Les patients ayant une dysosmie post-rhinitique sont surtout des femmes (65 % des cas), d'âge moyen compris entre 55 et 65 ans [3,13]. Les anosmies sont fréquentes (30 % des cas), parfois décalées dans le temps de plusieurs semaines. Il n'existe pas de traitement des dysosmies post-rhinitiques. L'évolution spontanée est encore mal connue. Quelques cas de *restitutio ad integrum* de l'odorat ont été publiés [3]. La plupart des auteurs estiment que la perte olfactive résiduelle un an après la rhinite aiguë est définitive [3,13]. Néanmoins plusieurs études ont montré que l'odorat semble s'améliorer progressivement avec le temps même au-delà de la première année [3].

## **Les nerfs olfactifs**

Les axones des NOP s'associent en faisceaux comprenant une centaine de fibres enveloppées par des cellules gliales dites « cellules engainantes ». De telles gaines guident en permanence les axones se renouvelant sans cesse afin de réinnerver le bulbe de manière ciblée [3]. Il n'existe pas de myélinisation spécifique pour chaque axone.

Les pathologies des nerfs olfactifs sont le traumatisme crânien et le méningiome olfactif. La prévalence des séquelles olfactives après un traumatisme crânien [13] varie de 4,2 % à 7,5 % [3,14]. La dysosmie est surtout une anosmie (70 % des cas), plus rarement une hyposmie sévère (10 %). Les parosmies sont fréquentes (40 % des cas). La fréquence des anosmies est comprise entre 0 % et 15 % dans les traumatismes crâniens mineurs (amnésie < 1 h), entre 15 % et 20 % dans les traumatismes modérés (amnésie de moins de 24 h) et entre 25 % et 30 % dans les traumatismes sévères (amnésie supérieure à 24 h) [3]. Les traumatismes occipitaux sont associés à une anosmie dans 21 % des cas, les traumatismes frontaux ou temporaux dans 4 % et 10 % des cas [3,14]. Il existe trois mécanismes complémentaires pouvant conduire à des lésions du système olfactif au décours d'un traumatisme crânien : des lésions des filets nerveux olfactifs, des lésions nasosinusiennes et des lésions des centres cérébraux olfactifs. L'atteinte des filets nerveux olfactifs est la lésion considérée comme prédominante [3,14]. Ces atteintes résultent le plus souvent de cisaillement des filets nerveux olfactifs au niveau de la lame criblée consécutifs au déplacement de l'encéphale dans la boîte crânienne, plus rarement de véritables fractures de l'étage antérieur de la base du crâne [3,14]. La prévalence des lésions cérébrales olfactives observées après un traumatisme crânien est importante : 80 % de lésions bilatérales du bulbe olfactif [3]. Dans la plupart des articles, la dysosmie post-traumatique est considérée comme définitive [3]. Néanmoins, une amélioration a été rapportée dans 8 % à 30 % des cas par plusieurs auteurs dans les six premiers mois suivant le traumatisme crânien [3,14].

## **Bulbe olfactif**

Le bulbe olfactif, premier relais du système olfactif, est constitué par un ensemble de modules fonctionnels dénommés « glomérules ». Il existe environ 2 000 glomérules par bulbe. Ce sont des ensembles bien définis de connections synaptiques entre des terminaisons axoniques et dendritiques. Dans chaque glomérule se trouvent les axones des NOP qui se ramifient, des cellules mitrales et des interneurones. Chaque glomérule a une position déterminée et constante chez un individu. L'expression du récepteur joue un rôle clé dans la projection de l'axone du NOP au niveau glomérulaire. Tous les messages issus des récepteurs olfactifs exprimant un récepteur donné convergent vers un même glomérule. Ainsi, l'image périphérique d'une odeur est formée dans le bulbe par l'ensemble unique des glomérules qui correspondent aux récepteurs de cette odeur. Cette organisation si particulière permet la transformation de la détection périphérique des odorants en une véritable « carte d'acti-

vation » neuronale dite carte « odotopique ». Une telle carte pourrait être perturbée lors du renouvellement constant des neurones olfactifs primaires, mais le fait qu'un neurone olfactif primaire n'exprime qu'un seul gène de récepteur olfactif garantit sa stabilité. Si on modifie le gène d'un récepteur périphérique, cela entraîne une modification de la projection de l'axone de ce neurone au niveau glomérulaire. Il se crée dans le bulbe une analyse spatiale de la cartographie d'activation périphérique [2]. La forte convergence de nombreux axones stimulés simultanément par la même molécule odorante sur un nombre restreint de cellules mitrales permet une détection de signaux de très faible intensité. Notons que dans les glomérules, la cellule granulaire est un interneurone particulier exerçant une inhibition lors de la phase d'expiration, ralentissant ainsi l'activité des cellules mitrales à l'expiration (ce phénomène assure une synchronisation respiratoire).

Ainsi, chez le rat, les NOP exprimant le même récepteur se projettent sur seulement quatre glomérules. Il existe un gradient d'activation des glomérules lors d'une stimulation des NOP [2]. Dans un premier temps, les récepteurs des NOP qui reconnaissent le mieux la molécule incriminée (qui ont la plus grande affinité pour elle) sont activés en premier conduisant à l'activation de glomérules spécifiques. L'amplitude de la réponse est grande et sa latence d'activation est faible. Mais d'autres récepteurs, ayant une moins grande affinité pour la molécule odorante, sont également activés avec une réponse d'amplitude plus faible et de latence plus élevée. Il existe ainsi un véritable recrutement de glomérules olfactifs pour une molécule odorante en fonction de l'affinité des récepteurs.

Les terminaisons axonales des NOP se ramifient dans le glomérule et réalisent de nombreuses synapses avec les cellules du glomérule [2]. Dans le glomérule, il existe des neurones purement intraglomérulaires (cellules granulaires et périglomérulaires) et des neurones se projetant vers le cortex olfactif primaire : cellules mitrales et neurones à panache. Il existe chez les mammifères de 100 à 1 000 fois plus d'axones entrant dans un glomérule que d'axones en sortant. Le bulbe olfactif est une structure à six couches : une couche externe axonale, puis les couches glomérulaire, plexiforme externe, des cellules mitrales, plexiforme interne et des cellules granulaires.

### **Physiologie olfactive centrale**

Les neurones issus des glomérules (cellules mitrales et neurones à panache) se projettent directement et homolatéralement vers le cortex olfactif primaire en passant par le tractus olfactif latéral (Figure 1). De rares connections décussent par la commissure antérieure. Ce cortex olfactif primaire comprend le cortex piriforme, le noyau olfactif antérieur, la tenia tecta, le tubercule olfactif, le noyau cortical antérieur de l'amygdale, le cortex périamygdalien et le cortex entorhinal [2]. Toutes ces structures reçoivent des projections directes du bulbe olfactif. Ces projections centrales sont marquées par :

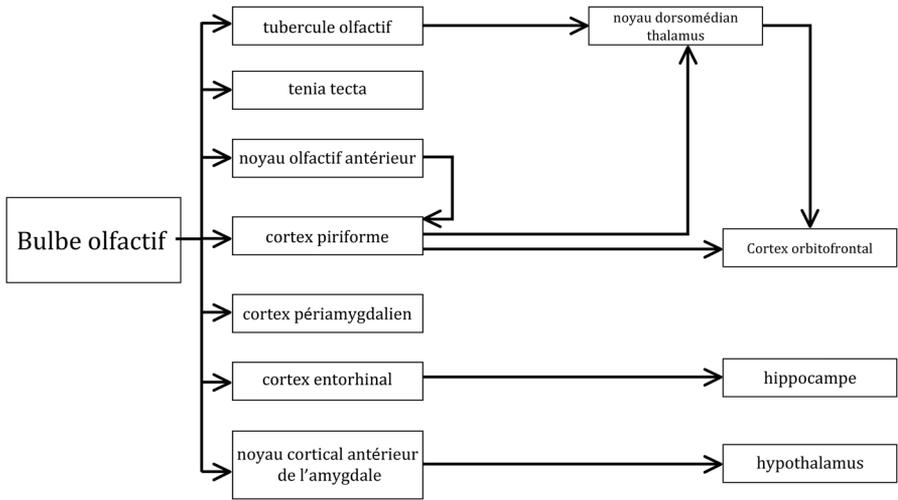


FIG. 1. — Schéma des projections centrales olfactives

- une projection directe, via deux neurones, des neurones sensoriels sur le cortex sans le relais thalamique,
- une projection efférente, centrifuge, de toutes les structures centrales (excepté le tubercule olfactif) sur le bulbe olfactif.

Le système olfactif central est particulièrement affecté dans toutes les maladies neurodégénératives [3,15]. Les travaux initiaux concernant la description et l'analyse des dysosmies dans ces maladies ont été réalisés dans la maladie d'Alzheimer et dans la maladie de Parkinson. Depuis, ces troubles ont été décrits dans un grand nombre de pathologies dont la chorée de Huntington, le syndrome de Korsakoff et la sclérose latérale amyotrophique. Dans la maladie d'Alzheimer, il existe une dysosmie affectant aussi bien les possibilités d'identification et de reconnaissance des odeurs que les seuils de détection [3] bien que 75 % des patients ayant une maladie d'Alzheimer estiment avoir un odorat normal [3]. L'atteinte du système olfactif est précoce dans la maladie d'Alzheimer. La perte de l'odorat est directement liée à la sévérité de la démence. Parallèlement aux études cliniques, des études anatomiques ont démontré qu'il existait une concentration spécifique des lésions histopathologiques de la maladie d'Alzheimer dans les structures olfactives [3]. Dans la maladie de Parkinson, l'importance des troubles olfactifs ne semble pas liée à l'évolutivité ou à l'ancienneté de la maladie. Il ne semble pas exister d'effet bénéfique du traitement antiparkinsonien sur l'odorat.

L'anosmie congénitale est une forme rare de dysosmie, soit isolée, soit associée à d'autres anomalies génétiques comme une atrésie choanale, un syndrome CHARGE, ou un syndrome de Kallmann-de-Morsier [3]. L'apport de l'IRM est dans ce contexte essentiel car elle permet de confirmer l'agénésie des bulbes olfactifs.

De très nombreux travaux ont évalué l'importance du vieillissement qui affecte aussi bien les seuils olfactifs, les performances supraliminaire que l'identification et la mémorisation des odeurs [3]. Cette altération des propriétés olfactives affecte essentiellement les sujets après 65 ans. Les performances olfactives semblent atteindre un maximum entre 30 et 50 ans puis déclinent dans la deuxième partie de la vie [3]. Ainsi, les trois quarts des sujets âgés de plus de 80 ans sont anosmiques ou fortement hyposmiques tandis que la moitié des sujets ayant entre 65 et 80 ans ont un déficit olfactif important. Le vieillissement affecte le système olfactif aussi bien au niveau périphérique que central. Plus l'âge augmente, plus l'importance du remplacement du neuroépithélium par un épithélium respiratoire progresse. Environ 520 cellules mitrales disparaissent chaque année du bulbe olfactif. Le volume du bulbe olfactif diminue de 0,19 mm<sup>3</sup> par an. L'épaisseur de la couche glomérulaire, la taille des cellules mitrales et sa concentration par unité de volume diminuent avec l'âge [3]. De telles diminutions des capacités olfactives affectent tous les hommes, quelles que soient leur race, leur culture et leur localisation géographique [3].

#### RÉFÉRENCES

- [1] Lledo PM, Gheusi G, Vincent JD. Information processing in the mammalian olfactory system. *Physiol Rev.* 2005;85:281-317.
- [2] Saless R, Gervais R. *Odorat et gout. De la neurobiologie aux applications.* Quae éditions, 2012, 538 pages.
- [3] Bonfils P, Tran Ba Huy P. *Les troubles du goût et de l'odorat.* Éditions de la Société Française d'ORL, 1999, 620 pages.
- [4] Hornung DE. Nasal anatomy and the sense of smell. *Adv Otorhinolaryngol.* 2006; 63:1-22.
- [5] Zhao K, Dalton P, Yang GC, Scherer PW. Numerical modeling of turbulent and laminar airflow and odorant transport during sniffing in the human and rat nose. *Chem Senses.* 2006;31:107-18.
- [6] Pfaar O, Huttenbrink KB, Hummel T. Assessment of olfactory function after septoplasty: a longitudinal study. *Rhinology.* 2004;42:195-9.
- [7] Bonfils P, Halimi P, Le Bihan C, Nores JM, Avan P, Landais P. Correlation between nasosinus symptoms and topographic diagnosis in chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005;114:74-83.
- [8] Bonfils P, Nores JM, Halimi P, Avan P. Corticosteroid treatment in nasal polyposis with a three-year follow-up period. *Laryngoscope.* 2003;113:683-7.
- [9] Heydel JM, Coehlo A, Theibaud N, Legendre A, Lebon AM, Faure P, et al. Odorant-binding proteins and xenobiotic metabolizing enzymes: implications in olfactory perireceptor events. *Anat Rec.* 2013;296:1333-45.
- [10] Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell.* 1991;65:175-87.
- [11] Pernellet JC, Sanz G, Briand L. Les récepteurs des molécules odorantes et le codage olfactif. *C R Biol.* 2006;329:679-90.

- [12] Gilad Y, Przeworski M, Lancet D. Loss of olfactory receptor genes coincides with the acquisition of full trichromatic vision in primates. Plos Biology.2004;2(1):E5.
- [13] Henkin RI, Larson AL, Powell RD. Hypoguesia, dysguesia, hyposmia and dysosmia following influenza-like infection. Ann Otol. 1975;84:672-82.
- [14] Biacabe B, Nores JM, Bonfils P. Description et analyse des troubles olfactifs après traumatisme crânien. Rev Neurol. 2000;15:451-7.
- [15] Nordin S, Monsch AU, Murphy C. Unawareness of smell loss in normal aging and Alzheimer's disease: discrepancy between self-reported and diagnosed smell sensitivity. J B Gerontol Psychol Sci.1995;50:187-92.

## DISCUSSION

### M. Pierre RONDOT

*Pourriez-vous nous détailler le rôle de la DOPA dans la gustation ? Un de nos patients parkinsoniens s'était senti amélioré de sa maladie sans dopa mais au prix d'une agnosie.*

Parmi les sens chimiques, l'odorat des patients ayant une maladie de Parkinson a été beaucoup mieux étudié que le goût. Néanmoins, l'odorat joue un rôle majeur dans la perception de la qualité gustative d'un aliment. Près de 90 % des patients ayant une maladie de Parkinson ont des troubles olfactifs à un stade précoce de la maladie ; cette dysosmie peut précéder l'apparition des symptômes moteurs. Les mécanismes responsables de la dysfonction olfactive sont actuellement inconnus. Cette dysosmie dans la maladie de Parkinson est corrélée avec une diminution du nombre de neurones dans des structures telles que le locus coeruleus, les noyaux du raphé, et le noyau basal de Meynart. Ces résultats neuroanatomiques suggèrent que les déficits cholinergique, noradrénergique et sérotoninergique peuvent contribuer à la perte de l'odorat. Le rôle de la DOPA dans ce contexte est plus difficile à établir.

*Réf. Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. Nat Rev Neurol. 2012 ; 8:329-39.*

### M. Jacques ROUËSSÉ

*Comment expliquer la récupération du goût après chimiothérapie cytotoxique, parfois, mais transitoirement différente du goût initial du patient ?*

Une méta-analyse récente a tenté de faire le point sur les troubles du goût et de l'odorat induits par une chimiothérapie. À partir de vingt-deux articles comprenant trois essais contrôlés randomisés, les auteurs ont pu conclure que les seuils gustatifs sont altérés durant une chimiothérapie. Certaines dysguesies qualitatives, comme la perception d'un goût métallique, sont fréquentes mais ne peuvent pas être attribués à des chimiothérapies spécifiques. L'influence respective de tel ou tel traitement chimiothérapeutique sur l'odorat et le goût a été mal étudiée. Ainsi, les résultats des recherches actuelles ne permettent pas d'apporter de conclusion définitive sur les conséquences des chimiothérapies vis-à-vis de la fréquence d'apparition et de la gravité d'une dysosmie ou d'une dysguesie. Dans le cadre des soins palliatifs, ces troubles dysguesiques et dysosmiques

doivent être étudiés afin d'apprécier leur importance dans la prévention des problèmes liés à l'alimentation et le maintien d'une qualité de vie raisonnable.

Réf. Gamper EM1, Zabernigg A, Wintner LM, Giesinger JM, Oberguggenberger A, Kemmler G, Sperner-Unterweger B, Holzner B. *Coming to your senses: detecting taste and smell alterations in chemotherapy patients. A systematic review. J Pain Symptom Manage.* 2012 ; 44:880-95.

#### **M. Bernard SWYNGHEDAUF**

*Y a-t-il une pression darwinienne sélective qui s'est exercée sur les récepteurs de l'odorat et a fait que beaucoup d'entre eux sont des pseudogènes. Y a-t-il des données sur le sujet dans l'Atlas du protéome ?*

L'olfaction est un sens majeur pour la survie des animaux. Le nombre de gènes codant pour les récepteurs olfactifs est considérable (1 200 chez le rat et environ 400 chez l'homme), même chez l'homme où il représente près de 3 % du génome. La plupart des espèces ont une proportion considérable de pseudogènes. Il semble que les répertoires de gènes olfactifs changent de façon dynamique, notamment en fonction de l'environnement de vie de chaque animal. Ainsi, les primates supérieurs équipés d'un système de vision bien développé ont perdu un grand nombre de gènes olfactifs. Deux groupes de gènes olfactifs nécessaires pour détecter des substances odorantes dans l'air se sont beaucoup développés au moment de l'adaptation terrestre des tétrapodes ; à l'opposé, les poissons conservent divers répertoires de gènes qui étaient présents dans les espèces ancestrales aquatiques.

Réf. Niimura Y. *Evolutionary dynamics of olfactory receptor genes in chordates: interaction between environments and genomic contents. Hum Genomics.* 2009 ; 4:107-18.

#### **M. André-Laurent PARODI**

*Il existe de grandes différences interspécifiques dans l'acuité olfactive. On considère que le chien aurait une sensibilité olfactive 30 000 fois supérieure à celle de l'homme. Sait-on si l'une ou l'autre de ces quatre étapes de la physiologie olfactive, ou les quatre, sont responsables de ces différences ?*

Il n'y a pas eu d'étude comparée de l'aéroportage, des événements péri-récepteurs, de la transduction olfactive et de la physiologie olfactive centrale entre diverses espèces d'animaux afin de connaître le rôle respectif de ces différentes étapes dans la qualité olfactive des différentes espèces d'animaux.

#### **M. Jean-Luc de GENNES**

*Quelle est l'origine des différences de puissance dans l'odorat : par exemple celle d'un chien qui est trois fois plus importante que celle de l'homme ?*

L'olfaction est un sens majeur pour la survie des animaux, beaucoup moins chez l'homme. Le nombre de gènes codant pour les récepteurs olfactifs est considérable et il varie beaucoup selon les espèces. Par exemple, il y en a près de 1 200 chez le rat et

seulement 400 chez l'homme. En outre, la physiologie de l'aéroportage est probablement différente selon les animaux. Il en est de même du nombre et de la qualité des protéines de transport olfactif mises en jeu dans les événements péri-récepteurs. Enfin, la physiologie olfactive centrale est probablement très différente selon les espèces d'animaux aussi bien pour l'identification, la mémorisation, l'analyse émotionnelle des substances odorantes.

**M. Roger HENRION**

*Est-ce que les « nez » utilisés dans l'industrie des parfums ou les sommeliers ou œnologues ont des capacités particulières ?*

Il y a probablement deux facteurs qui jouent un rôle essentiel. Le premier facteur est lié aux variations de la physiologie du système olfactif des hommes. Les études de seuils olfactifs, de discrimination olfactive chez des sujets normo-olfactifs montrent des différences non négligeables de valeurs. Le second facteur est probablement lié à l'éducation du sens olfactif. La qualité des « nez » des parfumeurs ou des œnologues est parfois altérée par des processus pathologiques (polypose naso-sinusienne par exemple). Lorsque la perte olfactive a été longue (plusieurs mois, voire années), ces praticiens experts de l'odorat se plaignent de ne pas utiliser avec une aussi grande efficacité leur sens retrouvé après traitement. Il leur faut se « rééduquer », réapprendre à utiliser leur sens olfactif pour retrouver les qualités olfactives qu'ils avaient avant leur maladie.

**M. Claude MOLINA**

*Quelles sont les relations entre les récepteurs olfactifs et les récepteurs de goût en particulier les récepteurs du goût amer ?*

*Quelle est la place des immunoglobulines et particulièrement des IgE dans le mécanisme des troubles olfactifs de la rhinite allergique ?*

Il n'y a pas de relation directe entre les récepteurs gustatifs du goût amer et les récepteurs olfactifs. Dans la rhinite allergique, il existe une dysosmie modérée probablement liée à l'altération des qualités du mucus. Il n'y a jamais d'anosmie. Les classiques traitements de la rhinite allergique : anti-histaminiques et corticoïdes locaux sont actifs sur cette dysosmie modérée.

*Réf. Passali GC, Ralli M, Galli J, Cali L, Paludetti G. How relevant is the impairment of smell for the quality of life in allergic rhinitis? Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008 ; 8:238-42.*

**M. Pierre CORVOL**

*La désensibilisation des récepteurs olfactifs est importante. Éliminer l'odeur est essentiel. Existe-t-il des affections liées à la persistance de l'odeur ?*

Éliminer l'odeur est un temps essentiel: la fugacité d'une odeur en fait tout son charme. Il existe dans le mucus nasal des protéines permettant la dégradation des molécules xénobiotiques olfactives. De telles molécules enzymatiques sont probablement altérées dans la rhinite chronique allergique ce qui explique la plainte exprimée par certains patients de sentir de manière trop longue les odeurs perçues.