

Cinquième Chapitre (pages 148-150) :

Remédiation par les odeurs

La dernière partie de cette discussion concerne une technique de remédiation face aux troubles affectifs et dont les acteurs principaux sont les odeurs. Il a été remarqué que les patients dépressifs prêtent moins attention à leur environnement quotidien et donc aux odeurs. Ils ont une capacité réduite à traiter les stimuli olfactifs notamment agréables, favorisant l'anhédonie olfactive (*Dal Bo', 2023*). Ceci renforce l'hypothèse selon laquelle **un entraînement ou enrichissement olfactif**, à travers une conscientisation et une attention nouvelle portée aux odeurs dans l'environnement, pourrait être bénéfique pour prévenir et/ou traiter certains aspects des troubles émotionnels (*Oleszkiewicz et al., 2022*).

Il convient tout d'abord de rappeler brièvement les stratégies thérapeutiques actuelles pour traiter les troubles affectifs, dont la dépression. Il existe diverses approches aux résultats variables selon les patients et les modèles animaux (*Leon & Woo, 2022*). Les thérapies pharmacologiques ne sont par exemple efficaces que dans 40 à 60% des cas (*Doty et al., 2021 ; Dudek et al., 2021, 2021 ; Malhi et al., 2020*). D'autres options non médicamenteuses existent telles que la stimulation magnétique transcrânienne (*Bolwig, 2002 ; Fregni et al., 2021*) ou la stimulation cérébrale profonde (*Aibar-Durán et al., 2022*). Parallèlement, d'autres stratégies ont vu le jour pour améliorer et potentialiser les bénéfices des traitements classiques. Ces approches incluent l'acupuncture, le rééquilibrage du microbiote intestinal, le yoga ou encore la méditation (*Bajaj et al., 2016 ; J. D. Bremner et al., 2020 ; Joss & Teicher, 2021 ; Kong et al., 2019 ; Rosenkranz et al., 2016 ; Slyepchenko et al., 2014 ; Tan et al., 2021*). L'une des approches dans ce contexte est l'enrichissement environnemental, protecteur contre le vieillissement cognitif chez l'humain et l'animal et bénéfique pour les capacités émotionnelles et olfactives (*Joushi et al., 2022 ; Kuzumaki et al., 2011 ; Leon & Woo, 2022*). Parmi les enrichissements environnementaux possibles, **l'enrichissement olfactif** est une piste intéressante pour soutenir la perception olfactive et améliorer la santé émotionnelle. En effet, les odeurs ont un pouvoir unique d'induction des émotions positives et peuvent également agir comme modérateur et suppresseur de stress (*Masuo et al., 2021*).

L'enrichissement olfactif consiste en une exposition répétée à un ou plusieurs odorants ou encore des mélanges odorants plus ou moins complexes sur une période prolongée. **Chez l'humain**, cette procédure a été largement étudiée, notamment par T.Hummel et son équipe, qui ont défini un protocole d'exposition systématique à quatre odorants, deux fois par jour pendant douze semaines (*Hummel et al., 2009*). L'efficacité de l'enrichissement olfactif dépend de sa durée, de l'étiologie de la perte olfactive (s'il y en a une), de l'âge, des molécules utilisées, ou encore de la répétabilité de l'exposition (*Pieniak et al., 2022*). Il peut améliorer la détection, la discrimination et l'identification olfactive chez les patients souffrant des pertes olfactives diverses.

Au-delà des bénéfices sensoriels, l'enrichissement olfactif peut diminuer le sentiment d'anxiété, améliorer la réponse au stress, la cognition, l'humeur, et le fonctionnement émotionnel de sujets sains et dépressifs, ainsi que diminuer la perte cognitive associée au vieillissement (*Ballanger et al., 2019 ; Leon & Woo, 2022 ; McDermott et al., 2022 ; Pieniak et al., 2022 ; Vance et al., 2024*). Les bénéfices de l'enrichissement olfactif sont observables également chez les personnes souffrant de troubles tels que l'autisme (*Woo et al., 2015*), la maladie de Parkinson (*Haehner et al., 2013*), ou bien la démence (*Buetow & MacLeod, 2024*). Différentes huiles essentielles ont ainsi des bénéfices cliniques variés (*Fung et al., 2021*). La lavande, la bergamote, la camomille, l'orange, le yuzu ou encore la rose sont très utilisés en prévention (relaxation) ou même en traitement de la dépression et de l'anxiété (*Conrad & Adams, 2012 ; Ebrahimi et al., 2022 ; Goes et al., 2012 ; Lehrner et al., 2000 ; Matsumoto et al., 2014*).

Les mécanismes sous-tendant ces effets pourraient être de différents ordres : régulation des niveaux de monoamines, induction de la production de facteur neurotrophique, augmentation de la neurogenèse, régulation du système endocrinien, activation de différentes régions cérébrales. Les bénéfices de l'enrichissement olfactif pourraient reposer sur le fait qu'il confère une « réserve cognitive », favorisant la mise en place des mécanismes de plasticité compensant les symptômes de

divers troubles psychiatriques (Leon & Woo, 2022 ; Stern et al., 2019). Néanmoins, certaines études n'ont pas mis en évidence d'effets émotionnels significatifs liés à l'enrichissement olfactif (Oleszkiewicz et al., 2021, 2022) ce qui soulève la question des conditions spécifiques dans lesquelles il serait bénéfique. Il est important de rappeler que le système olfactif est étroitement connecté aux systèmes cognitifs et émotionnels du cerveau incluant l'amygdale, l'hippocampe, le noyau accumbens ainsi que le cortex préfrontal, impliqués dans la cognition et l'humeur (Leon & Woo, 2022). Certaines études ont d'ailleurs montré que l'enrichissement olfactif modifie la connectivité fonctionnelle dans les régions cérébrales qui ne se limitent pas au traitement de l'information olfactive (Jiramongkolchai et al., 2021 ; Kollndorfer et al., 2015 ; Vance et al., 2024). Par ailleurs, l'enrichissement olfactif est capable d'augmenter le volume de matière grise dans des structures telles que l'hippocampe, le thalamus, ou le cortex orbitofrontal (Gellrich et al., 2018 ; Han et al., 2021).

Chez l'animal, les odeurs modulent l'anxiété, la réponse au stress, la gestion du conflit, et l'expression de symptômes dits dépressifs (de Sousa et al., 2015 ; Faturi et al., 2010 ; Fung et al., 2021 ; Harada et al., 2018 ; Linck et al., 2010 ; Nakatomi et al., 2008 ; Tsang & Ho, 2010). Une exposition quotidienne de trente minutes chez des souris à des huiles essentielles sur une période de trois mois améliore les performances mnésiques et stimule la neurogenèse dans l'hippocampe et le bulbe olfactif, à des niveaux comparables à ceux des animaux vieillissants dans un environnement enrichi classique (Rusznák et al., 2018). Une exposition quotidienne à un nouvel odorant pendant trente à quarante jours favorise la survie des nouveaux neurones du bulbe olfactif, et améliore les performances de la mémoire olfactive à court terme (Rey et al., 2012 ; Rochefort et al., 2002). Une étude menée dans l'équipe a également révélé que les souris adultes soumises à un enrichissement olfactif avaient une meilleure capacité de discrimination, même à un âge avancé, ainsi qu'une meilleure mémoire spatiale et une plus grande flexibilité cognitive. Ces bénéfices étaient supportés par une augmentation de l'innervation noradrénergique dans le bulbe olfactif et l'hippocampe ainsi qu'un remodelage des réseaux associés à un meilleur vieillissement cognitif (Terrier et al., 2024). D'autres mécanismes sous-tendant les bénéfices de l'entraînement olfactif pourraient reposer sur l'activation plus ou moins directe du système olfactif et du réseau émotionnel, par les molécules odorantes via leur passage dans le cerveau par voie nasale ou transdermique (transférabilité cérébrale) (Masuo et al., 2021), mais la compréhension de ces mécanismes nécessite encore des investigations (Pieniak et al., 2022). Mieux comprendre les bénéfices et les bases neurales de l'enrichissement olfactif pourrait enrichir la recherche sur de nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes, plus naturelles, moins invasives et coûteuses, pour combattre les conséquences néfastes des troubles affectifs liés à un stress précoce.

Le dernier point abordé dans ma thèse s'inscrit dans ce souhait, puisqu'il s'agit de tester les bénéfices d'un enrichissement olfactif sur les conséquences comportementales et neurobiologiques d'un stress précoce. Cet objectif a initié la mise en place, le développement et l'entretien d'une lignée de souris transgéniques (TRAP2) permettant de marquer l'activité cellulaire à deux temps différents (DeNardo et al., 2019 ; Guenther et al., 2013 ; Lee et al., 2020). Ainsi, sur ces souris TRAP2 ayant subi un stress précoce, il sera possible d'étudier la connectivité fonctionnelle des réseaux neuronaux impliqués dans le traitement des odeurs, avant et après un enrichissement olfactif ainsi que leurs comportements émotionnels et olfactifs. Les hypothèses testées sont que l'altération de la perception des odeurs après le stress précoce est due à une modification du/des réseau/x sous-tendant la valeur hédonique des odeurs et que l'enrichissement olfactif seul ou combiné à un traitement pharmacologique peut restaurer cette perception ainsi que le fonctionnement de ce/s réseau/x. Ce projet constitue la suite de ce travail et est également au cœur d'une approche appliquée et clinique, en collaboration avec l'équipe PSYR2 testant les effets de la combinaison d'un enrichissement olfactif et d'un traitement rTMS sur des patients atteints de trouble dépressif majeur (« Conséquences d'un traumatisme précoce sur la perception des odeurs et sur les circuits neuronaux qui la sous-tendent, stratégie de remédiation » COBRA, ANR-23-CE17-0065). Cette collaboration a abouti notamment à la publication d'un article méthodologique présenté en **Annexe 3 : Combining a Breath-Synchronized Olfactometer with Brain Simulation to Study the Impact of Odors on Corticospinal Excitability and Effective Connectivity**.

En conclusion, des études comportementales suivies d'analyses approfondies des bases neurales de l'enrichissement olfactif permettraient d'identifier et décrire les mécanismes responsables de ces bénéfices, dans le cadre de troubles affectifs survenant notamment après un stress précoce.