



HAL
open science

Anatomie du nerf terminal chez l'homme

Maxime Humbert

► **To cite this version:**

Maxime Humbert. Anatomie du nerf terminal chez l'homme. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02329808

HAL Id: dumas-02329808

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02329808>

Submitted on 23 Oct 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

Année 2018/2019

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le :

10 septembre 2019

par

Monsieur Maxime HUMBERT

Né le 06/03/1988. à Paris 12ème (75012)

TITRE DE LA THÈSE :

ANATOMIE DU NERF TERMINAL CHEZ L'HOMME

Président : Monsieur le Professeur Sylvain MOREAU

Membres : Monsieur le Professeur Emmanuel BABIN

Monsieur le Professeur Martin HITIER

Monsieur le Docteur Vincent PATRON

Directeur de thèse : Dr Vincent PATRON

Année Universitaire 2018/2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. AGOSTINI Denis nucléaire	Biophysique et médecine
M. AIDE Nicolas nucléaire	Biophysique et médecine
M. ALLOUCHE Stéphane moléculaire	Biochimie et biologie
M. ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M. AOUBA Achille	Médecine interne
M. BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M. BÉNATEAU Hervé stomatologie	Chirurgie maxillo-faciale et
M. BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M. BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M. BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M. BIBEAU Frédéric pathologique	Anatomie et cytologie
Mme BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M. BROUARD Jacques	Pédiatrie
M. BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M. COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M. DAO Manh Thông Entérologie	Hépatologie-Gastro-

M. DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M. DEFER Gilles	Neurologie
M. DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M. DENISE Pierre	Physiologie
M. DERLON Jean-Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Neurochirurgie
Mme DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie – réanimation
et médecine péri-	
	opératoire
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie – réanimation
et médecine péri-	
	opératoire
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la
santé et prévention	
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option
Radiothérapie	
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie
médicale	
M. HANOUIZ Jean-Luc	Anesthésiologie – réanimation
et médecine péri-	
	opératoire
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et
traumatologique	
M. HURAUULT de LIGNY Bruno <small>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</small>	Néphrologie
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et
cardio-vasculaire	
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie
moléculaire	
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de
la santé et prévention	

M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LEPORRIER Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
M. LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROD Julien	Chirurgie infantile
M. ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIADER Fausto	Neurologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M. VABRET François Addictologie

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. de la SAYETTE Vincent Neurologie

Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne Dermatologie

Mme LESCURE Pascale Gériatrie et biologie du
vieillessement

M. SABATIER Rémi Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig Anglais

Année Universitaire 2018 / 2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS**HOSPITALIERS**

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale

Mme	LEPORRIER Nathalie <small>Éméritat jusqu'au 31/10/2020</small>	Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André <small>(fin 31/08/19)</small>	Médecine générale
M.	LE BAS François <small>(fin 31/08/19)</small>	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas <small>(fin 31/08/19)</small>	Médecine générale
Mme	NOEL DE JAEGHER Sophie <small>(fin 31/08/2021)</small>	Médecine générale

REMERCIEMENTS

A mon Président de jury Monsieur le Professeur Sylvain Moreau

Vous m'avez ouvert les portes de votre laboratoire, sans lequel ce projet n'aurait pas été réalisable,

J'éprouve une immense gratitude dans le soutien que vous avez su m'accorder pendant ma formation,

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance

A mon directeur de thèse Monsieur le Docteur Vincent Patron

Tu m'as permis de travailler à tes côtés sur ce sujet,

*Je te remercie pour tes conseils, ton soutien, ton écoute et surtout ta confiance qui
m'ont permis de progresser,*

Tu me fais l'honneur de juger ma thèse,

Trouves ici l'expression de toute mon admiration et de toute ma gratitude

A Monsieur le Docteur Martin Hitier

Je te témoigne ma gratitude pour les innombrables corrections que tu as apporté à ce travail,

Tu as guidé mes premiers pas dans le milieu de la recherche, et surtout donné l'envi de poursuivre dans cette voie,

Tu me fais l'honneur de juger ce travail,

Reçois ici la preuve de toute mon admiration

A Monsieur le Professeur Emmanuel Babin

*Je vous remercie d'avoir accepté avec enthousiasme de participer à la soutenance
de ma thèse,*

*J'ai appris à vos côtés que la médecine relevait du compagnonnage et vous
incarnez un maître en la matière*

J'admire votre investissement pour la formation des internes,

Je suis ravi de pouvoir travailler avec vous par la suite,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,

Veillez trouver ici le témoignage de tout mon respect et de toute mon estime

A Madame Maelle Guyot et Monsieur Eric Maubert

Je vous témoigne toute ma gratitude pour m'avoir aussi bien encadré et aidé dans ce travail,

Merci pour votre disponibilité, votre bienveillance et le temps que vous m'avez consacré pour me transmettre vos connaissances,

En espérant pouvoir collaborer avec vous de nouveau,

Recevez ici la preuve de toute ma reconnaissance, de mon admiration et de mon amitié.

ABREVIATIONS

- CGRP : Calcitonin Gene-Related Peptide
- DAB : 3,3'-diaminobenzidine tétrachlorhydrate
- DAPI : 4',6-diamidino-2-phénylindole
- ENS : Epithélium Non Sensoriel
- F : Féminin
- FMRFamide : neuropeptide Phe-Met-Arg-Phe
- GABA : Acide gamma-aminobutyrique
- GAL : Galanin
- GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone ;
- HES : Hématoxyline Éosine Safran
- HH : Hypogonadisme Hypogonadotrope
- HHG : Hypothalamo-Hypophysio-Gonadique
- INF : Noyau Infundibulaire
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- M : Masculin
- MBP : Myelin Basic Protein
- NeuN : Neuronal Nuclei
- NF Med : Neurofilament Intermédiaire
- NPY : neuropeptide Y
- NT : Nerf terminal
- NVN : Nerf Voméronasal
- OB : Bulbe olfactif
- OCT : Optimal cutting temperature compound
- OMP : Olfactory Marker Protein
- OP : Placode Olfactive
- ORL : Otorhinolaryngologie
- OVN : Organe Voméronasal
- PBS : Phosphate Buffered Saline
- PC : Paire Crânienne
- POA : Noyau Préoptique
- SEP : Aire Septale
- SMI : Neurofilament H non-phosphorylé
- SP : Substance P
- SRIF : Somatostatine
- TDM : Tomodensitométrie
- WFA : Wisteria Floribunda Lectine

SOMMAIRE :

I)	INTRODUCTION.....	1
A)	Préambule.....	2
B)	Nerf Terminal.....	2
1.	Anatomie.....	3
2.	Caractéristiques histologiques du nerf terminal.....	4
3.	Neurophysiologie.....	5
C)	Organe Voméronasal.....	7
D)	Application clinique.....	8
1.	Le syndrome de Kallmann.....	8
2.	La chirurgie endonasale.....	9
E)	Objectif.....	9
II)	MATERIELS ET METHODES.....	10
A)	Design de l'étude :.....	11
B)	Étude anatomique par dissection.....	11
1.	Préparation cadavérique.....	12
2.	Exposition de la zone d'intérêt.....	13
3.	Contrôle.....	15
C)	Étude anatomopathologique.....	15
1.	Préparation initiale des pièces anatomiques.....	15
2.	Pièces en paraffine coupées au microtome.....	16
3.	Pièces congelées à -80°C et coupées au cryostat.....	17
4.	Coloration standard.....	18
5.	Immunohistochimie et Immunofluorescence.....	19
D)	Étude radiologique.....	22
1.	Imagerie par micro-CT.....	22
2.	Contrôle.....	23
3.	Tractographie par IRM en tenseur de diffusion.....	23
III)	RESULTATS.....	25
A)	Étude par dissection.....	26
1.	Dissection de la partie endocrânienne.....	26
2.	Passage endocrânien-endonasal.....	27
3.	Dissection de la partie endonasale.....	28
B)	Étude anatomopathologique.....	29
1.	Caractérisation du nerf terminal.....	29
2.	L'organe voméronasal.....	33
C)	Étude Radiologique.....	37
1.	Suivit du nerf terminal par tomodensitométrie.....	37
2.	Suivi du nerf terminal par la méthode de tractographie.....	40
IV)	DISCUSSION.....	41
A)	Le nerf terminal.....	42
1.	Apport de l'anatomopathologie.....	42
2.	Apport de l'imagerie.....	45
B)	L'organe voméronasal.....	46
1.	Un épithélium neurosensoriel ?.....	46
2.	Différence avec l'animal.....	48
C)	Perspectives et travaux futurs.....	49
1.	Traçage lipophile.....	49
2.	Clarification.....	51
V)	CONCLUSION.....	52
VI)	BIBLIOGRAPHIE.....	54

I) INTRODUCTION

A) Préambule

Le comportement humain est fortement influencé par l'olfaction, et en grande partie de façon inconsciente. Au-delà des fonctions primaires de reconnaissance des aliments ou de détection des prédateurs, les odeurs environnementales peuvent amorcer des souvenirs et des émotions spécifiques, comme nous le rappelle la célèbre « madeleine de Proust ». Ils peuvent aussi influencer l'activation du système nerveux autonome (par exemple : les expressions faciales ou la modification de la fréquence cardiaque), façonner les perceptions du stress et de l'affect, ainsi que les comportements d'approche et d'évitement rapides (1–3). En effet, les odeurs trahissent l'intimité de chaque individu et influencent nos relations sociales : chaque personne produit une odeur distincte qui reflète non seulement les facteurs diététiques et environnementaux, mais interagissent également avec les marqueurs d'histocompatibilité du soi et du non-soi.

Le contenu de ce « cocktail d'odeurs corporelles » est différencié des autres odeurs de l'environnement et influencent nos relations sociales en modifiant notre comportement, provoquant par exemple de l'agressivité ou suscitant de l'anxiété, ce qui modifie notre communication non-verbale (4,5).

Parmi ces odeurs certaines sont si influentes que nous les distinguons par le terme "Péromone". Les péromones ont été reconnues depuis de nombreuses années chez l'animal comme étant « des substances sécrétées par un individu vers le milieu extérieur, perçues par un autre individu de la même espèce et provoquant une réaction spécifique (6), un changement de comportement (7), une reconnaissance du partenaire sexuel, un accouplement (8,9) et une réponse neuroendocrine (10).

Chez l'animal le nerf terminal, semble jouer un rôle central dans la reconnaissance péromonale (11) alors que chez l'Homme sa fonction reste encore inconnue.

B) Nerf Terminal

Le nerf terminal a été initialement décrit par Fritsch à la fin du 17^{ème} siècle chez le requin. Le nom de nervus terminalis provient de l'association d'une partie de ce nerf avec l'extrémité rostrale du tube neural ou lamina terminalis (12). Ce nerf a été retrouvé dans toutes les classes de vertébrés à l'exception des cyclostomes (vertébrés primitifs

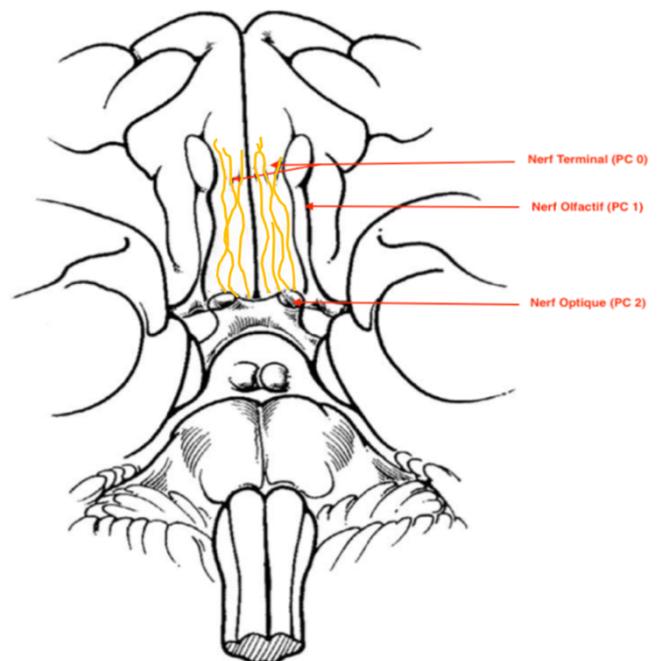
correspondant aux poissons sans mâchoire). Chez l'Homme sa découverte est bien plus tardive, en 1914 par Johnson et, indépendamment, la même année par Brookover (13), il a été pendant longtemps confondu avec le nerf olfactif.

1. Anatomie

Le nerf terminal est relativement bien décrit dans sa portion intracrânienne. Il présente de multiples projections, les 2 principales sont au niveau du noyau préoptique et infundibulaire contenus dans l'hypothalamus. Le noyau préoptique joue un rôle inhibiteur dans le cycle veille/sommeil, en ce qui concerne le noyau infundibulaire, il remplit de nombreux rôles physiologiques dans l'alimentation, le métabolisme, la fertilité et la régulation cardiovasculaire.

Les corps cellulaires du nerf terminal sont situés dans un ganglion (ganglion terminal central) ou une série de ganglions le long du nerf olfactif, du bulbe olfactif ou du prosencéphale basal. Il chemine au niveau de la face ventrale de l'encéphale, formé de fibres plexiformes, suivant étroitement le trajet du nerf olfactif (**Figure 1**). Ses fibres cheminent dans l'espace sous-arachnoïdien couvrant la face inférieure du gyrus recti du lobe frontal.

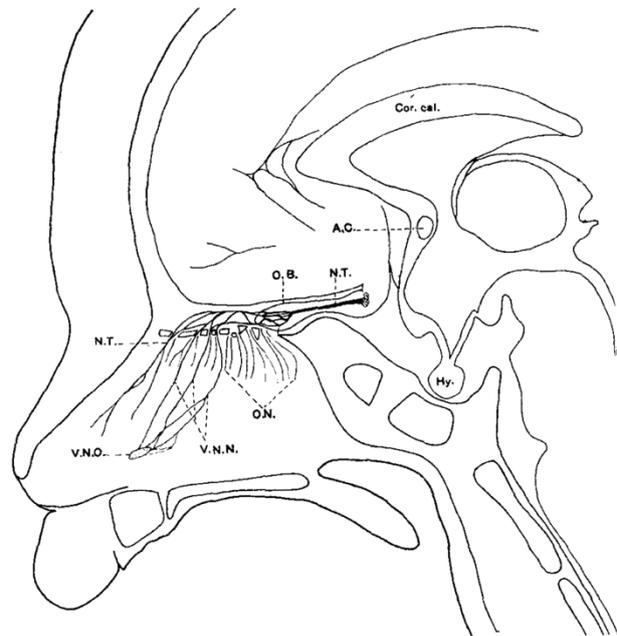
Figure 1 : Représentation des fibres du NT intracrâniennes, de Fuller et Burger (1990).



Ensuite, elles semblent pénétrer dans la fente ethmoïdale, au niveau médian de la lame criblée antérieure, indépendamment des fibres olfactives (résultat de l'étude menée par le Dr Roussel sur l'anatomie de la lame criblée antérieure, Master 2 Sciences Chirurgicales, 2015-2016). Ensuite l'anatomie sur le sujet reste plus évasive, avec des fibres du NT qui chemineraient de part et d'autre de la cloison nasale sans plus amples détails.

McCotter (14) est le seul à donner une représentation du NT dans sa partie endonasale (**figure 2**), sans pour autant détailler comment ces résultats ont été obtenus.

Figure 2 : Dessin d'une vue septale du NT chez un fœtus humain de six mois (Figure 1 McCotter (1915)).



2. Caractéristiques histologiques du nerf terminal

Wirsig-Wiechmann en 2002, a présenté une définition des neurones du NT chez l'animal, basé sur 4 points (15):

- 1) Ils dérivent de la crête neurale et migrent de la zone de la placode olfactive vers les régions du cerveau nasales et rostrales.
- 2) Ils se trouvent, chez l'adulte, dans la cavité nasale, superficiellement dans le cerveau près des bulbes d'olfactifs et reçoivent des afférences de l'encéphale.
- 3) Ils envoient des fibres aux zones de la muqueuse nasale et du cerveau ventral rostral, impliquées en particulier dans l'olfaction et le système limbique.
- 4) Ils contiennent de la GnRH, de l'acétylcholine et un NPY.

Ces caractéristiques permettaient de le distinguer avec certitude des autres éléments nerveux situés à proximité (**tableau 1**).

Le NT était associé à la libération de GnRH, avec un rôle potentiel dans le contrôle des fonctions et des comportements reproductifs humains, influençant les systèmes hormonaux autonomes et reproducteurs par l'intermédiaire de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (16,17).

<i>Nerf</i>	<i>Myélinisation</i>	<i>Ganglion nerveux</i>	<i>GnRH +</i>
<i>Olfactif</i>	Non	Non	Oui
<i>Voméronasal</i>	Non	Non	Oui
<i>Terminal</i>	Non	Oui	Oui
<i>Ethmoïdal antérieur</i>	Oui	Non	Non
<i>Sympathique</i>	Non	Oui	Non

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques de chacun des nerfs observables au niveau de la région de la lame criblée antérieure.

3. Neurophysiologie

a) Chez l'animal

La fonction du NT reste énigmatique mais deux fonctions distinctes sont supposées :

- **Une fonction sensorielle** : des considérations anatomiques ont conduit plusieurs auteurs à suggérer que le nerf est sensoriel (18). Cependant, les enregistrements électrophysiologiques du nerf terminal n'ont pas permis de détecter des réponses sensorielles claires (19–21).

- **Une fonction neuromodulatrice** : par l'intermédiaire de la GnRH, qui agirait comme une substance neuromodulatrice sur l'activité des cellules réceptrices olfactives (22).

Eisthen (23) fait la supposition que la GnRH n'agit pas comme une substance odorante, mais sert de modulateur à l'activité des cellules réceptrices olfactives. Le temps d'action semble trop important pour être généré par une réponse odorante (quelques minutes versus quelques secondes) (24). Il approfondit la réflexion en proposant l'hypothèse que le nerf

terminal pourrait agir en augmentant la sensibilité aux odeurs pendant la saison de la reproduction (23).

b) Rôle chez l'Homme

Cette structure a été qualifiée de vestigiale ou non fonctionnelle par certains auteurs, car le ganglion terminal central semble régresser progressivement vers la fin de la période embryonnaire. Néanmoins, chez un nourrisson humain de 4 mois, 850 neurones étaient toujours contenus dans les méninges de chaque côté du plan médian (25).

Une publication récente dans *Science* (26) rapporte que le système olfactif humain (comprenant son système accessoire : le nerf terminal et l'organe voméronasal) serait différent de celui d'autres mammifères par son manque de neurogenèse. Cette absence de régénération provoque une anosmie non réversible si les neurones sont détruits, conséquence de plusieurs maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson (27).

Le nerf terminal se place au centre d'un vaste faisceau d'hypothèses :

- Il pourrait permettre la détection des phéromones (28) car il existe en effet de nombreuses associations chez l'humain entre le comportement reproductif et l'odorat (une sensibilité de l'odorat augmentée chez la femme en période ovulatoire, ou la synchronisation des cycles menstruels chez certaines femmes et encore l'attraction d'une femme pour un homme par les substances odorifères de celui-ci) (29).
- Celui-ci pourrait agir sous le contrôle du réseau neuronal de kisspeptin (KP), contenu entre autres dans l'hypothalamus, impliqué dans le contrôle endocrinologique central de la puberté et des fonctions reproductrices humaines (17). Celui-ci régulant la sécrétion de GnRH par le nerf terminal.
- Les cibles peuvent être locales ou à distance, le NT pourrait donc permettre une modulation de la sensibilité du système olfactif, des glandes de Bowman et du système vasculaire (30,31).

C) Organe Voméronasal

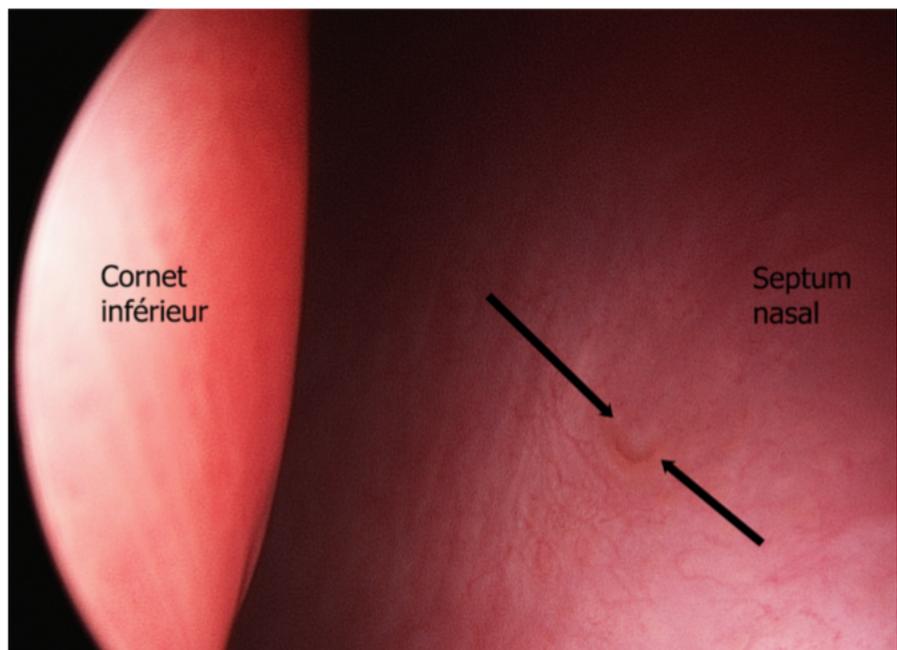
Si le mécanisme de détection des phéromones reste encore inconnu chez l'homme, il est mieux compris chez l'animal et implique l'organe voméronasal comme organe récepteur (32).

Le système voméronasal ou organe voméronasal est apparu après l'émergence des tétrapodes (33). La découverte de l'OVN humain a été attribuée à Ludvig Jacobson en 1813 (34), qui fournit une description précise et donne un nom à cet organe.

Chez les embryons humains, l'OVN se forme à environ 37 jours post-ovulatoire sous forme d'une invagination épithéliale bilatérale au septum nasal (35–37), avec une ouverture de ses canaux dans la cavité nasale avant la 28^{ème} semaine d'aménorrhée.

A partir de 14 semaines d'aménorrhée, il semble présenter des signes de régression, par rapport à d'autres mammifères (38,39). L'OVN ou système olfactif accessoire constitue un système sensoriel peu connu, présent chez la plupart des vertébrés, à l'exception des oiseaux (44). Il est situé à la base de la partie la plus antérieure de la cloison nasale. Celui-ci est visible en endoscopie (**figure 3**), chez environ 70% de la population (38).

Figure 3 : Orifice d'entrée d'un OVN droit (Figure 1, The forgotten organ (40))



Trotier (38) a été le seul à donner une description précise de l'OVN chez l'Homme adulte, cet organe se présente à 8,5 mm (6-13 mm) au-dessus du plancher de la cavité nasale et à 24 mm (21-29 mm) de l'orifice narinaire. Il présente un diamètre de 1,1 mm (1-1,6 mm) et la longueur du conduit interne est en moyenne de 3,6 mm (2-7 mm).

Chez l'Homme, aucun rôle n'a encore été découvert pour cet organe, contrairement à l'animal. Pour le rongeur, par exemple, il représente le principal, sinon le seul, système de détection des phéromones (9,41). Chez la souris femelle, il semble moduler le cycle menstruel, le bon déroulement de la puberté ou de la grossesse ainsi que la stimulation induite de l'ovulation (42). Chez le hamster mâle, l'élimination des organes voméronasaux semble prévenir les poussées hormonales (43) et des vocalisations ultrasonores dans la parade nuptiale (44). La suppression de l'OVN chez la souris mâle, provoque également de graves déficits d'accouplement et un comportement agressif (45).

Chez les primates et les humains, le gène *Trpc2* codant pour les 2 types de récepteurs voméronasaux, est faiblement exprimé (32). Ce faible taux d'expression suggère que ces espèces n'utilisent pas de signaux chimiques pour communiquer (46). Le déclin de la communication phéromonale semble coïncider avec l'évolution de la vision des couleurs trichromatiques et la prédominance du système visuel (47,48).

D) Application clinique

1. Le syndrome de Kallmann

Après la découverte de Taroc (49), il semble que le défaut de migration embryologique des neurones du NT soit à l'origine de l'absence de migration des cellules GnRH et donc à l'origine de l'hypogonadisme hypogonadotrope (50,51). Le syndrome de Kallman de Morsier associe un déficit en gonadolibérine (GnRH) et une anosmie (52,53).

Des études ont montré des mutations ponctuelles et des délétions dans *KISS1R* chez certains patients HH. Ceci suggère que les axones contenant de la GnRH (notamment le NT) jouent non seulement un rôle central dans le développement et la différenciation de l'axe hypothalamo-hypophysaire ainsi que dans le développement sexuel normal chez l'homme et la femme (17).

2. La chirurgie endonasale

À notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée sur les complications potentielles de la chirurgie endonasale et la reconnaissance phéromonale. En effet, certaines chirurgies telles que la septoplastie ou d'autres chirurgies endonasaes nous font parfois réaliser de larges décollements de la muqueuse septale ainsi que des plaies muqueuses non intentionnelles.

Même si l'olfaction est d'avantage utilisée chez le rongeur, il est intéressant de noter que des lacérations de la muqueuse nasale altère la capacité des hamsters mâles à s'accoupler (11). Ces déficits ne sont pas dus à une variation du taux de testostérone circulants (54) mais bien à un défaut d'apport de GnRH aux cibles neurologiques car les injections intraventriculaires de GnRH améliorent les déficits d'accouplement chez les hamsters mâles (55) et femelles (56).

E) Objectif

L'objectif principal de notre étude est de caractériser le trajet endonasal du nerf terminal grâce à plusieurs méthodes : dissection anatomique, immuno-histologique et radiologique, afin d'avancer sur la compréhension de ce nerf chez l'Homme.

L'objectif secondaire est d'étudier les relations qu'il pourrait entretenir avec les structures au sein de la muqueuse nasale, notamment avec l'organe voméronasal et d'autres structures nerveuses.

II) MATERIELS ET METHODES

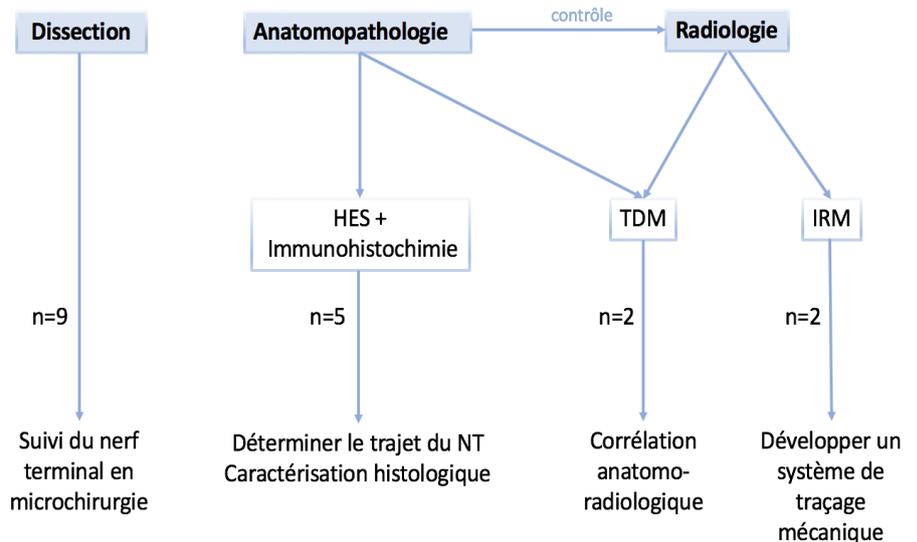
A) Design de l'étude :

L'étude a été réalisée au Centre de Microscopie Appliquée à la Biologie (CMAbio3) ainsi qu'au centre de recherche Cyceron de Caen. Elle a exclusivement été réalisée sur des sujets humains, ayant fait don de leurs corps à la Science, par l'intermédiaire du laboratoire d'anatomie de la faculté de médecine de Caen.

L'étude a été organisée autour des 3 axes suivant (**figure 4**) :

- Une étude anatomique par dissection
- Une étude anatomopathologique
- Une étude par imagerie

Figure 4 : Design de l'étude : représentation des 3 principaux axes de recherche, ainsi que l'objectif par axe.



B) Étude anatomique par dissection

Un total de 9 têtes, soit 18 héli-côtés ont été disséqués, avec 3 préparations différentes :

- 3 têtes ont été disséquées sans préparation, dites fraîches (sans congélation préalable et sans injection de fixateur).
- 3 têtes ont été préalablement fixées avec une solution de formaldéhyde 10% (57).

- 3 têtes ont été préalablement fixées avec la technique de Thiel fixation modifiée (58), adaptée pour la conservation d'une tête.

1. Préparation cadavérique

- a) *Têtes fraîches*

Les têtes ont été sectionnées du corps, puis directement disséquées dans un délai de moins de 12 heures post mortem.

- b) *Tête fixée avec formol*

Après la section des têtes, les artères carotides communes et les veines jugulaires internes ont été cathétérisées à l'aide de sondes urinaires de diamètre adapté au calibre des vaisseaux. Les sondes urinaires ont été fixées à l'aide d'un fil de Vicryl 2.0.

La réalisation d'un lavage des caillots avec de l'eau distillée tiède (environ 35°C), utilisée en irrigation dans chacun des quatre vaisseaux cathétérisés. L'irrigation de chacun des quatre vaisseaux s'est faite en 2 étapes : d'abord avec l'ensemble des autres vaisseaux clampés puis avec le vaisseau controlatéral du même type déclampé, ceci permet d'ouvrir le cercle artériel de Willis et d'éliminer les thrombus.

Ces deux étapes ont été renouvelées jusqu'à ce que l'eau redevienne claire dans le vaisseau controlatéral du même type. La quantité moyenne d'eau nécessaire était de l'ordre de 3 litres. Nous avons procédé dans l'ordre suivant : tout d'abord avec l'irrigation des artères carotides communes, puis de la veine jugulaire interne dominante et enfin par la dernière veine jugulaire interne. Les vaisseaux ont ensuite été injectés avec du paraformaldéhyde 10%, puis le clampage de ceux-ci, les têtes ont alors été plongées dans une solution de paraformaldéhyde 10% mélangée à de la Soupline, afin de diminuer l'effet durcisseur du formol.

c) *Tête fixée avec la méthode de Thiel modifiée*

La même préparation initiale est réalisée avec la section des têtes, la cathétérisation des artères carotides communes et des veines jugulaires internes avec des sondes urinaires. Il n'est pas réalisé de rinçage vasculaire, mais une perfusion de la tête pendant une durée d'environ 7 heures, puis immersion dans une solution pendant au moins 6 semaines. La procédure est détaillée dans le **tableau 2**.

Procédure	Quantité de liquide de fixation	Durée, fixateur, concentration	Matériel requis
Perfusion	1,5L, de solution d'injection	Perfusion pendant 10-15min/h 6 à 10 cycles, la préparation terminée quand l'épiderme se détache, ne pas dépasser 0,5 bar, ph: 3,5	Pompe d'injection
	Solution 1: 0,2 kg d'ammonium nitrate, 0,03 kg d'acide borique, 0,3 l d'éthylène glycol, 0,05 kg de potassium nitrate, 0,96 L d'eau chaude	Solution 2: 0,25 L d'eau distillée, 0,25 L d'éthylène glycol, 0,003 kg de 4-chloro-méthyl phénol	Solution 1 + 2 + 0,03 l de formol, 0,07 kg de sulfate de potassium
Fixation	60 L de solution d'immersion	Immersion des têtes pendant 6 semaines	Contenaire de 100L
	5 kg de nitrate d'ammonium, 1,5 kg d'acide borique, 1L de solution 3, 1L de formol (35 %), 5,5 L d'éthylène glycol, 2,6kg sulfate de sodium, 50L d'eau chaude	Solution 3: 0,5L d'eau distillé, 0,5L d'éthylène glycol, 0,0475kg 4-chloro-méthyl phénol	
Stockage du corps	Si < 1semaine: recouvrir le membre par un tissu de coton imbibé dans du 4-chloro-méthyl phénol	Si > 1 semaine, replonger le corps dans la solution	

Tableau 2 : Procédure de conservation des têtes par la technique de Thiel modifiée.

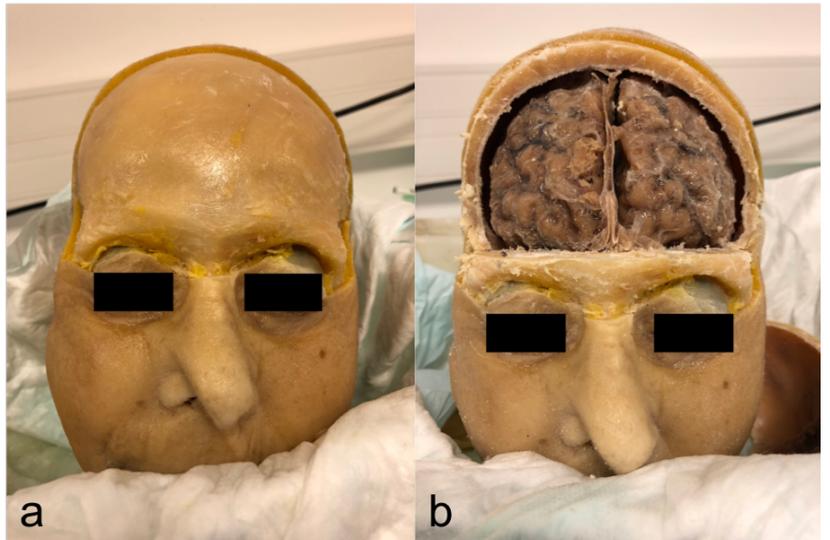
2. Exposition de la zone d'intérêt

- *Préparation de la partie endocrânienne (figure 5) :*

Ablation de la partie antérieure du scalp puis de la voûte crânienne à l'aide d'une scie à plâtre électrique. La partie postérieure est laissée en place pour permettre un maintien de l'encéphale. Ensuite la dissection du lobe frontal afin de laisser une fine couche encéphalique au niveau inférieur nous offrant une meilleure visibilité.

Figure 5 : Dissection sur tête fixée au formol
a : après ablation de la moitié antérieure du scalpe, jusqu'à la région sourcilière en avant.

b : après ablation de la moitié antérieure de la voûte crânienne.



- *Préparation de la partie endonasale (figure 6)* :

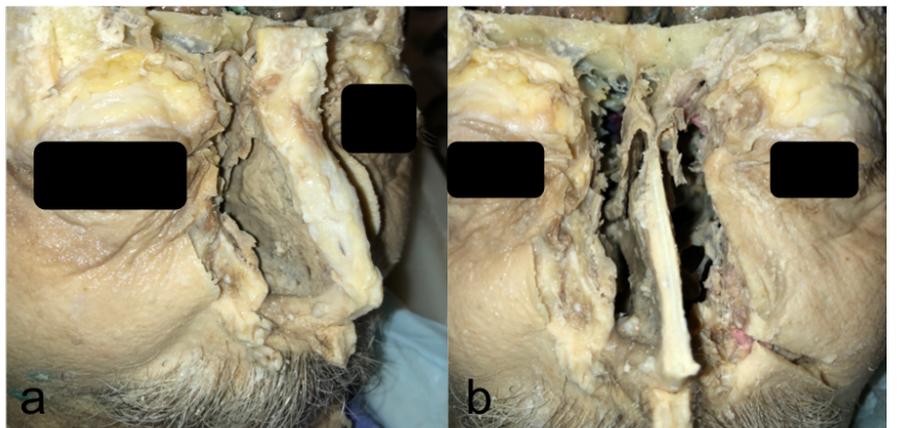
Ablation de l'ensemble des ailes du nez de façon transfixiante et des os nasaux puis section de la partie médiane et supérieure de l'os maxillaire, puis la partie médiale et inférieure de l'os frontal.

En profondeur, les lames orbitaires ainsi que les os lacrymaux sont retirés puis par la suite l'ablation des cornets inférieurs et de la partie inférieure des cornets moyens.

Figure 6 : Dissection sur tête fixée par la méthode de Thiel modifiée.

a : après ablation des ailes narinaires, des cantis internes et de la partie latérale des sinus frontaux.

b : après ablation du dorsum et de la partie médiane des sinus frontaux.



- *Préparation de la partie charnière (figure 7)* :

A l'aide d'un microscope (Leica M320) et d'un moteur (Bien Air model Basch, Bienne, Suisse) fraisage de la partie postérieure du sinus frontal afin d'exposer la partie antérieure de la lame criblée. Pour exposer la partie latérale de celle-ci, fraisage du toit des orbites et exentération orbitaire si besoin.

Figure 7 : Photographie sur tête fixée au formol, fraisage de la partie postérieure des sinus frontaux.



3. Contrôle

Une fois l'étude par dissection effectuée sur l'ensemble du trajet présumé, les tissus étaient prélevés puis analysés en histologie afin d'objectiver la nature de la structure disséquée. La méthode utilisée était la coloration standard HES.

C) Étude anatomopathologique

1. Préparation initiale des pièces anatomiques

Nous avons utilisé pour cette étape 5 corps frais. Les têtes ont été coupées puis la voûte crânienne a été retirée. Ablation des ailes narinaires de façon transfixiante, du dorsum et de la partie antérieure des sinus frontaux. Réalisation d'une section à la scie plate suivant une ligne reliant les cantis internes aux sillons nasogéniens. Section de la cloison nasale aux ciseaux de maillot, au niveau du plancher des fosses nasales. Nous avons prélevé, en bloc, une partie des sinus ethmoïdaux en latéral, avec la partie postérieure des sinus frontaux en avant, tout en veillant à conserver 5 mm de tissu encéphalique à la partie supérieure de la pièce afin de préserver les bulbes olfactifs (**figure 8**).

Figure 8 : Pièce anatomique d'intérêt en vue latérale droite (a) et latérale gauche (b)



Les pièces ont ensuite été coupées selon deux techniques différentes :

- Au microtome après décalcification et inclusion en paraffine,
- ou
- Au cryostat après congélation à -80°C .

La technique de congélation a été rajouté en cours d'étude compte tenu de la présence d'artéfact avec les anticorps utilisés en paraffine (décalcification).

2. Pièces en paraffine coupées au microtome

Trois pièces ont été fixées dans du formaldéhyde 4% (VWR, PH 6,9) pendant 4 jours. Les pièces ont ensuite été plongées dans une solution d'EDTA afin de réaliser une décalcification douce (EDTA 10% (59)). Pour vérifier l'avancement de la décalcification, les pièces étaient pesées quotidiennement, jusqu'à la stagnation de son poids. Dans le **tableau 3**, les caractéristiques des donneurs et des délais de dissection sont représentées.

Pièces (n°)	1	2	3
Age	79	88	96
Sexe	F	M	F
Délais post mortem (heure)	14	16	10
Temps en formol (jours)	4	4	4
Temps de décalcification (jours)	14	12	24

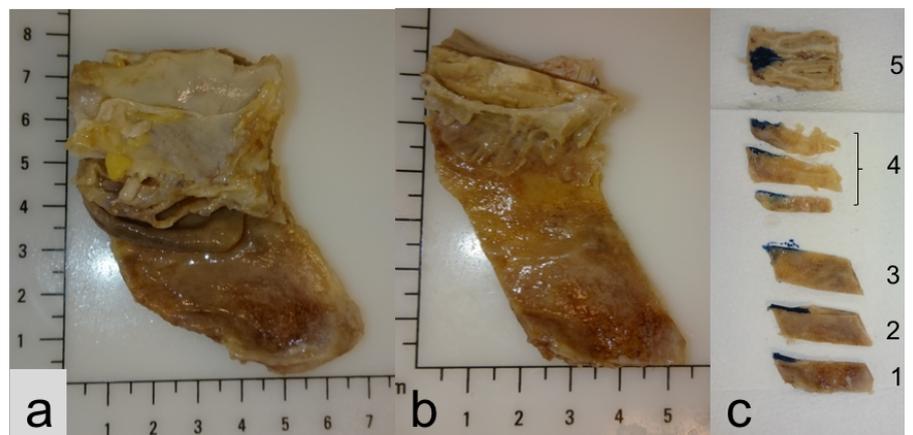
Tableau 3 : Caractéristiques des sujets inclus.

La pièce était ensuite retaillée, avec l'ablation des cornets et des cellules ethmoïdales en latérales, puis section de la partie antérieure et postérieure de cloison nasale afin d'obtenir

une largeur de 30mm maximum. Pour le technicage histologique, la pièce est ensuite sectionnée en 5 à 6 blocs d'une hauteur de 10 à 20mm (**Figure 9**).

Figure 9 : Pièce numéro 2.

- a : pièce brute après prélèvement,
- b : pièce post taille,
- c : pièce après section en blocs.



Les pièces étaient ensuite mises en cassette avant déshydratation puis inclusion en paraffine. Les blocs ont ensuite été conservés à 4°C.

La découpe a été réalisée au microtome (Leica, RM2245, Nussloch, Allemagne) avec une épaisseur de 3µm, montée sur lame (Thermo-Scientific, Superfrost® Plus, Brunswick, Allemagne), puis conservée à 4°C avant coloration.

3. Pièces congelées à -80°C et coupées au cryostat

Deux pièces ont été fixées dans du paraformaldéhyde 4% (pH 7,2) et ceci pendant 16h (**tableau 4**).

Puis les pièces étaient coupées en 3 blocs (**figure 10**) et plongées dans une série de 3 bains de sucrose 30%, pendant une durée totale de 24h.

Pièces (n°)	4	5
Age	82	74
Sexe	F	M
Délais post mortem (heure)	12	9
Temps en formol (jours)	16	16
Temps de décalcification (jours)	0	0

Tableau 4 : Caractéristiques des sujets inclus.

Figure 10 : Photographie de la pièce 4.

a : avant séparation en 3 blocs

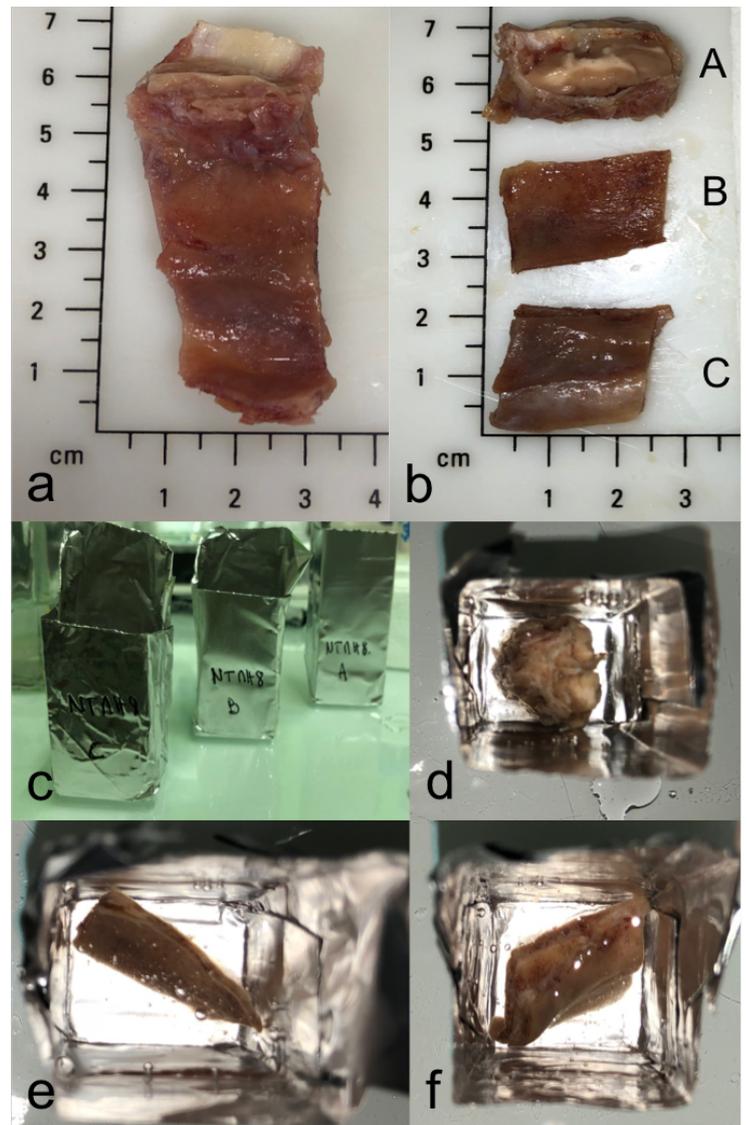
b : après séparation en 3 blocs

c : bloc d'inclusion en OCT

d : bloc A en OCT

e : bloc B en OCT

f : bloc C en OCT



Ensuite les blocs ont été inclus en OCT, puis conservés à -80°C .

La découpe a été effectuée au cryostat (Leica, CM1900, Nussloch, Allemagne) avec une épaisseur de $12\ \mu\text{m}$, montée sur lame (Thermo-Scientific, Superfrost® Plus, Brunschweig, Allemagne), puis conservée à -80°C avant analyse.

4. Coloration standard

Pour l'étude anatomo-pathologique en coloration standard, nous avons utilisé la coloration HES avec l'automate Tissue-Tek® Film™ (Sakura, Nagano, Japon).

Les coupes ont été réalisées tous les $200\ \mu\text{m}$ sur l'ensemble des 5 pièces anatomiques, soit une moyenne de 225 coupes par pièce. Les lames ont été observées au microscope Leica DMLB (Nussloch, Allemagne) équipé d'une caméra (Zeiss, AxioCam 105 color, Gottigen, Allemagne).

5. Immunohistochimie et Immunofluorescence

a) *Immunohistochimie en peroxydase*

Afin d'éviter les artéfacts de marquage liés aux peroxydases endogènes, toutes les lames étaient prétraitées par un blocage des peroxydase endogène (Dako REAL™, S2023) pendant 5 minutes, suivi d'un blocage BSA (Bovin Serum Albumin, Sigma-Aldrich, A7906) pendant 15 minutes.

Nous avons ensuite utilisé comme anticorps primaire :

- **Anti-PS100** (anti protéine S100 bêta, dilué au 1/500), cet anticorps est un marqueur des cellules gliales (60).
- **Anti-GnRH 1** (anti-Gonadotropin Releasing Hormone, LSBio LS-C400854-60 dilué au 1/3000), il marque le peptide C-terminal de la GnRH (16,49,61,62).
- **Anti-OMP** (Olfactory Marker Protein, Biorbyt, orb212414, dilué au 1/3000), il marque les neurones récepteurs olfactifs matures (38).
- **Anti-Chromogranine A** (Abcam Ab15160, dilué au 1/400) : il marque les cellules neuroendocrines.

La dilution des anticorps a été réalisée avec du tampon contenant du PBS avec 0,25% de Triton X100. Tous les anticorps ont été révélés par un anticorps secondaire (Dako REAL™ EnVision™, K5007) pendant 30 minutes. Réalisation d'un démasquage en solution Dako pH9 pendant 20 minutes pour les anticorps anti-GnRH et anti-OMP.

Révélation par de la DAB+ Chromogen (Dako REAL™, K5007) pendant 5 minutes, puis application d'hématoxyline (Dako, S3301) pendant 6 minutes. Pour finir, réalisation d'une déshydratation et montage des lames à l'Eukitt.

b) Immunofluorescence

Les anticorps primaires utilisés en immunofluorescence sont les suivants :

- Pour la caractérisation du type cellulaire :
 - **Anti-OMP** (Olfactory Marker Protein, Biorbyt, orb212414, dilué au 1/1000) marqueur des neurones récepteurs olfactifs matures (38).
 - **Anti-GnRH 1** (anti-Gonadotropin Releasing Hormone, LSBio LS-C400854-60 dilué au 1/3000) marqueur du peptide C-terminal de la GnRH (16,49,61,62).

Le reste des anticorps nous a été donné par le centre de recherche Cyceron :

- **Anti-WFA** (dilué au 1/1000) marqueur d'une lectine spécifique du réseau neuronal.
 - **Anti-SRIF** (dilué au 1/800) marqueur de la somatostatine.
 - **Anti-NeuN** (dilué au 1/1000) marqueur classique du noyau des neurones matures.
-
- Pour la caractérisation des fibres nerveuses :
 - **Anti-SMI 31** (dilué au 1/800) marqueur des neurofilaments lourds.
 - **Anti-NF Med** (dilué au 1/400) marqueur des neurofilaments intermédiaires.
 - **Anti-MBP** (dilué au 1/1000) marqueur de la myéline.
-
- Pour la caractérisation de la transmission du signal (neuropeptide) :
 - **Anti-CGRP** (dilué au 1/800) marqueur d'un type de neuropeptide vasoactif.
 - **Anti-Calreguline** (dilué à 1/400) marqueur d'un type de neurotransmetteur liant le calcium.
 - **Anti-Parvalbumine** (dilué à 1/3000) marqueur d'un type de neurotransmetteur des neurones à décharge rapide.
 - **Anti-Substance P** (dilué au 1/1000) marqueur d'un type de neuropeptide.
 - **Anti-NPY** (dilué au 1/1000) marqueur du neuropeptide Y.
 - **Anti-GAL** (dilué au 1/800) marqueur d'un peptide neuro-endocrinien.

c) *Témoins*

Pour les anticorps non utilisés en routine dans notre centre, nous avons réalisé pour chaque anticorps un témoin positif et un témoin négatif, qui ont été prélevés selon les mêmes modalités.

Les témoins sont présentés dans le **tableau 5**.

Anticorps primaires	Positif	Négatif
Anti-GnRH	<i>Tige pituitaire</i>	<i>Foie</i>
Anti-OMP	<i>Bulbe olfactif</i>	<i>Peau</i>
Anti-FMRFamide	<i>Épididyme</i>	<i>Foie / Cerveau</i>

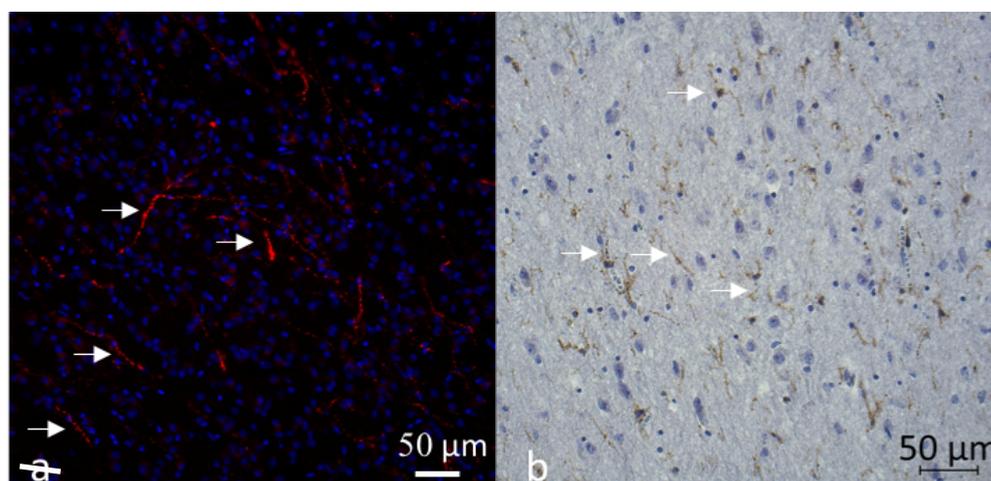
Tableau 5 : Témoins positif et négatif des anticorps primaires

Des témoins de manipulation ont également été réalisés à chaque série, une lame de témoin négatif (sans anticorps primaire, afin d'éliminer une fixation de l'anticorps secondaire non spécifique) ainsi qu'un témoin double négatif (sans anticorps primaire et secondaire, afin d'éliminer une fixation non spécifique de la méthode de révélation) (**Figure 11**).

Figure 11 : Tige pituitaire avec immuno-marquage anti-GnRH.

a : sur coupe congelée en immunofluorescence.

b : sur coupe paraffine en immunohistochimie peroxydase.



D) Étude radiologique

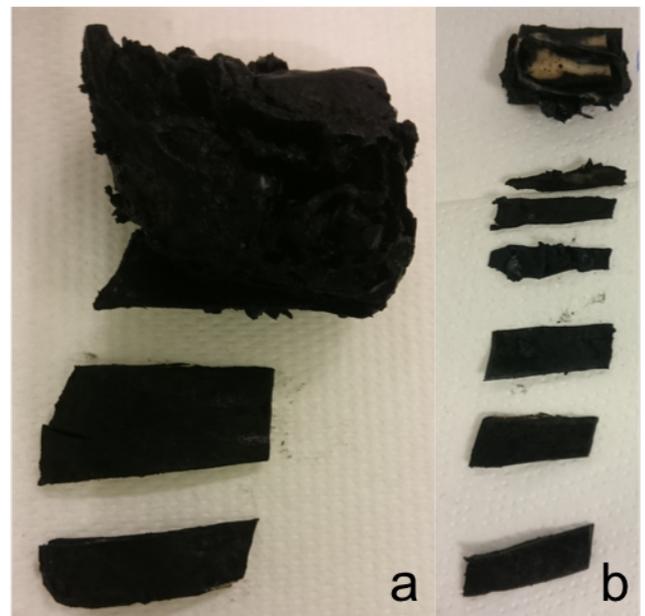
1. Imagerie par micro-CT

Deux pièces anatomiques ont été prélevées de façon identique aux pièces utilisées pour l'analyse anatomopathologique, elles ont ensuite été conservées 24 heures à température ambiante dans une solution de paraformaldéhyde à 4% (PH :7,2). Par la suite, elles ont été rincées abondamment dans une solution tampon de PBS pendant 1 heure avant d'être plongées dans une solution de 100 ml de tétroxyde d'osmium OsO₄ diluée à 2% dans du PBS. Les pièces ont ensuite été mises à centrifuger à 12G pendant 72 heures, suivit d'un rinçage abondant avec 1,5 litres de PBS, afin d'éliminer le maximum de tétroxyde d'osmium (**Figure 12**).

Figure 12 : Pièce après fixation au tétroxyde d'osmium.

a : section en 3 parties avant la TDM.

b : section en 5 parties pour inclusion en paraffine.



Le tétroxyde d'osmium (métal lourd) a la particularité de fixer les phospholipides, il a été utilisé afin d'améliorer le contraste à la tomодensitométrie. Les phospholipides sont particulièrement présents au niveau de la membrane des cellules musculaires lisses et des gaines de myéline. Le tétroxyde d'osmium nous permet d'obtenir un contraste en atténuant de façon intense les rayons X à ce niveau, et donc mettre en évidence les parois vasculaires et les nerfs myélinisés (63,64).

L'acquisition a été réalisée sans interface (dans l'air) afin de diminuer au maximum les artefacts et atténuation des rayons X du milieu extérieur.

Les acquisitions ont été réalisées à l'aide d'un Micro-CT (Siemens Inveon, Pennsylvanie, États-Unis) 120kvolt, 128x0,6mm barrettes. Les paramètres d'acquisitions sont les suivants :

- Tension du tube : 80 KV.
- Courant du tube : 50 μ A.
- 360 tirs tous les degrés sur 360 degrés.
- Durée du tir par degré : 440 ms.
- Temps mort entre chaque tir : 1 seconde.
- FOV Transaxial : 18 mm par Bed.
- Résolution : Bin 2.
- Taille du pixel reconstruit : 18,2 μ m.

2. Contrôle

Afin de s'assurer de l'identité des structures présumées, les pièces étaient ensuite analysées histologiquement avec coloration HES puis immunohistochimie, comme décrit dans le chapitre précédent.

3. Tractographie par IRM en tenseur de diffusion

Deux pièces anatomiques ont été prélevées de façon identique aux pièces utilisées pour l'analyse anatomopathologique, elles ont ensuite été conservées 18 heures à température ambiante dans une solution de paraformaldéhyde à 4% (PH :7,2). Puis dans une solution de PBS - azyde diluée à 0,125%. Afin d'augmenter le contraste, nous avons utilisé du Gadolinium (dilution 1/80) (65), que l'on a laissé 4 jours à 4°C sur agitateur.

Les images ont été acquises avec une IRM Aimant Bruker 7T électronique Avance III (Bruker Biospin, Ettlingen, Allemagne), avec une antenne type résonateur volumique 1H en émission réception. L'acquisition de la séquence a été paramétrée de la façon suivante :

- Diffusion Tensor Imaging
- Temps d'echo (TE) : 24ms
- Temps de répétition (TR) : 2s
- 6 directions (B=1000 s/mm²) + 1 acquisition à B=0 s/mm²
- Field of View : 3x3 cm²
- Resolution : 0.1x0.1 mm²

- Nombre de coupe : 23
- Épaisseur de coupe : 2mm
- Temps d'acquisition : 9h 20min

Pour la reconstruction, les tenseurs ont été calculés par le logiciel Paravision 6.0.1 (Bruker) et reconstruits sous forme de carte paramétrique d'anisotropie fractionnelle.

III) RESULTATS

A) Étude par dissection

1. Dissection de la partie endocrânienne

Dix-huit côtés ont été analysés, nous avons retrouvé et confirmé la présence de 13 nerfs terminaux. Le trajet de celui-ci a été analysé de la région des bulbes olfactifs jusqu'à la pénétration de ceux-ci dans la fente olfactive à travers la dure mère.

Leurs trajets pour 8 d'entre eux étaient le long de la face inférieure du lobe frontal, et pour les 5 autres au niveau de la partie supérieure des bulbes olfactifs (**figure 13**)

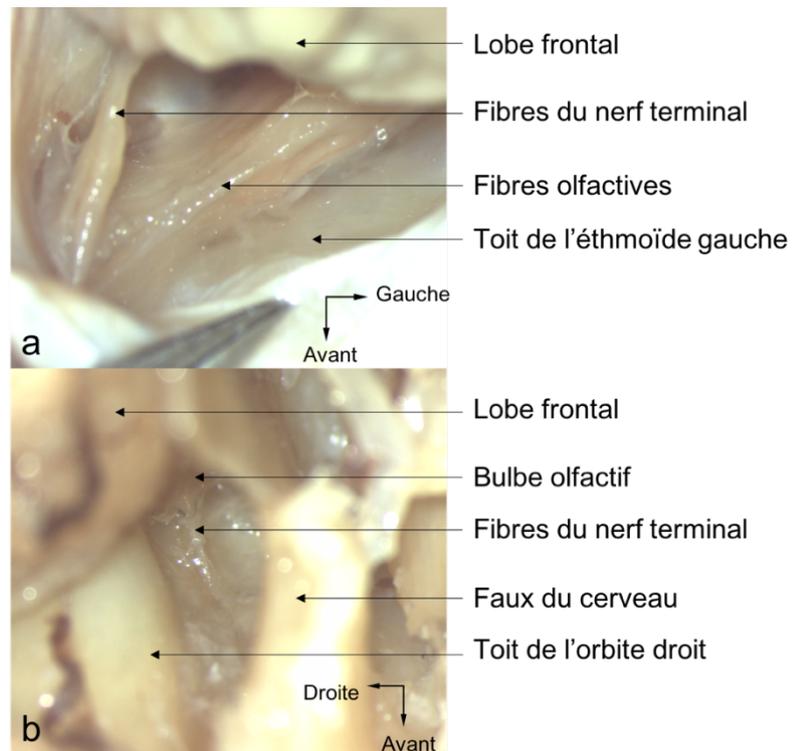
Dans tous les cas le trajet nerveux est situé au niveau de la face inférieure du lobe frontal, par rapport aux bulbes olfactifs, ils cheminent médialement et au-dessus.

Ils se dirigent ensuite vers la partie antérieure de la fente olfactive, où ils pénètrent dans la dure-mère, environ $4,2\text{mm} \pm 0,46$ [3,5-4,2] en avant de la partie antérieure du bulbe olfactif. La dissection de la dure-mère reste la partie la plus critique et difficile.

Figure 13 : Vue antéro-supérieure endocrânienne du trajet du nerf terminal.

a : cheminement à la face inférieure du lobe frontal

b : cheminement à la face supérieur du bulbe olfactif



2. Passage endocrânien-endonasal

C'est après l'identification de la fente et du trou ethmoïdal, grâce aux reliefs osseux, que la région a pu être disséquée d'avant en arrière. Comme nous le montre la **figure 14**, le trou ethmoïdal est le foramen le plus antérieur. Il contient le nerf et l'artère ethmoïdale antérieure, bien reconnaissable par leurs tailles importantes. Puis après poursuite du fraisage de quelques millimètres vers la région postérieure et médiale, ouverture de la fente ethmoïdale où cheminent les fibres nerveuses terminales (**figure 15**).

Il n'a pas été retrouvé de relation préférentielle avec des structures vasculaires ou nerveuses de la région.

Figure 14 : Représentation d'une vue endonasale de la lame criblée antérieure droite, avec mise en place des éléments vasculo-nerveux. (Figure 64, Mémoire Master 2, Anatomie de la lame criblée antérieure, Roussel LM)

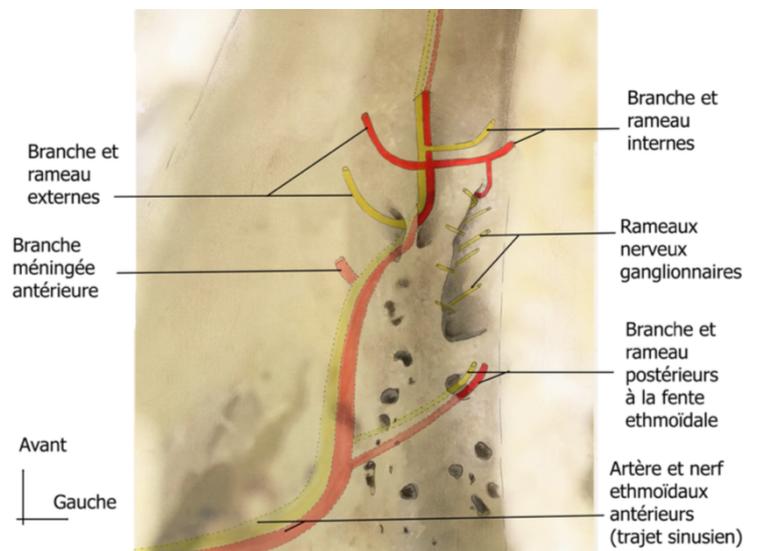
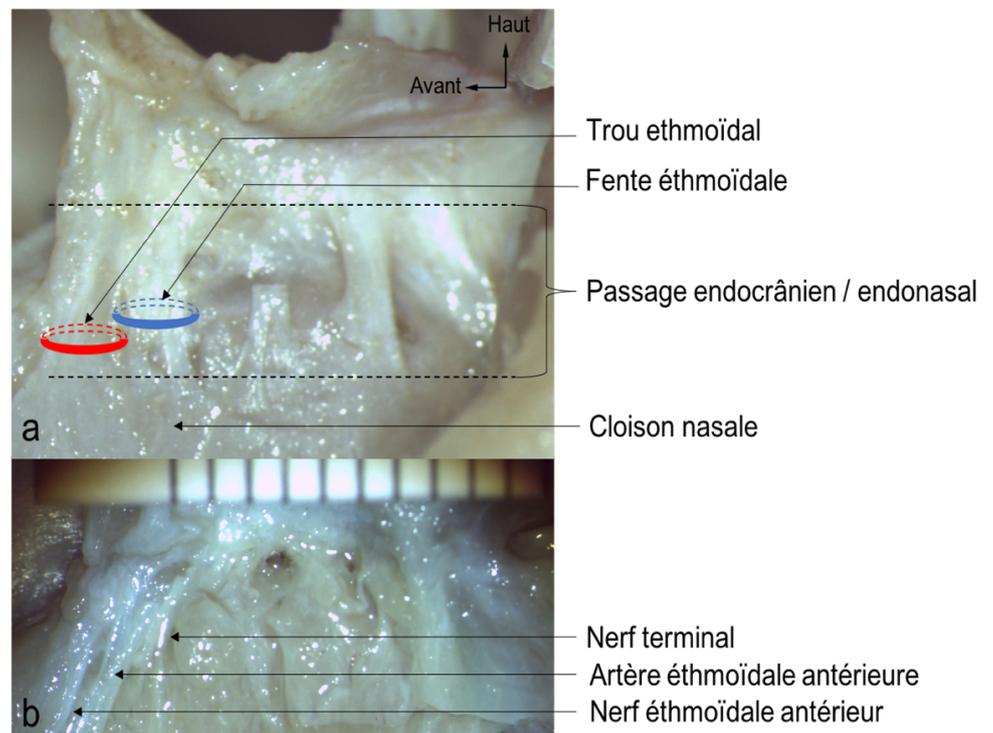


Figure 15 : Photographie d'une fente olfactive gauche après ablation de la partie osseuse, **a** : région avant dissection des tissus, **b** : région après dissection

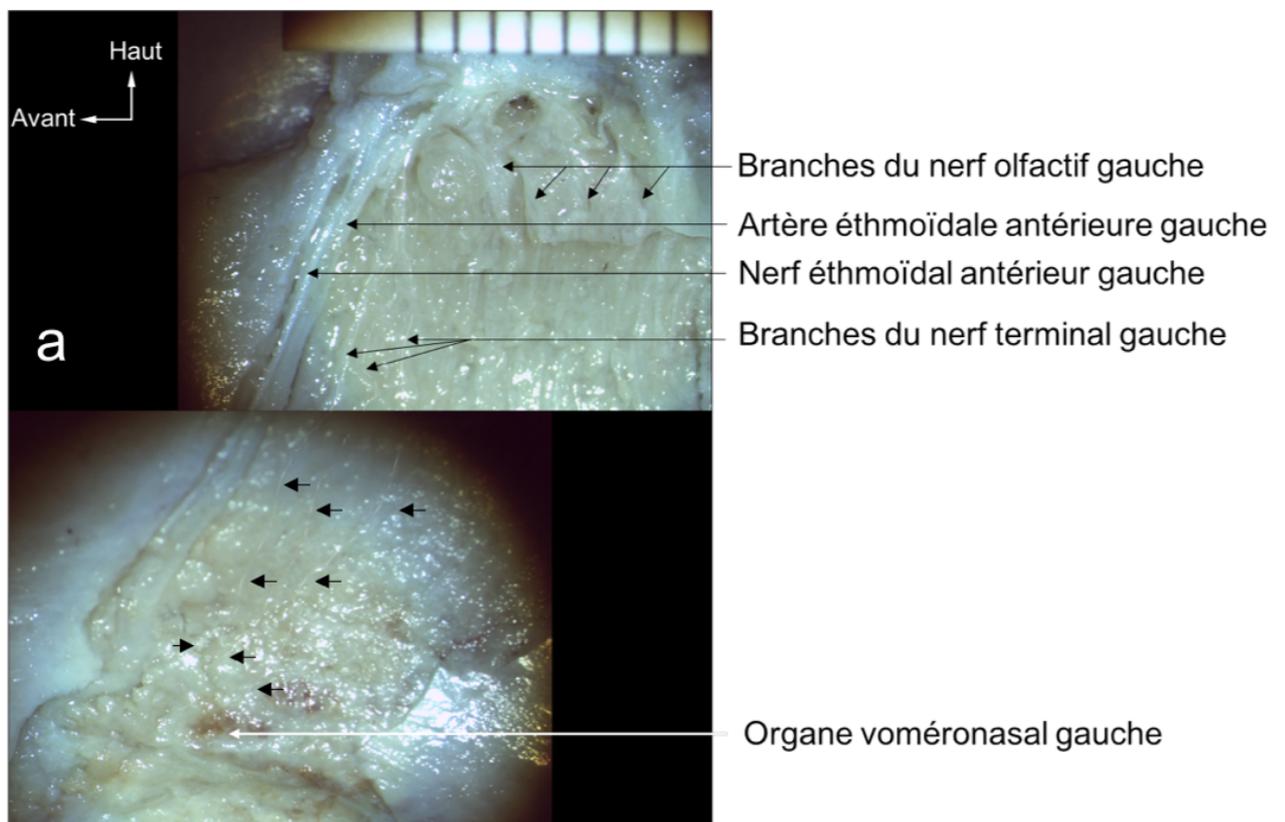


3. Dissection de la partie endonasale

Après le passage au niveau de la fente éthmoïdale, les branches du nerf terminal sont aux nombres de $3 \pm 0,86$ [2-5] par côté. Elles quittent la région de la fente olfactive postérieurement au rameau interne de l'artère et du nerf éthmoïdal antérieur et antérieurement aux branches du nerf olfactif homolatéral (**Figure 16**).

Ensuite les branches cheminent en sous muqueux vers le bas et vers l'avant jusqu'à la partie antérieure de l'OVN. Il n'a pas été montré d'anastomose avec d'autres structures nerveuses de la région.

Les branches du NT ont pu être suivies jusqu'à la région de l'OVN soit $13 \text{ mm} \pm 4,5$ [8-24] au-dessus du plancher des fosses nasales, sans pour autant montrer une connexion franche avec cet organe en macroscopie. Leurs longueurs sont donc variables suivant les individus mais sensiblement symétriques, avec une taille de $40,5 \text{ mm} \pm 2,5$ [37-45] entre la fente éthmoïdale et leurs terminaisons, sur un total de 30 fibres nerveuses terminales individualisées, sur 12 côtés.



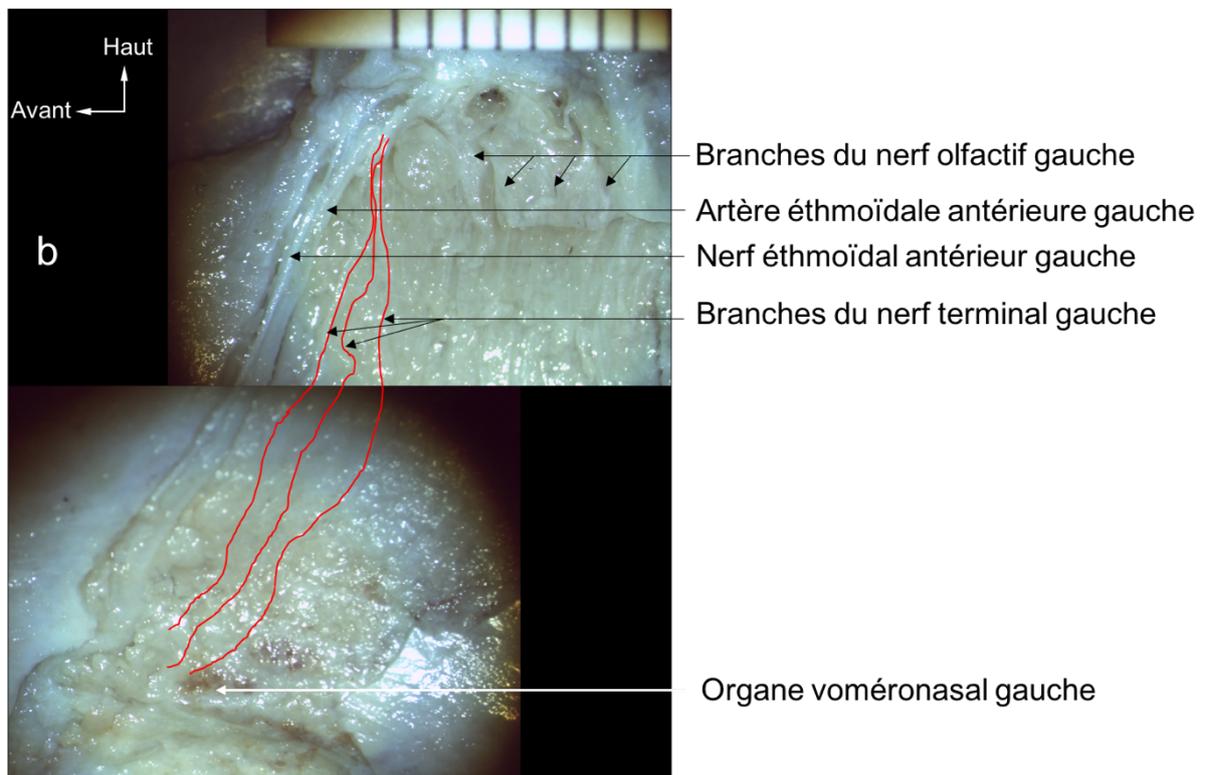


Figure 16 : Photographie d'une cloison nasale gauche, après ablation de la muqueuse nasale.

a : les flèches marquent 3 fibres du nerf terminal.

b : le trajet des branches du nerf terminal a été surligné en rouge.

B) Étude anatomopathologique

1. Caractérisation du nerf terminal

a) Coloration standard

Sur 5 pièces anatomiques, un total de 1135 lames colorées en HES ont été analysées. Sur les 10 côtés, les branches du nerf terminal ont été retrouvées dans 9 cas sur les 10. Chez un spécimen, il a été impossible de retrouver ce nerf du fait de la mauvaise qualité des lames observées.

Les branches du nerf terminal sortent de l'espace sous arachnoïdien médialement par rapport au nerf voméronasal (**figure 17**) et se dirigent vers l'avant.

Leurs pénétrations dans les fosses nasales se font exclusivement par la fente ethmoïdale. Leurs épaisseurs, au niveau de la fente, sont en moyenne de $93\mu\text{m} \pm 34$ [50-200] et diminuent pendant leurs progressions dans les fosses nasales pour arriver à une dizaine de micromètre.

Ces fibres nerveuses terminales ont pu être différenciées des autres structures nerveuses par la présence de cellules ganglionnaires nerveuses (présence de corps cellulaires neuronaux entourés de cellules capsulaires) sur l'ensemble de leurs trajets (**figure 18**). Leurs nombres au niveau de la fente éthmoïdale sont en moyenne de $3 \pm 0,87$ [2-5] par côté.

Figure 17 : Coupe axiale passant par la fente éthmoïdale gauche, en coloration HES, avec émergence du nerf voméronasal gauche et des branches du nerf terminal gauche.

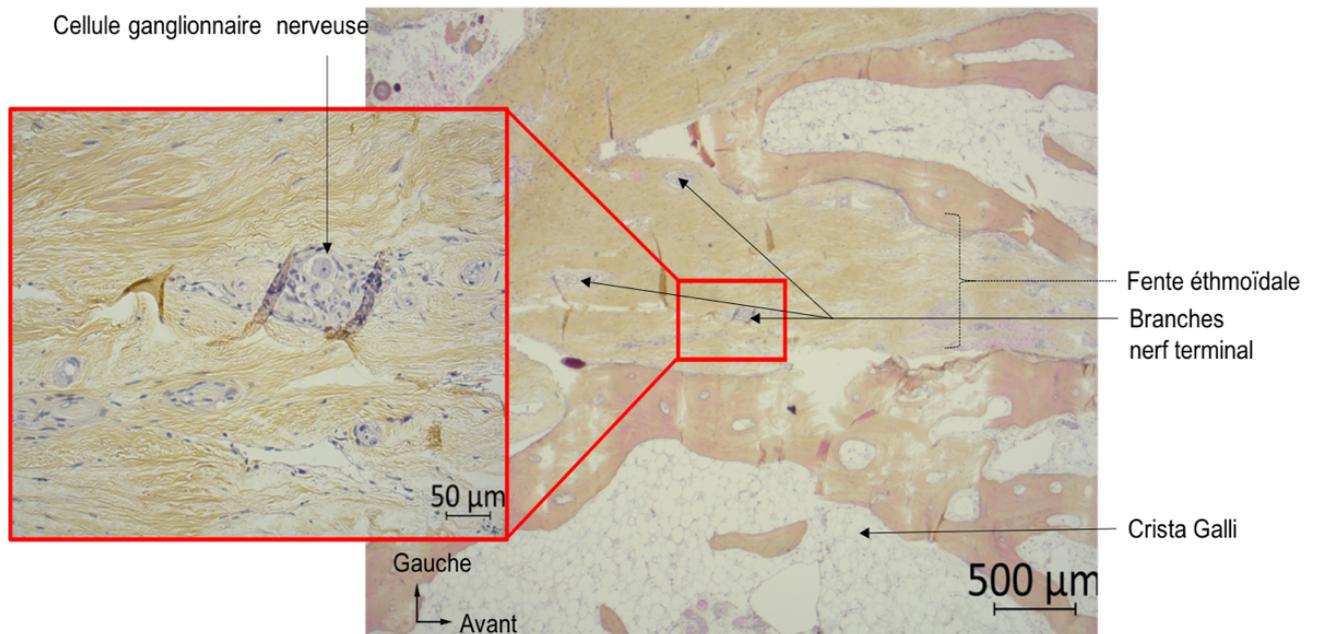
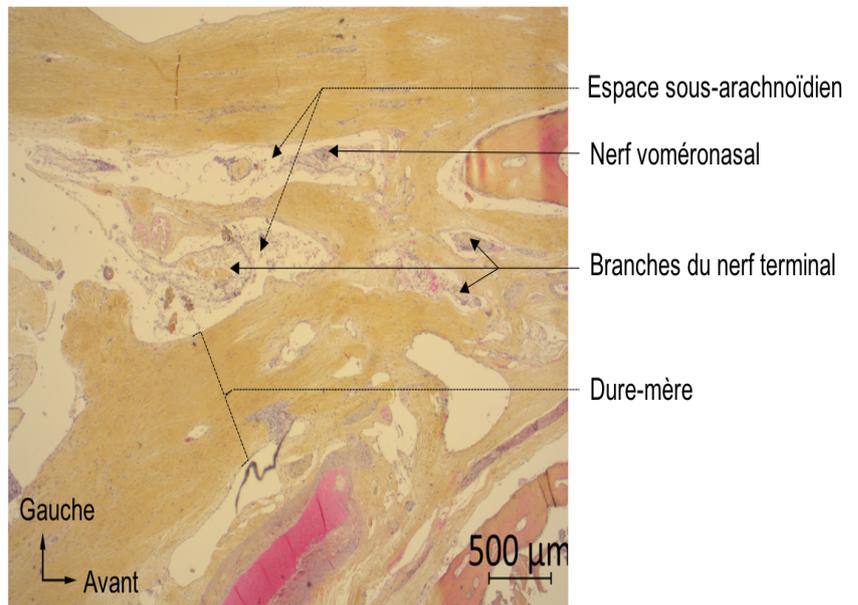
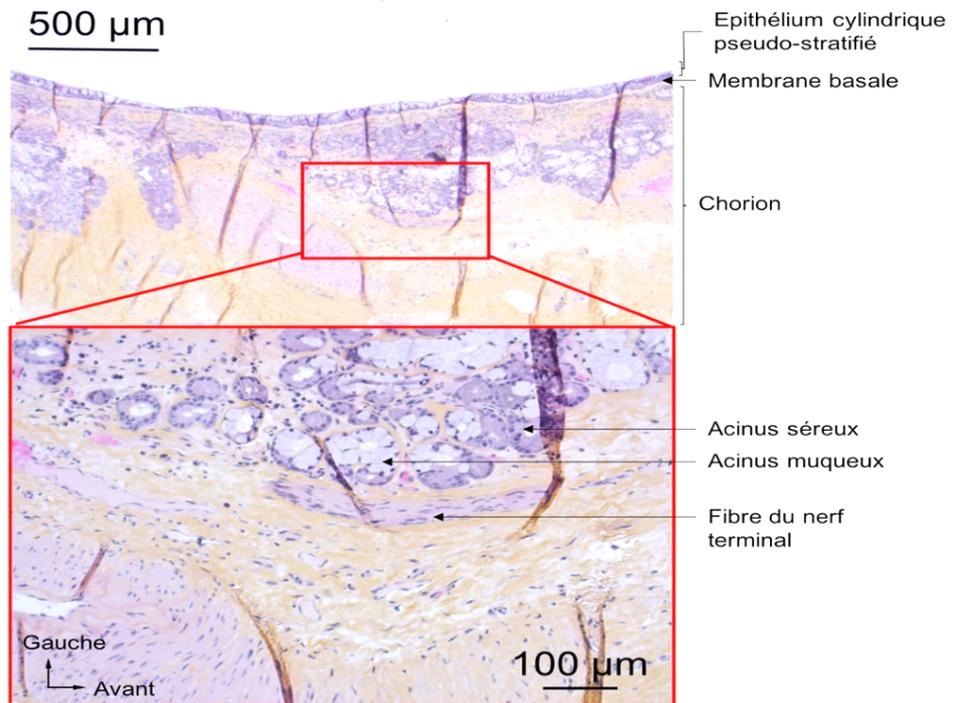


Figure 18 : Coupe axiale passant par la fente éthmoïdale gauche, en coloration HES. Grossissement sur une branche du nerf terminal avec présence d'une cellule ganglionnaire.

Les fibres ont pu être suivies jusqu'à leurs terminaisons au niveau inférieur de la cloison nasale.

Celle-ci chemine dans le chorion de la muqueuse nasale, juste sous le plan glandulaire (**figure 19**). Cependant, aucune relation systématique avec un réseau vasculaire, le système olfactif ou une autre structure n'a été retrouvée.

Figure 19 : Coupe axiale de la cloison nasale, avec agrandissement sur une fibre du nerf terminal



b) Immunohistochimie

Les résultats de l'immunohistochimie en peroxydase ainsi qu'en fluorescence sont représentés dans le **tableau 6** ci-dessous.

Un immunomarquage à la GnRH de faible intensité a pu être mis en évidence sur l'ensemble du trajet du nerf (**figure 20**).

Ces résultats sont indépendants du sexe dans notre étude.

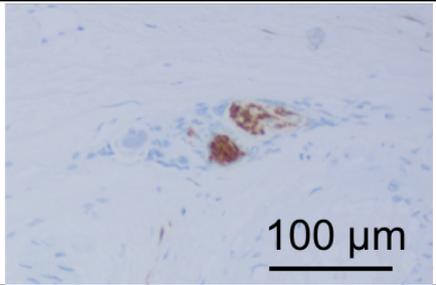
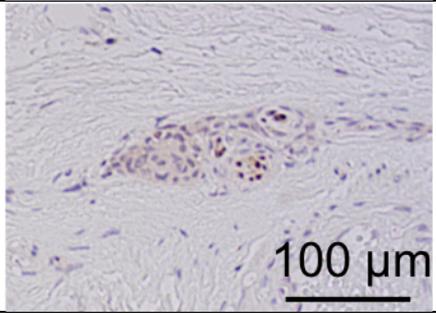
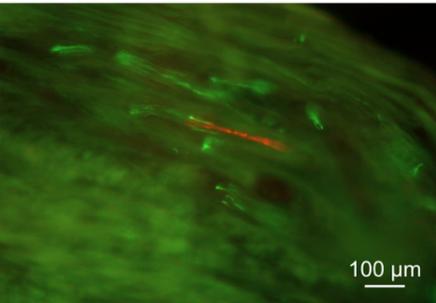
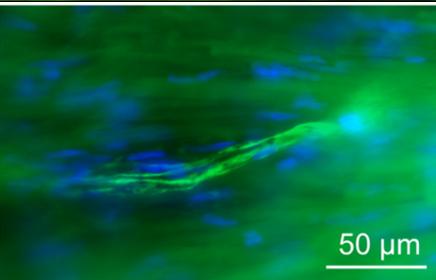
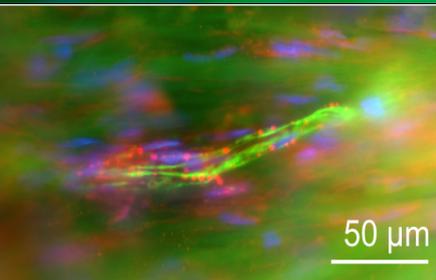
Type	Anticorps	Immuno-marquage	Immunoréactivité	Figure
Peroxydase	Anti-S100(B)	Cellules gliales	Oui	
	Anti-GnRH1	Protéique	Oui	
Fluorescence	Anti-GnRH1	Protéique	Oui Rouge : Anti-GnRH1 Vert : Anti-SMI 31	
	Anti-SMI 31	Neurofilament lourd	Oui Vert : Anti-SMI Bleu : DAPI	
	Anti-NPY	Neuropeptide	Oui Rouge : Anti-NPY Vert : Anti-SMI Bleu : DAPI	
	Anti-MBP	Myéline	Non	
	Anti-NF Med.	Neurofilament intermédiaire	Non	
	Anti-NeuN	Protéine neuronale	Non	
	Anti-SP	Neuropeptide	Non	

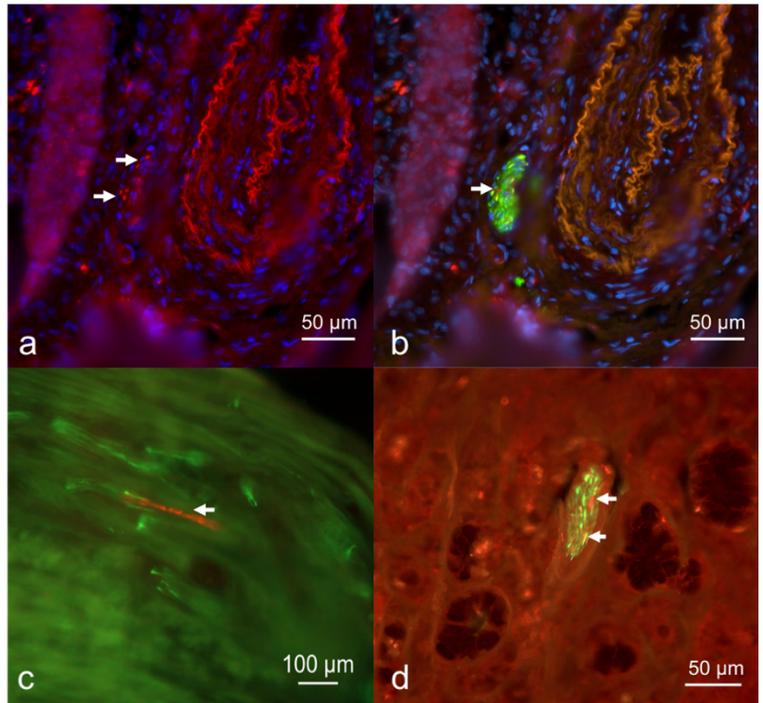
Tableau 6 : Caractéristiques de l'immunoréactivité du nerf terminal chez l'Homme.

Figure 20 : Immunofluorescence du nerf terminal (flèche blanche), avec en rouge : anti-GnRH et en vert: anti-SMI 31.

a et b montre la même coupe, avec ajout de l'anti-SMI 31 sur la coupe b

c : Immunofluorescence d'une fibre nerveuse terminale dans la région de la fente ethmoïdale

d : Immunofluorescence d'une fibre nerveuse terminale en distalité, dans la muqueuse nasale entourée de glandes de Bowman.

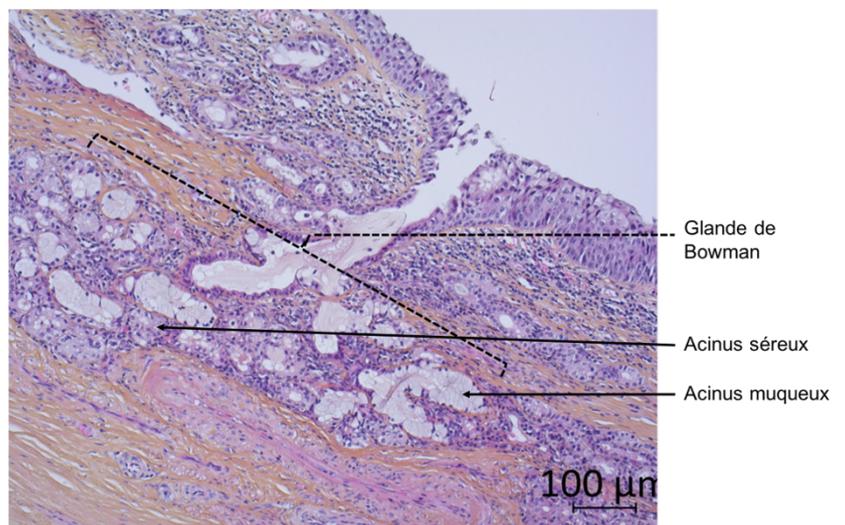


2. L'organe voméronasal

a) Coloration standard

Sur les 5 pièces anatomiques étudiées, il a été observé 9 organes voméronasaux. Ceux-ci sont facilement repérables par leur grande taille. En effet, la muqueuse nasale est extrêmement riche en glandes (séreuses et muqueuses **figure 21**) avec une lumière n'excédant pas 500 µm.

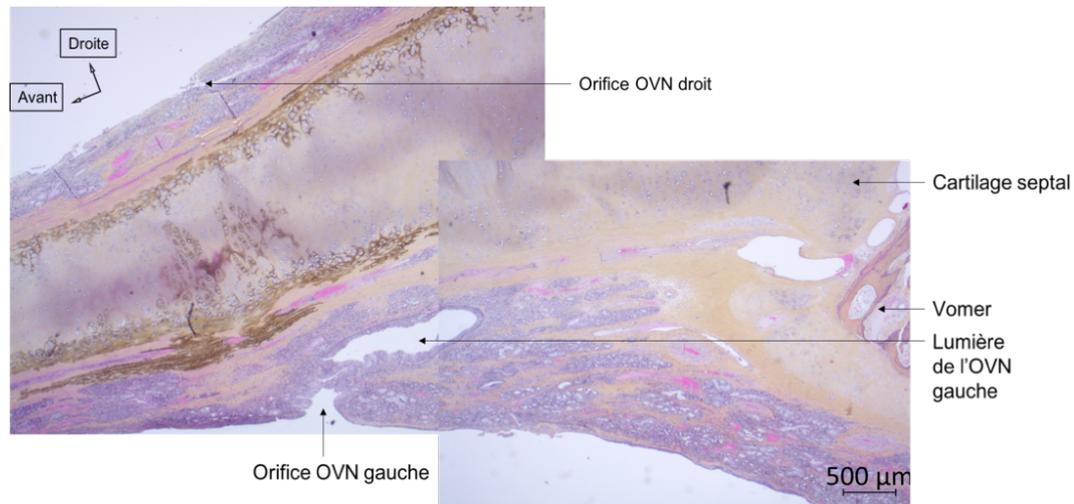
Figure 21: Coupe histologique en coloration HES, de la muqueuse nasale gauche avec présence de glandes de Bowman.



L'organe voméronasal pour sa part a une taille beaucoup plus importante de $3,23 \text{ mm} \pm 0,8$ [2,1-4,5] en antéro postérieur, à $3,35 \text{ mm} \pm 0,6$ [2,4-4,2] en hauteur (**figure 22**).

Cette structure est positionnée en avant et en haut du vomer, en regard du cartilage septal. Les organes voméronasaux présentent un aspect asymétrique en rapport avec le cycle nasal.

Figure 22 : Coupe histologique en coloration HES, montrant l'orifice d'entrée des 2 organes voméronasaux.



On a noté une différence entre l'épithélium antérieur et postérieur de l'organe voméronasal, avec un épithélium fin en distalité d'une épaisseur moyenne de $20 \mu\text{m} \pm 6,6$ [10-30] constitué d'une fine couche de cellules cuboïdes ciliés. En ce qui concerne la partie proximale, elle était plus épaisse, environ $50 \mu\text{m} \pm 8$ [38-61], compatible avec un épithélium cylindrique pseudo-stratifié type respiratoire. Il existait aussi une différence marquée entre l'épithélium médial et latéral. En effet l'épithélium latéral est le siège de multiples inclusions muqueuses et cellules caliciformes, responsables probablement de la sécrétion du mucus présent dans l'OVN (**figure 23**).

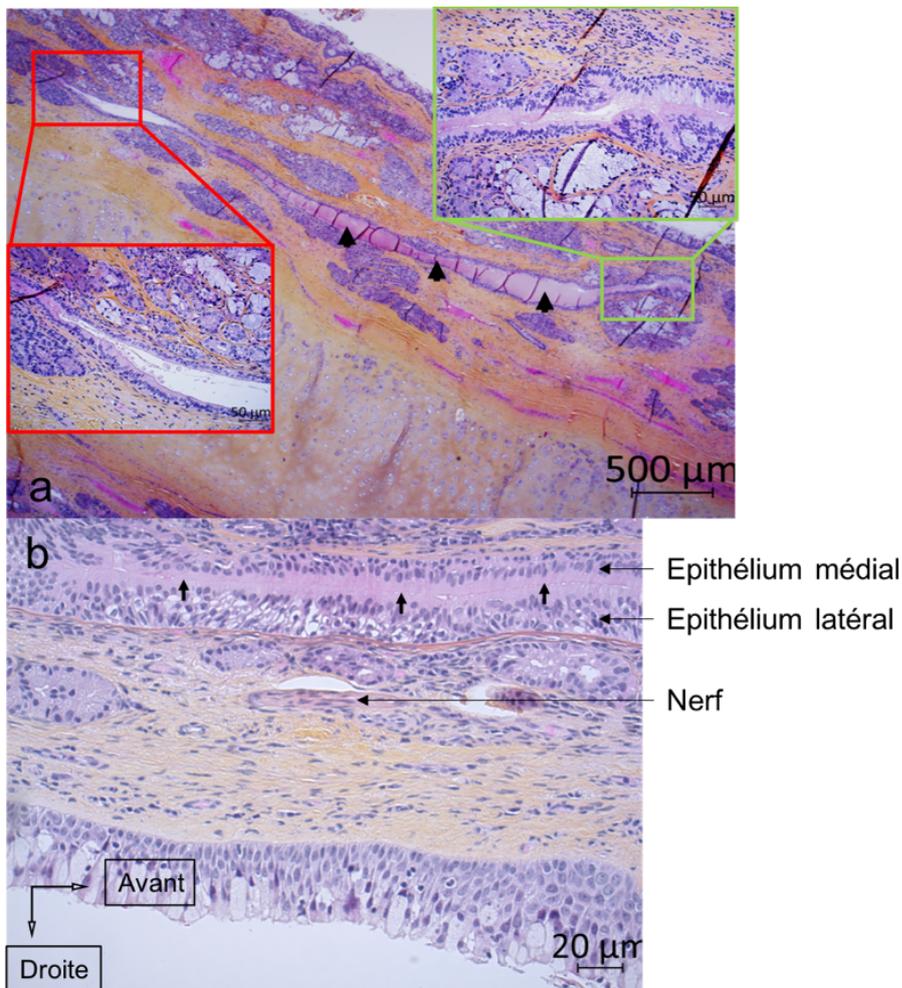


Figure 23 : Coupe histologique en coloration HES de l'organe voméronasal.

a : Organe voméronasal gauche, avec dans l'encadré vert la partie proximale de l'OVN (épithélium épais) et dans l'encadré rouge l'épithélium distal (cuboïde simple)

La présence de mucus dans l'OVN est marquée par la présence de flèches.

b : Organe voméronasal droit, avec différence entre l'épithélium médial et latéral.

Les flèches marquent la lumière de l'OVN (quasi virtuelle ici)

b) Immunohistochimie

Les résultats de l'immunohistochimie en peroxydase ainsi qu'en fluorescence sont représentés dans le **tableau 7** ci-dessous.

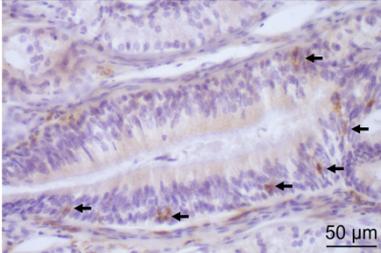
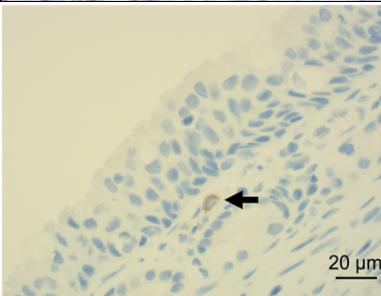
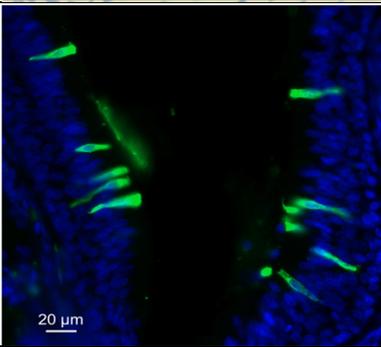
Type	Anticorps	Immuno-marquage	Immunoréactivité	Figure
Peroxydase	Anti-OMP	Neurone récepteur olfactif mature	Oui	
	Anti-Chromogranine A	Cellule neuro-endocrine	Douteux	
Fluorescence	Anti-WFA	Lectine, réseau neuronal	Oui Vert : Anti-WFA Bleu : DAPI	
	Anti-GnRH	Protéique	Non	
	Anti-CGRP	Neuropeptide vasoactif	Non	
	Anti-Calreguline	Neurotransmetteur liant le calcium	Non	
	Anti-Parvalbumine	Neurotransmetteur des neurones à décharge rapide	Non	
	Anti-SMI 31	Neurofilament lourd	Non	
	Anti-NF Med.	Neurofilament intermédiaire	Non	
	Anti-SRIF	Protéine	Non	
Anti-GAL	Peptide neuro-endocrinien	Non		

Tableau 7 : Caractéristiques de l'immunoréactivité de l'organe voméronasal chez l'Homme.

C) Étude Radiologique

1. Suivit du nerf terminal par tomодensitométrie

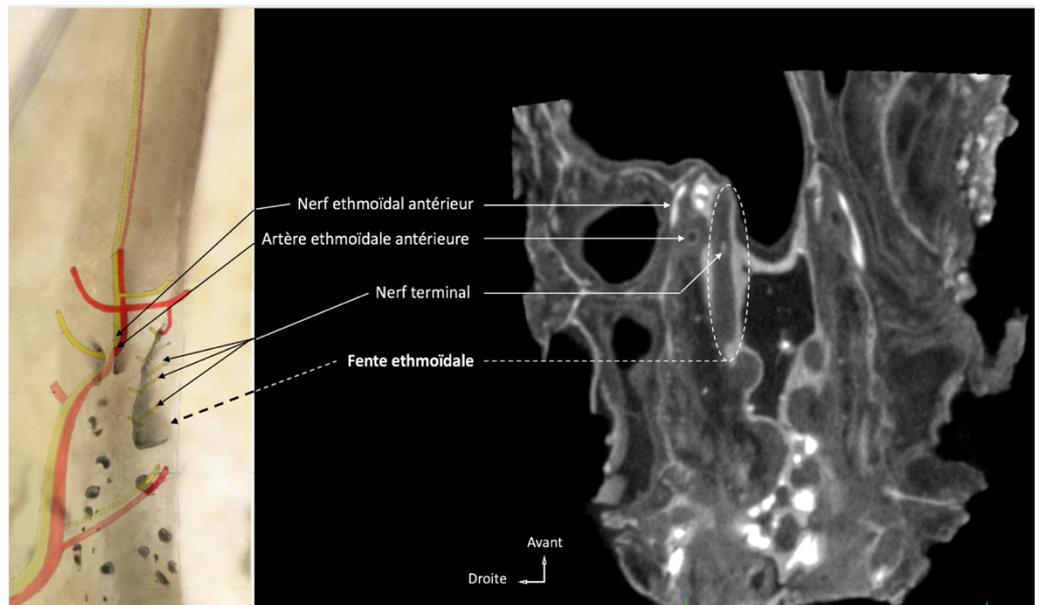
Les éléments vasculo-nerveux ont pu être distingués facilement au niveau supérieur de la pièce anatomique (région de la fente olfactive). Les nerfs étaient caractérisés par une prise de contraste sur toute leur épaisseur (aspect de disque retrouvé en coupe axiale). Les artères prenaient en coupe axiale l'aspect d'un cercle, avec une prise de contraste uniquement au niveau de leur paroi.

L'absence d'artéfact (mouvement de la pièce anatomique du fais d'un temps de pause entre les différentes acquisitions de la machine ou l'absence de milieu extérieur) nous a permis d'obtenir une résolution de moins de 20 μm par pixel reconstruit.

Nous avons retrouvé l'artère ethmoïdale antérieure ainsi que le nerf ethmoïdal antérieur au sein du sillon ethmoïdo-frontal, en endocrânien, cheminant vers le trou ethmoïdal. Médialement, au sein de la fente ethmoïdale, nous remarquons la présence de multiples prises de contrastes ponctiformes (**figure 24**). Compatible avec des fibres nerveuses, ceux-ci cheminent le long de la cloison nasale vers l'avant et vers le bas, compatible avec le trajet présumé du nerf terminal.

Sur les 2 examens scannographiques réalisés, nous avons pu mettre en évidence les fibres du nerf terminal sur seulement 2 côtés (1 côté par examen). En effet, le cycle nasal, responsable de la congestion et décongestion de la muqueuse nasale, permet une analyse aussi fine uniquement du côté le plus épais.

Figure 24 : Coupe scannographique axiale de la partie antérieure de la fente olfactive passant par la fente ethmoïdale, avec sur la gauche un schéma simplifié de la lame criblée antérieure (Figure 71, Mémoire de Master 2 : anatomie de la lame criblée antérieure, par Roussel LM)



Ces fibres, comme nous l'avons constaté dans l'analyse histologique, semblaient ne pas rentrer en contact avec l'organe voméronasal mais elles se projetaient en avant de celui-ci pour se terminer de façon borgne, sans connexion retrouvée avec d'autres structures (**figure 25**).

L'analyse anatomopathologique en coloration HES a pu nous permettre d'identifier les fibres ganglionnaires caractéristiques du nerf terminal.

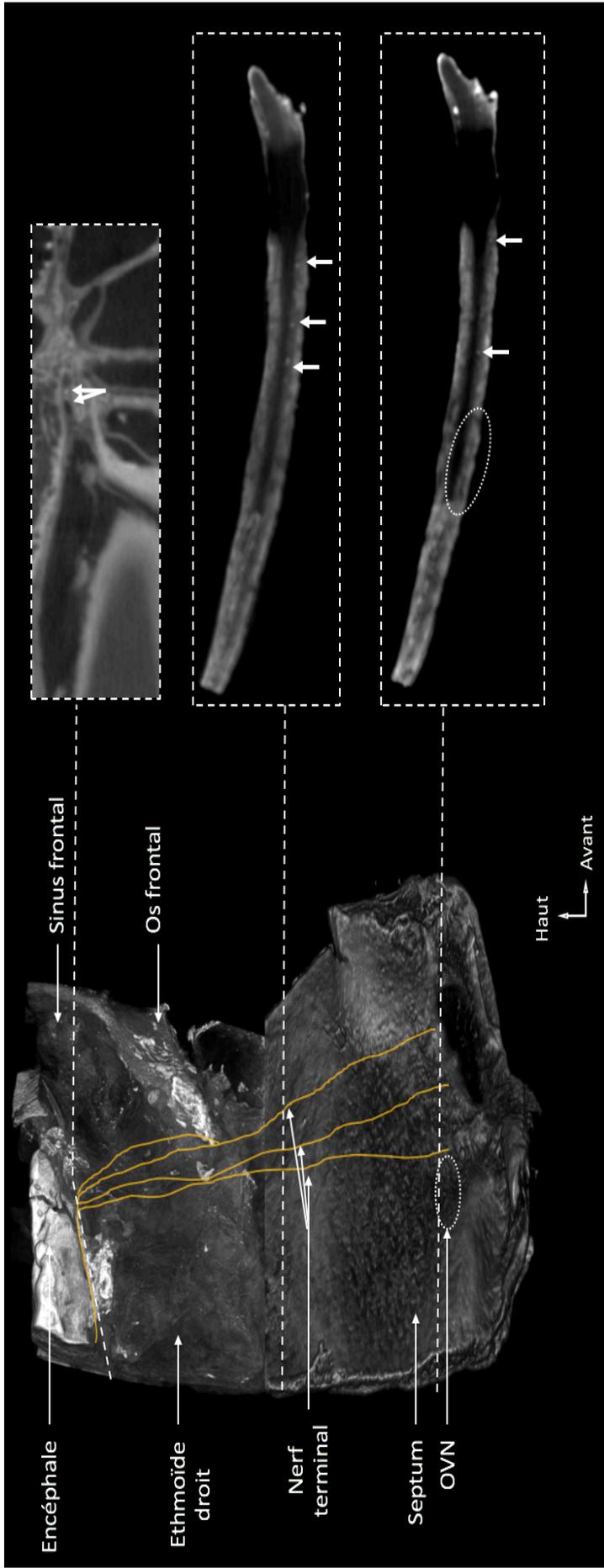


Figure 25 : Reconstruction 3D vue en latérale droite d'une pièce anatomique, contrastée au tétr oxyde d'osmium, avec une association de coupes axiales localisatrices des fibres nerveuses terminales (en jaune sur la représentation 3D). Les flèches marquent les fibres terminales, le cercle en pointillés entoure l'OVN.

2. Suivi du nerf terminal par la méthode de tractographie

L'utilisation de gadolinium a permis l'augmentation du contraste au sein de la pièce anatomique. La mise en agitation a permis d'évacuer l'air et le mucus présents dans les glandes de Bowman. Ceux-ci sont responsables d'artéfacts importants rendant impossible l'analyse de la muqueuse nasale.

Ici, avec une résolution de 100 μm et un temps d'acquisition de presque 10 heures, l'analyse tractographique par IRM de diffusion sur ces 2 pièces anatomiques n'a pas permis de révéler un trajet préférentiel des molécules d'eau.

Malgré la présence ponctuelle de multiples zones en hypersignaux (image brute en diffusion) celles-ci n'ont pu être suivies sur la hauteur de la pièce anatomique (**figure 26**).

Figure 26 : IRM en coupe axiale de la cloison nasale.

a : Image brute en diffusion

b : Image du tenseur calculé pour la tractographie.

Flèches : correspondance hypersignal (a) et hyposignal (b) = zone de moindre résistance pour la diffusion des molécules d'eau.



IV) DISCUSSION

A) Le nerf terminal

1. Apport de l'anatomopathologie

Cette étude nous a permis de progresser sur la connaissance de ce nerf énigmatique chez l'Homme adulte. En effet, nous avons pu préciser son anatomie : de son passage au niveau de la fente olfactive jusqu'à sa terminaison au niveau inférieur de la cloison nasale. Notre description reste en accord avec celle réalisée par McCotter, en 1915, sur fœtus. En effet, comme le relate Vilensky (29), toutes les descriptions réalisées jusqu'alors laissent une place non négligeable à la supposition. Aucune étude ne s'était encore intéressée à l'anatomie extra crânienne de ce nerf chez l'Homme adulte, ni à ses connexions éventuelles avec l'OVN, les filets olfactifs, le nerf nasopalatin ou les glandes de Bowman.

Ce travail a permis de montrer l'absence de connexions avec :

- **L'organe voméronasal**, même si les fibres les plus postérieures du nerf terminal se terminent à une centaine de micron, aucune ramification nerveuse reliant ces 2 structures n'a été mise en évidence.
- **Les fibres nerveuses olfactives**, celles-ci passent au sein de la lame criblée par les foramens olfactifs, dans l'ensemble des coupes observées. Les foramens olfactifs, comme nous le montre la **figure 27**, sont plus postérieurs par rapport à la fente ethmoïdale où chemine le nerf terminal. Malgré une proximité anatomique, aucun contact direct (fibres nerveuses) n'a été mis en évidence.

La distance séparant le nerf terminal de ces structures n'évoque pas un contact synaptique, cependant, ces nerfs sont suffisamment proches pour permettre une communication paracrine. Ce type de communication a en effet été démontré chez la salamandre où le nerf terminal semble libérer de la GnRH dans le milieu extra cellulaire pouvant se fixer à ses récepteurs au niveau des neurones olfactifs (22).

- **Le nerf naso-palatin**, qui semble passer postérieurement au nerf terminal. En effet, le nerf terminal est pris en étau entre deux branches sensibles du nerf trijumeau, le nerf ethmoïdal antérieur en avant et le nerf naso-palatin en arrière sans pour autant rentrer en contact direct avec ces 2 structures (**figure 28**).

- **Les glandes de Bowman**, qui malgré le passage du nerf terminal objectivé au sein de ses glandes, n'ont pas montré en immunohistochimie de contact direct par l'intermédiaire de fibres nerveuses.

Figure 27 : Vue endocrânienne sur crâne sec d'une lame criblée gauche (Figure 63, Mémoire de Master 2 : anatomie de la lame criblée antérieure, par Roussel LM)

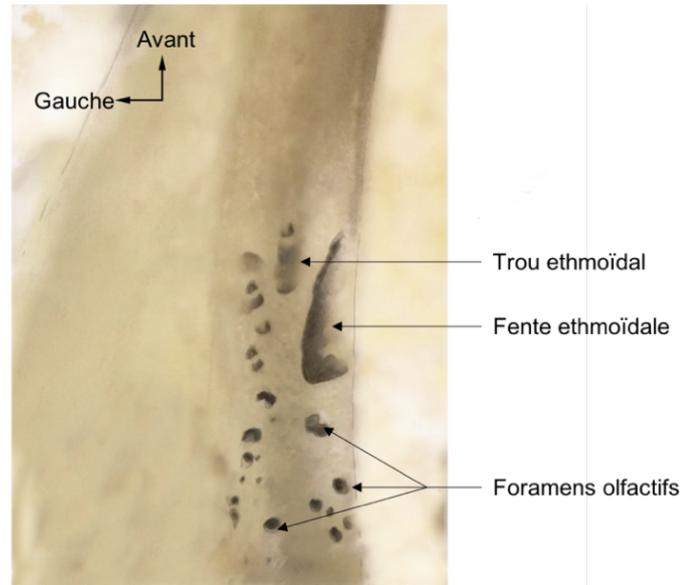
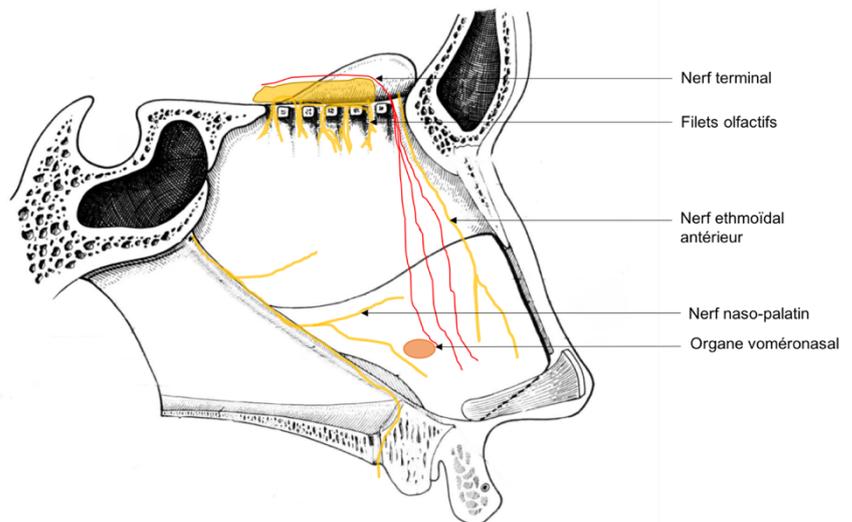


Figure 28 : Représentation anatomique de l'innervation de la cloison nasale. (Cahier d'anatomie ORL, Legent F)

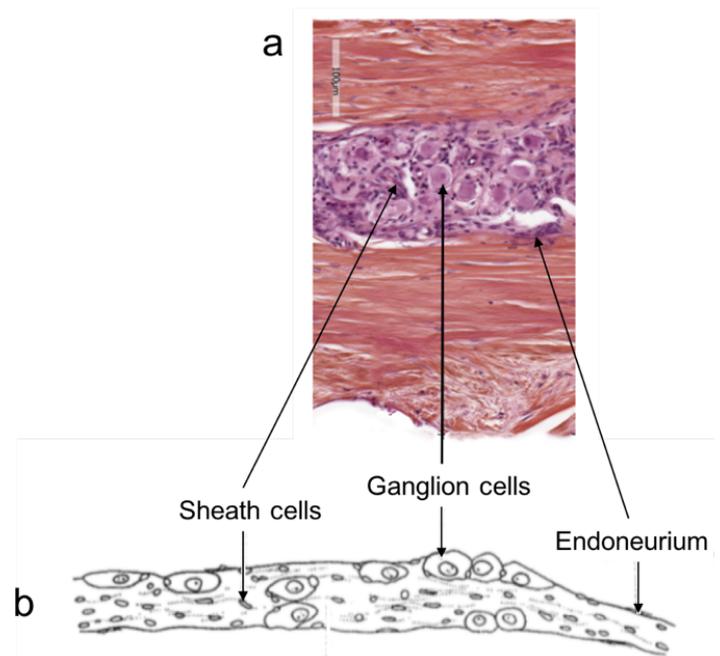


En ce qui concerne la caractérisation des fibres du nerf terminal chez l'adulte, l'ensemble de notre travail nous a permis une identification de marqueurs plus précis :

- Passage au niveau de la **fente ethmoïdale exclusivement**.
- Les fibres sont **non myélinisées** (anti-MBP négatif)
- Les fibres sont **ganglionnaires** sur l'ensemble de leur trajet (**figure 29**).
- Les fibres sont composées de **neurofilaments lourds** (SMI 31).

- Le neurotransmetteur semble être le **neuropeptide Y**, comme chez les téléostéens (66,67) et les rongeurs (15).
- Le dernier point concernant **l'immunomarquage à la GnRH** des fibres nerveuses terminales, qui est pourtant le moins débattu dans la littérature (15,16,22,30,66,68,69), reste encore à préciser chez l'adulte.

Figure 29 : Corrélation aspect ganglionnaire du nerf terminal, a : coupe histologique avec coloration HES, b : représentation du nerf terminal selon McCotter (70).



Du fait de l'âge avancé de notre population (avec une moyenne d'âge de 84 ans), plusieurs hypothèses sont envisageables concernant la faible quantité de fibres à GnRH marquée :

- Soit, ces neurones régressent dans les quelques années suivant la naissance, ne laissant donc que quelques fibres résiduelles, sans variation au cours de la vie de l'individu.
- Soit, ces neurones restent en nombre conséquent après la naissance et jouent un rôle chez l'Homme adulte, comme le suggère Oelschläger (25), les neurones à GnRH disparaissent donc progressivement à partir d'un certain âge.

Afin de vérifier les différentes hypothèses concernant ces neurones à GnRH, une étude, incluant des sujets entre la puberté et la ménopause ou l'andropause, pourrait être réalisée. Si le taux est d'emblée minimal lors de la puberté, il paraît difficile d'envisager un rôle encore actif pour ce nerf.

2. Apport de l'imagerie

La tomodensitométrie a permis un suivi des fibres du nerf terminal, jusqu'à une taille inférieure à 50 μm . L'absence de myélinisation des fibres nerveuses terminales est un élément important permettant la différenciation avec le nerf ethmoïdal antérieur, mais pas des fibres olfactives ni du nerf voméronasal.

Il a donc été nécessaire d'ajouter une étude anatomopathologique afin de certifier de l'identité des nerfs. Nous avons pu sans altération de la structure histologique analyser en coloration standard HES la pièce anatomique après passage en tétr oxyde d'osmium. Le NT était caractérisé par la présence de ganglion nerveux sur sa hauteur. Toutefois, nous confirmons l'impossibilité de réaliser un immunomarquage fiable après l'utilisation du tétr oxyde d'osmium (71).

En ce qui concerne l'imagerie par résonance magnétique, les acquisitions réalisées en séquence de diffusion n'ont pas permis de réaliser un suivi strict des structures nerveuses des pièces anatomiques. En tractographie, afin de permettre le suivi d'une structure d'épaisseur e , il faut au minimum une résolution $e/2$. Cette précision d'acquisition nous paraît réalisable en optimisant certains paramètres :

- **Augmentation du rapport signal sur bruit**, pour ce faire nous avons 3 possibilités :
 - Accumuler plus de signal (multiplier le temps d'acquisition par 3 au minimum, donc au moins 30 heures d'acquisition).
 - D'augmenter le champ magnétique (passer à une IRM 11 ou 19 Tesla).
 - Et enfin d'utiliser une antenne cryogénique (qui nous permettrait de supprimer le bruit électronique par refroidissement des composants).
- **Diminution des artefacts** produit par l'eau du milieu extérieur : pour cela il suffirait de remplacer le milieu extérieur par de l'huile de fomblin (65).

B) L'organe voméronasal

1. Un épithélium neurosensoriel ?

Chez l'animal, la partie médiane du canal Voméronasal est bordée d'épithélium sensoriel, qui se compose de neurones sensoriels, des cellules de soutien et de cellules basales (72–74), ainsi qu'un épithélium non sensoriel (75,76). Les cellules de l'ENS sont bordées de microvillosités.

a) *Un réseau neuronal au sein de l'épithélium ?*

A notre connaissance, cette étude est la seule à avoir montré la présence de **neurones récepteurs olfactifs matures** au niveau de l'organe voméronasal. Après analyse de la littérature, il s'avère que les études ayant recherchées la présence de ces neurones chez l'Homme adulte (38), ont été réalisés sur pièce anatomique inclus en paraffine.

Nos 3 premières pièces anatomiques incluses en paraffine n'ont effectivement pas permis de mettre en évidence l'immunomarquage anti-OMP. Par contre, avec une fixation courte au formol (moins de 24h) et une inclusion en OCT puis congélation, un marquage net a pu être obtenu.

En effet, différentes études rapportent une différence significative entre l'inclusion en paraffine et en OCT pour congélation. Avec l'inclusion en paraffine, dans certains cas une coloration non spécifique apparaît (77) et dans d'autres, un blocage des sites antigéniques empêche un marquage (78). Pour cela il nous a paru important de multiplier les techniques de révélations afin de limiter le risque d'erreur.

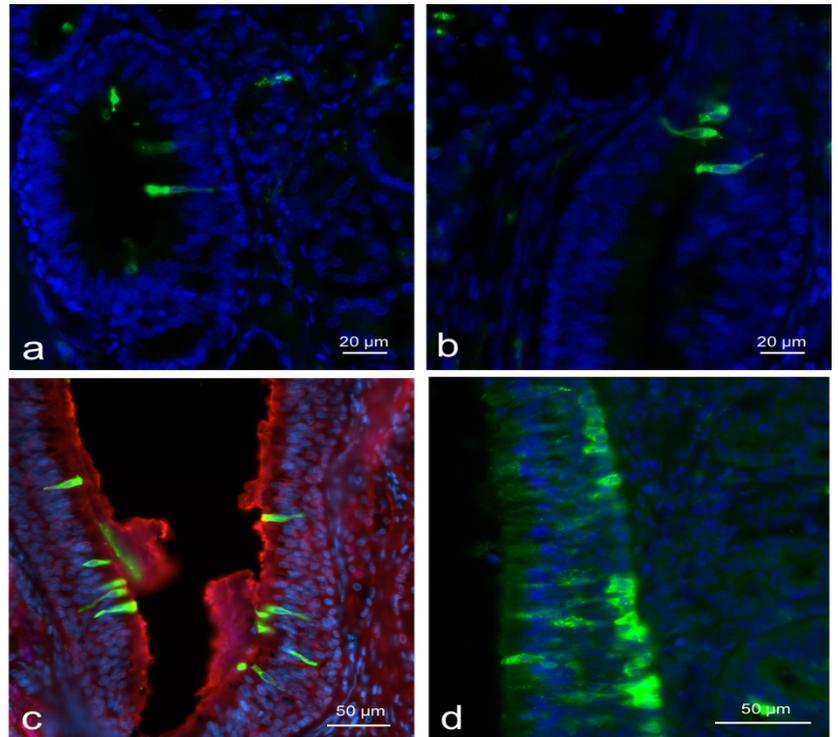
De plus, nous avons pu montrer la présence d'une lectine, la **lectine WFA** (Wisteria Floribunda Agglutinin) (**figure 30**), connue pour marquer le réseau péri-neuronal (79). Ce marquage au niveau de l'organe voméronasal n'avait pas encore été recherché (74).

Il nous permet d'objectiver la présence d'une quantité non négligeable de cellules neuronales présente au sein de l'épithélium voméronasal, représentant un groupe de neurones probablement chimiosensoriels de l'organe voméronasal.

Les neurones marqués par l'anti-WFA sont en majeure partie des neurones GABAergiques (80) sensibles au calcium, dont les neurotransmetteurs sont, le plus souvent, la parvalbumine

et la calréguline. Néanmoins, ces 2 neurotransmetteurs n'ont pas été détectés dans notre étude, probablement dû au faible échantillon de lames testées pour ces neurotransmetteurs.

Figure 30 : Immunofluorescence de l'organe voméronasal droit (**a** et **b**) et gauche (**c** et **d**), avec marquage anti-WFA (vert), DAPI (bleu) et Anti-substance P (rouge) sur la figure **c**.



La recherche d'une fonction neuro-endocrine a été testée par l'immuno-marquage à la **chromogranine A**. Seulement 2 cellules au sein de la couche basale de l'OVN ont été marquées, nous ne pouvons donc pas extrapoler une fonction neuro-endocrine sur ces résultats.

La réalisation d'une étude complémentaire avec l'utilisation d'autres anticorps, reconnus pour leurs marquages des cellules neuro-endocrines, comme l'anti-NSE (neurone specific enolase) ou l'anti-synaptophysine sur une quantité plus importante d'organes voméronasaux semble indispensable.

La mise en évidence de ce réseau neuronal (anti-WFA et neurones olfactifs matures) relance la réflexion sur la fonctionnalité de l'organe voméronasal. Même si la fonction sensorielle considérée comme absente pour certains auteurs (81), la présence de ce réseau ne peut être ignorée.

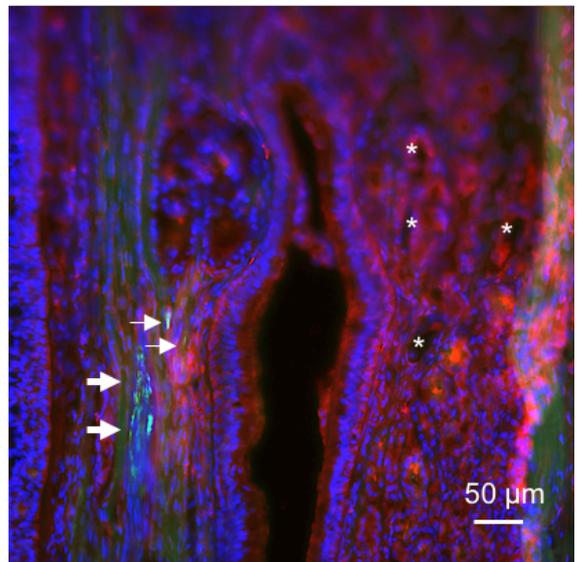
b) Structure nerveuse afférente ?

Après la mise en évidence de cellules neuronales, la question de la transmission du signal reste entière. Nous ne sommes pas aussi catégoriques que Bhatnagar et al (39) sur l'absence de fibres nerveuses ou de faisceaux nerveux liés à l'épithélium de l'OVN dans la sous-muqueuse. En effet, comme le montre la **figure 31**, nous pouvons observer un faisceau nerveux (nerf voméronasal) donnant 2 fibres nerveuses, une fibre en contact avec une glande de Bowman et l'autre se dirige vers l'OVN.

Figure 31: Immunofluorescence de l'organe voméronasal.

Vert : anti-SMI 31, bleu : DAPI, rouge : auto-fluorescence.

Les flèches épaisses marquent le nerf voméronasal, les flèches fines marquent 2 fibres issues du nerf voméronasal, les * marquent les vaisseaux.



A la lumière de ces résultats :

- Présence d'un **réseau neuronal** au sein de l'épithélium voméronasal,
- Existence d'une **innervation** de l'OVN
- **Richesse vasculaire** de ce tissu

Tous ces arguments nous laissent à penser que l'OVN présente un rôle chez l'Homme adulte.

2. Différence avec l'animal

Nous n'avons pas observé de tissu érectile ou capsule cartilagineuse séparant l'OVN de la cavité nasale comme il est rapporté dans la littérature chez l'animal (38,82). Donc la diffusion des substances captées par la lumière de l'organe voméronasal semble être une diffusion passive, contrairement à d'autres mammifères (38,72,74). Mais l'innervation des

glandes de Bowman se déversant dans la cavité de l'OVN, pourrait avoir un rôle dans la vitesse de lavage des substances captées par celui-ci.

C) Perspectives et travaux futurs

1. Traçage lipophile

Le traçage fluorescent des nerfs par un traceur lipophile reste un outil d'utilisation limité, mais qui pourtant fournit d'excellents résultats (83,84). Il permet la réalisation d'un marquage spécifique de l'ensemble d'un trajet nerveux sans avoir à altérer préalablement son anatomie contrairement à l'immunohistochimie, il diminue donc le risque d'erreur de description. De plus, c'est une méthode qui permet le marquage à la fois des corps cellulaires et des axones (85) en réalisant une diffusion passive le long de la membrane neuronale. Nous comprenons aisément que pour la caractérisation anatomique de nerfs mesurant quelques centimètres, la première génération de traceur diffusant à la vitesse de 0,003mm/h n'était pas une bonne indication. Cependant, depuis les années 2000, un traceur lipophile rapide (86) permet d'arriver à une vitesse de diffusion de 1mm/h, pour des nerfs suivis jusqu'à 40mm (**figure 32**).

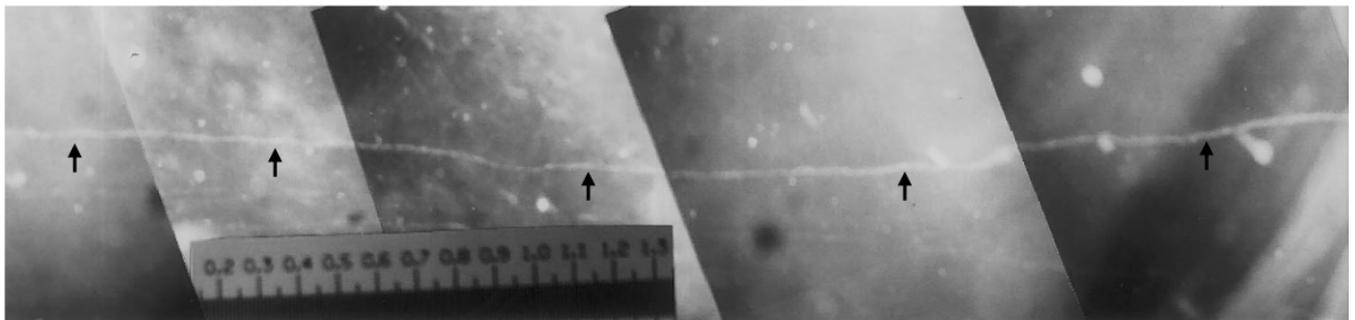


Figure 32 : Montage photo-micrographique d'une coupe transversale à travers la substance blanche cérébelleuse latérale gauche d'un cochon (d'après Sparks (86)). Les flèches marquent une fibre nerveuse suivie sur plus de 30mm.

L'utilisation de ce traceur, appliqué directement au niveau de la fente ethmoïdale en endocrânien, nous permettrait probablement un suivi spécifique du nerf terminal sur l'ensemble de son trajet. L'utilisation de différentes couleurs sur une même pièce serait

intéressante pour différentier les nerfs de la région (nerfs olfactifs / nerf ethmoïdal antérieur / nerf voméronasal).

Ce moyen de traçage permet une visualisation de notre structure en microscopie confocale sans avoir à détériorer la pièce anatomique, et pour un prix du consommable abordable.

2. Clarification

La technique de clarification permet elle aussi, le suivi d'une structure sans avoir à réaliser de coupe de la pièce anatomique. Cette pratique était initialement réservée à de petits échantillons. Aujourd'hui, la clarification ou transparenisation permet d'étudier un organisme entier, comme par exemple une souris adulte (87).

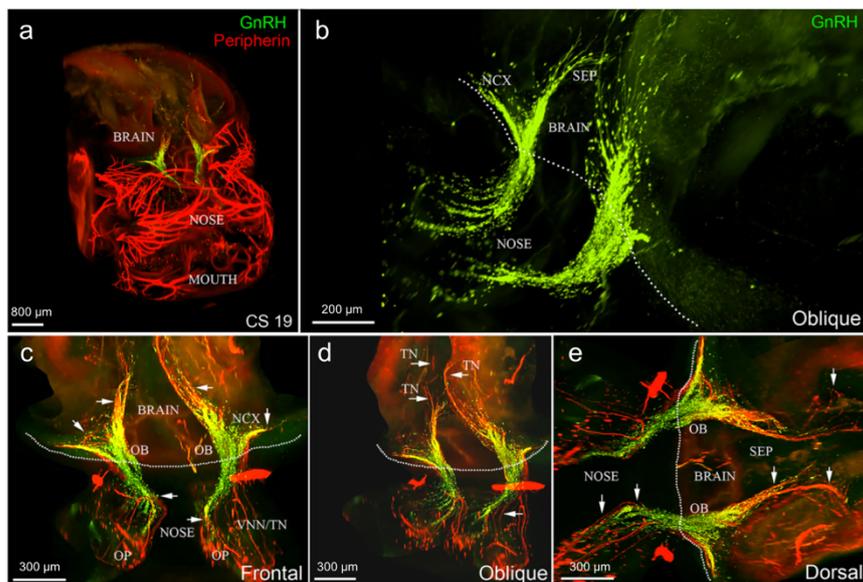
L'inconvénient majeur de cette technique est le coût engendré par l'importante quantité d'anticorps primaire consommée, et par le matériel de révélation (microscopie à feuille de lumière).

D'après l'étude de Casoni (61) sur fœtus, la révélation des neurones à GnRH (dont fait partie le nerf terminal) ne semble pas être altérée par la méthode de préparation (**figure 33**). L'utilisation de cette technique d'immunohistochimie de pointe serait intéressante à poursuivre chez le fœtus puis après la naissance aux différents stades de la vie afin d'évaluer l'évolution des neurones à GnRH composant le nerf terminal.

Figure 33 : Immunofluorescence sur tête fœtale clarifier (Figure 3, Casoni et al (61)).

(a-e) : Embryon marqué pour la GnRH et la périphérine.

(c-e) : Différentes représentations des neurones à GnRH (vert) et leurs voies de migration marquées par la périphérine (rouge). Les lignes pointillées définissent la limite intra / extra-crâniennes. Les flèches indiquent le NVN et le NT.



V) CONCLUSION

Cette étude nous a permis d'objectiver un passage exclusif du nerf terminal au sein de la fente ethmoïdale, ensuite celui-ci chemine vers l'avant et vers le bas, allant se terminer quelques centimètres au-dessus du plancher des fosses nasales, juste en avant de l'organe voméronasal. Le nerf terminal ne semble pas s'organiser avec d'autres structures de la région olfacto-nasale (nerf olfactif, organe voméronasal, glande de Bowman, nerf ethmoïdal antérieur ou nerf nasopalatin).

L'apport de l'anatomopathologie nous a permis d'identifier la présence de fibres immunoréactives à la GnRH ainsi que des neurofilaments lourds composant l'architecture du nerf terminal. Son neurotransmetteur semble être le neuropeptide Y comme chez les rongeurs.

La fonction la plus importante à ce jour découverte du nerf terminal est le rôle qu'il joue dans la migration des neurones à GnRH vers l'axe hypothalamo-hypophysaire pendant la période embryonnaire. Chez l'Homme adulte son rôle reste hypothétique.

D'autre part, nous avons mis en évidence pour la première fois à notre connaissance une imprégnation neuronale au sein de l'épithélium voméronasal, avec la présence de neurones olfactifs matures ainsi qu'un réseau péri-neuronal significatif. Certes, cet organe est plus rudimentaire que chez la plupart des mammifères (perte du mécanisme de pompage) mais il semble présenter des caractéristiques d'un organe fonctionnel.

Une orientation neurosensorielle et/ou neuro-endocrine reste encore à découvrir.

VI) BIBLIOGRAPHIE

1. He W, Boesveldt S, Graaf C, Wijk RA. Dynamics of autonomic nervous system responses and facial expressions to odors. *Front Psychol.* 2014;5(2):1–8.
2. Joussain P, Rouby C, Bensafi M. A pleasant familiar odor influences perceived stress and peripheral nervous system activity during normal aging. *Front Psychol.* 2014;5:1–7.
3. Smeets M, Dijksterhuis G. Smelly primes – when olfactory primes do or do not work. *Front Psychol.* 2014;5:1–10.
4. Lundström J, Olsson M. Functional neuronal processing of human body odors. *Vitam Horm.* 2010;83(10):1–23.
5. Mutic S, Parma V, Brünner YF, Freiherr J. You Smell Dangerous : Communicating Fight Responses Through Human Chemosignals of Aggression. *Chem Senses.* 2016;41(A):35–43.
6. Karlson P, Luscher M. Pheromones': a new term for a class of biologically active substances. *Nature.* 1959;183(4653):55–6.
7. Shi P, Zhang J. Comparative genomic analysis identifies an evolutionary shift of vomeronasal receptor gene repertoires in the vertebrate transition from water to land. *Genome Res.* 2007;17(2):166–74.
8. Meredith M, Fewell G. Vomeronasal organ : electrical stimulation activates Fos in mating pathways and in GnRH neurons. *Brain Res.* 2001;922:87–94.
9. Chamero P, Leinders-zufall T, Zufall F. From genes to social communication : molecular sensing by the vomeronasal organ. *Trends Neurosci.* 2012;35(10):597–606.
10. Dong D, Jin K, Wu X, Zhong Y. CRDB: Database of Chemosensory Receptor Gene Families in Vertebrate. *PLoS One.* 2012;7(2).
11. Wirsig CR, Leonard CM. Terminal nerve damage impairs the mating behavior of the male hamster. *Brain Res.* 1987;417(2):293–303.
12. Demski L, Schwanzel-Fukuda M. The terminal nerve (nervus terminalis): structure, function, and evolution. Introduction. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;519:9–11.
13. Larsell O. The Nervus Terminalis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1950;59(2):414–38.
14. McCotter R. A note on the course and distribution of the nervus terminalis in

- man. *Anat Rec.* 1915;9(3):243–6.
15. Wirsig-wiechmann CR, Wiechmann AF, Eisthen HL. What defines the nervus terminalis? Neurochemical, developmental and anatomical criteria. *Prog Brain Res.* 2002;141:45–58.
 16. Kim KH, Patel L, Tobet SA, King JC, Rubin BS, Stopa EG. Gonadotropin-releasing hormone immunoreactivity in the adult and fetal human olfactory system. *Brain Res.* 1999;826:220–9.
 17. Sonne; J, Lopez-Ojeda W. Neuroanatomy, Cranial Nerve 0 (Terminal Nerve). *StatPearls.* 2017;
 18. Demski L, Northcutt G. The Terminal Nerve : A New Chemosensory System in Vertebrates ? *Science (80-).* 1983;220(4595):435–7.
 19. Bullock T, Northcutt R. Nervus terminalis in dogfish (*Squalus acanthias*, Elasmobranchii) carries tonic efferent impulses. *Neurosci Lett.* 1984;44(2):155–60.
 20. Fujita I, Sorensen P, Stacey N, Hara T. The olfactory system, not the terminal nerve, functions as the primary chemosensory pathway mediating responses to sex pheromones in male goldfish. *Brain Behav Evol.* 1991;38(6):313–21.
 21. White J, Meredith M. Nervus Terminalis Ganglion of the Bonnethead Shark (*Sphyma tiburo*): Evidence for Cholinergic and Catecholaminergic Influence on Two Cell Types Distinguished by Peptide Immunocytochemistry. *J Comp Neurol.* 1995;351(3):385–403.
 22. Wirsig-Wiechmann CR, Jennes L. Gonadotropin-releasing hormone agonist binding in tiger salamander nasal cavity. *Neurosci Lett.* 1993;160(2):201–4.
 23. Eisthen HL, Delay RJ, Wirsig-wiechmann CR, Dionne VE. Neuromodulatory Effects of Gonadotropin Releasing Hormone on Olfactory Receptor Neurons. *J Neurosci.* 2000;20(11):3947–55.
 24. Dionne VE. Chemosensory Responses in Isolated Olfactory Receptor Neurons from *Necturus maculosus*. *J Gen Physiol.* 1992;99(3):415–33.
 25. Oelschläger H, Buhl E, Dann JF. Development of the Nervus Terminalis in Mammals Including Toothed Whales and Humans. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;519:447–64.
 26. Mc Gann J. Poor human olfaction is a 19th-century myth. *Science (80-).* 2017;7263.
 27. Bergmann O, Spalding KL, Frisé J. Adult neurogenesis in humans. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;5(8):1–13.

28. Fields R. Sex and the secret nerve. *Sci Am Mind*. 2007;18:20–27.
29. Vilensky JA. The Neglected Cranial Nerve : Nervus Terminalis (Cranial Nerve N). *Clin Anat*. 2014;27(1):46–53.
30. Wirsig-Wiechmann CR, Lepri JJ. LHRH-immunoreactive neurons in the pterygopalatine ganglia of voles : a component of the nervus terminalis ? *Brain Res*. 1992;568:289–93.
31. Wirsig-Wiechmann CR, Wiechmann AF. The Prairie Vole Vomeronasal Organ is a Target for Gonadotropin-releasing Hormone. *Chem Senses*. 2001;26(9):1193–202.
32. Silva L, Antunes A. Vomeronasal Receptors in Vertebrates and the Evolution of Pheromones Detection. *Rev Adv*. 2017;5:353–70.
33. Grus WE, Zhang J. Origin and evolution of the vertebrate vomeronasal system viewed through system-specific genes. *Bioessays*. 2006;28(7):709–18.
34. Trotier D, Doving KB, Sensorielle LDN, Pratique E, Massy F-, Institut B. Anatomical Description of a New Organ in the Nose of Domesticated Animals ' by Ludvig Jacobson (1813). *Chem Senses*. 1998;23(6):743–54.
35. Bossy J. Development of Olfactory and Related Structures in Staged Human Embryos. *Anat Embryol*. 1980;161(2):225–36.
36. Smith TD, Siegel MI, Mooney MP, Burdi AR, Burrows AM, Todhunter JS. Prenatal Growth of the Human Vomeronasal Organ. *Anat Rec*. 1997;248(3):447–55.
37. Garrosa M, Gayoso MJ, Esteban FJ. Prenatal Development of the Mammalian Vomeronasal Organ. *Microsc Res Tech*. 1998;41(6):456–70.
38. Trotier D, Eloit C, Wassef M, Talmain G, Bensimon J., Doving K., et al. The Vomeronasal Cavity in Adult Humans. *Chem Senses*. 2000;25(4):369–80.
39. Bhatnagar KP, Smith TD. The human vomeronasal organ . Postnatal development from infancy to the ninth decade. *J Anat*. 2001;199(Pt 3):289–302.
40. Roussel LM, Escalard C, Hitier M. The forgotten organ. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2018;135(2):143–4.
41. Tirindelli R, Dibattista M, Pifferi S, Menini A. From Pheromones to Behavior. *Physiol Rev*. 2009;89(3):921–56.
42. Wysocki C, Katz Y, Bernhard R. Male Vomeronasal Organ Mediates Female-Induced Testosterone Surges in Mice. *Biol Reprod*. 1983;28(4):917–22.
43. Meredith M. Vomeronasal Organ Removal Before Sexual Experience Impairs

- Male Hamster Mating Behavior. *Physiol Behav.* 1986;36:737–43.
44. Wysocki C, Nyby J, Whitney G, Beauchamp G, Katz Y. The Vomeronasal Organ : Primary Role in Mouse Chemosensory Gender Recognition. *Physiol Behav.* 1982;29(2):315–27.
 45. Bean N. Modulation of Agonistic Behavior by the Dual Olfactory System in Male Mice. *Physiol Behav.* 1982;29(3):433–7.
 46. Giorgi D, Rouquier S. Identification of V1R-like Putative Pheromone Receptor Sequences in Non-human Primates. Characterization of V1R Pseudogenes in Marmoset, a Primate Species that Possesses an Intact Vomeronasal Organ. *Chem Senses.* 2002;27(6):529–37.
 47. Zhang J, Webb DM. Evolutionary deterioration of the vomeronasal pheromone transduction pathway in catarrhine primates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(14):8337–41.
 48. Yoder AD, Larsen PA. The molecular evolutionary dynamics of the vomeronasal receptor (class 1) genes in primates: a gene family on the verge of a functional breakdown. *Front Neuroanat.* 2014;8(12):1–9.
 49. Taroc EZM, Prasad A, Lin JM, Forni PE. The terminal nerve plays a prominent role in GnRH-1 neuronal migration independent from proper olfactory and vomeronasal connections to the olfactory bulbs. *Co Biol.* 2017;6(10):1552–68.
 50. Von Bartheld C, Baker C. Nervus Terminalis Derived From the Neural Crest ? A Surprising New Turn in a Century-Old Debate. *Anat Rec B New Anat.* 2004;278(1):12–3.
 51. Whitlock KE. Development of the nervus terminalis: Origin and migration. *Microsc Res Tech.* 2004;65(1–2):2–12.
 52. Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff D. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. *Brain Res Mol Brain Res.* 1989;6(4):311–26.
 53. Quinton R, Hasan W, Grant W, Thrasivoulou C, Quiney RE, Besser GM, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Immunoreactivity in the Nasal Epithelia of Adults with Kallmann’s Syndrome and Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism and in the Early Midtrimester Human Fetus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;82(1):309–14.
 54. Wirsig-Wiechmann CR. Nervus Terminalis Lesions: I. No Effect on Pheromonally Induced Testosterone Surges in the Male Hamster. *Physiol Behav.* 1993;53:251–5.

55. Meredith M, Howard G. Intracerebroventricular LHRH Relieves Behavioral Deficits Due to Vomeronasal Organ Removal. *Brain Res Bull.* 1992;29(1):75–9.
56. Mackay-Sim A, Rose JD. Removal of the Vomeronasal Organ Impairs Lordosis in Female Hamsters : Effect Is Reversed by Luteinising Hormone-Releasing Hormone. *Neuroendocrinology.* 1986;42(6):489–93.
57. Olewnik Ł, Wysiadecki G, Polguy M, Podgórski M, Jezierski H, Topol M. Anatomical variations of the palmaris longus muscle including its relation to the median nerve - a proposal for a new classification. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):539.
58. Hammer N, Löffler S, Bechmann I, Steinke H, Hädrich C, Feja C. Comparison of Modified Thiel Embalming and Ethanol-Glycerin Fixation in an Anatomy Environment: Potentials and Limitations of Two Complementary Techniques. *Anat Sci Educ.* 2015;8(1):74–85.
59. Savi FM, Brierly GI, Baldwin J, Theodoropoulos C, Woodruff MA. Comparison of Different Decalcification Methods Using Rat Mandibles as a Model. *J Histochem Cytochem.* 2017;1–18.
60. Bock E. Nervous System Specific Proteins. *J Neurochem.* 1978;30(1):7–14.
61. Casoni F, Malone SA, Belle M, Luzzati F, Collier F, Allet C, et al. Development of the neurons controlling fertility in humans : new insights from 3D imaging and transparent fetal brains. *Developement.* 2016;143(21):3969–81.
62. Whitlock KE. Development of the Nervus Terminalis : Origin and Migration. *Microsc Res Tech.* 2004;65:2–12.
63. Ritman EL. Molecular imaging in small animals--roles for micro-CT. *J Cell Biochem.* 2002;39:116–24.
64. Wong CC, Curthoys IS, O’Leary SJ, Jones AS. Heavy metal staining, a comparative assessment of gadolinium chloride and osmium tetroxide for inner ear labyrinthine contrast enhancement using X-ray microtomography. *Acta Otolaryngol.* 2013;133(1):22–7.
65. Gimenez U, Boulan B, Mauconduit F, Taurel F, Leclercq M, Denarier E, et al. 3D imaging of the brain morphology and connectivity defects in a model of psychiatric disorders: MAP6-KO mice. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–12.
66. Wirsig-Wiechmann CR, Oka Y. The terminal nerve ganglion cells project to the olfactory mucosa in the dwarf gourami. *Neurosci Res.* 2002;44:337–41.
67. Von Bartheld C. The Terminal Nerve and Its Relation With Extrabulbar “

- Olfactory " Projections : Lessons From Lampreys and Lungfishes. *Microsc Res Tech.* 2004;65(1–2):13–24.
68. Oka Y. Three Types of Gonadotrophin-Releasing Hormone Neurones and Steroid-Sensitive Sexually Dimorphic Kisspeptin Neurones in Teleosts *Neuroendocrinology. J Neuroendocrinol.* 2009;21(4):334–8.
 69. Moeller JF, Meredith M. Differential co-localization with choline acetyltransferase in nervus terminalis suggests functional differences for GnRH isoforms in bonnethead sharks (*Sphyrna tiburo*) *John. Brain Res.* 2010;1366:44–53.
 70. McCotter R. The nervus terminalis in the adult dog and cat. *J Comp Neurol.* 1913;23(2):145–52.
 71. Acqua FD, Bodi I, Slater D, Catani M, Modo M. MR Diffusion Histology and Micro-Tractography Reveal Mesoscale Features of the Human Cerebellum. *Cerebellum.* 2013;12(6):923–31.
 72. Kratzing J. The fine structure of the sensory epithelium of the vomeronasal organ in suckling rats. *Aust J Biol Sci.* 1971;24(4):787–96.
 73. Vaccarezza O, Sepich L, Tramezzani J. The vomeronasal organ of the rat. *J Anat.* 1981;132(2):167–85.
 74. Døving K, Trotier D. Structure and function of the vomeronasal organ. *J Exp Biol.* 1998;201(21):2913–25.
 75. Eltony SA, Elgayar SA. Morphology of the Non-Sensory Tissue Components in Rat Aging Vomeronasal Organ. *Anat Histol Embryol.* 2011;40(4):263–77.
 76. Elgayar SAM, Eltony SA, Othman MA. Morphology of Non-Sensory Epithelium during Post-natal Development of the Rabbit Vomeronasal Organ. *Anat Histol Embryol.* 2014;43(4):282–93.
 77. Wong A, Cianciolo RE. Comparison of immunohistochemistry and immunofluorescence techniques using anti- lambda light chain antibodies for identification of immune complex deposits in canine renal biopsies. *J Vet Diagnostic Investig.* 2018;1:1–7.
 78. Chaudhary M, Jain D, Gawande M, Patil S. A Comparative Study between IHC in Frozen Sections and Formalin. *Glob J Med Res.* 2014;14(2):3–6.
 79. Horii-Hayashi N, Sasagawa T, Matsunaga W, Nishi M. Development and Structural Variety of the Chondroitin Sulfate Proteoglycans-Contained Extracellular Matrix in the Mouse Brain. *Neural Plast.* 2015;2015(256389):1–12.

80. Härtig W, Brauer K, Brückner G. Wisteria floribunda agglutinin-labelled nets surround parvalbumin-containing neurons. Vol. 3, NeuroReport. 1992. p. 869–72.
81. Dulac C, Torello AT, Medical HH. Molecular detection of pheromone signals in mammals: from genes to behaviour. Nat Rev Neurosci. 2003;4(7):551–62.
82. Johnson A, Josephson R, Hawke M. Clinical and histological evidence for the presence of the vomeronasal (Jacobson's) organ in adult humans. J Otolaryngol. 1985;14(2):71–9.
83. Yoshida K, Tobet S, Crandall J, Jimenez T, Schwarting G. The Migration of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Neurons in the Developing Rat Is Associated with a Transient , Caudal Projection of the Vomeronasal Nerve. J Neurosci. 1995;15(12):7769–77.
84. D'aniello B, Luongo L, Rastogi RK, Di Meglio M, Pinelli C. Tract-tracing study of the extrabulbar Olfactory projections in the brain of some teleosts. Microsc Res Tech. 2015;78(4):268–76.
85. Honig MG, Hume RI. Dil and DiO: versatile fluorescent dyes for neuronal labelling and pathway tracing. Trends Neurosci. 1989;12(9):333–41.
86. Sparks DL, Lue LF, Martin TA, Rogers J. Neural tract tracing using Di-I: A review and a new method to make fast Di-I faster in human brain. J Neurosci Methods. 2000;103(1):3–10.
87. Pan C, Cai R, Quacquarelli FP, Ghasemigharagoz A, Loubopoulos A, Matryba P, et al. Shrinkage-mediated imaging of entire organs and organisms using uDISCO. Nat Methods. 2016;13(10):859–67.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN-NORMANDIE et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2019

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : Humbert Maxime

TITRE DE LA THESE : Anatomie du nerf terminal chez l'Homme

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Il y a plus d'un siècle, le nerf terminal (NT) était clairement identifié comme un nerf crânien supplémentaire, la paire crânienne 0. Depuis, il a été décrit chez l'animal, où il est supposé jouer un rôle dans la détection des phéromones. Néanmoins, chez l'Homme adulte le NT est une structure méconnue, autant sur le plan anatomique que physiologique.

L'objectif de notre étude a été de caractériser le trajet endonasal du NT ainsi que d'étudier les relations qu'il pourrait entretenir avec les différentes structures de la muqueuse nasale, notamment avec l'organe voméronasal.

Nous avons pour cela inclus un total de 18 cadavres (soient 36 cotés). Ceux-ci ont été analysés selon 3 axes de recherche, une étude par dissection (9 cadavres), une étude anatomopathologique (5 cadavres) et une étude radiologique (par tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique, avec un total de 4 cadavres).

Le NT est composé d'en moyenne $3 \pm 0,86$ [2-5] fibres plexiformes ganglionnaires sur l'ensemble de son trajet. Le passage au niveau de la base du crâne se fait exclusivement par la fente ethmoïdale, ensuite les branches du NT cheminent vers le bas et vers l'avant de la cloison nasale pour se terminer à environ $13 \text{ mm} \pm 4,5$ [8-24] du plancher des fosses nasales, juste en avant de l'organe voméronasal. Au sein de la cavité nasale ces branches ont une longueur de $40,5 \text{ mm} \pm 2,5$ [37-45]. Sur le plan anatomopathologique, le cytosquelette du NT est composé de neurofilament lourd (SMI31), parmi ces fibres certaines contiennent de la GnRH et un neurotransmetteur de type neuropeptide Y. Le nerf terminal ne semble pas s'organiser avec d'autres structures de la région olfacto-nasale.

D'autre part, l'organe voméronasal semble être le siège d'un important réseau neuronal, avec la présence de neurones olfactifs matures ainsi qu'un réseau péri-neuronal (WFA).

Cette étude nous a permis d'approfondir les connaissances du nerf terminal chez l'Homme adulte, en précisant son anatomie extra-crânienne et ses caractéristiques anatomopathologiques, ainsi que d'objectiver une imprégnation neuronale de l'organe voméronasal.

MOTS CLES : Nerf Terminal, Organe Vomeronasal, Anatomie, Phéromone

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Terminal nerve anatomy in Human

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

A century ago, the terminal nerve (TN) was clearly identified as an additional cranial nerve. In animal models, it is supposed to play a role in the detection of pheromones. Nevertheless, in the Human adult, his anatomy and physiology remain unknown.

The objective of our study was to characterize the endonasal path of the TN, and to study the connections with the structures of nasal mucosa, particularly with the vomeronasal organ.

We have included a total of 18 corpses. They were analyzed through to 3 axes of research: dissection, anatomopathological and radiological.

The TN is composed of an average of 3 ± 0.86 [2-5] plexiform lymph node fibers over its entire course. Its passage in the skull base is done exclusively by the ethmoidal slot. Then, branches of the TN travel downwards and forwards of the nasal septum over a length of $40.5 \text{ mm} \pm 2,5$ [37-45], ending at about $13 \text{ mm} \pm 4.5$ [8-24] from the floor of the nasal cavity, onwards of the vomeronasal organ.

In histology, the TN cytoskeleton is composed of heavy neurofilament heavy (SMI31), some of which contain GnRH and a neurotransmitter of neuropeptide Y. The TN does not seem to be structured with others elements of the olfactive area of the nose.

On the other hand, an important neuronal network composes the vomeronasal organ, with the presence of mature olfactory neurons as well as a peri-neuronal network (WFA).

This study allowed us to deepen our knowledge of the terminal nerve in Human, by specifying its extra-cranial anatomy and anatomopathological characteristics, along with objectify a neuronal impregnation of the vomeronasal organ.

KEY WORDS : Terminal nerve, Vomeroasal organ, Anatomy, Pheromone