

la Lettre

LA LETTRE DES NEUROSCIENCES / PRINTEMPS - ÉTÉ 2016

NUMÉRO

50



50^e EDITION

■
Histoire des Neurosciences 4
Histoire des recherches sur l'odorat

Dossier 9
L'olfaction : de la molécule
au comportement

Nouveautés en neurosciences 31
L'émergence de l'aptitude à
l'invention technique chez l'homme

Tribune libre 35
Des neurotechnologies à l'homme
augmenté : un pas à ne pas franchir

Vie de la Société 37

NUMÉRO

50

ISSN 2117-5535

**La Lettre des Neurosciences
est éditée par la Société des Neurosciences**

Université de Bordeaux · case 67
146, rue Léo-Saignat
33077 Bordeaux Cedex · France
Tél. : +(0)5 57 57 37 40 | Fax : +(0)5 57 57 36 69
info@societe-neurosciences.fr
www.neurosciences.asso.fr

Directeur de la publication-Rédacteur en Chef :

Yves Tillet
INRA, PRC, CNRS UMR 7247, Université de Tours
IFCE, Centre de Recherche INRA Val de Loire
37380 Nouzilly, Fax: +(0)247 42 77 43
yves.tillet@societe-neurosciences.fr

Fabrication : I. Conjat, J.-M. Israel, J.-F. Renaudon

Concept maquette : Mazarine communication

Comité de rédaction :

J.-G. Barbara (Paris), C. Cleren (Rouen), B. Dehouck
(Lille), A. Didier (Lyon), F. Eustache (Caen), S. Gaillard
(Strasbourg), M. Garret (Bordeaux), J.-L. Gonzalez
De Aguilar (Strasbourg), S. Pinto (Aix-en-Provence),
A. Réaux-Le Goazigo (Paris).

Ont participé à ce numéro :

B. Atanasova, D. Aunis, C. Baly, M. Bensafi,
F. Berger, J. Bockaert, G. Coureaud, S. De Beaune,
A. Duittoz, C. Ferdenzi, G. Ferreira, R. Gervais,
J.-A. Girault, M. Hamon, E. Hirsch, A. Holley,
M.-C. Lacroix, T. Letellier, F. Levy, M.-P. Moisan
C. Mulle, A. Nieoullon, H. Razafindrazaka,
V. Pereda, D. Pierron, J. Plailly, N. Ravel, F.X. Ricaut,
G. Rougon, A.L. Saive, R. Salesse, G. Sanz,
M.Y. Schneider, P. Vernier.

Dessins : P. Ciofi

Rappel : dates limites pour nous adresser vos textes et
annonces : le 31 janvier pour le numéro de printemps,
et le 1^{er} septembre pour le numéro d'hiver.

Vous avez entre les mains le 50^e numéro de la Lettre des Neurosciences,

un chiffre remarquable qui marque aussi le 1/4 de siècle (en fait, un peu plus car la Lettre est née quelques années après la Société) d'existence de notre Société.

Le premier numéro est paru en automne-hiver 1991, en version papier bichromatique. Jean-Pierre Changeux alors président, souhaitait que la Lettre soit un ciment entre tous les neurobiologistes francophones.

Sans donner dans la nostalgie, je me suis penché sur le premier éditorial de la Lettre rédigé par mon vénéré et exigeant premier prédécesseur à ce poste, Jacques Epelbaum. Jacques souhaitait que cette lettre soit fédératrice en abordant des sujets issus des différentes disciplines des neurosciences. À l'examen des différents articles abordés dans ces pages, il me semble que cette diversité est toujours bien présente. Il citait également l'intérêt d'aborder l'expérimentation animale et l'éthique, des sujets toujours d'actualité. La Lettre devait également être un lieu d'expression pour tous les membres de la Société. Sur ce point, nos lecteurs sont peut-être encore un peu trop timides. Enfin, Jacques souhaitait longue vie à la Lettre, je pense qu'avec ce numéro 50, cet objectif a bien été atteint, et ce n'est pas terminé !

Bien sûr, la Lettre a évolué, le nombre de pages a augmenté, à partir du numéro 14, nous avons bénéficié d'une belle édition et la couleur est arrivée avec le numéro 42. Puis, à partir du numéro 44, la version papier a laissé place à une version entièrement numérique pour coller à l'air du temps. Vous trouverez dans ce numéro le détail de tous les acteurs qui ont fait et font le succès de la Lettre.

Revenons aux Neurosciences et aux multiples facettes de cette discipline. Ce numéro fait une très large place à une fonction essentielle à notre existence, et pourtant longtemps négligée : l'olfaction. Nous avons souhaité faire le point sur cette sensorialité à la lumière des résultats les plus récents, depuis les aspects moléculaires jusqu'aux aspects comportementaux. Pour retracer l'historique des études sur l'olfaction, nous avons demandé à André Holley de nous faire profiter de ses connaissances et de son expérience, c'est à lire en tout premier. Le Dossier aborde ensuite de nombreux points et nous emmène dans toutes, les disciplines (ou presque) des neurosciences : les récepteurs, la mémoire, la prise alimentaire, les comportements..., le rôle de l'olfaction est multiple. L'olfaction recouvre tellement de domaines et d'approches que tout ne peut être abordé dans ce numéro ; aussi, ce dossier a été scindé en deux parties, vous trouverez la suite dans le numéro d'automne/hiver 2016.



PAR YVES TILLET

Pour les nouveautés en neurosciences, nous avons demandé à Sophie de Beaune de nous présenter ses travaux qui permettent d'aller chercher très loin dans le passé et d'étudier l'évolution des processus cognitifs chez l'homme du paléolithique. Son approche et ses résultats sont tout à fait passionnants et originaux. Pour les neurosciences aussi, connaître le passé nous aide à comprendre le présent.

C'est dans le futur (proche ?) que nous emmène François Berger dans sa Tribune libre. Il nous livre son point de vue sur les promesses de cerveau augmenté et d'immortalité que l'on voit apparaître dans certains milieux. Comme si les progrès des neurosciences et des nanotechnologies devaient tout « naturellement » aboutir au transhumanisme. Je vous recommande tout particulièrement cet article plein de bon sens qui nous replace aussi devant notre responsabilité de neurobiologiste quant au devenir de nos résultats.

Enfin, mon éditorial ne serait pas complet sans vous donner rendez-vous à Tours les 24 et 25 mai prochains où nous serons très heureux de vous accueillir sur les bords de la Loire pour parler de la plasticité cérébrale, de la recherche fondamentale à la clinique.

Bonne lecture !



Plasticité cérébrale, de la recherche fondamentale à la clinique
Tours, 24-25 mai 2016
2^e Journées thématiques



<http://www.neurosciences.asso.fr/V2/colloques//JT16/>

Histoire des recherches sur l'odorat⁽¹⁾

| PAR ANDRÉ HOLLEY⁽²⁾

Le passé des recherches sur l'olfaction voit s'entremêler plusieurs histoires dans lesquelles on découvre l'influence des autres recherches sensorielles et singulièrement de celle du modèle prédominant, le modèle visuel. Nous évoquerons les acquisitions anatomiques, les travaux de psychologie et leurs liens avec la connaissance chimique des odorants, la découverte des signaux électriques qui inaugure l'étape physiologique et, finalement, la soudaine percée de la biologie moléculaire des récepteurs.

⁽¹⁾ Ce texte est une version raccourcie et adaptée du chapitre sur l'histoire scientifique de l'odorat de l'ouvrage d'André Holley, *L'Éloge de l'odorat*, paru chez Odile Jacob en 1999.

⁽²⁾ André Holley est professeur émérite de neurosciences à l'Université Claude Bernard de Lyon et ancien directeur du laboratoire de recherches sur l'olfaction de l'Université de Lyon, ancien directeur du Groupement de recherche « Parfums et Cosmétiques » CNRS-Industries des cosmétiques et de la parfumerie (1997-2000), directeur du programme interdisciplinaire de recherche « Cognosciences » du CNRS (1990-1994) et directeur du Centre européen des sciences du goût de Dijon.

La découverte des cellules réceptrices des odorants

H.P. Zippel (1993) nous apprend qu'au milieu du XIX^e siècle, M. Schultze distingua, dans une zone de la muqueuse olfactive, plusieurs catégories de cellules qu'il décrit en détail. Certaines de ces cellules émettent vers la surface un prolongement qui porte des cils si fins que Schultze ne put les identifier avec certitude que chez les grenouilles et les oiseaux. Dix ans plus tard, W. Krause puis A. von Brunn découvrent *ces cellules réceptrices* chez l'homme. Deux autres catégories de cellules les accompagnent, des *cellules de soutien* non ciliées et des *cellules basales* (figure 1). Avant l'apparition de la microscopie électronique, il n'y eut rien à ajouter pendant plusieurs années à la description de Schultze, sinon la découverte, en 1926, que les cils baignaient dans une mince couche de mucus. Schultze soupçonnait que les cellules ciliées devaient être en continuité avec les filets du nerf olfactif mais ces filets étaient si fins qu'il fallut plusieurs décennies pour admettre que le nerf olfactif a son origine dans les cellules de Schultze et gagne le bulbe olfactif sans faire relais dans des ganglions que certains croyaient distinguer entre la muqueuse et le bulbe.

Les cellules de Schultze sont des neurones assez simples si l'on met à part la touffe de cils qui orne l'extrémité de leur unique dendrite. On s'intéressa à l'appareil ciliaire,

composé de 9 paires de fibres ou tubules, dès l'introduction de la microscopie électronique à balayage. Cependant, les observations se concentrèrent surtout sur les particules intramembranaires parmi lesquelles devaient se trouver les protéines réceptrices des odorants. On s'habitua à l'idée que les récepteurs d'odorants étaient portés par les cils, avant d'avoir pu en effectuer la démonstration.

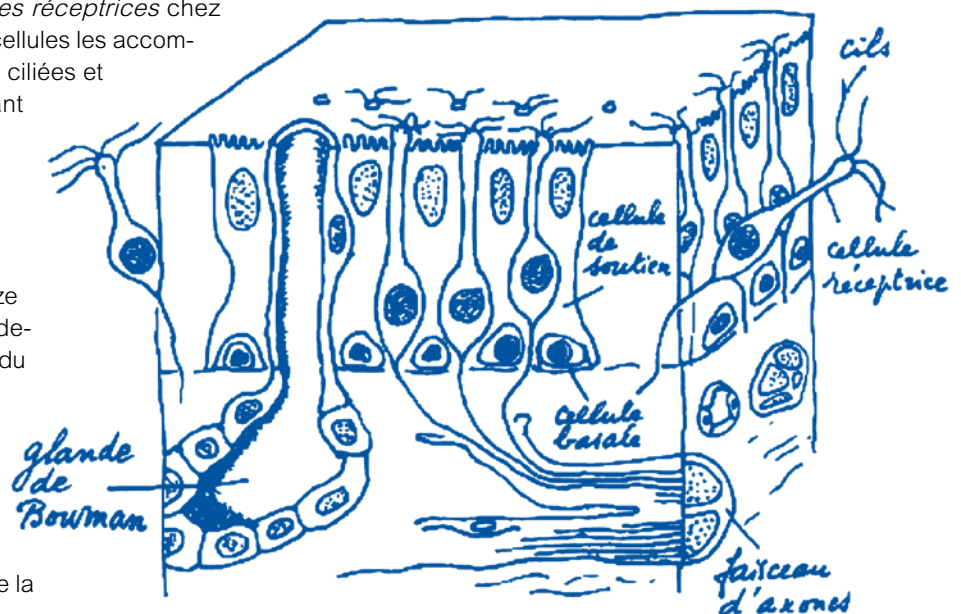


Figure 1 - L'épithélium olfactif. Zone superficielle de la muqueuse olfactive, l'épithélium contient les neurones récepteurs, les cellules de soutien et les cellules basales. Plus profonde, la sous-muqueuse renferme des glandes à mucus (glandes de Bowman), les faisceaux d'axones sensoriels et des vaisseaux sanguins.

F. Leydig avait décrit les figures les plus saillantes du bulbe olfactif, les glomérules, quelques années avant que Schultze ne décrive les cellules de l'épithélium olfactif. Les deux bulbes olfactifs contiennent, en effet, chacun, un millier environ de ces sphérules d'un diamètre de l'ordre du dixième de millimètres, situées sous la couche fibreuse des axones des cellules réceptrices. C'est d'abord C. Golgi puis S. Ramon y Cajal qui ont interprété la signification anatomique de ces glomérules, de même que celle des principales cellules. Avec l'émergence de la notion de récepteur, les recherches se focalisèrent sur la membrane des cils pour y chercher des indices de la fonction réceptrice. On découvrit que cette membrane contenait de nombreuses particules qui pouvaient correspondre à des protéines. Sans doute les récepteurs des odeurs figuraient-ils parmi *ces particules intramembranaires*, mais rien ne désignait particulièrement une classe de ces particules pour assumer la fonction recherchée. Il fallut la convergence de ces observations et d'études fonctionnelles pour que s'imposât finalement l'idée que ce sont les cils qui portent les récepteurs des odeurs.

Dans les glomérules, les axones des neurones récepteurs se terminent au contact des dendrites des cellules mitrales. Ces dernières, disposées en une seule couche, sont les neurones majeurs du bulbe. Leurs axones quittent le bulbe olfactif et forment le *tractus olfactif latéral* rejoignant les aires du cortex olfactif à la base de la région frontale du cerveau. Parmi les autres catégories de neurones, se trouvent des cellules dites *granulaires*, nombreux petits neurones locaux qui contactent les cellules mitrales et s'avéreront être des neurones inhibiteurs.

En résumé, une seule catégorie de neurones, les cellules mitrales, s'interposent entre les cellules réceptrices et les cellules corticales.

L'étude expérimentale de la perception des odeurs

Avant que la neurophysiologie ne parvienne à relier l'organisation des circuits neuronaux et la fonction olfactive, la description des propriétés de la perception des odeurs devait être accomplie. Combinant l'expérimentation sur l'homme et la connaissance de certaines des propriétés physico-chimiques des corps odorants, la psychologie expérimentale et la psychophysique commencèrent à établir, à partir du milieu du XIX^e siècle, un certain nombre de faits souvent interprétés dans le cadre d'éphémères « théories de l'olfaction ».

Si certains, au début du XX^e siècle, admettaient que l'odeur était portée par des particules de matière, une énigme subsistait : comment des produits tels que le musc pouvaient-ils libérer des particules odorivectrices sans apparemment perdre, même au bout de plusieurs années, la moindre parcelle de leur substance ? En 1915, J. Bazzoni fit passer pendant sept mois un courant d'air sec sur une petite quantité de musc et constata, à l'issue de l'expérience, une perte de poids infime mais réelle. Les odeurs n'étaient donc

pas impondérables. Pour le prouver, il avait fallu simplement disposer d'une balance assez sensible et empêcher la vapeur d'eau de l'atmosphère de venir troubler la mesure en s'adsorbant sur le produit.

L'accès des particules matérielles aux cellules réceptrices posait un problème. Les vapeurs odorantes ne peuvent, pensait-on, accéder à la muqueuse olfactive que par diffusion, processus lent qui tend à séparer les substances selon leur poids moléculaire. Aussi, depuis les expériences de E. Paulsen et de H. Zwaardemaker pour reconstituer sur des cadavres ou des moulages en plâtre la voie naturelle de l'air, matérialisée par la fumée d'une lampe à pétrole, jusqu'aux modèles numériques les plus récents, l'histoire de l'olfaction a été ponctuée par des expériences, jamais tout à fait concluantes, visant à établir l'aérodynamique de la cavité nasale et le régime, laminaire ou tourbillonnaire, du flux d'air chargé d'odeur.

Les débuts de l'olfactométrie

Le livre de H. Zwaardemaker, *L'Odorat*, publié en 1925, marque l'avènement des grands thèmes de l'ère scientifique de l'olfaction. L'une des préoccupations dominantes de l'ouvrage est celle de la mesure du *stimulus* et de l'acuité olfactive ou olfactométrie, et celle de la mesure de la sensation ou *odorimétrie*. L'ouvrage de Zwaardemaker offre plusieurs fils conducteurs pour relier le passé des recherches et leurs aboutissements récents. Nous allons donc nous laisser guider un temps par les thèmes qu'il aborde.

Olfactométrie et odorimétrie sont tributaires de méthodes, les unes conçues pour maîtriser le *stimulus*, les autres pour appréhender la sensation. Ainsi, il n'est pas simple d'ajuster la force du *stimulus* à la valeur minimum tout juste perceptible, c'est-à-dire la valeur *seuil*. Différents procédés ont été utilisés. Certains, comme Valentin, diluaient la vapeur odorante dans l'air, par étapes successives. D'autres, comme R. Froehlich, mélaient les substances actives à de la poudre d'amidon inodore et plaçaient le flacon à quelque distance du nez du sujet. Jacques Passy préconisa un procédé dont Zwaardemaker reconnut qu'il marquait un grand progrès dans l'histoire de l'olfactométrie et qui eut une large postérité, celui des dilutions successives en phase liquide.

Aussi, Zwaardemaker entreprit-il de construire un appareil qu'il appela *olfactomètre* et qui devait être

le premier exemplaire d'une série extrêmement variée de dispositifs de même finalité (figure 2). La fabrication d'olfactomètres, ou stimulateurs olfactifs, qui peuvent délivrer des vapeurs odorantes à concentration connue et reproductible, a toujours été et reste un exercice obligé des laboratoires d'étude de l'olfaction.

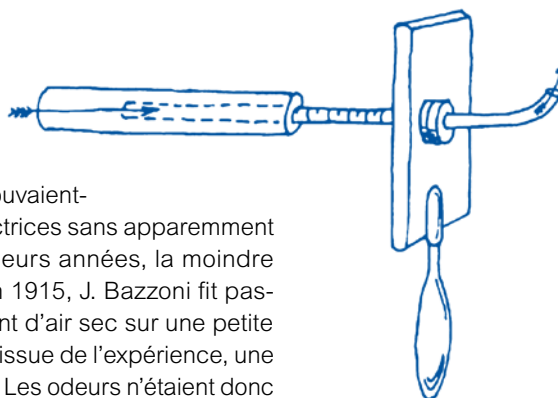


Figure 2 - Le premier olfactomètre de Zwaardemaker

Histoire des Neurosciences

Le premier olfactomètre réalisé par Zwaardemaker à la fin du XIX^e siècle est ingénieux et simple. Au cours des décennies suivantes, les olfactomètres vont être perfectionnés. On introduira en particulier le procédé de dilution dynamique en phase gazeuse qui opère plusieurs dilutions successives d'un flux d'air ou d'azote qui entraîne la vapeur odorante. Grâce aux perfectionnements, les mesures de seuil vont se multiplier et ces mesures conduisent à penser que les humains sont loin de disposer tous du même équipement en récepteurs olfactifs.

Les mesures de seuil révèlent aussi un comportement étonnant des sujets d'expérience ; les sujets répondent souvent positivement alors qu'ils n'ont reçu aucune stimulation. Les *faux positifs* paraissent avoir pour origine l'activité spontanée du système sensoriel qui crée un véritable *bruit de fond* dans lequel le sujet croit de temps en temps reconnaître le signal. Il est donc utile de faire appel aux lois générales de la détection d'un signal dans le bruit et de définir une nouvelle notion, celle de *déteçtabilité*, qui est la probabilité de percevoir plus souvent une odeur en présence de stimulation qu'en son absence.

La force du stimulus et l'intensité perçue

Une autre préoccupation de l'olfactométrie est de trouver une expression simple du rapport *entre* le *stimulant* et la *sensation*. Déterminer cette fraction, c'est déterminer le seuil différentiel encore appelé *fraction de Weber*. Le rapport des concentrations est voisin de 1,3 en général, ce qui donne pour l'olfaction un seuil différentiel sensiblement plus élevé que celui des autres modalités sensorielles.

Pour trouver une expression générale du rapport entre *stimulus* et *sensation*, c'est encore vers Weber qu'il faut se tourner. Il a été le premier à fournir la réponse que la sensation croît comme le logarithme de l'excitation.

Des travaux récents montrent que l'équation proposée par Hill en 1913 pour rendre compte de réactions enzymatiques est la mieux apte à décrire la totalité de la relation entre la concentration de l'odeur et l'intensité de la sensation. Cependant, pour celui qui ne s'intéresse pas aux sensations procurées par les stimulations les plus fortes, la loi proposée par Stevens en 1957 et connue sous le nom de *loi de puissance* offre un modèle à la fois suffisamment rigoureux et d'utilisation simple.

Les lois cachées de la perception des mélanges

Les parfums et les arômes sont composés de nombreuses substances chimiques en proportions très variées. Supposons qu'un créateur de parfum ait réussi une composition qui lui paraisse bien équilibrée, qualitativement, mais qu'il trouve d'intensité un peu faible. Il peut souhaiter rendre la composition plus intense en doublant, par exemple, la concentration de tous les constituants. Les *pentés de Stevens* permettent de prédire certaines des difficultés que ce parfumeur va rencontrer. Si tous les produits ont par chance la même pente, leurs contributions relatives à l'intensité du nouveau mélange resteront ce qu'elles étaient et le mélange sera encore équilibré. Cependant, si l'une des substances a une

pente nettement plus forte que celle des autres constituants, sa contribution relative à l'intensité du mélange sera accrue et la qualité du parfum s'en trouvera sans doute déséquilibrée. La perception des mélanges pose d'autres problèmes que Zwaardemaker avait déjà bien identifié sous le nom de *compensation des odeurs*. Le mélange de quelques corps odorants laisse parfois reconnaître ses constituants. Comme les expériences de David Laing l'ont montré, il est rare, cependant, qu'un observateur, même exercé, reconnaisse plus de trois ou quatre odeurs dans un mélange d'une dizaine si toutes les odeurs de la composition sont équilibrées du point de vue de leur intensité. Lorsque le nombre des produits est encore plus grand, seule une odeur plus intense que les autres peut être identifiée, les autres ne sont plus reconnaissables.

D'abord interprétée implicitement comme une interaction chimique, cette « lutte entre odorants » qui voit le triomphe de certains et la défaite des autres a fait l'objet d'une analyse proprement sensorielle par Zwaardemaker, suivi par plusieurs chercheurs à une époque plus récente. À part des cas très minoritaires où les molécules des odorants interagissent physiquement ou chimiquement, c'est bien au niveau des récepteurs ou des voies neurosensorielles que prennent place les phénomènes de *compensation*.

Les quelques connaissances dont nous disposons ont été obtenues avec des mélanges de deux constituants. La constatation la plus fréquente est que l'intensité de ce mélange binaire est inférieure à la valeur attendue si les intensités s'additionnaient simplement. On parle alors d'*hypoadditivité* ou de *suppression*. L'*hyperadditivité* existe, mais elle est beaucoup plus rare. Ajoutons qu'une fois de plus les effets dépendent non seulement des substances en présence mais également des sujets. Dans quelques cas il a été possible de prédire l'intensité du mélange comme la somme vectorielle des intensités de ses constituants. L'intensité du mélange est alors traitée comme une force résultante dans un parallélogramme des forces.

Un cas particulier intéressant serait celui d'une substance qui présenterait une faible odeur par elle-même et serait capable de réduire sensiblement l'intensité de l'odeur d'une autre substance avec laquelle elle serait mélangée. L'effet serait celui d'un masquage, utile pour combattre les nuisances olfactives. De nombreux brevets ont été déposés, qui décrivent les effets prétendument masquants de substances pures ou de mélanges. Reconnaissons qu'il n'est pas aisé de reproduire cet effet.

L'adaptation croisée

L'ouvrage de Zwaardemaker inaugure l'abord expérimental d'un phénomène que connaissent tous les systèmes sensoriels mais qui est particulièrement prononcé dans le cas de l'odorat : c'est le phénomène de *fatigue* sensorielle, plus connu maintenant sous le nom d'*adaptation*. Lorsqu'un organisme est exposé à une stimulation olfactive continue, sa sensation décroît jusqu'à disparaître totalement. Le repos sensoriel restaure ensuite la sensibilité initiale. Pendant les pauses, le seuil s'élève au fur et à mesure que s'allonge

le temps pendant lequel l'organe est exposé au stimulant. Zwaardemaker et ses contemporains voyaient dans la *fatigue* un phénomène périphérique, reposant sur les propriétés des récepteurs. Des recherches très récentes ont commencé à en décrire les mécanismes moléculaires. Il y a toutefois une composante de l'adaptation qui s'exprime à un niveau plus central, comme C. A. Elsberg l'a démontré dès 1935. L'auteur adapte d'abord l'odorat d'un sujet en stimulant une seule de ses narines puis il mesure le seuil de perception pour la stimulation de l'autre narine qui n'a pas été exposée. Le seuil est augmenté. C'est donc que l'adaptation est en partie un phénomène central.

L'adaptation des récepteurs a inspiré à Zwaardemaker une stratégie de recherche qui présente bien des intuitions pertinentes. Il existe une adaptation que l'on peut qualifier de croisée et qui apparaît lorsque le seuil de perception pour l'odorant B s'élève à la suite de l'exposition de l'organe olfactif à l'odorant A. L'adaptation croisée est un phénomène très répandu mais qui varie considérablement en degré selon les couples d'odorants dont les interactions sont étudiées.

De l'énergie spécifique des odeurs aux récepteurs olfactifs

Les considérations sur l'adaptation croisée nous conduisent à introduire deux notions. L'une, est celle de classification des odeurs, l'autre, celle d'*énergie spécifique* des odeurs. Cette dernière notion utilisée par Zwaardemaker rappelle celle d'*énergie spécifique des nerfs* introduite par Johannes Müller dans son célèbre *Handbuch der Physiologie des Menschen*, l'expression désigne cette propriété des nerfs d'évoquer, lorsqu'ils sont irrités, des effets qui ne dépendent pas de la nature du *stimulus* qui les a excités mais de leur nature intrinsèque. Nous savons maintenant que les nerfs ne déterminent pas la spécificité de la sensation en vertu d'une forme d'énergie qui leur serait propre, mais bien en raison des connexions synaptiques qu'ils établissent avec des aires spécifiques du système nerveux central.

Pour Zwaardemaker, l'énergie spécifique des odeurs est d'abord responsable de l'effet sensoriel spécifique produit par les corps odorants, mais il va plus loin en supposant qu'il existe une pluralité d'énergies spécifiques des odeurs, en quelque sorte plusieurs sous-modalités olfactives. C'est en ce point que se fait la jonction avec cet autre problème récurrent qu'est la classification des odeurs.

En voulant établir une équivalence entre énergies spécifiques et classes d'odeurs, Zwaardemaker confirmait que le souci de classer les odeurs n'est pas étranger à celui d'expliquer ce qu'elles sont et comment elles se forment. De toute évidence, la notion moderne correspondante est celle de récepteur. Le malheur, pour Zwaardemaker et ses continuateurs, c'est que les classifications des odeurs, supposées effectuées sur la base de leurs qualités sensorielles, étaient par définition subjectives. Lorsque, plus tard, les moyens de l'analyse factorielle furent employés pour organiser rationnellement les mesures de ressemblance qualitative entre odorants, on vit clairement que le monde des odeurs ne se laisse pas partitionner en classes aux frontières étanches. En réalité

on voulait découper ce qui était un tissu quasi continu de sensations. Il était donc illusoire d'y chercher un chemin vers des processus physiologiques discrets et Zwaardemaker, qui n'était pas naïf, en était parfaitement conscient.

La mesure de l'adaptation croisée entre odorants avait sur les traditionnelles classifications des odeurs le net avantage de l'objectivité tout en permettant à l'expérimentateur d'accéder en principe à des phénomènes saisis très près de l'origine de la sensation. Mais l'entreprise commencée par Zwaardemaker et poursuivie plus tard par E.P. Köster (1971) à Utrecht se révéla d'une difficulté insurmontable.

Les enseignements des anosmies

Les anosmies partielles se manifestent par une forte réduction de la sensibilité à une substance particulière et quelques molécules apparentées, chez des sujets qui ont un odorat parfaitement fonctionnel par ailleurs. M. Guillot, en 1947, décrit plusieurs de ces anomalies qui furent plus tard étudiées plus systématiquement par John Amoore aux États-Unis vers la fin des années 1960. L'un des exemples le plus souvent cités est celui de l'anosmie pour l'odeur rance de l'*acide isovalérique* qui s'étend à plusieurs autres acides gras volatils à chaîne courte.

Dans la voie indiquée par Zwaardemaker, Guillot, puis Amoore (1967), entendaient bien établir un lien entre les anosmies sélectives et les classes d'odeurs. La théorie d'Amoore, qui a été très influente, reprenait une idée qui n'était pas nouvelle, celle de l'existence d'un nombre déterminé d'*odeurs primaires* (Guillot les avait appelées fondamentales) dont toutes les odeurs dériveraient par combinaison. La formulation était malheureuse car on n'a jamais pu reproduire une odeur donnée en mélangeant les molécules vectrices de quelques prétendues odeurs fondamentales.

Zwaardemaker avait été finalement mieux inspiré avec sa notion d'énergie spécifique qui ne visait sans doute pas des sensations mais plutôt des mécanismes récepteurs. Car c'est bien à des catégories de récepteurs que pensait en réalité Amoore pour lequel l'odeur qui était l'objet d'une anosmie sélective désignait un type de récepteur défaillant. Amoore entreprit d'ailleurs de prédire la structure des sites récepteurs à partir de la forme tridimensionnelle des molécules qui étaient supposées être leurs meilleurs ligands, selon une conception clé-serrure très imparfaite.

L'idée que les anosmies partielles sont imputables à l'absence ou au mauvais fonctionnement d'un récepteur reste d'actualité. Des travaux de génétique montrent que certaines au moins des anosmies partielles connues se transmettent par voie héréditaire selon un mode récessif simple. Il est donc tout à fait possible que les anosmies spécifiques soient la conséquence de mutations affectant certains gènes de récepteurs. Certains faits, cependant, ne sont pas tout à fait compris dans ce cadre.

L'intuition de la chimiotopie et de la représentation spatiale de l'odeur

En dépit de la rareté des données physiologiques disponibles sur le système olfactif périphérique au début du

Histoire des Neurosciences

XX^e siècle, l'ouvrage de Zwaardemaker comporte au chapitre des *énergies spécifiques des odeurs* l'exposé détaillé d'une hypothèse sur son fonctionnement.

L'hypothèse de Zwaardemaker est que les énergies spécifiques corrélatives des classes d'odeurs et qui expliquent adaptation croisée et anosmies partielles sont portées par des catégories correspondantes de cellules réceptrices. Ce que propose Zwaardemaker n'est pas autre chose que la notion de *chimiotopie*, elle-même apparentée étroitement à celle de *codage spatial* de l'odeur. Peut-on trouver meilleure

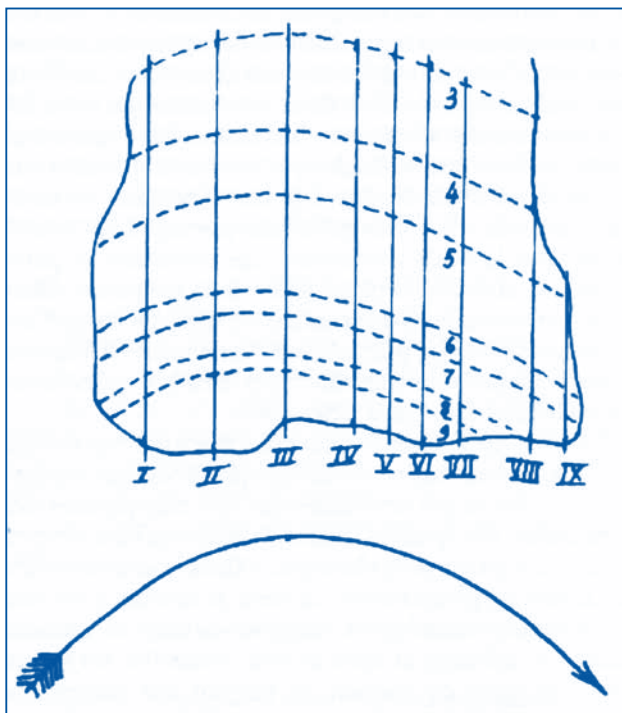


Figure 3 - Schéma de la division hypothétique des qualités dans la région olfactive. « Les chiffres romains ont rapport aux énergies qui, correspondant aux neuf classes d'odeurs, sont supposées placées en zones verticales, les chiffres arabes donnent la suite des échelons dans les séries homologues. La flèche indique la direction de l'inspiration (d'après Zwaardemaker, 1925).

évocation du codage spatial des odeurs que ces lignes : « La muqueuse est croisée de traits horizontaux et verticaux qui déterminent, pour chaque élément, non pas seulement sa place mais le stimulant olfactif auquel il est plus sensible qu'aux autres. Il en est de cette mosaïque comme d'un système de coordonnées : chaque énergie particulière a sa place déterminée. » Il suffit au système nerveux de repérer la zone de la muqueuse olfactive d'où lui parvient un message pour connaître quelle énergie spécifique a été mise en jeu par le *stimulus* et donc quel est ce *stimulus* (figure 3).

L'odeur s'inscrit donc matériellement dans la surface sensorielle olfactive, comme une image du monde extérieur s'inscrit à la surface de la rétine, ou comme l'image tactile d'un objet s'inscrit à la surface de la peau. Seulement, dans le cas de l'*image olfactive*, les deux dimensions de la surface sensorielle ne reproduisent pas les dimensions spatiales du *stimulus* qui ne possède pas de telles dimensions. L'image

olfactive n'est pas la projection physique du monde olfactif sur l'organe, mais un codage de position qui utilise les dimensions spatiales de l'épithélium pour représenter des dimensions non spatiales du stimulant.

Mais à quoi servirait l'image olfactive périphérique si elle ne trouvait pas quelque correspondance dans les autres étages du système nerveux ? Zwaardemaker avait bien compris le problème et l'avait résolu en postulant que la surface de l'épithélium olfactif se trouvait dupliquée à la surface du bulbe olfactif. Les sites de terminaison des axones des neurorécepteurs reproduisaient les relations spatiales de leurs cellules parentes selon un principe de *somatopie* dont on sait qu'il est largement répandu dans le système nerveux. Les données les plus récentes sur l'organisation des projections entre l'épithélium et le bulbe olfactif confirment ces intuitions.

L'hypothèse chromatographique de la discrimination des odeurs

Il y avait dans la notion, avancée par Zwaardemaker, de séparation des molécules en fonction de leurs propriétés physiques une idée qui devait suivre son chemin jusque dans les années récentes. Comme le sont nombre d'hypothèses scientifiques, elle devait finalement être abandonnée, non parce qu'on a démontré qu'elle était fautive, mais parce qu'une autre hypothèse explique plus simplement le phénomène — la discrimination des odeurs — dont elle prétendait rendre compte. La séparation physique que postulait Zwaardemaker et qu'il attribuait à la diffusion des molécules dans la fente olfactive, en fonction de leur poids moléculaire, d'autres auteurs vont en rendre responsables les propriétés d'adsorption différentielle du mucus olfactif. C'est la *théorie chromatographique* de l'olfaction, longtemps défendue aux États-Unis par Max Mozell (1964).

On ne sait pas quelle part la séparation chromatographique des molécules prend dans la discrimination des odeurs. Ce que l'on sait, en revanche, maintenant, c'est que cette analyse physique ne joue pas un rôle essentiel puisqu'il existe un grand nombre de récepteurs moléculaires dont la fonction est précisément la discrimination des odeurs.

L'entrée en scène de l'électrophysiologie

Si pénétrantes qu'aient été les vues des chercheurs du début du siècle sur le fonctionnement du système olfactif, elles ne pouvaient s'imposer en l'absence de données directes sur la physiologie de l'organe olfactif et de ses voies nerveuses. Comme pour les autres systèmes sensoriels, ce sont les phénomènes électriques qui vont fournir les premiers indices d'activité du système olfactif.

Au moment où Zwaardemaker écrivait *L'Odorat*, la nature électrique de l'influx conduit par le nerf avait été depuis longtemps établie. Il fallut pourtant attendre une quinzaine d'années pour que la méthode électrophysiologique soit appliquée à l'épithélium sensoriel.

Une onde lente, monophasique, négative...

David Ottoson, qui travaillait à Stockholm, publia en 1956 la découverte d'une variation lente, monophasique, négative

de potentiel électrique qu'une électrode large, posée sur la muqueuse olfactive, pouvait recueillir pendant la stimulation de l'organe olfactif par des odorants. Il nomma cette réponse *électro-olfactogramme (EOG)* et l'interpréta comme la somme des dépolarisations électriques cellulaires — les *potentiels récepteurs* — consécutives à l'action des molécules odorantes sur les cellules olfactives. Enregistré sur la muqueuse olfactive de grenouille, le signal était de décours simple, d'amplitude élevée (plusieurs millivolts), très facile à obtenir, parfaitement reproductible, et il avait été soigneusement analysé par Ottoson. Les chercheurs allaient donc disposer d'un témoin physiologique précieux de l'action des odeurs sur les neurorécepteurs.

Les messages des neurones du bulbe olfactif

Plusieurs années avant la découverte de l'EOG, l'un des pionniers de l'étude des systèmes sensoriels, Lord Adrian, avait réalisé les premiers enregistrements de l'activité électrique de neurones olfactifs. Il ne s'agissait pas encore des neurones récepteurs mais de neurones de plus grande taille, plus accessibles à l'enregistrement électrophysiologique, les cellules mitrales.

Il s'avéra rapidement que les neurones du bulbe olfactif opéraient une discrimination des odeurs. Ils ne se montraient pourtant pas très sélectifs. Si l'un d'eux répondait mieux que d'autres à une basse concentration de *triméthyl amine*, cela ne l'empêchait pas de s'activer aussi pour une concentration plus forte de *xylol*, d'*acétone*, d'*acétate d'éthyle* ou d'*huile d'Eucalyptus*.

Comme les travaux ultérieurs l'ont confirmé, chaque neurone bulbaire transmet une information ambiguë sur la nature du

stimulus. En revanche, si l'on considère un petit ensemble de neurones, l'ambiguïté disparaît car chaque odorant active un sous-ensemble qui lui est spécifique. L'odeur est représentée par la population des neurones et non par des neurones individuels. La même conclusion sera tirée quelques années plus tard de l'étude des neurorécepteurs de la muqueuse olfactive.

Ce que le nez dit au cerveau...

C'est au début des années 1960 qu'apparaissent les premiers enregistrements de l'activité des neurorécepteurs de Vertébrés. Grâce à un perfectionnement des électrodes d'enregistrement, Robert C. Gesteland (Gesteland et al 1965), qui travaillait au *Massachusetts Institute of Technology*, parvint à capter les potentiels d'action émis individuellement par les petites cellules de l'épithélium olfactif de la grenouille (figure. 4). La petite taille des cellules olfactives rendait problématique le recueil de l'activité électrique à l'aide de microélectrodes conventionnelles. Gesteland inventa un type d'électrode métallique dont la pointe était spécialement préparée par un dépôt de platine pour capter les signaux émanant des petits neurones olfactifs.

La plupart des neurorécepteurs étudiés montraient de l'activité spontanée, mais de faible fréquence. Quand une bouffée d'air odorisé était dirigée vers la muqueuse olfactive, certains de ces récepteurs accéléraient leur fréquence d'émission, c'est-à-dire produisaient une réponse par excitation ; d'autres, moins fréquemment, ralentissaient leur activité, produisant une réponse dite suppressive; d'autres enfin restaient indifférents. Les neurorécepteurs ne se répartissaient pas en classes de même sensibilité. Quand deux d'entre eux

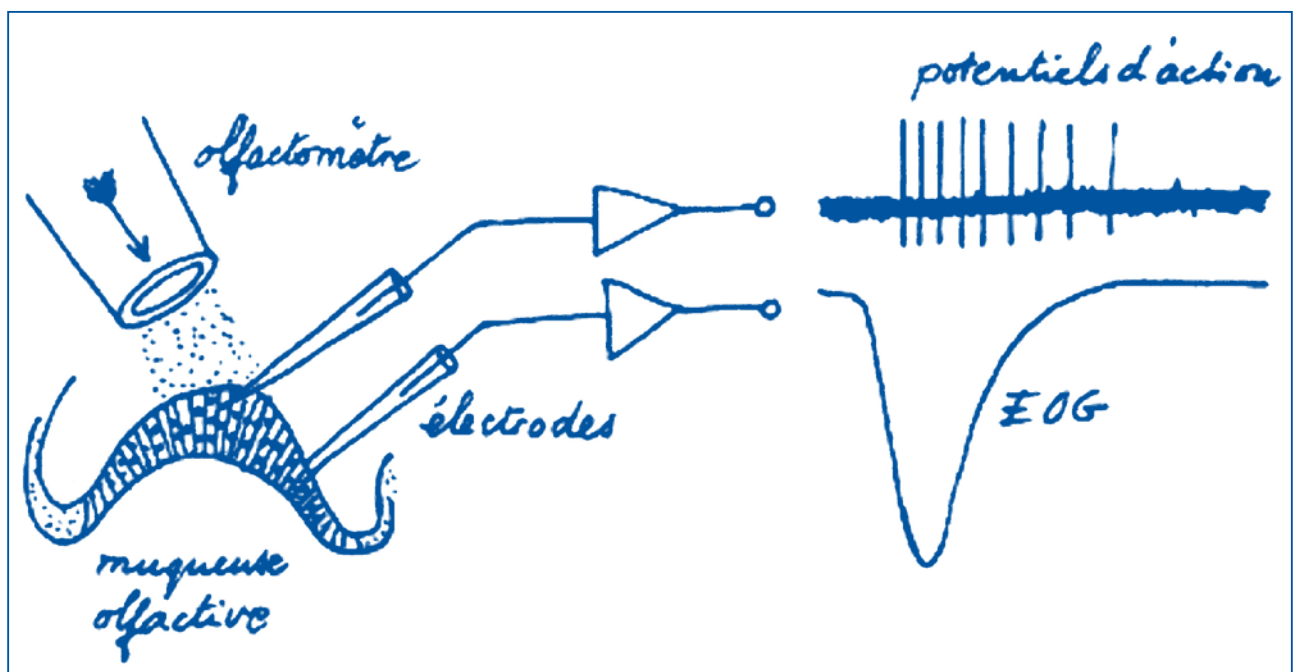


Figure 4 - Méthode d'enregistrement électrique des réponses des cellules réceptrices.

Histoire des Neurosciences

répondaient semblablement à quelques odorants, il n'était pas difficile de trouver une autre substance à laquelle ils répondaient différemment. Les odorants, quant à eux, ne pouvaient pas être simplement regroupés en quelques catégories comme le prédisait la théorie des *odeurs primaires* formulée par John Amoore à la même époque. En effet, si deux odorants excitaient semblablement une cellule réceptrice, il était toujours possible de trouver un autre neurorécepteur qui répondait à l'un et pas à l'autre. Les travaux pionniers de Gesteland ont été poursuivis pendant de longues années par le groupe de Lyon à partir des années 1970. En multipliant les enregistrements, les chercheurs sont parvenus à introduire une certaine intelligibilité dans les réactions à première vue surprenantes des neurorécepteurs aux stimulations olfactives, il est vain de rechercher des cellules étroitement spécialisées dans la réception d'une catégorie particulière de molécules odorantes ou dans la formation d'une qualité olfactive spécifique. Ainsi, il est vrai, statistiquement, que les cellules qui répondent à une substance comme le *camphre* ont une probabilité relativement élevée de répondre également au cinéole et à quelques autres molécules qui présentent avec le camphre une ressemblance de structure et de qualité olfactive. Cependant, tous les neurorécepteurs qui sont activés par le camphre ne répondent pas au cinéole, et réciproquement.

On dira donc que l'information sur l'odeur est répartie sur un grand nombre de cellules et non localisée sur quelques-unes d'entre elles. Elle est inscrite dans la combinaison particulière de cellules réceptrices activées par le *stimulus*, étant admis que les cellules qui portent collectivement l'information *camphre* participeront à bien d'autres combinaisons qui auront pour signification *cinéole*, *acétate d'amyle*, *butanol*, etc. Les possibilités de codage olfactif permises par ce principe combinatoire sont évidemment gigantesques et remarquablement adaptées à l'étendue et à la diversité également considérable du monde des odeurs.

Ces propriétés des cellules olfactives peuvent être assez aisément interprétées grâce à la notion de *récepteur moléculaire*, à condition que l'on admette que nombre de ces récepteurs sont peu sélectifs. En supposant qu'une cellule porte sur ses cils un type de récepteur activable, avec des affinités différentes, par un ensemble de molécules odorantes qui se ressemblent approximativement par la conformation de certaines de leurs parties, il est compréhensible que cette cellule réponde plus ou moins intensément à ces molécules. Pour peu que les profils de sélectivité des récepteurs se chevauchent, la même espèce de molécule odorante stimulera plusieurs types de récepteurs.

Les récepteurs olfactifs enfin identifiés

Les récepteurs moléculaires dont l'existence était postulée par la grande majorité des chercheurs ne devinrent réalité qu'au début des années 1990 quand Linda Buck et Richard Axel annoncèrent leur découverte. Ce fut l'entrée fracassante de la biologie moléculaire dans les études en olfaction.

L'histoire, encore très récente, de cette découverte mériterait d'être contée car elle illustre une très intelligente stratégie de recherche. Disons seulement, car la place nous manque, que Linda Buck et Richard Axel firent l'hypothèse que les récepteurs olfactifs étaient apparentés aux récepteurs à sept domaines transmembranaires associés à des protéines G. Cette hypothèse fructueuse fut à la base de leur stratégie qui consista à rechercher dans l'épithélium olfactif des preuves de l'existence de protéines dont la composition leur permettait de s'associer à des protéines G. Autre heureuse initiative, plutôt que de rechercher ces protéines elles-mêmes, les chercheurs scrutèrent le génome des cellules pour déceler dans les séquences d'*acides nucléiques* l'information qui permet leur synthèse. Les sondes moléculaires détectèrent en effet dans des broyats d'épithélium olfactif des *ARN messagers* qui avaient la composition requise pour coder des fragments de protéines réceptrices. De la composition de l'ARN on remonta à celle de l'ADN et c'est ainsi que l'on découvrit que le génome des cellules de vertébrés contient des centaines de gènes susceptibles de coder la synthèse d'autant de protéines olfactives réceptrices différentes.

andre.holley@sfr.fr

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE

- André Holley, L'Éloge de l'odorat, Paris, Odile Jacob, 1999. Qu'est-ce qu'une odeur ? Quel rôle l'odorat a-t-il joué au cours de l'évolution des animaux ? Existe-t-il une mémoire des odeurs ? Et pourquoi ne peut-on imaginer une odeur ?
- André Holley, Le cerveau gourmand, Paris, Odile Jacob, 2006. Sous l'effet de l'industrialisation de la production, le goût se déprave et le plaisir s'affaiblit. Des aliments trop riches, trop appétissants font violence à la sagesse du corps. Le surpoids gagne. Allons-nous devenir des mangeurs sans plaisir ? Peut-être pas. À condition de comprendre les mécanismes qui régissent notre plaisir à manger. Voici une plongée dans les saveurs et les arômes qui excitent nos sens et suscitent notre jouissance alimentaire.
- André Holley, Le Sixième sens : une enquête neurophysiologique, Paris, Odile Jacob, 2015. Nos sens sont des ouvertures sur le monde extérieur dont ils nous révèlent les formes, les couleurs, les sons, les odeurs, les saveurs, le toucher.
- H. Zwaardemaker, L'odorat, Paris, Doin, 1925.
- H.P. Zippel. Historical aspects of research on the vertebrate olfactory system, *Naturwissenschaften*, 1993, 80, 65-76.

On peut trouver les autres références du texte dans L'Éloge de l'odorat, Paris, Odile Jacob, 1999.

L'olfaction : de la molécule au comportement

| COORDONNÉ PAR ANNE DIDIER ET YVES TILLET
AVEC LA COLLABORATION DE ROLAND SALESSE

Comme l'écrit un des auteurs de ce dossier, « par rapport aux autres sens, l'odorat a été longtemps négligé, bien qu'il ait un rôle fondamental pour la survie... Il contribue également aux joies et aux bonheurs de l'existence et joue ainsi un rôle fondamental dans le vécu, l'histoire et l'identité de chacun d'entre nous ».

■
Ce sont ces fonctions multiples de l'olfaction que nous proposons ici de commencer à explorer, ainsi que certains de leurs mécanismes sous-jacents qui cèdent peu à peu de leurs mystères.

Commençons par le commencement et, en préambule à ce dossier, dans la rubrique Histoire, le Pr André Holley nous fait voyager à travers l'évolution des connaissances en olfaction, des intuitions étonnantes des pionniers du domaine à la découverte plus récente et essentielle des récepteurs moléculaires aux odeurs. Des récepteurs qui expliquent beaucoup du fonctionnement olfactif et ouvrent de nouveaux champs de recherche comme celui de l'anthropologie moléculaire que nous révèlent Denis Pierron et ses collaborateurs.

L'olfaction est aussi un domaine complexe, incluant des sous réseaux distincts (dits « principal » et « accessoire ») et des signaux olfactifs multiples (des odorants, des phéromones...). Notre vision de la fonction de ces sous-systèmes évolue constamment au gré des nouvelles connaissances. G Coureaud et ses collaborateurs reviennent sur ces avancées et nous présentent les plus récents résultats.

L'olfaction guide beaucoup de nombreux comportements, y compris chez l'homme. Ces liens forts entre olfaction et comportement nous sont démontrés par C Baly et MC Lacroix pour ce qui concerne la prise alimentaire (et ses implications dans l'obésité ou le diabète) et les comportements sociaux et la reproduction, qui reposent, certes pas exclusivement, mais de manière très forte sur des signaux olfactifs comme nous l'explique F Lévy.

Ce n'est pas seulement notre présent qui est empli d'odeurs, mais aussi notre histoire personnelle. N Ravel et J Plailly nous révèlent ce que cette mémoire olfactive a de très spécial et B Atanasova que la dépression ou la maladie d'Alzheimer s'accompagnent de troubles de l'olfaction sans que l'on sache complètement quelles sont leurs interactions avec le processus pathogène.

Bonne lecture et rendez-vous dans le prochain numéro pour la suite : le système olfactif source de cellules-souches, l'olfaction à travers les espèces, olfaction et culture et plus encore...



SENTIR : ORGANE ET SENS

GÉRARD COUREAUD (Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon), NANETTE YVETTE SCHNEIDER (Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, Dijon), GUILLAUME FERREIRA (Laboratoire Nutrition et Neurobiologie Intégrée, Bordeaux)

Introduction

Sentir et Ressentir. La langue française lie directement ces deux mots, soulignant à quel point aptitude à percevoir par le nez et sensations gagnant tout le corps sont unies, à quel point olfaction et émotion sont intimement associées. Et rappelle au passage ce que la suffisance humaine nous conduit à omettre parfois : notre quotidien d'animal.

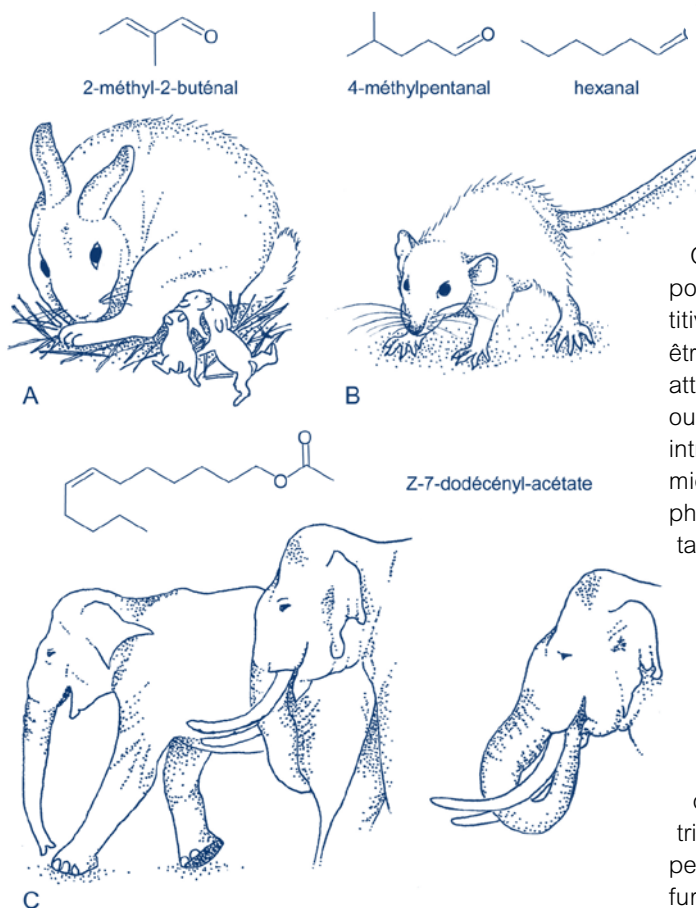


Figure 1 - Les phéromones agissent dans des contextes cruciaux pour les organismes: (A) la phéromone mammaire (2-méthyl-2-buténal) émise par la lapine allaitante déclenche chez les nouveau-nés le comportement permettant la localisation et prise en bouche très rapide des tétines ; (B) la phéromone d'alarme (mélange de 4-méthylpentanal et d'hexanal) libérée par les rats en péril augmente la vigilance et engendre le « freezing » (posture caractéristique d'immobilité, adoptée en position ramassée) chez les congénères ; (C) l'éléphant d'Asie émet une phéromone sexuelle (Z-7-dodécényl-acétate) attirant le mâle et déclenchant son comportement de flehmen préalable à la monte (dessins de N.Y. Schneider inspirés de photos de H.K. Klausung, M. Dmitry et B. Rasmussen).

À une époque où le flux d'informations, variées et multi-circulantes, est quasi-permanent, nous devons plus que jamais faire le tri entre données inutiles, superflues, plaisantes ou indispensables. Et il n'est peut-être pas innocent que dans ce contexte, en alerte, notre nez soit de plus en plus considéré. De même que l'est l'étude comparative du fonctionnement du nez animal par l'animal Homme. Comme un retour à un besoin primaire, de notre réalité d'êtres sensibles.

Car en effet, le monde qui nous entoure est un monde haut en odeurs. Des odeurs en provenance d'un espace aux dimensions et limites non définies, peut-être même infinies (1) : du cours des rivières au flot des océans, des pôles glaçants aux savanes brûlantes, des villages isolés aux métros surchargés, des bureaux partagés à nos chez-soi douilletts. Il n'est d'ailleurs pas besoin d'aller loin pour en sentir la richesse, et les effets : le corps a ses odeurs que nulle raison n'ignore. Et même fœtus et nouveau-nés sont aptes à détecter et traiter des indices olfactifs.

Mais que sentons-nous donc, nous et nos compagnons mammaliens ? Comment le faisons-nous ? Et comment y réagissons-nous ? Des éléments de réponse existent, provenant de travaux allant de la chimie des molécules à l'étude du comportement.

1) Odorants, odeurs communes et phéromones

Certaines odeurs sont dites « communes » car elles ne portent pas de valeurs spontanément informatives, appétitives ou aversives. Une telle valeur peut néanmoins leur être associée par apprentissage : selon son vécu, l'individu attribue alors à l'odeur perçue une valeur de signal, plus ou moins pérenne. D'autres odeurs ont, elles, une valeur intrinsèque de signal. C'est le cas des facteurs chémiochimiques qualifiés d'allomones, kairomones, synomones ou phéromones. Les trois premiers correspondent à des substances émises par un individu et perçues par un individu d'une autre espèce, au bénéfice respectif de l'émetteur (allomones), du receveur (kairomones), ou des deux à la fois (synomones) (2). À l'inverse, les phéromones agissent comme signaux intra-spécifiques initiateurs, de façon sélective (via le couplage privilégié, voire exclusif, d'un stimulus et d'une réponse), de réponses prédisposées et reproductibles, comportementales (phéromones de déclenchement) ou physiologiques (phéromones modifcatrices), ayant une fonction avérée chez les individus qui les perçoivent (3) (figure 1). Odeurs communes et phéromones furent longtemps considérées comme étant traitées par deux entités distinctes du système olfactif, respectivement le système olfactif principal (SOP) et le système accessoire (SOA). Bien que ce dogme soit encore parfois rencontré dans la littérature, cette dichotomie est désuète, les faits révélant parfois le contraire (cf. ci-dessous).

Notons que, si le fonctionnement de ces systèmes a surtout été étudié en cas de sollicitation par des stimuli mono-moléculaires, c'est-à-dire des molécules présentant, à elles seules, des qualités odorantes singulières et/ou une valeur phéromonale, ils commencent à l'être dans le cas plus écologique des mélanges d'odorants. Dans un mélange,

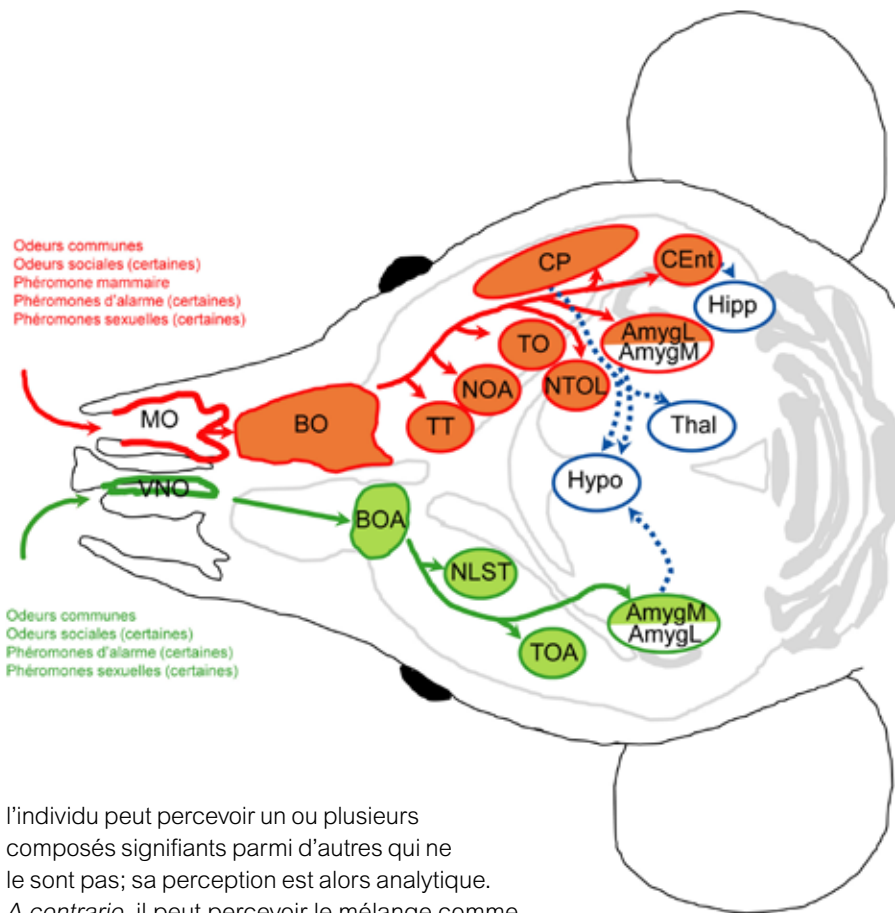


Figure 2 - Illustration des deux systèmes olfactifs fonctionnels chez les mammifères, activés par des odeurs communes et des phéromones. Le système olfactif principal (en rouge) détecte les signaux via la muqueuse olfactive (MO) avant relais par le bulbe olfactif (BO) puis, notamment, la tenia tecta (TT), le noyau olfactif antérieur (NOA), le tubercule olfactif (TO), le noyau du tractus olfactif latéral (NTOL), l'amygdale latérale (AmygL), le cortex piriforme (CP) et le cortex entorhinal (CEnt). Le système accessoire (en vert) détecte les signaux via l'organe voméronasal (VNO), avant relais au niveau du bulbe olfactif accessoire (BOA) puis, notamment, du noyau du lit de la strie terminale (NLST), du tractus olfactif accessoire (TOA) et de l'amygdale médiane (AmygM). Certaines projections complémentaires existent par ailleurs, comme celles (en pointillés bleus) du cortex piriforme vers l'hypothalamus (Hypo) et le thalamus (Thal), de l'amygdale latérale et médiane vers l'Hypo, et du CEnt vers l'hippocampe (Hipp) (adapté de Canavan et al. 2011).

l'individu peut percevoir un ou plusieurs composés signifiants parmi d'autres qui ne le sont pas; sa perception est alors analytique. *A contrario*, il peut percevoir le mélange comme un tout indivisible, une configuration, dont la qualité diffère de celles des constituants ; sa perception est alors synthétique (par exemple, l'odeur de café est engendrée, chez l'Homme, par une combinaison de molécules qui, seules, n'évoquent pas du tout cette odeur). Ces modes de traitement, décuplant les possibilités perceptives d'un organisme, paraissent fonctionnels dès le plus jeune âge. Il a en effet été montré, chez le lapin, que le nouveau-né présente pour certains mélanges une mémoire propre aux éléments distincte d'une autre propre à la configuration ; ces deux mémoires entrant en compétition (4). Quoi qu'il en soit, les signaux odorants constituent une clé essentielle au comportement et à l'adaptation des organismes vivants, dont ceux des trois infra-classes de mammifères (placentaires, marsupiaux et monotrèmes).

2) SOP : le système olfactif principal

Le SOP est constitué de la muqueuse (épithélium) olfactive, tapissant les fosses nasales et porteuse de récepteurs (la variabilité de sélectivité des récepteurs olfactifs, plus ou moins importante selon la nature du ligand - odorant simple ou phéromonal - et du système - SOP ou SOA -, reste une interrogation ; pour des détails sur le fonctionnement des récepteurs, voir l'article de R. Salesse et G. Sanz dans ce dossier). Ces derniers projettent sur le bulbe olfactif principal, premier relais cérébral, qui à son tour projette sur des structures olfactives (cortex piriforme), limbiques (amygdale) et parahippocampiques (cortex entorhinal en particulier). L'olfaction, via le SOP, représente ainsi une modalité sensorielle unique permettant en deux synapses de joindre la périphérie aux structures intégratives (figure. 2). Le SOP paraît intervenir de façon primordiale dans la recon-

naissance sociale et la détection de nourriture : les rongeurs, par exemple, discriminent congénères familiers et non familiers via le traitement d'indices olfactifs par le SOP (5). Cette discrimination peut s'opérer sur la base des seules odeurs individuelles contenues dans la litière ou l'urine ; l'identité olfactive exprimée dans l'urine implique le complexe majeur d'histocompatibilité et des protéines urinaires. Notons que, chez la truie, le SOP intervient dans la détection d'une phéromone sexuelle émise par le verrat, l'androsténone, déclencheuse d'une attraction et immobilisation de la femelle favorable à la monte (6, 7). Le SOP paraît également essentiel à la mise en place du comportement maternel : chez la brebis, le liquide amniotique, généralement répulsif, devient attractif à la parturition (en lien avec la libération intracérébrale d'ocytocine) et permet le rapprochement avec l'agneau. Le SOP participe aussi à la reconnaissance de la descendance : chez la brebis, cette reconnaissance, établie dans les premières heures postnatales, conduit à l'acceptation exclusive du nouveau-né à l'allaitement (rejet d'agneaux étrangers). Elle disparaît après destruction réversible de l'épithélium olfactif, blocage de neuromodulateurs du bulbe olfactif principal (noradrénaline, acétylcholine), ou inactivation de certaines aires de projections olfactives amygdaliennes (8). Les odeurs alimentaires comme non alimentaires, inhalées dans l'air, atteignent les récepteurs olfactifs via la voie ortho-nasale. En bouche, les odeurs alimentaires stimulent aussi l'épithélium du SOP via la voie rétronasale. Le rôle respectif de ces deux voies dans le contexte alimentaire reste toutefois à éclaircir. Néanmoins, chez le rongeur, l'activation rétronasale est déterminante pour mémoriser les conséquences négatives associées à la présentation d'une nouvelle odeur ;

par contre, une fois l'odeur mémorisée, l'activation orthonasale suffit à sa reconnaissance (9).

Dans le contexte néonatal, à la fois social et alimentaire, l'olfaction intervient dans l'orientation du jeune vers le corps maternel et la localisation-prise en bouche des tétines. Chez le lapereau, la phéromone mammaire émise par toute femelle allaitante, et déclencheuse du comportement orocéphalique de recherche-saisie orale des tétines (figure 1A), active le SOP et des structures notamment liées à l'homéostasie et la soif (10) ; le SOP est aussi sollicité par les odeurs communes apprises par association avec la phéromone, et il contribue au traitement synthétique de certains mélanges d'odorants (11).

3) SOA : le système olfactif accessoire

Le SOA comprend une zone détectrice, l'organe voméronasal (VNO), tubulaire et prolongeant le septum, dont les récepteurs projettent vers le bulbe olfactif accessoire puis différentes zones centrales (figure 2). Son degré de développement varie selon les espèces (il est parfois en place dès la vie embryonnaire). Son fonctionnement chez l'Homme est contesté. Chez les autres espèces, comme déjà évoqué, il paraît souvent, mais non exclusivement, lié aux phéromones. Par exemple, un mélange de 4-méthylpentanal et d'hexanal, libéré par un rat, alarme les congénères receveurs (figure 1B), sous réserve du traitement simultané par le SOA-SOP (et de l'activation du noyau du lit de la strie terminale (12). Les phéromones sexuelles attirent les partenaires et/ou stimulent la copulation. Toutes sont généralement perçues après contact du mâle avec l'urine et/ou les fluides vaginaux de femelles, ou de la femelle avec les fluides réciproques ou la salive de mâles, *via* l'expression de comportements tels que le « flehmen ». Décrit chez les ruminants, équidés, félins, tapirs et certains marsupiaux (kangourous, wombats), ce dernier consiste en l'intégration buccale du substrat attractif et son application linguale sur l'ouverture palatine du VNO, alors que le mâle redresse la tête et rétracte sa lèvre supérieure (figure 3). Les éléphants d'Asie, eux, utilisent leur trompe pour stimuler l'entrée du VNO avec l'urine femelle, qui contient une phéromone (Z-7-dodécényl-acétate ; figure 1C) déclenchant la monte et l'accouplement (13).

Parmi les phéromones modificatrices, aux conséquences indirectes sur le comportement *via* le système endocrine, les phéromones sexuelles urinaires de souris présentent quatre effets principaux (14) : l'effet Lee-Boot - suppression d'œstrus chez les femelles hébergées entre elles - lié à la perception du mélange volatil 2-heptanone, trans-5-hepten-2-one, trans-4-hepten-2-one, pentyl acétate, cis-2-penten-1-yl acétate et 2,5-diméthylpyrazine; les effets Vandenberg - accélération de la puberté - et Whitten (effet « mâle ») - induction et synchronisation d'œstrus - chez les femelles en présence d'odeurs mâles, impliquant des composés tels que l' α et β -farnesene, le 2 sec-butyl-4,5-dihydrothiazole, la 2,3-déhydro-exo-brévicomine et l'estradiol ; l'effet Bruce - interruption de la gestation après perception d'une odeur de mâle inconnu - impliquant l'estradiol. Les effets Lee-Boot, Vandenberg et Bruce sont médiés par le SOA alors que l'effet Whitten dépend du SOP. Chez la brebis et la chèvre, c'est également le SOP qui est impliqué dans l'effet mâle, alors que chez l'opossum c'est le SOA. Moins étudié est l'« effet femelle », lié à une modification de l'état hormonal et de l'attraction du mâle, après perception d'odeurs émises par les femelles réceptives. Observé chez certains mammifères placentaires (ruminants, marsupiaux) et suspecté chez les monotrèmes (échidnés), sa dépendance du SOP ou du SOA reste à définir clairement.

Le VNO contribue également au traitement de certains signaux chimiques sociaux, non phéromonaux, liés par exemple à l'apaisement chez le hamster doré (15) et à la perception d'odeurs communes (odorants simples ou mélanges).

Pour conclure, signalons que certains sous-systèmes, complémentaires du SOP et SOA, constitueraient aussi des détecteurs d'odeurs et/ou phéromones, mais leur rôle exact demeure à établir. C'est le cas de l'organe septal, présent à la base du septum nasal et séparé de l'épithélium olfactif principal, décrit chez plusieurs espèces placentaires et marsupiales, et du ganglion de Grueneberg, proche de l'entrée de la cavité nasale mais séparé du SOP, décrit chez la souris.

Gerard.Coureaud@u-bourgogne.fr
nanette.schneider@u-bourgogne.fr
guillaume.ferreira@bordeaux.inra.fr



Figure 3 - Cheval exprimant le comportement de flehmen (© Léa Briard).

RÉFÉRENCES

- (1) Bushdid C, et al. (2014) Science 343:1370-2.
- (2) Rosen JB, et al. (2015) Front Neurosci 9:292.
- (3) Beauchamp GK, et al. (1976) In RL Doty (Ed.), Mammalian Olfaction, Reproductive Processes and Behavior (pp. 143-160). New York, USA: Academic Press.
- (4) Coureaud G, et al. (2014) Front. Behav Neurosci 8:211.
- (5) Popik P, et al. (1991) J Basic Clin Physiol Pharmacol 2:315-27.
- (6) Booth WD et Signoret JP (1992) Oxf Rev Reprod Biol 14:263-301.
- (7) Dorries KM, et al. (1997) Brain, Behav Evol 49:53-62.
- (8) Keller M et Lévy F (2012). Front Neuroanat 6:39.
- (9) Chapuis J, et al. (2007) Behav Neurosci 121:1383-192.
- (10) Charra R, et al. (2012). Behav Brain Res 226:179-188.
- (11) Schneider NY, et al. G (2015) Brain Struct Funct sous-presse.
- (12) Kiyokawa Y (2015) Curr Top Behav Neurosci sous-presse.
- (13) Rasmussen LE, et al. (1997) Chem Senses 22:417-37.
- (14) Koyama S (2004) Horm Behav 46:303-10.

RÉCEPTEURS OLFACTIFS DES VERTÉBRÉS

ROLAND SALESSE ET
GUENHAËL SANZ (Unité de Neurobiologie de l'Olfaction, INRA, Jouy-en-Josas)

2004 : le prix Nobel de Physiologie et de Médecine est attribué à Richard Axel et Linda Buck pour la découverte des récepteurs olfactifs (RO) (1). Pourquoi tant d'honneur ?

L'olfaction est un sens chimique qui nécessite la reconnaissance de molécules odorantes par des récepteurs membranaires. Les récepteurs olfactifs, constituaient le « chaînon manquant » entre les odorants^(a) et la réponse neuronale. Leur découverte a relancé les études sur l'olfaction^(b). Chez les vertébrés, les RO sont principalement exprimés dans les cils dendritiques des neurones olfactifs présents dans la muqueuse olfactive et qui projettent leurs axones au niveau du bulbe olfactif, premier relais cérébral du message olfactif. Certains mammifères, en particulier les rongeurs, possèdent des systèmes olfactifs supplémentaires équipés de RO (organe septal, ganglions de Grueneberg) ou d'autres récepteurs spécifiques (organe voméronasal). Par ailleurs, on trouve des RO dans d'autres tissus où ils participent à diverses fonctions comme la régulation de la migration cellulaire ou des phénomènes de sécrétion. Ainsi, comme bien d'autres membres de la famille des récepteurs à 7 segments transmembranaires couplés aux protéines G (RCPG), les RO deviennent des cibles pharmacologiques d'intérêt^(c). Selon la classification GRAFS, les RO appartiennent à la classe R qui regroupe les RCPG du type de la rhodopsine, et plus précisément à la sous-classe δ (5).

Nombre

L'aspect le plus frappant des RO de vertébrés est leur nombre, qui dépasse le millier chez les mammifères, soit 4,5 % du génome (et même 2000 chez l'éléphant !). Ces aspects évolutifs sont traités plus loin (6). Pour le présent chapitre, il faut garder en mémoire deux choses : 1) l'olfaction étant une fonction vitale pour la survie des individus et des

^(a) Nous emploierons « odorant » pour les produits chimiques et « odeur » pour la perception élaborée par le cerveau.

^(b) Pour un état des lieux, voir Salesse et Gervais 2012 (7).

^(c) Les RCPG sont la cible de plus de 30% des médicaments.

^(d) C'est ainsi que lors de l'apparition des amphibiens, le passage à la vie terrestre s'accompagne d'une explosion du nombre de gènes de RO, d'une centaine chez les poissons à 400 chez le xénope.

^(e) Il s'agit d'une réponse cellulaire au stress.

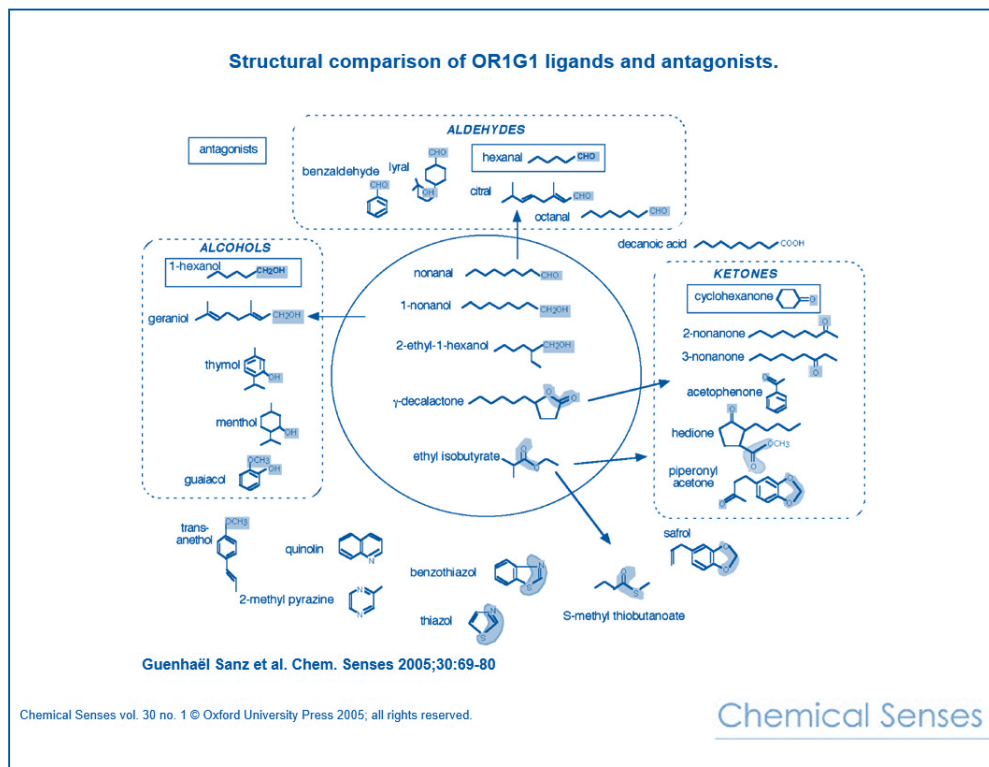


Figure 1 - Comparaison des ligands agonistes et antagonistes d'un récepteur olfactif humain (OR1G1, ou OR 17-209).

Les agonistes forts sont regroupés dans le cercle central. Autour du cercle, les agonistes plus faibles sont regroupés par classe chimique. Trois antagonistes sont encadrés. On remarque la diversité des structures et des fonctions chimiques (reproduit de Sanz et al, 2005, avec permission).

espèces, on trouve des récepteurs pour les odorants sociaux, sexuels, alimentaires, environnementaux ; le répertoire de RO d'une espèce donnée est donc très lié à son mode de vie^(d) et 2) dans une même espèce, les gènes sont l'objet de tellement de polymorphismes (SNP, CNV, pseudogènes, mutations) qu'il y a peu de chances de trouver deux individus munis du même répertoire.

Régulation de l'expression

La régulation de l'expression des RO constitue leur deuxième caractéristique remarquable. À maturité, chaque neurone olfactif n'exprime qu'un seul allèle d'un gène donné et tous les neurones exprimant le même récepteur envoient leur axone vers le même glomérule du bulbe olfactif (4). On comprend que ces propriétés garantissent la spécificité du signal et améliorent le rapport signal/bruit. Pour ce faire, les neurones mettent en place une stratégie originale longtemps non élucidée, la « voie des protéines dégradées » -en anglais *Unfolded Protein Response* ou UPR^(e). Dans un premier temps, les neurones immatures peuvent exprimer un ou quelques RO ; les protéines ainsi produites, difficiles à replier, s'accumulent dans le réticulum endoplasmique, ce qui déclenche la réponse UPR qui aboutit elle-même à la stimulation de l'adénylyl cyclase III. En définitive, ceci se traduit, dans les neurones matures, par la méthylation de l'histone H3 qui entraîne la répression de tous les gènes de RO, sauf le plus activé dont l'expression perdure (3). On sait également que les RO sont exprimés dans l'axone des neurones olfactifs et qu'ils jouent un rôle dans l'adressage final vers le « bon » glomérule du bulbe olfactif, sans doute en augmentant la production d'AMPC en fonction de la distance à parcourir à travers le bulbe olfactif.

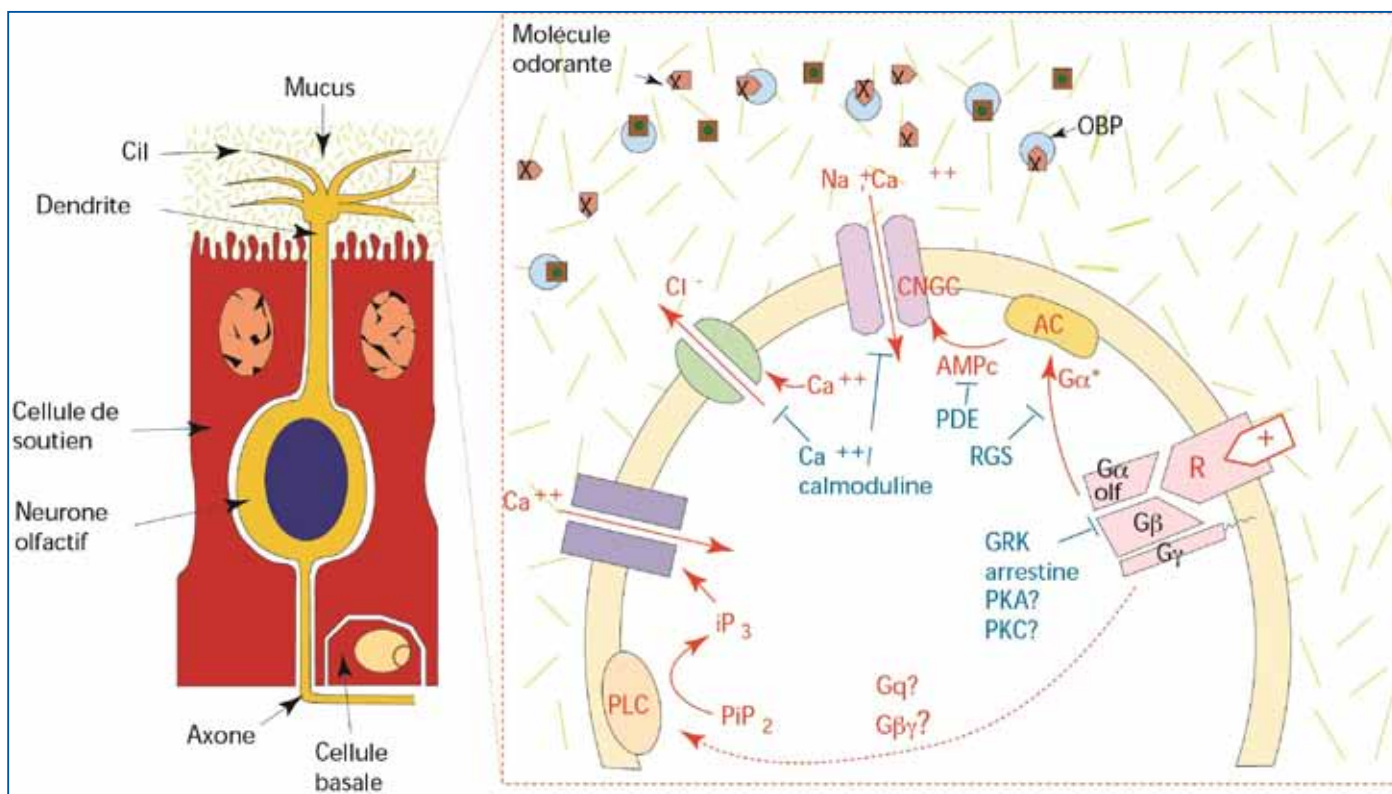


Figure 2 - Schéma de la transduction canonique du signal par les récepteurs olfactifs.

À gauche : un neurone olfactif, entre deux cellules de soutien, avec les cils dendritiques baignés par le mucus et portant les récepteurs olfactifs.

À droite : cascade de transduction dans un cil dendritique (voir texte pour les détails). Abréviations : AC : adénylyl cyclase III ; CNGC : canal ionique stimulé par les nucléotides cycliques ; GRK : kinase spécifique des RCPG ; iP_3 : inositol triphosphate ; OBP : protéine de liaison des odorants ; PDE : phosphodiesterase ; PIP_2 : phosphatidyl inositol-2-phosphate ; PKA : protéine-kinase A ; PKC : protéine-kinase C ; PLC : phospholipase C ; R : récepteur olfactif ; RGS : régulateur de la stimulation des protéines G.

Le nombre et la qualité des récepteurs exprimés peuvent changer au cours de la vie. Chez la souris, on n'a trouvé qu'une centaine de gènes exprimés chez le fœtus à 15 jours de gestation, mais 600 deux semaines après la naissance. À noter que le jeu de gènes majoritairement exprimés change qualitativement entre la naissance et l'âge adulte, montrant à nouveau une forte corrélation avec le mode de vie. Le vieillissement s'accompagne d'une perte de l'odorat mais aucune donnée moléculaire n'est disponible chez l'homme. L'état physiologique des animaux, leur environnement olfactif et les apprentissages semblent modifier l'expression de leurs récepteurs mais beaucoup reste à faire dans ce domaine.

Pharmacologie des récepteurs olfactifs

La troisième caractéristique est le codage combinatoire des odorants. Si chacun des quelque 1000 récepteurs ne détectait qu'un seul odorant, on ne pourrait sentir que 1000 odorants. Or, il existe des dizaines de milliers, voire des millions d'odorants. En 1999, Malnic et al (3) ont montré qu'un même récepteur pouvait reconnaître différents odorants et qu'un même odorant pouvait se lier à différents récepteurs. Certains RO ont un large répertoire de ligands, tandis que d'autres montrent une plus grande sélectivité. Les récepteurs peu sélectifs auraient une activité basale plus élevée,

suggérant une plus grande facilité à être activés par les odorants. Au-delà de ces subtilités sans doute importantes physiologiquement, ce codage combinatoire permet de générer des milliards de combinaisons possibles. Un odorant est ainsi caractérisé par un jeu de récepteurs activés, même si une partie de cet ensemble est partagée avec d'autres odorants. Au niveau du bulbe olfactif, l'activation de ces récepteurs caractéristiques d'un odorant se traduit par un patron de glomérules activés lui aussi spécifique.

Dans ces conditions, on comprend que, même avec les méthodes à haut débit, il soit impossible d'établir la liste complète des ligands de tous les récepteurs. En outre, le codage combinatoire des odorants se complexifie avec l'existence de ligands odorants antagonistes des RO (figure 1). Il semble que les RO aient poussé au plus haut degré la pharmacologie déjà complexe des RCPG : nombreux agonistes et antagonistes de force plus ou moins importante, importance de la balance hydrophobe/polaire des ligands, dimérisation et association avec les OBP (*Odorant Binding Protein*) présentes dans le mucus baignant l'épithélium olfactif (8).

En absence de structure cristallographique des RO, on se base sur le modèle des autres RCPG pour essayer de comprendre leur fonctionnement (cf encadré).

| PAR ROLAND SALESSE

Transduction du signal

La figure 2 montre les voies de transduction « canoniques » des RO.

Dans les neurones olfactifs matures, la particularité des RO est d'interagir principalement avec la protéine G dont la sous-unité α , nommée $G_{\alpha\text{olf}}$ est une variante des sous-unités G_s . Comme G_s , $G_{\alpha\text{olf}}$ active une adénylyl cyclase, mais de type III, caractérisée par une très faible activité constitutive. La cascade de transduction mobilise ensuite un canal ionique sensible aux nucléotides cycliques (CNGC), qui laisse entrer des ions Na^+ et Ca^{++} . Le Ca^{++} provoque à son tour l'ouverture d'un canal Cl^- entrant qui est le principal responsable de la dépolarisation^(f). Cette dépolarisation déclenche elle-même l'émission d'un train de potentiels d'action spécifique de la qualité et de la quantité d'un odorant donné.

Toutefois, les odorants peuvent induire l'activation d'autres sous-unités α des protéines G, telle que la sous-unité Gq. Cela conduit à l'activation d'une phospholipase C et à la vague calcique consécutive. Les odorants pourraient également activer la PI3K et ainsi s'opposer à la stimulation des CNGC par l'AMPc. Enfin, en dehors du système olfactif, la voie PI3K pourrait être enclenchée via les sous-unités $\beta\gamma$ des protéines G, ou encore en sollicitant la kinase Src et l'ouverture des canaux TRPV6.

Dans les neurones olfactifs, l'arrêt du signal est obtenu par les acteurs classiques : kinases (dont GRK3) et β -arrestine au niveau du complexe récepteur-protéine G, phosphodiésterases (PDE1C2 et PDE4A) qui hydrolysent l'AMPc, Ca^{++} -calmoduline (CaMK2) qui inhibe les canaux CNGC et chlorure. Après 25 ans de recherche, les RO conservent leur mystère : personne n'a jamais démontré l'existence de complexe entre ligand odorant et récepteur, seules des données (nombreuses) d'activation cellulaire consécutive de l'interaction des odorants avec les RO sont disponibles. En raison de leur pharmacologie foisonnante et de leur expression difficile, leur déorphanisation^(g) exhaustive reste illusoire, tandis qu'on soupçonne l'existence de ligands modulateurs comme pour les autres RCPG. Le rôle de leur dimérisation et celui des OBP restent trop peu étudiés. Enfin, quelles fonctions peuvent-ils exercer dans des tissus non olfactifs et dans des pathologies comme les cancers ? Autant de pistes de recherche pour les années à venir.

roland.salesse@jouy.inra.fr
Guenhael.Sanz@jouy.inra.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Buck L.B. et Axel R. (1991) Cell, 65, 1, 175-187.
- (2) Dalton R.P., Lyons D.B. et Lomvardas S. (2013) Cell, 155, 2, 321-332.
- (3) Malnic B., et al. (1999) Cell, 96, 5, 713-723.
- (4) Mombaerts P. (2004) Current Opinion in Neurobiology, 14, 1, 31-36.
- (5) Persuy M.A., et al. Progress in Molecular Biology and Translational Science, vol 130, p 1-36.
- (6) Pierron D. (2016) Dans ce numéro, chapitre sur l'évolution desolf.
- (7) Salesse R. et Gervais R. (Ed. Sci, 2012) Odorat et goût. De la Neurobiologie des sens chimiques aux applications. Quae (Versailles-Paris), 539 p.
- (8) Sanz G., et al. (2005) Chem Senses, 30, 1, 69-80.
- (9) Vidic J., et al. (2008) Lab on a Chip, 8, 5, 678-688.

^(f)Il s'agit d'une réponse cellulaire au stress.

L'importance de ces canaux de la famille anoctamine dans la génération du potentiel de membrane a été contestée.

^(g)Il s'agit d'une réponse cellulaire au stress.

Un récepteur dont les ligands sont inconnus est appelé orphelin ; la déorphanisation (terme adapté de l'anglais) consiste à trouver ces ligands.

Les récepteurs olfactifs (RO) constituent le plus grand groupe de la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG^(a)). Les RCPG sont longtemps restés rebelles à la cristallographie, mais désormais plus de 120 d'entre eux ont révélé leur structure tridimensionnelle (1). Cependant, aucun RO n'a encore été cristallisé ; il est donc nécessaire d'avoir recours à la modélisation moléculaire, si possible couplée à une validation expérimentale (par de la mutagenèse dirigée et des tests fonctionnels), pour définir le site de liaison des odorants et comprendre leur mécanisme d'activation.

Comme les autres RCPG de la classe R (du type de la rhodopsine), les RO possèdent 7 segments transmembranaires (TM) reliés par des boucles extracellulaires et intracellulaires, et présentent une extrémité N-terminale du côté extracellulaire et une extrémité C-terminale sur la face cytoplasmique. Cette structure assure au moins trois fonctions : l'insertion dans la bicouche lipidique, la délimitation d'une poche intramoléculaire, tournée vers l'extérieur, constituant le site de liaison des ligands et enfin, côté cytoplasme, le couplage avec une protéine G (et éventuellement d'autres adaptateurs ou régulateurs).

La figure représente une vue schématique du récepteur OR1G1 humain, modélisé par De March (2), avec les acides aminés (aa) en code monolettre. Les aa marqués sur fond rouge participeraient à la liaison et/ou à la discrimination des ligands. Ils sont portés par les TM 3, 5, 6 et 7, qui délimitent la poche de liaison, et par la boucle extracellulaire 2 (Be2). Le motif FFG (sur fond rouge/jaune) participerait à la fois à la liaison et au déclenchement de l'activation du RO. Les aa marqués sur fond jaune seraient impliqués dans l'activation des RO. Dans les RCPG, au repos, les segments transmembranaires TM3 et TM6 sont maintenus ensemble, du côté cytoplasmique, par un motif DRY^(b) dans le TM3, dont l'Arg forme un pont salin avec un Asp ou un Glu à la base du TM6. Mais ces aa sont absents du TM6 des RO, qui se distinguent plutôt par un motif KAFSTCSSH. Un autre motif conservé dans le TM6 des RCPG, CWxP, est également absent chez les RO et remplacé par une séquence FYG. Malgré ces particularités des RO, on pense, comme chez les autres RCPG, que la transconformation induite par la liaison du ligand provoque l'écartement de la base cytoplasmique des TM3 et TM6, ce qui constitue une étape majeure de l'activation. On considère que le pont disulfure (en pointillé) entre les deux boucles extracellulaires Be1 et Be2, jouerait un rôle de charnière n'autorisant l'ouverture que du côté cytoplasmique. Cette ouverture entraînerait un remaniement de la face cytoplasmique permettant l'activation de la protéine G. Dans le cas des RO, la modélisation identifie quelques motifs ou aa importants dans ce mécanisme de transduction : la séquence KAFSTCSSH, une Val à la base du TM5 et 3 aa (L, S, K) dans la boucle intracellulaire 3 (Bi3). Une autre séquence, conservée à travers tous les RCPG (motif NPxxY, ici NPFYI) et se trouvant à la base du TM7, stabiliserait les récepteurs dans leur état inactif, notamment en interagissant avec l'hélice C-terminale. //

roland.salesse@jouy.inra.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Piscitelli C.L., et al. (2015) Molecular Pharmacology, 88, 3, p 536-551.
- (2) de March C.A., et al. (2015) Protein Science, 24, 9, p 1543-1548.

^(a)Le Prix Nobel de Chimie 2012 a récompensé Robert J. Lefkowitz et Brian K. Kobilka pour leurs travaux sur les RCPG.

^(b)D'ailleurs inclus dans une séquence très conservée MAYDRYVAICxPLxY dans les RO.

NEURO-ANTHROPOLOGIE DE L'OLFACTION : UNE APPROCHE ÉVOLUTIVE

H. RAZAFINDRAZAKA¹, V. PEREDA¹, C. FERDEN-
ZI², F.X. RICAUT¹, T. LETELLIER¹, M. BENSIFI²,
D. PIERRON¹

¹(Équipe de Médecine évolutive, Laboratoire AMIS UMR
5288 CNRS - Université Toulouse III)

²(Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, UMR
5292, CNRS, INSERM, Université Claude Bernard Lyon)

Les récents progrès en chimie, en neurosciences et en biologie moléculaire ont permis des avancées spectaculaires dans notre compréhension des perceptions olfactives. Pour une odeur, il est aujourd'hui possible d'identifier les molécules volatiles responsables de cette perception, les récepteurs permettant leurs détections ainsi que les voies cérébrales qu'elle recrute. Néanmoins, des questions restent en suspens : *Pourquoi certaines molécules sont-elles si appétissantes ? D'autres si pestilentielles ? Pourquoi certains individus vont-ils être dégoûtés par une odeur et d'autres pas ?* Pour apporter quelques éléments de réponse à ces questions nous proposons ici une réflexion « évolutive » à la frontière entre neurosciences et anthropologie, en se focalisant sur le premier maillon de la chaîne de perception : les récepteurs olfactifs (RO).

Les récepteurs olfactifs

Les récepteurs olfactifs constituent la plus grande famille génique des mammifères. Ce sont des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) formant une structure composée de 300 acides aminés environ et 7 domaines transmembranaires. Les récepteurs olfactifs sont exprimés à la surface des neurones sensoriels au sein de l'épithélium olfactif principal permettant ainsi de détecter des signaux chimiques dans l'environnement proche. L'épithélium olfactif peut être activé par deux voies : (i) la voie orthonasale (à travers les narines), et (ii) la voie rétronasale (les molécules entrent par la bouche et atteignent la fente olfactive *via* le nasopharynx). Par la voie orthonasale, les RO sont impliqués dans la détection de tous types d'odeurs de l'environnement tandis que par la voie rétronasale, ils sont principalement activés lors de la prise alimentaire. La fonction olfactive rétronasale est ainsi primordiale dans la perception de la flaveur (une perception chimiosensorielle multiple impliquant entre autres l'odeur et le goût).

Pressions de sélection et mécanismes évolutifs

La multiplicité des RO (près de 1000 chez la souris et 400 chez l'Homme) permet aux mammifères de pouvoir détecter et différencier un très large spectre de molécules volatiles. Le coût énergétique d'un tel système peut être expliqué par le rôle central que joue l'odorat dans la survie et la vie de nombreux mammifères. Ainsi la survie d'une souris va

dépendre de sa capacité à détecter sa nourriture grâce aux odeurs, ou encore à fuir les odeurs de ses prédateurs ou d'aliments toxiques. De même sa capacité à se reproduire et donc à transmettre son patrimoine génétique va dépendre de sa capacité à trouver un partenaire de reproduction et cela toujours en grande partie grâce à son odorat. Les gènes impliqués dans la perception olfactive vont ainsi être soumis à de fortes pressions de sélection en permettant la survie et la reproduction de chaque individu.

Afin de maximiser la survie et la reproduction d'un individu, le système olfactif doit pouvoir caractériser un *stimulus* chimique par au moins 2 aspects : (1) son caractère attractif/répulsif. Un *stimuli* olfactif associé à de la nourriture ou à un partenaire sexuel est souvent caractérisé comme attractif alors qu'il sera plutôt répulsif s'il annonce un danger tel que la présence d'un prédateur ou d'une substance toxique. Chez l'humain cet aspect peut être décrit comme la valence hédonique, qui nous permet de caractériser un *stimulus* olfactif comme agréable/désagréable/neutre (2) ? Le deuxième aspect est la force relative de ce signal chimique. Appréhender si la perception du signal augmente ou diminue au cours du déplacement de l'individu permet aux mammifères de fuir ou de s'approcher de la source dégageant l'odeur. Il serait en effet contre-productif de s'orienter dans la mauvaise direction et de se rapprocher du danger. C'est cette capacité qui nous permet de localiser la source d'une odeur désagréable ou agréable. La capacité à identifier un objet à sa seule odeur est quant à elle moins essentielle à la survie d'un individu. Ainsi il est possible d'être mis en appétit par une bonne odeur sans forcément la reconnaître ou bien d'être incommodé par une puanteur dans une pièce sans avoir à identifier l'animal qui est en train de se décomposer.

Perception hédonique et histoire évolutive

La sensibilité à des molécules spécifiques et la distinction immédiate de leur caractère attractif ou répulsif sont soumises à de fortes pressions de sélection. Chez l'homme, les odeurs de pourri et de cadavres liées aux molécules putrescine et cadavérine sont rebutantes et peuvent engendrer un dégoût insupportable allant parfois jusqu'à la nausée. À l'opposé, les molécules volatiles produites par la réaction de Maillard, c'est-à-dire produites lors de la cuisson d'aliments sont jugées comme agréables et induisent une appétence pour les viandes ou les pommes grillées (figure 1). D'un point de vue évolutif, il semble cohérent que les individus attirés par l'odeur de la viande grillée très riche énergétiquement aient eu un avantage sélectif. À l'inverse, l'aversion pour les odeurs de viande avariée a dû être fortement sélectionnée puisque la consommation de cette viande est potentiellement mortelle. De la même façon chez les primates, la consommation de fruits riches énergétiquement étant bénéfique, l'appétence pour les odeurs de fruits a certainement dû être sélectionnée positivement. Dès lors, le passé évolutif de notre espèce continue à conditionner (au moins en partie) ce que nous classons aujourd'hui comme odeurs agréables et désagréables.

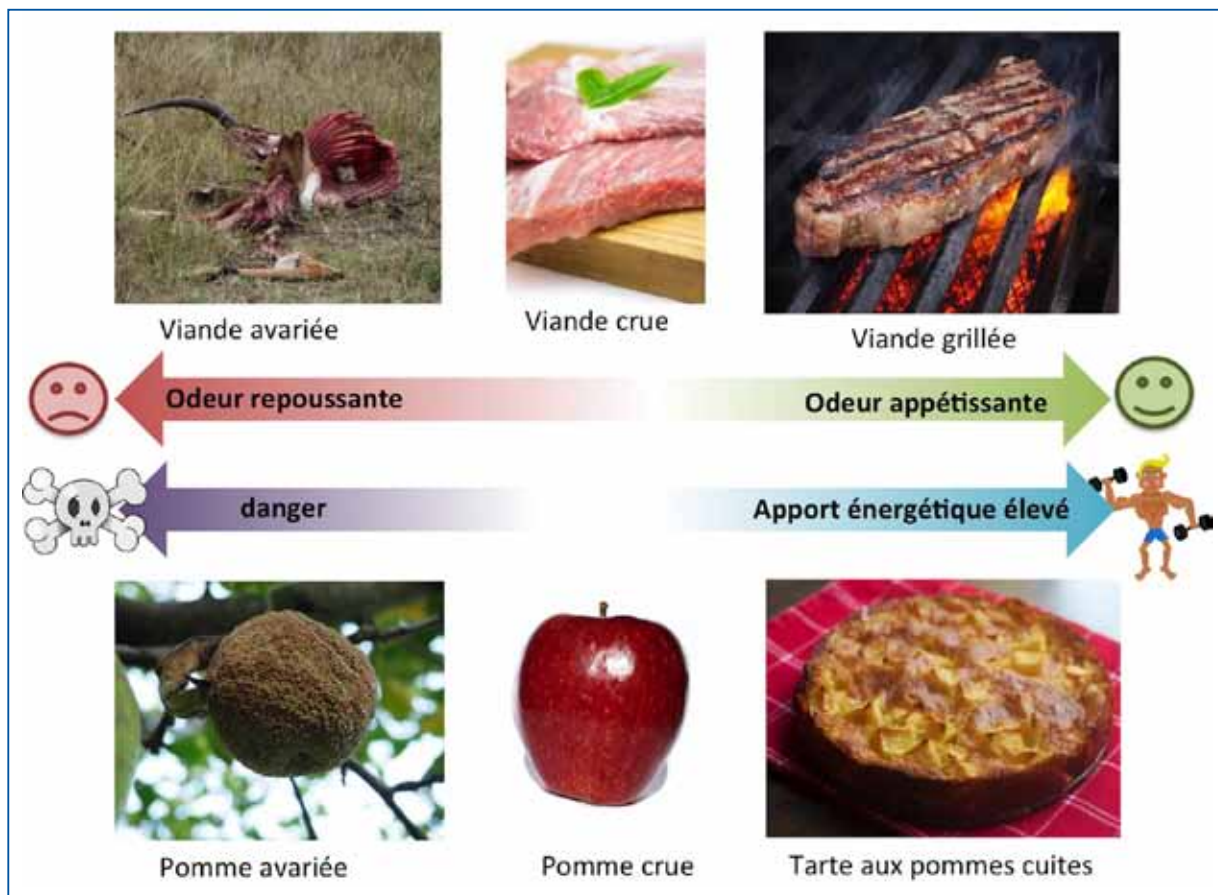


Figure 1 - Parallélisme entre l'axe hédonique de l'odeur d'un aliment et l'axe bénéfices/risques associés à sa consommation.

Le fait que d'autres mammifères consomment volontiers de la viande avariée démontre le caractère plastique de cette catégorisation (attractive vs répulsive), étant donné que les pressions de sélection sont spécifiques de l'espèce et de la niche écologique qu'habite un animal (1). Alors que l'odeur d'urine de lynx mâle adulte aura un effet fortement répulsif pour une souris, l'effet de cette odeur sera différent sur un autre lynx et même entre individus de sexe et d'âge différents au sein de cette même espèce. Néanmoins les variations interindividuelles de l'effet répulsif ou attractif d'une odeur (par exemple en fonction du sexe) peuvent être communes à l'ensemble d'une même espèce.

Support génétique et épigénétique

Le déterminisme génétique dans la catégorisation d'une odeur comme répulsive ou attractive varie en fonction de la molécule et de l'espèce. Il est probable que la catégorisation innée ou non d'une odeur soit en effet elle-même soumise à des pressions de sélection. En effet plus un milieu sera stable, avec par exemple les mêmes prédateurs sur un grand nombre de générations, plus il y aura un avantage aux animaux évitant ces prédateurs et fuyant leurs odeurs spécifiques. À l'inverse un milieu variable favorisera des processus d'apprentissage permettant une plus grande plasticité tels que les processus de sensibilisation et d'habi-

tuation. Une découverte remarquable publiée en 2014 a montré que la descendance de souris conditionnées à avoir peur en présence d'une odeur d'acétophénone présentait une plus faible méthylation du locus de *Olf151* (récepteur spécifique de cette molécule) et était de ce fait devenue plus sensible à cette molécule (2). La transmission épigénétique de la sensibilité à une molécule semble donc possible. La confirmation de ce mécanisme pour d'autres odeurs démontrerait une capacité de transmission transgénérationnelle des expériences olfactives et ainsi des phénomènes d'adaptation rapide.

Spécificité des primates

Les primates représentent un groupe dont la perception olfactive s'est particulièrement modifiée au cours du temps. En effet d'un point de vue morphologique, l'organe permettant la perception olfactive a beaucoup évolué chez les primates comme en témoignent les terminologies de classification taxonomique : ainsi l'être humain est un primate Haplorhien (« nez simple » correspondant à une absence de truffe humide) et fait parti avec les autres grands singes (chimpanzé, gorille etc..) du clade des Catarhiniens (« narine orientée vers le bas ») par opposition aux singes du nouveau monde les Platyrrhiniens (« nez large »). Cependant de nombreux travaux s'accordent sur le fait que cette évolution correspond

en fait à une perte d'importance du rôle de l'olfaction chez les primates, possiblement au profit d'un rôle accru de la vision {acquisition de la vision stéréoscopique et trichromatique; (3)}. Il a ainsi été proposé que la vie arboricole caractéristique des primates aurait éloigné les individus des nombreux *stimuli* chimiques présents sur sol (nourriture, pistes odorantes, urines) et aurait ainsi rendu le système olfactif moins utile pour la survie. Les mécanismes de sélection auraient donc favorisé une diminution du coût de l'olfaction caractérisée par un rétrécissement morphologique et une diminution du nombre de récepteurs olfactifs fonctionnels. On passe ainsi de plus 1000 récepteurs fonctionnels chez l'ancêtre de tous les primates, il y a 60 millions d'années, à moins de 400 actuellement chez les humains et les autres grands

grande différence entre individus en termes de seuil de perception des arômes et des odeurs, ainsi qu'en termes de valence hédonique. Ces variations ont été mises en évidence pour des molécules très spécifiques (5). Un exemple notable est l'anosmie spécifique (inaptitude à percevoir une molécule). Par exemple au sein des populations d'origine européenne 30 % des individus ne peuvent pas percevoir la molécule 5- α -androst-16-en-3-one dont la description va d'« odeur d'urine extrêmement déplaisante », à « odeur florale et agréable ». Des exemples de capacité fortement réduite (de 10 à 1000 fois) à détecter une substance odorante particulière (hyposmie spécifique) ont également été documentés pour des dizaines de composés différents (par exemple : Acide Isovalérique ou Cis-3 Hexen-ol).

Pour une partie de la variabilité intra-individuelle une origine génétique a d'ores et déjà été montrée. Ainsi les polymorphismes sur le gène OR7D4 expliquent 40 % de la variation de la perception de l'androsténone et les polymorphismes sur le gène OR5A1 expliquent plus de 96 % de la perception de la β -ionone. De plus des résultats prometteurs suggèrent que le répertoire olfactif d'une population influence ses pratiques alimentaires. Ainsi il a été montré que le patrimoine génétique influençait les choix alimentaires : les individus sensibles à l'androsténone vont par exemple refuser de manger de la viande de porc non castré contenant une forte concentration d'androsténone/OR7D4 (6).

Mêlant neuroscience, anthropologie génétique et sociologie, de nouvelles questions émergent et suggèrent des approches comparatives à travers le monde (figure 2). On peut en effet se demander dans quelle mesure la diversité génétique entre populations va influencer les préférences et les pratiques culinaires à travers le monde. Ou bien, comment le passé adaptatif des populations confrontées à des sources d'alimentation différentes n'a pas influencé le répertoire olfactif actuel de ces populations.



Figure 2 - Neuro-anthropologie de terrain : tests olfactifs à Madagascar

singes. Il a été montré que cette diminution du nombre de récepteurs fonctionnels est toujours en cours chez l'humain du fait de l'accumulation continue de mutations non-sens (mutations empêchant que le gène soit fonctionnel) sur les loci des gènes des récepteurs olfactifs. Cette accumulation est due à une faible sélection négative dans la mesure où l'accumulation de mutations ne semble pas influencer la survie ou le succès reproducteur des êtres humains.

Répertoire olfactif personnel et choix alimentaires

Du fait de la propagation de ces mutations non-sens, il existe un certain nombre de gènes de RO sous des formes intactes et inactives (pseudogènes). Ainsi chaque être humain est caractérisé par une combinaison différente de ces « segregating pseudogenes » (SPGs) et possède son propre répertoire de gènes olfactifs fonctionnels (4). Le concept de répertoire individuel des récepteurs olfactifs a ainsi émergé. Il est donc possible que cette diversité génétique soit à l'origine de la

Remerciements : Les auteurs remercient la fondation Nestlé France qui soutient cette nouvelle approche ainsi que tous les volontaires se prêtant aux tests de perceptions.

razafindrazaka.harilanto@gmail.com
veronica.pereda@univ-tlse3.fr
camille.ferdenzi@inserm.fr
francois-xavier.ricaut@univ-tlse3.fr
thierry.letellier@u-bordeaux2.fr
bensafi@olfac.univ-lyon1.fr
denis.pierron@cncrs.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Hayden S, et al. (2010) *Genome research* 20:1-9.
- (2) Dias BG et Ressler KJ (2014) *Nature neuroscience* 17:89-96.
- (3) Gilad Y, et al. (2004) *PLoS biology* 2:E5.
- (4) Olender T, et al. (2012) *BMC genomics* 13:414.
- (5) Menashe I, et al. (2007) *PLoS biology* 5:e284.
- (6) Lunde K, et al. (2012) *PloS one* 7:e35259.

LA MÉMOIRE OLFACTIVE

JANE PLAILLY, ANNE-LISE SAIVE & NADINE RAVEL (Équipe Olfaction : du codage à la mémoire Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL) CNRS UMR 5292 - INSERM U1028 - Université Lyon 1, Lyon)

La mémoire olfactive est communément qualifiée d'« unique » ; elle posséderait des capacités exceptionnelles en regard des mémoires visuelle et auditive. Sous le terme de mémoire olfactive on regroupe principalement deux phénomènes aux caractéristiques bien distinctes : les souvenirs remémorés après avoir senti une odeur et la capacité à reconnaître des *stimuli* olfactifs déjà rencontrés.

La singularité des souvenirs indicés par des odeurs

« Mais, quand d'un passé ancien rien ne subsiste, après la mort des êtres, après la destruction des choses, seules, plus frêles mais plus vivaces, plus immatérielles, plus persistantes, plus fidèles, l'odeur et la saveur restent encore longtemps, comme des âmes, à se rappeler, à attendre, à espérer, sur la ruine de tout le reste, à porter sans fléchir, sur leur gouttelette presque impalpable, l'édifice immense du souvenir. »

Dans son ouvrage « À la recherche du temps perdu » (Du côté de chez Swann) dont est issu l'extrait précédent, Marcel Proust décrit comment il s'est souvenu de manière saisissante d'événements de son enfance, grâce à l'odeur et au goût d'une madeleine trempée dans du thé. Ce texte est à l'origine de la dénomination du phénomène selon lequel les odeurs sont des indices de rappel de souvenirs autobiographiques lointains particulièrement puissants et évocateurs, ainsi appelé « le phénomène de Proust » (1).

La mémoire mise en jeu dans le phénomène de Proust est la mémoire autobiographique, la mémoire à long-terme permettant la ré-expérience consciente des événements personnels issus du passé. Un des traits majeurs de cette mémoire est d'être accompagnée d'un sentiment de voyage dans le temps. Ainsi, lors du rappel d'épisodes de notre vie, nous avons le sentiment subjectif de revivre partiellement cet événement tel que nous l'avons vécu lors de son encodage, sentiment lié à la conscience auto-néotique (2). La mémoire autobiographique possède une composante épisodique, stockant des événements spécifiques détaillés et vivides (images, émotions, sensations) dans leur contexte d'encodage, que ce contexte soit spatial, temporel ou émotionnel par exemple. Elle possède également une composante sémantique, regroupant les connaissances générales sur son passé (e.g., des adresses, des noms, des relations entre personnes) (3). Pour comprendre le phénomène de Proust, les cher-

cheurs ont étudié l'expérience phénoménologique associée au rappel de souvenirs initiés par les odeurs (pour revues, 4-5). Il est ainsi montré que, par rapport aux souvenirs associés à des images, des sons, des mots, ou des perceptions tactiles, les souvenirs liés aux odeurs sont plus émotionnels. De plus, un même souvenir sera plus chargé en émotion s'il est remémoré à l'aide d'une odeur que s'il est remémoré à l'aide du même indice mais présenté dans un autre format (le nom, l'image ou le son de la source odorante). Cette remémoration des souvenirs évoqués par les odeurs procure aussi un sentiment de voyage dans le temps plus fort que celle des images ou des mots. Enfin, nous rappelons les souvenirs associés aux odeurs moins souvent que les souvenirs associés à d'autres modalités sensorielles. Ces souvenirs sont alors saisissants ; ils sont surprenants par leur contenu largement oublié et par la fraîcheur des sensations ressenties. Ils sont aussi plus fidèles à l'épisode initial de vie puisqu'ils n'ont pas été remodifiés lors de rappels répétés ; ce qui participe probablement au fait que les odeurs évoquent des souvenirs plus perceptifs que sémantiques. Une autre différence essentielle et robuste entre les souvenirs évoqués par les odeurs et ceux évoqués par d'autres stimulations sensorielles, est leur distribution dans le temps. Ils sont plus anciens ; ils sont principalement localisés dans la première décennie de la vie, dans la petite enfance (0-10 ans), alors que les souvenirs associés à des sons ou des images sont majoritairement localisés



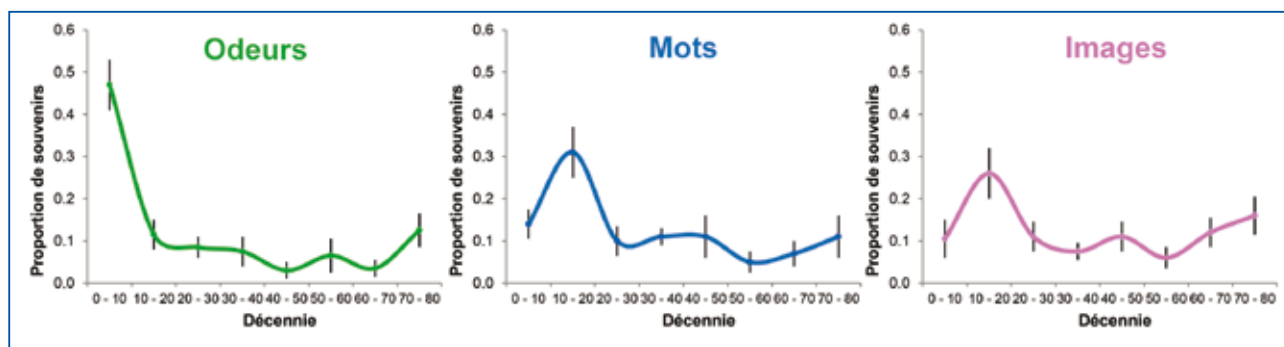


Figure - Proportion de souvenirs autobiographiques évoqués par des odeurs, des mots ou des images en fonction de l'âge de ces souvenirs {Issu de (6) ; adapté de (5)}.

dans l'adolescence et au début de l'âge adulte (11-20 ans) (Figure). Il est intéressant de noter que si les odeurs ont le pouvoir d'initier le rappel de souvenirs aux caractéristiques bien singulières, elles ne permettent pas pour autant de rappeler plus de souvenirs.

Les corrélats neuronaux du « phénomène de Proust »

Le lien très fort qui existe entre olfaction et mémoire peut être à rapprocher de l'anatomie du système olfactif. Ce dernier se distingue des autres systèmes sensoriels par le fait que les aires olfactives appartiennent toutes au système limbique et à ce titre sont fortement impliquées dans les processus émotionnels et mnésiques. Le cortex olfactif primaire regroupe l'amygdale qui constitue la porte d'entrée des émotions, essentielle dans la perception et la mémoire émotionnelle humaine, et le cortex entorhinal latéral, étroitement lié à l'hippocampe, qui représente une structure clef dans l'encodage et le rappel de nombreuses formes de mémoire. De plus, dans les autres modalités sensorielles, le système limbique n'est atteint qu'après de multiples relais corticaux dans des régions associatives de haut niveau et après passage par le thalamus, siège de l'intégration sensorielle. Dans le système olfactif, les projections olfactives sur le système limbique sont directes et ne transitent pas par le thalamus.

Malgré le fort potentiel des odeurs à rappeler des souvenirs autobiographiques vives, émotionnels et détaillés, les bases neuronales de cette mémoire ne sont que peu explorées à ce jour (pour revue, 7). Dans ces études qui visent à comparer l'impact de la modalité de l'indice de rappel sur les processus cérébraux, l'évocation de souvenirs par des odeurs recrute davantage le cortex piriforme, le cortex parahippocampique, l'amygdale et le gyrus occipital moyen que lorsque les souvenirs sont évoqués par la vue ou le nom de la source odorante. Les processus mnésiques, émotionnels et d'imagerie mentale visuelle sous-tendus par ces régions sont donc plus importants lorsque les participants se remémorent des souvenirs personnels indicés par des odeurs que lorsqu'un autre *stimulus* sensoriel est utilisé.

La mémoire des *stimuli* olfactifs

La reconnaissance des *stimuli* olfactifs déjà rencontrés présente-t-elle elle aussi des particularités ? Les premières études en laboratoire portant sur les performances de mémoire de reconnaissance des odeurs datent des années

1970. Dans un premier temps, pendant la phase d'encodage, un ensemble d'odeurs est présenté aux participants. Dans un deuxième temps, après une phase de rétention, la phase test a lieu, dans laquelle les participants doivent reconnaître des odeurs anciennes (cibles) parmi des odeurs nouvelles (distractrices). À cette époque, il est montré que la mémoire des odeurs est très robuste et durable (8). Bien que les odeurs soient moins bien reconnues dans l'instant que les images, le souvenir d'odeurs apprises au laboratoire résiste mieux au temps que le souvenir d'images. Toutefois, alors que l'idée d'une mémoire des odeurs inaltérable a perduré longtemps, des études ultérieures contredisent ce résultat et montrent que la mémoire de reconnaissance olfactive n'est pas insensible à l'oubli et dépend énormément des caractéristiques du jeu d'odeurs. De manière générale, plus une odeur est distinguable des autres, que ce soit en termes de qualité, de valence émotionnelle, ou de quantité d'informations sémantiques que l'on peut lui associer, mieux elle est reconnue.

Mémoires olfactives : l'apport des modèles animaux

Chez le rat, l'odorat représente la modalité sensorielle dominante. Ce modèle animal nous permet donc d'étudier le traitement d'un type d'information qui joue naturellement un rôle déterminant dans l'organisation du comportement. La diversité des tâches comportementales basées sur des *stimuli* olfactifs que les rats sont capables d'apprendre est à elle seule un argument fort pour utiliser leur système olfactif comme modèle d'étude des mécanismes neurobiologiques impliqués dans l'apprentissage et la mémoire (pour revue, 9). Dès les premiers étages de traitement des *stimuli* olfactifs, on observe des modifications anatomo-fonctionnelles suite à différentes formes d'apprentissages olfactifs depuis la simple répétition d'une odeur jusqu'à des conditionnements associatifs complexes. Sans grande surprise, toutes les structures classiquement impliquées dans les systèmes de mémoire que sont l'hippocampe et ses cortex, ou l'amygdale et le cortex orbito-frontal voient également leur fonctionnement modifié à la suite d'un apprentissage olfactif. L'enjeu à présent est d'aller un peu plus loin en mettant au jour les interactions dynamiques qui s'établissent entre les aires sensorielles olfactives et les structures mnésiques et qui permettent à un *stimulus* olfactif d'être encodé dans son contexte de présentation, puis reconnu ou associé à un événement

particulier. De ce point de vue, les modèles animaux ont déjà montré leur intérêt. Ainsi, dans une tâche d'aversion olfactive conditionnée, on a pu révéler qu'une même odeur pouvait activer deux circuits différents en fonction de l'expérience que le rat avait vécue et qui l'avait conduit à développer une aversion pour ce *stimulus* (10).

Conclusions

Les odeurs ont la capacité de générer le rappel de souvenirs autobiographiques puissants et anciens. Une odeur peut nous transporter dans un temps révolu et nous faire revivre un événement de notre enfance riche en émotions, en sensations, en détails divers. Par contre, les odeurs, comme les autres *stimuli* sensoriels, sont sujettes à l'oubli. L'existence d'un lien intime entre les odeurs, les émotions et les souvenirs, fait que les odeurs sont de plus en plus utilisées à des fins thérapeutiques. Dans le cadre clinique, les odeurs sont ainsi utilisées pour faire resurgir des souvenirs, des émotions, et libérer la parole chez des patients ayant subi des traumatismes de la mémoire ou de la parole.

plailly@olfac.univ-lyon1.fr
anne-lise.saive@inserm.fr
nadine.ravel@olfac.univ-lyon1.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Chu S, et Downes JJ (2000) *Chem. Senses* 25, 111–6.
- (2) Tulving E (2002). *Annu. Rev. Psychol.* 53, 1–25.
- (3) Piolino P, et al. (2000). La mémoire autobiographique: théorie et pratique. Solal Marseille, France.
- (4) Herz RS (2012). in *Olfactory Cognition. From perception and memory to environmental odours and neuroscience*, eds. GM Zucco, RS Herz, and B Schaal, 95–113.
- (5) Larsson M, et Willander J (2009) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1170, 318–23.
- (6) Saive AL (2015). Thèse de l'Université de Lyon, soutenue le 12 Juin 2015, doctorat de neurosciences.
- (7) Saive AL, Royet JP, Plailly J (2014) *Front Behav Neurosci.*, 8:240.
- (8) Engen T, et Ross BM (1973) *Exp. Psychol.* 100, 221–227.
- (9) Sullivan RM, et al (2015) *Front Behav Neurosci.*, 9:36.
- (10) Chapuis J, et al. (2009) *J Neurosci.*, 29(33):10287–98.

OLFACTION ET COMPORTEMENTS SOCIAUX CHEZ LES MAMMIFÈRES

FRÉDÉRIC LÉVY (INRA, UMR85 PRC, CNRS, UMR 7247, Université F. Rabelais, IFCE, Nouzilly)

Les mammifères ont développé des systèmes sociaux complexes dans lesquels la capacité à distinguer les individus et à les reconnaître est vitale pour leur survie et la pérennité de l'espèce. C'est à partir de la reconnaissance des congénères permettant l'identification d'un individu ou d'un groupe que s'établissent les comportements territoriaux. Il en est de même pour le choix du partenaire sexuel ou pour la mise en place du lien d'attachement entre la mère et sa progéniture. Le type d'information sensorielle au service de cette reconnaissance est varié mais pour la plupart des mammifères l'olfaction est le sens prédominant. Ainsi, les signaux olfactifs émis par les individus peuvent renseigner sur l'état comportemental ou physiologique, la familiarité, l'identité, informations indispensables à un comportement de défense, sexuel ou parental adapté.

1. LES MÉCANISMES COMPORTEMENTAUX

La reconnaissance du congénère

Chez les rongeurs, la reconnaissance du congénère repose essentiellement sur des indices olfactifs : cette discrimination peut s'opérer sur la seule base des odeurs individuelles contenues dans la litière. La composition chimique de ces odeurs est très complexe et elle est basée sur des différences individuelles génotypiques. En particulier, sont en cause les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité ainsi que des lipocalines comme les protéines urinaires majeures trouvées chez la souris. Des souris sont capables de discriminer deux urines provenant d'individus génétiquement différents seulement au niveau du locus H2 des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité. L'addition de certains peptides, codés par le locus H2, provenant de la souche de souris C57BL/6 à l'urine de la souche BALB/c induit chez la femelle une altération de l'identité du mâle géniteur (1). Par ailleurs, l'examen de ces protéines urinaires majeures permet à la souris de faire la distinction entre sa propre urine et celle d'un frère ou entre deux de ses frères (2). Ainsi les protéines du complexe majeur d'histocompatibilité et les protéines urinaires majeures fourniraient une véritable identité olfactive mais la manière dont ces 2 systèmes interagissent reste encore à découvrir.

Le Comportement sexuel

Chez les rongeurs, l'attraction pour le partenaire sexuel est régulée par des odeurs émises, en particulier dans les urines. Par exemple, chez la souris femelle, le composé volatil, le methylthio-methanethiol (MTMT), présent dans l'urine de mâles, induit une préférence pour l'urine de mâles castrés (3). De plus, un composé non-volatile, la darcin, appartenant au groupe des protéines urinaires majeures a été également identifié comme un attractant pour la femelle. La darcin, protéine simple, ne constitue pas une signature olfactive individuelle sur laquelle la femelle peut reconnaître un mâle particulier. Cependant, si la femelle est mise en contact avec cette protéine elle apprend et mémorise les composés volatils individuels contenus dans l'urine d'un mâle spécifique de telle sorte qu'ultérieurement la femelle est attirée uniquement par ces composés. Chez le cochon, la salive du mâle contient un mélange de composés stéroïdiens qui attire spécifiquement la truie. Un des composés majeurs, l'androstenone induit à lui seul le comportement d'attraction de la truie. Chez l'éléphant mâle, ce sont les glandes temporales situées près des yeux qui sécrètent de la frontaline, substance éminemment attractive pour les femelles en œstrus.

La phase comportementale de copulation est dépendante des odeurs émises par le partenaire. Chez le hamster, l'aphrodisine, une lipocaline, identifiée dans les sécrétions vaginales de la femelle, induit un comportement de monte (4). En ce qui concerne le comportement sexuel femelle, l'androstenone facilite également l'immobilisation de la truie pendant le chevauchement du verrat. Chez la souris, deux composés de l'urine de mâle le 2-(sec-butyl)-4,5-dihydrothiazole et le dehydro-exobrevicomine induisent la réceptivité de la femelle.

Le Comportement maternel

Les odeurs jouent un rôle dans la mise en place du comportement maternel à plus d'un titre. En dehors de la mise-bas les odeurs infantiles inhibent le comportement de soins aux jeunes, les femelles trouvant ces odeurs aversives. Au moment de la mise-bas on assiste, chez plusieurs espèces y compris l'espèce humaine, à un changement complet de comportement vis-à-vis de ces odeurs qui confèrent alors au jeune un pouvoir attractant puissant indispensable à l'initiation du contact mère-jeune. Chez la brebis, l'élimination du liquide amniotique qui recouvre le jeune conduit à un déficit du comportement maternel. Chez le rat, une molécule, le propionate de dodécyl, a été identifiée comme régulateur du léchage de la région ano-génitale des jeunes, comportement essentiel à la stimulation de la miction et la défécation. Cette molécule, sécrétée par les glandes préputiales, servirait également à discriminer le genre des ratons. Inversement, la mère est susceptible d'émettre des odeurs indispensables à la recherche de la mamelle. C'est le cas de la phéromone mammaire du lapin (2-méthylbut-2-enal), présente en forte concentration dans le lait pendant les premiers jours de lactation.

Mais les odeurs peuvent avoir une autre fonction chez les espèces qui établissent une reconnaissance individuelle avec leur jeune comme la plupart des ongulés. Chez la brebis, l'acceptation à l'allaitement se met en place à partir de l'apprentissage de l'odeur individuelle du jeune dans les 4 premières heures post-partum. Bien que la nature de ces odeurs soit inconnue, elle est la résultante d'une régulation génétique et environnementale. La participation d'une régulation génétique a été mise en évidence par l'étude de la reconnaissance de jumeaux. Si un des jumeaux monozygotes est séparé à la naissance, ultérieurement il sera mieux accepté

par sa mère qu'un agneau étranger, ce qui n'est pas le cas pour des jumeaux dizygotes. Ainsi, la mère détecterait une ressemblance olfactive entre le jumeau monozygote séparé et celui qui est resté en contact avec elle. L'influence environnementale sur les odeurs infantiles est illustrée par l'exemple de la souris épineuse : la mère va plus rapidement ramener au nid des souriceaux provenant d'une mère nourrie avec le même régime que des souriceaux provenant d'une mère nourrie avec un régime différent. Dans notre espèce, les mères sont très sensibles aux caractéristiques olfactives de leurs enfants et leurs compétences discriminatives sont remarquables, puisqu'un contact mère-enfant d'une durée de 1 à 6 heures est suffisant pour reconnaître l'odeur de leur bébé. Cet apprentissage rapide pourrait être la conséquence de similarités entre l'odeur de l'enfant et celle de la mère due en partie par un patrimoine génétique commun.

2. LES MÉCANISMES NEUROBIOLOGIQUES

La Reconnaissance du congénère

La vasopressine (AVP) et l'ocytocine (OT), neuropeptides synthétisés par l'hypothalamus sont des régulateurs majeurs de la reconnaissance olfactive du congénère. Chez le rat, des neurones à AVP ont été mis en évidence au sein même du BO et l'infusion d'antagonistes des récepteurs V1a ou d'ARN interférents, dans le BO, bloque cette reconnaissance sociale (5). Des injections d'AVP directement dans le BO facilitent la rétention de cette reconnaissance. Le septum dorsolatéral, riche en récepteurs V1a, est également une région clé pour l'action de l'AVP. L'OT possède les mêmes propriétés facilitatrices que l'AVP quand elle est infusée dans le BO.

Le Comportement sexuel

Chez la souris, le système olfactif principal est sollicité dans la phase d'attraction vis-à-vis des odeurs du partenaire sexuel (6). Par ailleurs, des composées urinaires volatiles, comme le MTMT, induisent des réponses électrophysiologiques du BO principal et induisent des patrons d'activation glomérulaires spécifiques (7). Le système olfactif principal est également responsable de la perception de l'androsténone, molécule contenue dans la salive du verrat qui attire la truie. Au contraire, chez le rat, c'est la lésion du système olfactif secondaire qui perturbe l'attraction olfactive pour l'autre sexe (8).

Le système olfactif principal ou secondaire est également impliqué dans la phase comportementale conduisant à la copulation. Chez le mâle la lésion du système olfactif secondaire induit d'importants déficits chez les lémurins ou le hamster. Dans cette espèce, l'effet comportemental de l'aphrodisine est dû à l'activation du système olfactif accessoire. Au contraire, chez la souris, la lésion chimique de la muqueuse olfactive abolit l'expression du comportement sexuel mâle. L'expérience sexuelle permet de compenser la perte d'un système olfactif. Chez le hamster mâle sexuellement expérimenté, ce n'est que la lésion des 2 systèmes olfactifs qui



photo F Lévy- INRA

supprime le comportement de copulation. Chez la femelle, le comportement de lordose est aboli par la lésion du système olfactif secondaire chez de nombreuses espèces comme la rate, la souris, le hamster et le campagnol.

Le réseau neuronal qui traite les signaux olfactifs responsables du comportement sexuel mâle fait essentiellement intervenir le noyau médian de l'amygdale et l'aire préoptique médiane. La lésion d'une de ces deux structures élimine la préférence pour les odeurs volatiles femelles chez le hamster mâle. De plus, elle désorganise le comportement sexuel mâle chez le hamster, le rat ou la gerbille. Chez le campagnol monogame, la préférence pour le partenaire sexuel dépend de l'intégrité du système olfactif secondaire et fait également intervenir le noyau accumbens. Le blocage des récepteurs dopaminergiques et ocytocinergiques par l'injection d'un antagoniste dans ce noyau empêche la formation de la préférence pour le mâle géniteur.

Le Comportement maternel

Le circuit neuronal responsable du traitement des odeurs infantiles a été particulièrement détaillé chez la brebis lors de l'apprentissage de l'odeur du jeune. La parturition induit des modifications électrophysiologiques et neurochimiques au sein du BO indispensables à la mise en place de cette mémoire olfactive (9). Par exemple, si on bloque l'activation du système noradrénergique qui a lieu à la parturition, la reconnaissance de l'agneau familial est fortement perturbée. Par ailleurs, un véritable codage de l'identité olfactive du jeune s'opère dans le BO : certaines cellules mitrales répondent préférentiellement à l'odeur de l'agneau familial dans les 24 h après la mise-bas. Les noyaux de l'amygdale, recevant les informations olfactives, font partie du réseau neuronal sous-tendant la mémorisation olfactive du jeune : les mères dont les noyaux médians ou corticaux ont été inactivés ne sont plus sélectives. De plus, le système cholinergique du télencéphale basal participe à la formation de cette mémoire olfactive.

Conclusion

Bien que ce court article souligne la prépondérance de l'olfaction dans les comportements sociaux, il ne faut toutefois pas perdre de vue que la reconnaissance du partenaire fait intervenir d'autres modalités sensorielles, l'ouïe, la vue ou le toucher. La mémorisation de l'ensemble de ces informations sensorielles et leurs interactions participent à la représentation plurisensorielle du congénère. Une meilleure compréhension de ces phénomènes complexes offre de belles perspectives de recherche.

levy@tours.inra.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Leinders-Zufall, T., et al. (2004) *Science* 306:1033-1037.
- (2) Hurst, J. L., et al. (2001) *Nature* 414:631-634.
- (3) Lin, D. Y., et al. (2005) *Nature* 434:470-477.
- (4) Singer, A. G., et al. (1986) *J Biol Chem* 261:13323-13326.
- (5) Tobin, V. A., et al. (2010) *Nature* 464:413-417.
- (6) Keller, M., et al. (2010) *Vitam Horm* 83:331-350.
- (7) Martel, K. L. et M. J. Baum (2007) *Eur J Neurosci* 26:463-475.
- (8) Romero, P. R., et al. (1990) *Physiol Behav* 47:685-690.
- (9) Lévy, F. et M. Keller (2009) *Behav Brain Res* 200:336-345.

OLFACTION ET NUTRITION : UN DIALOGUE SERRÉ

CHRISTINE BALY ET MARIE-CHRISTINE LACROIX
(NBO, INRA, Jouy-en-Josas)

Introduction

Intuitivement, il est connu de tous que la perception des odeurs dépend du statut nutritionnel et peut participer à orienter nos préférences alimentaires. Durant cette dernière décennie, différents travaux ont décrit une modulation de la détection des odeurs, en lien avec ce statut, dès leur réception par les neurones sensoriels (OSNs) de la muqueuse olfactive, ainsi qu'au premier niveau de codage des odeurs, le bulbe olfactif, ceci bien avant le transfert vers les voies corticales supérieures et le système limbique. Ces travaux suggèrent également que des troubles de la sensibilité olfactive pourraient initier ou participer aux dérégulations de la prise alimentaire observées dans certaines pathologies, comme l'obésité.

Olfaction et prise alimentaire sont liées

Le comportement alimentaire, comprenant la recherche de nourriture et sa consommation jusqu'à satiété, est principalement contrôlé par les signaux métaboliques internes de la balance énergétique, à savoir la fluctuation de certains nutriments, comme le glucose, ou d'hormones circulantes et de neuropeptides dits anorexigènes (insuline, la leptine) ou orexigènes (neuropeptide Y, orexines). Cependant, des entrées sensorielles externes, comme la vue, le goût ou l'olfaction, sont susceptibles d'interférer avec les signaux métaboliques, en modifiant la palatabilité des aliments, et peuvent donc moduler leur consommation (1). L'olfaction est particulièrement importante dans le déclenchement et le déroulement du repas, en participant aux différents changements physiologiques regroupés sous le terme de « phase céphalique » préprandiale décrits par Pavlov au début du XX^e, mais également au développement d'une satiété olfactive spécifique qui s'installe au fur et à mesure de la consommation d'un aliment. Les bouleversements neuroendocriniens liés à la prise alimentaire influencent également la relation à l'aliment.

État de satiété et plasticité de la fonction olfactive

Expérimentée par chacun d'entre nous, la perception des odeurs est modulée par l'état de satiété. L'identification des réseaux neuronaux du cerveau impliqués dans cette interaction a fait l'objet de nombreuses études chez l'homme et chez l'animal (1). Différentes approches comportementales mesurant le seuil de détection, la discrimination, l'identification d'une odeur ou le plaisir qu'elle procure concluent majoritairement à une augmentation de la sensibilité olfactive en état de jeûne aigu et/ou de restriction alimentaire chronique chez l'homme, même si cet effet peut être variable selon la nature de l'odeur, le statut pondéral ou d'autres éléments plus subjectifs tel l'état psychologique de l'individu (2).



// LA REPRODUCTION, UNE AFFAIRE DE NEZ

| PAR YVES TILLET ET ANNE H DUITTOZ
(UMR Physiologie de la reproduction et des comportements INRA Centre Val de Loire, Nouzilly)

Bien sûr, les odeurs et les phéromones jouent un rôle important dans la reproduction (rencontre des partenaires, déclenchement de l'ovulation – voir les articles de G Coureaud et F Lévy dans ce dossier), mais le lien entre le système olfactif et la reproduction va bien au-delà. Chez tous les vertébrés, la reproduction est sous le contrôle de quelques centaines à quelques milliers de neurones situés dans l'hypothalamus. Ils synthétisent et libèrent un peptide, la gonadolibérine, ou gonadotropin-releasing hormone (GnRH). Ces neurones possèdent la caractéristique d'avoir une origine embryologique différente des autres neurones du système nerveux central. Au lieu de provenir des cellules du tube neural, ils proviennent de la région qui va donner le nez, plus précisément des placodes olfactives qui donnent naissance à l'organe voméronasal, contre le septum nasal.

Le lien entre olfaction et reproduction a été fait depuis longtemps par un médecin anatomopathologiste espagnol Aureliano Maestre de San Juan, qui avait observé dès 1856 que des patients stériles étaient également anosmiques. En 1944, le généticien Franz Josef Kallmann émet l'hypothèse génétique de ce syndrome qui associe anosmie et hypogonadisme hypogonadotrope, auquel il donne son nom. C'est l'absence de développement des nerfs olfactifs qui empêche la migration des neurones à GnRH depuis les placodes olfactives vers l'hypothalamus et qui est responsable du blocage de la reproduction en même temps que l'anosmie. Chez la souris, la délétion du gène du GnRH rend les animaux stériles.

Les neurones à GnRH apparaissent très tôt au cours de l'embryogenèse au niveau des placodes olfactives, vers 11,5 jours de gestation chez la souris, et entre 42 et 46 jours chez l'homme. Ils migrent ensuite vers le système nerveux central le long des nerfs olfactifs et terminaux. Ils pénètrent dans le cerveau au niveau de sa partie rostrale, au point d'entrée des nerfs terminaux. Ils continuent leur migration ventro-caudalement dans le tissu nerveux pour s'installer dans la région située au-dessus du chiasma optique dans l'hypothalamus où ils sont retrouvés à l'âge adulte. Selon les espèces ils se distribuent en proportion variable le long d'un continuum entre cette zone et l'éminence médiane où la GnRH est libérée dans le sang des vaisseaux du système porte hypothalamo-hypophysaire. Ces neurones expriment également d'autres molécules comme des neuropeptides, tel que la galanine, ou des

enzymes de synthèses des catécholamines telle que la tyrosine hydroxylase, dont le rôle dans ces cellules n'est toujours pas identifié.

De très nombreux facteurs vont guider la migration de ces neurones depuis les placodes olfactives et le système nerveux central. Les premiers facteurs mis en évidence sont les protéines d'adhésion cellulaires, les NCAM dont le rôle a été décrit en 1994 par Schwanzel-Fukuda et collaborateurs chez la souris (1). Ces protéines sont essentielles en permettant l'adhésion des neurones à GnRH aux cellules gliales environnantes. Elles constituent un véritable rail de guidage, et leur absence bloque complètement la migration des neurones. De nombreux facteurs de régulation sont impliqués, parmi lesquels on trouve les neurotransmetteurs tels que les catécholamines, la sérotonine, le GABA..., des molécules de guidage chimio-attractives/répulsives, comme les sémaphorines et d'autres facteurs comme le bFGF. Certaines molécules vont jouer un rôle pendant le trajet intranasal, comme les catécholamines, le GABA, ou plutôt lors du passage dans le SNC comme la sémaphorine 4D, ou lors de l'entrée dans le cerveau, comme la protéine NELF (pour Nasal Embryonic LHRH Factor) qui s'exprime spécifiquement dans les neurones à GnRH à ce moment-là. Elle permet aux neurones de prendre la bonne orientation vers l'hypothalamus, et de ne pas se disperser dans l'ensemble du tissu cérébral.

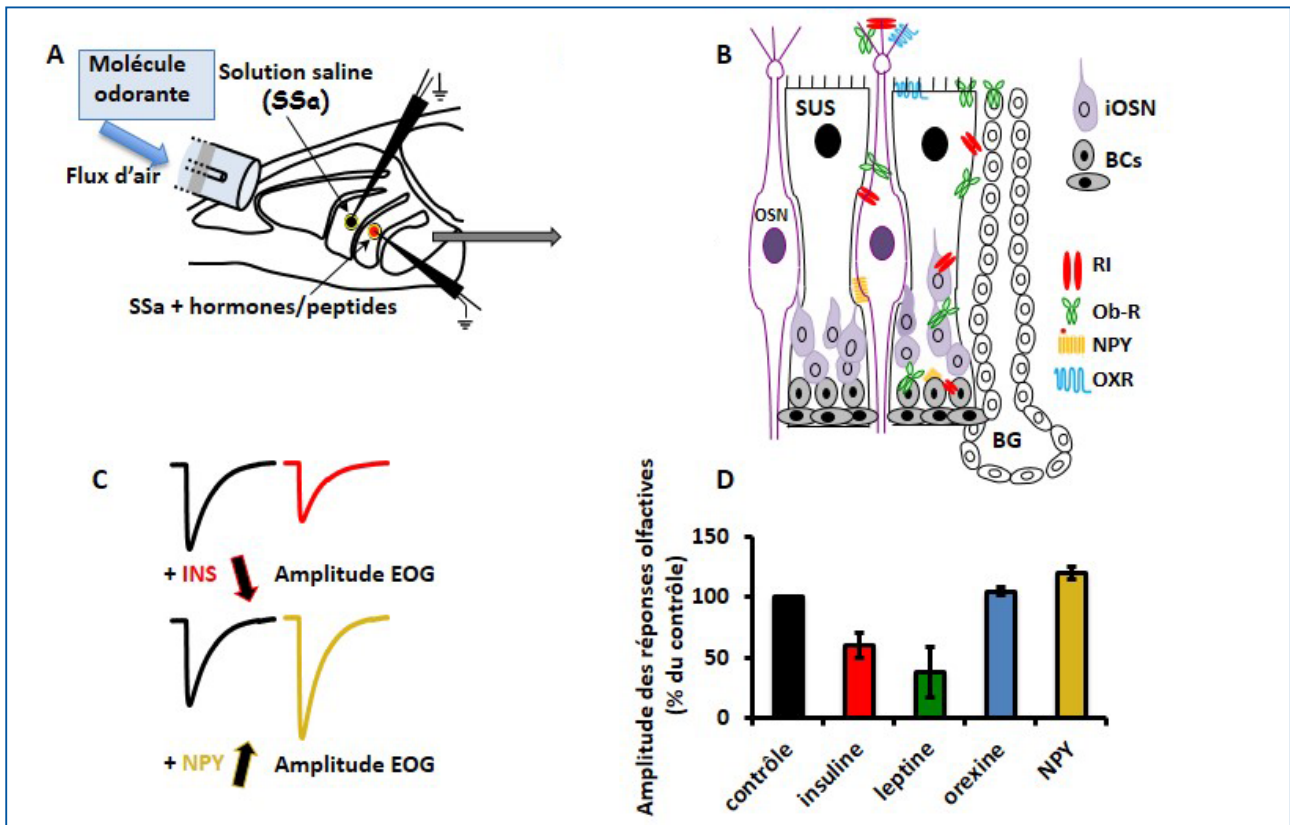
À partir du modèle de cultures primaires de placodes olfactives isolées que nous avons développé au laboratoire, nous avons pu montrer le rôle important des cellules gliales olfactives engainantes dans le guidage des neurones à GnRH tout au long du trajet depuis les placodes olfactives jusqu'au cerveau (2). Ces cellules commencent à migrer avant les neurones à GnRH. Elles expriment les gènes codant pour des molécules impliquées dans le guidage des neurones à GnRH tel que la protéine NELF et la sémaphorine 4D. Les cellules gliales olfactives jouent donc un rôle essentiel dans la préparation du trajet migratoire des neurones à GnRH.

Chez l'adulte les neurones à GnRH restent fonctionnellement liés aux systèmes olfactifs, ainsi de nombreux stimuli olfactifs sont impliqués dans la régulation des neurones à GnRH et dans les différentes phases des cycles de reproduction (voir les articles de G Coureaud et F Lévy dans ce dossier). //

yves.tillet@tours.inra.fr

anne.duittoz@tours.inra.fr

- (1) Schwanzel-Fukuda M, Reinhard GR, Abraham S, Crossin KL, Edelman GM, Pfaff DW. Antibody to neural cell adhesion molecule can disrupt the migration of luteinizing hormone-releasing hormone neurons into the mouse brain. *J Comp Neurol.* 1994 ; 342(2):174-85.
- (2) Geller S, Kolasa E, Tillet Y, Duittoz A, Vaudin P. Olfactory ensheathing cells form the microenvironment of migrating GnRH-1 neurons during mouse development. *Glia.* 2013, 61(4):550-66.



- A :** dispositif pour électro-olfactogramme (EOG) permettant l'enregistrement sur muqueuse olfactive du potentiel de champ résultant de l'activation des neurones olfactifs (OSNs) consécutive à l'application d'une molécule odorante.
- B :** représentation simplifiée de la structure de la muqueuse olfactive. Les cellules basales (BC) se différencient en cellules de soutien (SUS) ou en neurones olfactifs immatures (iOSN), puis en neurones olfactifs matures (OSN). Les glandes de Bowman (BG) sécrètent le mucus olfactif. La localisation des récepteurs membranaires des peptides orexigènes (orexine, OXR ; neuropeptide Y, NPY) et hormones anorexigènes (leptine, Ob-R; insuline, IR) est indiquée.
- C et D :** l'amplitude de la réponse EOG à une molécule odorante est diminuée par l'application de facteurs anorexigènes (insuline : Lacroix et al., 2008; leptine : Savigner et al., 2009) et augmentée après l'application de facteurs orexigènes (NPY : Négroni et al., 2012; Orexine : Congar, Meunier et al., communication personnelle).

Certains effets du jeûne sont également observés chez l'animal et ont fait l'objet d'études récentes. Elles montrent que différents facteurs signant l'état nutritionnel et/ou métabolique de l'individu, dont les niveaux sont fortement affectés par le jeûne, agissent directement sur les comportements induits par l'introduction d'une odeur dans l'environnement. L'injection systémique ou intracérébroventriculaire de facteurs orexigène (orexine, ghréline) améliore les performances olfactives, alors que les hormones anorexigènes (leptine, insuline) les diminuent (2). Le système endocannabinoïde, activé en situation de jeûne, contrôle également un circuit qui met en relation bulbe et cortex olfactif pour renforcer les performances olfactives et favoriser la prise alimentaire (3). Comment agissent ces molécules ? Les récepteurs de la plupart de ces hormones/ neuropeptides métaboliques sont exprimés dans la muqueuse olfactive, siège de la réception des odeurs, et dans le bulbe olfactif, premier relais nerveux d'intégration du message olfactif ((2, 4) pour revue). Ils sont localisés sur différents types cellulaires, dont les OSNs, et l'expression de certains d'entre eux est augmentée en situation de jeûne, ce qui conforte l'hypothèse d'une influence de l'état nutritionnel sur la fonction olfactive périphérique. Chez l'homme par exemple, l'infusion intranasale d'insuline réduit la sensibilité olfactive, ce qui suggère une influence locale de ces molécules sur le système olfactif. Dans la continuité des observations comportementales, il a été montré que

plusieurs facteurs métaboliques modifient l'activité électrique des OSNs. En présence d'une odeur, l'amplitude du signal électrique est augmentée par les facteurs orexigènes et diminuée par les facteurs anorexigènes (cf illustration). Dans le bulbe, l'activité des neurones des couches mitrales ou glomérulaires est également modulée par le jeûne, les facteurs orexigènes et anorexigènes (2) et les variations du taux de glucose circulant (5). Cependant, différentes études mettent en évidence une variabilité de réponses aux facteurs métaboliques des cellules mitrales du bulbe suggérant une hétérogénéité de ces populations neuronales pour leur sensibilité (6, 7).

L'ensemble de ces neuromodulations décrites dans la muqueuse et le bulbe olfactifs, est donc susceptible d'influencer la représentation spatio-temporelle des odeurs avant leur traitement cortical.

De plus, de par leurs rôles souvent pléiotropes, les hormones métaboliques joueraient un rôle dans la survie et le renouvellement neuronal de la muqueuse à plus long terme. Ainsi, l'insuline et la leptine au travers de leur effet stimulant sur l'activité spontanée des OSNs pourraient activer leur renouvellement et renforcer leurs connections avec le bulbe. L'insuline serait également impliquée dans le renouvellement de la muqueuse comme facteur anti-apoptotique (8).

De même, il est clairement établi qu'hormones et peptides métaboliques interviennent à différents niveaux de réception

du signal olfactif, et tout laisse à penser que, dans le cadre de pathologies métaboliques, la dérégulation chronique des niveaux circulants de ces facteurs pourrait générer des désordres olfactifs.

Obésité, diabète et sensibilité olfactive

S'il est évident que la majorité des cas d'obésité résulte d'une dérégulation des circuits centraux de l'homéostasie énergétique, fréquemment accompagnée d'une hyperphagie, la prévalence d'une dérégulation des entrées sensorielles, particulièrement le goût et l'olfaction, dans l'installation et l'entretien de ces troubles de la prise alimentaire, est de plus en plus questionnée.

Malgré une grande hétérogénéité dans la conduite des études de cohortes publiées, les études rapportent majoritairement une diminution de la capacité de détection olfactive dans les cas d'obésité morbide chez l'adulte comme chez l'enfant, et des effets faibles, voire opposés dans les cas d'obésité non morbides (9) pour revue. La nature du stimulus olfactif utilisé, en particulier sa valeur énergétique estimée, semble être déterminante pour induire un effet. Comparée à celle d'individus minces, la sensibilité olfactive de sujets obèses est moins influencée par la mise à jeun ou la pré-exposition à des odeurs, ce qui indique que cette pathologie modifie la satiété sensorielle et l'alliesthésie^(a). De même, le jeûne, ou l'administration d'insuline sur des rats obèses, n'entraîne pas d'amélioration significative des performances olfactives observée chez les animaux contrôles, laissant penser que les tissus olfactifs sont moins sensibles à l'environnement nutritionnel dans un contexte de dérégulation métabolique, probablement du fait de résistance/désensibilisation à l'action de ces hormones (8) pour revue. Paradoxalement, des études menées sur des modèles d'obésité monogéniques liées à une absence de signalisation de la leptine (souris ob/ob ou rat Zucker) montrent une amélioration des performances et de la sensibilité olfactives des animaux. Ceci suggère que dans des obésités débutantes, la sensibilité olfactive des individus pourrait être affectée par l'augmentation des concentrations circulantes de leptine précédant l'installation d'une leptino-résistance. Ces modifications de la fonction olfactive pourraient être impliquées dans l'hyperphagie fréquemment observée chez les obèses. Afin de mimer l'obésité rencontrée dans les populations humaines, résultant plus souvent d'une alimentation déséquilibrée que de mutations génétiques, deux équipes ont récemment étudié l'effet d'une alimentation enrichie en sucres rapides et graisses saturées sur les performances olfactives de rats et souris après plusieurs mois de régime. Dans les deux cas, on observe une diminution de la capacité de mémorisation et d'apprentissage de tâches comportementales basées sur l'olfaction et de la discrimination et de la sensibilité à une odeur alimentaire (10, 11). Elle s'accompagne d'importants changements structurels et fonctionnels du système olfactif, avec une réduction de moitié du nombre d'OSNs qui persiste même après plusieurs mois de retour à un régime équilibré. Une augmentation des facteurs apoptotiques, une inflammation à bas bruit, et/ou à une insulino-

résistance comme celles classiquement rencontrées dans l'obésité, sont associées à l'altération de la survie des OSNs. Reste à définir si les troubles olfactifs observés sont à classer dans les causes ou les conséquences de l'obésité et de la dérégulation de la prise alimentaire qui l'accompagnent. Une autre situation où le taux d'insuline est fortement dérégulé est le diabète, mais seules quelques études ont été conduites ne permettant pas de conclure à un effet majeur sur la sensibilité olfactive. Seuls certains patients diabétiques présentent une augmentation du seuil de détection des odeurs, une diminution de la capacité à les distinguer et un risque plus grand de développer une anosmie (2, 8). Une étude récente sur un modèle de souris rendue diabétique par un régime enrichi en fructose met en évidence des fonctions olfactives altérées et une diminution de l'amplitude du signal électrique des OSNs (12).

Anorexie et sensibilité olfactive

À l'inverse de ce qui est publié dans le cadre de dérégulations positives de la balance énergétique, les effets d'une restriction calorique ou d'une anorexie sur l'olfaction sont moins connus. Les comportements à base olfactive semblent peu affectés, seule la mise à jeun ayant pour effet une amélioration notable des performances olfactives, plus probablement liée à la motivation. Une altération du seuil de détection, de la discrimination, de l'identification et de la valeur hédonique des odeurs ont été observées dans certaines situations (2, 8).

Conclusion

Olfaction et prise alimentaire sont intimement liées, les circuits olfactifs responsables de la réception et du traitement périphérique des odeurs étant sensibles tant aux changements à court terme de l'état prandial qu'aux dérégulations métaboliques à long terme, et ce dès le premier niveau de mise en forme du signal olfactif. On peut alors se demander si une dérégulation précoce de la fonction olfactive pourrait participer à l'initiation de la dérégulation progressive de la prise alimentaire associée aux désordres métaboliques, ou si elle ne contribue qu'à son maintien ou son aggravation. « Rééduquer » l'olfaction, en particulier en relation avec la perception de l'aliment, pourrait alors constituer une stratégie thérapeutique simple et peu coûteuse visant à contrôler la prise alimentaire.

christine.baly@jouy.inra.fr

Marie-christine.lacroix@jouy.inra.fr

RÉFÉRENCES

1. Rolls ET (2015) *Prog Neurobiol* 127-128:64-90
2. Palouzier-Paulignan B, et al. (2012) *Chem Senses* 37:769-797
3. Soria-Gomez E, et al. (2014) *Nat Neurosci* 17:407-415
4. Soria-Gomez E, et al. (2014) *Mol Cell Endocrinol* 397:59-66
5. Tucker K, et al. (2013) *J Physiol* 591:2541-2561
6. Hardy AB, et al. (2005) *Endocrinology* 146:4042-4053
7. Kuczewski N, et al. (2014) *J Physiol* 592:2751-2769
8. Lacroix MC, et al. (2016) In: *Flavor: From food to behaviors, wellbeing and health*: Elsevier
9. Islam MA, et al. (2015) *Front Psychol* 6:1431
10. Thiebaud N, et al. (2014) *J Neurosci* 34:6970-6984
11. Lacroix MC, et al. (2015) *Chem Senses* 40:537-556
12. Rivière S, et al. (2015) *Diabetes and metabolism* 41:A83

^(a) *Alliesthésie: modulation de la perception hédonique d'un aliment en fonction de l'état nutritionnel et/ou métabolique du sujet*

LES TROUBLES DE L'OLFACTION DANS LE VIEILLISSEMENT NORMAL ET PATHOLOGIQUE : CAS DE LA DÉPRESSION ET DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

BORIANA ATANASOVA (INSERM U930, Tours)

Introduction

Par rapport aux autres sens, l'étude du fonctionnement normal et pathologique (troubles olfactifs dus à des traumatismes crâniens, interventions chirurgicales au niveau du nez et du cerveau, inflammations des fosses nasales, atteintes neurologiques et psychiatriques, ...) de l'odorat a été longtemps négligée, bien qu'il ait un rôle fondamental pour la survie. Il nous alerte d'un danger potentiel (alimentation avariée, fuite de gaz, ...). Il contribue également aux joies et aux bonheurs de l'existence et joue ainsi un rôle fondamental dans le vécu, l'histoire et l'identité de chacun d'entre nous. Le système olfactif est le seul système sensoriel pour lequel l'information atteint directement l'amygdale sans transiter par le thalamus, ce qui lui confère une capacité particulière à interférer avec les émotions. Les aires de projections olfactives primaires et secondaires participent au fonctionnement du système endocrinien, autonome, viscéral, émotionnel et mnésique et jouent ainsi un rôle dans la réminiscence des souvenirs évoqués par les odeurs même très longtemps après l'encodage. Le système olfactif intègre et associe des informations périphériques ainsi que des expériences, des connaissances, et des émotions faisant appel à un traitement cognitif plus central. L'odorat possède donc des liens tout à fait exceptionnels avec les émotions et la mémoire, deux caractéristiques qui représentent le fondement de notre identité et dont certains aspects sont altérés dans certaines pathologies liées (ou non) au vieillissement comme la dépression et la maladie d'Alzheimer.

Les troubles olfactifs dans le vieillissement normal

Le vieillissement normal est caractérisé par une altération de certaines capacités. C'est la mémoire épisodique qui est la plus touchée par le vieillissement. Bien que les données de la littérature ne soient pas claires et qu'il existe peu de données récentes, les capacités olfactives semblent touchées par l'âge. Une étude menée aux États-Unis a montré que la moitié de la population âgée de 65 et 80 ans présenterait des troubles olfactifs majeurs et environ les trois quarts des plus de 80 ans seraient anosmiques (1). Ce trouble concernerait principalement la sensibilité olfactive ; le seuil de détection augmenterait ainsi d'un facteur 2 tous les 10 ans, entre 20 et 70 ans (2). Les données de la littérature concernant la prévalence des troubles olfactifs chez les personnes âgées sont contradictoires. Il a été mis en évidence que 24,5 % d'entre elles présenteraient des troubles de l'identification des odeurs. Cette prévalence atteindrait 62,5 % chez les personnes âgées de 80 à 97 ans (3). Néanmoins, selon Boesveldt et collaborateurs (2011) (4), seuls 2,7 % des personnes

âgées seraient touchées par des troubles olfactifs sévères. Les troubles olfactifs des personnes âgées semblent être liés à une altération du neuro-épithélium olfactif, une diminution de l'activation de certaines structures cérébrales ainsi que des modifications neurochimiques dans le cerveau. Les lésions de l'épithélium olfactif seraient en lien avec des interactions environnementales (virus, bactéries, toxines, polluants, ...) qui auraient pour conséquence une diminution de l'épaisseur de l'épithélium et du nombre de récepteurs. Au niveau central, une diminution de l'intensité d'activation et du volume de la partie droite de l'amygdale ainsi que des cortex pyriformes et péri-amygdaliens a été observée chez les personnes âgées. Enfin, au niveau neurochimique, une altération du système cholinergique, étroitement lié à la fonction olfactive, a été évoquée dans la littérature.

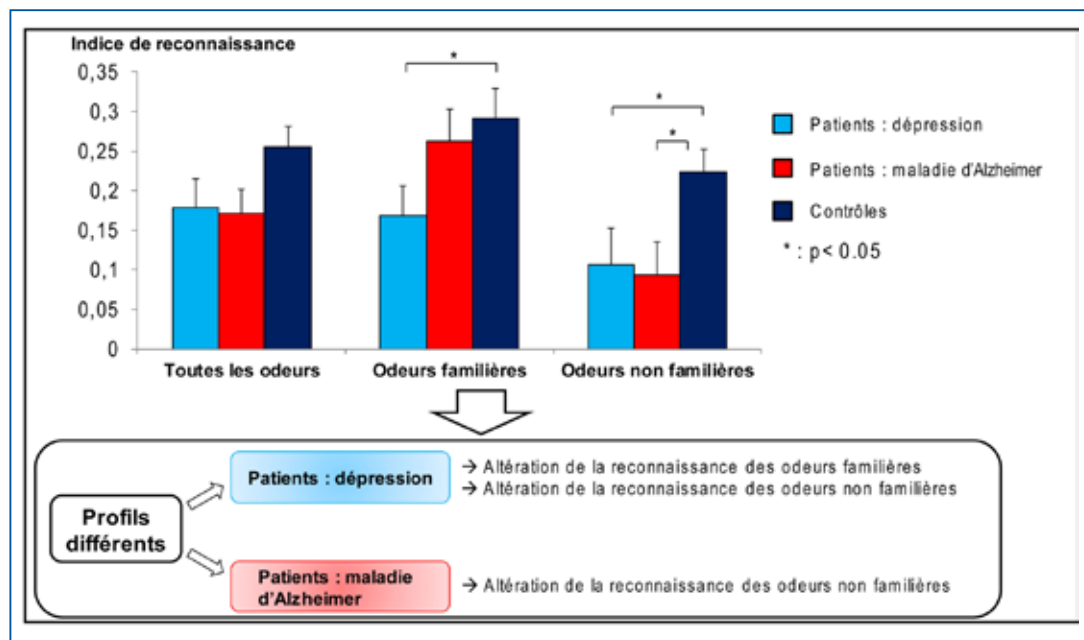
Olfaction - dépression - maladie d'Alzheimer : quels liens ?

L'intérêt d'étudier les troubles olfactifs dans la dépression et dans la maladie d'Alzheimer peut s'expliquer par le chevauchement neuro-anatomique de certaines aires cérébrales impliquées dans les processus olfactifs et dans ces deux pathologies comme par exemple le bulbe olfactif, le cortex orbitofrontal et l'amygdale. La dépression et la maladie d'Alzheimer sont deux maladies fréquentes chez les personnes âgées pour lesquelles on observe une intrication de certains symptômes cliniques. Par exemple, la dysphorie spécifique des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, se caractérisant par une dévalorisation ou encore de la tristesse peut s'apparenter à l'apathie observée chez les personnes dépressives qui se traduit par un manque d'émotions, d'intérêt ou encore de motivation. Aussi, les troubles cognitifs observés chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer peuvent s'apparenter aux conséquences de l'humeur dépressive et du ralentissement psychomoteur décrit chez les patients dépressifs. Dans le domaine clinique, les mécanismes de cette intrication des symptômes restent encore mal connus. Néanmoins, plusieurs hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer ces liens. La première hypothèse consiste à supposer que la dépression peut être considérée comme un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer. Une méta-analyse a confirmé que des antécédents de dépression augmentent le risque de développer une maladie d'Alzheimer (5). La seconde hypothèse est que la dépression serait un symptôme de la maladie d'Alzheimer. En effet, ce serait le symptôme non cognitif le plus fréquent de la maladie d'Alzheimer qui se traduit généralement par un état de dépression mineure. Par ailleurs, 80 % des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer présenteraient des symptômes neuropsychiatriques dont les syndromes affectifs (6).

Troubles olfactifs dans la dépression

Concernant le vieillissement pathologique, très peu d'études se sont intéressées à la fonction olfactive chez les patients dépressifs âgés. De plus, les résultats obtenus sont controversés. Par exemple, aucune différence n'a été démontrée entre les patients dépressifs âgés et les sujets sains quant au seuil olfactif et les capacités d'identification des odeurs (7).

Figure 1 - Reconnaissance (détection) des odeurs familières, des odeurs non familières et de l'ensemble des odeurs : comparaison des trois groupes de sujets (sujets contrôles, patients dépressifs et patients atteints de la maladie d'Alzheimer).



Alors qu'une autre étude a démontré une diminution des performances d'identification des odeurs chez les patients dépressifs âgés (8). Enfin, il a été mis en évidence une corrélation entre les symptômes dépressifs et les troubles de l'identification des odeurs chez les sujets âgés.

Troubles olfactifs dans la maladie d'Alzheimer

La littérature scientifique montre la présence de troubles olfactifs dans la maladie d'Alzheimer en particulier dans les stades très précoces. De nombreuses anomalies du système olfactif périphérique (épithélium olfactif, noyau olfactif antérieur) ont été constatées dès les premiers stades de la maladie. Une diminution du volume du bulbe olfactif a été également mise en évidence chez ces patients. Cette dernière étude a aussi démontré une corrélation positive entre le volume de cette structure et la performance au test MMS (mini mental state) qui mesure l'efficacité cognitive globale. Les altérations pathologiques de la maladie d'Alzheimer débuteraient au niveau du cortex transenthorhinal qui constitue l'une des principales aires de projection du système olfactif. De plus, une altération des structures cérébrales impliquées dans la fonction olfactive telles que le cortex olfactif primaire ou l'insula a également été observée chez ces patients. Dans la maladie d'Alzheimer, on a constaté de nombreuses altérations (modifications) concernant aussi bien le seuil de détection, les capacités de discrimination et d'identification ou encore de mémorisation des odeurs (pour revue consulter (9)). De nombreuses études ont suggéré l'intérêt potentiel de l'olfaction comme bio-marqueur précoce de cette maladie. Cela concerne notamment la diminution de la capacité à identifier les odeurs car tous les auteurs s'accordent sur l'altération de ce paramètre et sur le fait que celle-ci surviendrait dans les stades très précoces de la maladie. Par ailleurs, plusieurs études ont démontré que la capacité à identifier les odeurs pourrait permettre de distinguer les patients atteints de dépression et ceux atteints d'une maladie d'Alzheimer puisque seuls ces derniers semblent échouer au test. Cette

tâche olfactive semble donc constituer un marqueur prometteur. Un travail récent effectué dans notre laboratoire a également permis de différencier ces deux types de patients en étudiant la capacité à reconnaître des odeurs familières (préalablement connues) et non familières (nouvellement apprises) (10). En effet, les patients dépressifs échouent à la fois dans la reconnaissance des odeurs familières et non familières, alors que les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer n'échouent que dans la reconnaissance d'odeurs non-familières (Figure 1). Si des études supplémentaires confirment ces résultats, ces profils différents pourraient constituer un outil complémentaire pour les cliniciens pour l'aide à la différenciation précoce de ces maladies.

Conclusion

À l'heure actuelle, la limite principale de l'utilisation de tests olfactifs en pratique clinique pour différencier les différents profils pathologiques est la faible spécificité des altérations puisque les troubles olfactifs ont été montrés dans de nombreuses autres pathologies (la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy,...). Dans le futur proche, tout l'enjeu est donc de mettre en évidence une altération spécifique d'un paramètre olfactif, ou un profil d'altérations spécifiques, pour chaque maladie.

atanasova@univ-tours.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Doty R, Shaman P, Dann M. (1984) *Physiol Behav.* 32(3): 489-502.
- (2) Venstrom D, et Amoore JE. (1968) *J Food Sci.* 33(3): 264-265.
- (3) Murphy C, et al. (2002) *JAMA.* 288(18): 2307-2312.
- (4) oesveldt S, et al. (2011) *Rhinology.* 49(3): 324-330.
- (5) Ownby RL, et al. (2006) *Arch Gen Psychiatry.* 63(5): 530-538.
- (6) Robert P et Benoit M. (2010) In: *Les états dépressifs.* Médecine Sciences Publications, Lavoisier.
- (7) Scinska A, et al. (2008) *Psychiatry Clin Neurosci.* 62(4): 450-456.
- (8) Sivam A, et al (2016) *Chem Senses.* pii: bju088.
- (9) Naudin M, et Atanasova B. (2014) *Neurosci Biobehav Rev.* 45:262-270.
- (10) Naudin M, et al. (2014) *Psychiatry Res.* 220(3): 861-866.

L'émergence de l'aptitude à l'invention technique chez l'homme

| PAR SOPHIE DE BEAUNE

Une étude archéologique d'outils du Paléolithique et de leur évolution a conduit à la formulation d'une hypothèse permettant de rendre compte des processus cognitifs en jeu dans leur invention et leur transformation.



Les fouilles archéologiques nous mettent en présence de galets, de blocs et de plaquettes que l'homme préhistorique (ou un de ses lointains ancêtres) a ramassés et utilisés à diverses tâches domestiques ou techniques. Ils n'ont pas été façonnés mais ont été sélectionnés soigneusement selon leur forme, leurs dimensions et les qualités de leur matière première (dureté, rugosité...). L'étude des traces d'utilisation visibles à leur surface se fait selon une démarche aujourd'hui classique en archéologie, qui consiste à les comparer avec un référentiel expérimental, voire avec des traces observées sur des outils utilisés par des populations actuelles, selon le principe qu'une action donnée sur la matière produit une trace identique quel que soit son contexte social. L'étude de la nature des traces (stries, poli, impact, enlèvement de matière, etc.), celle de leur emplacement sur l'objet, la forme et les dimensions de celui-ci ainsi que la nature de sa matière première permettent de comprendre la façon dont ces objets ont fonctionné, à défaut de retrouver leur destination précise. Il est ainsi possible de reconstituer les gestes qui ont été effectués avec ces outils (1).

Un tableau d'ensemble des principaux types d'outils en pierre non taillée ayant existé sur toute la durée du Paléolithique jusque vers 10 000 avant notre ère a permis de déceler l'existence de véritables inventions techniques. Certaines ont vu le jour grâce à un simple transfert opérant, toutes choses égales par ailleurs, sur la matière traitée, sur le matériau façonné, ou sur les dimensions de l'outil. Ainsi, la taille de la pierre est apparue lorsqu'un geste utilisé jusque-là pour le concassage des fruits durs a été appliqué dans une intention nouvelle à une matière également nouvelle. Le broyage est apparu lorsqu'un mouvement jusque-là réservé à la découpe a été imprimé à un outil jusque-là destiné au concassage, etc. (1, 2).

De nouveaux outils ou de nouveaux gestes techniques sont ainsi nés non d'une invention *ex nihilo*, mais de glissements tels que la fusion de deux gestes déjà connus, l'utilisation d'un geste déjà connu sur un nouveau matériau, ou l'utilisation d'un outil déjà connu en un geste réservé jusque-là à un autre

outil. À chaque fois, on a combiné d'une manière nouvelle des éléments déjà présents. Presque toutes les inventions de la préhistoire semblent résulter de telles rencontres, nées de l'association par l'esprit de ce que l'expérience dissociait jusque-là.

L'invention comme processus analogique

Ces rencontres sont l'application d'une aptitude cognitive bien connue des cognitivistes : le raisonnement analogique. Il consiste à associer des éléments qui, provenant de domaines tenus jusque-là pour éloignés, ne se donnent pas d'emblée pour comparables. Face à une situation nouvelle ou à un problème nouveau, l'homme va chercher dans son expérience passée un problème ou une situation analogue auxquels il avait su faire face. Cette stratégie mobilise deux types de représentations mentales : d'une part celles stockées dans la mémoire à long terme, d'autre part des représentations « transitoires », c'est-à-dire utilisées au cours du traitement d'une information, et qui sont stockées dans la mémoire de travail. Deux outils cognitifs sont également indispensables à sa mise en œuvre : l'abstraction et la généralisation (3).

Peut-on déterminer depuis quand l'homme ou ses prédécesseurs disposent de cette aptitude ? Les tout premiers outils taillés, vieux de quelque 2,6 millions d'années, voire davantage, sont de simples galets dont on a détaché des éclats pour obtenir un tranchant qui servira lui-même à découper. S'il est vraisemblable que la réalisation de tels outils ne fait appel qu'à la mémoire de travail, leur invention résulte du transfert d'un geste préexistant mais effectué sur un autre matériau en vue d'une autre finalité, le concassage d'un matériau comestible (os ou noix). Ces tout premiers outils taillés pourraient donc témoigner d'une aptitude au raisonnement analogique, sans que l'on sache lequel de ces premiers hominés jouissait de cette aptitude (Australopithèques, Paranthropes, *Homo habilis* ?).

Si le raisonnement analogique est bien impliqué dans l'invention technique, on peut se demander s'il repose sur une conformation cérébrale spécifique.

Nouveautés en neurosciences

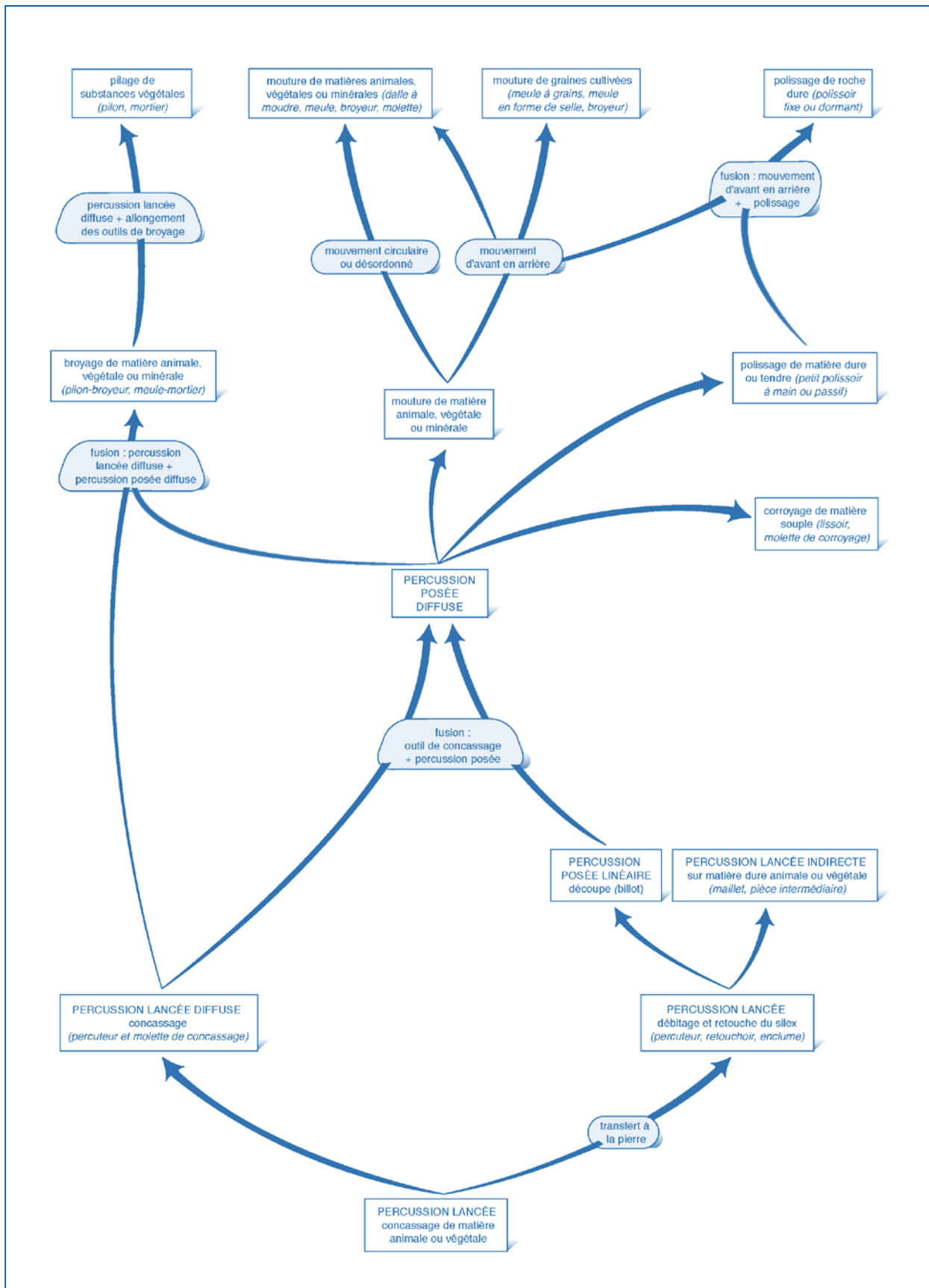


Figure 1 - Arbre de l'évolution des gestes de percussion et des outils sur bloc, galet ou plaquette résultant de processus de transfert technique (Sophie A. de Beaune).

L'aptitude à l'invention et la neuropsychologie

Tous les chercheurs reconnaissent que la croissance du cerveau au cours de l'hominisation, qui se traduit par l'accroissement de l'épaisseur de l'écorce cérébrale, de la taille et de la ramification des neurones, aurait favorisé la multiplication des connexions inter-neurales, avec pour conséquence une nette amélioration des compétences cognitives. La croissance du cerveau s'est surtout traduite par un développement progressif du néocortex et plus précisément des lobes frontaux, particulièrement importants chez l'homme puisqu'ils représentent près d'un tiers du volume cérébral. Or, si la mémoire à long terme semble recruter l'ensemble des territoires du cortex, la mémoire de travail – tout aussi indispensable au raisonnement analogique – paraît bien liée au cortex frontal.

Il semble par ailleurs exister une relation entre d'une part l'expansion du cerveau et le degré de spécialisation de ses différentes régions, et d'autre part la complexité et le caractère imprévisible de l'environnement. Ainsi, à taille corporelle équivalente, les singes frugivores ont un néo-cortex plus développé que ceux qui se nourrissent de feuilles ; ils ont en effet davantage besoin de se rappeler où et quand ils ont vu des fruits comestibles, sous peine de mourir de faim (4). L'accroissement du cortex préfrontal aurait favorisé le développement de la capacité mnésique ainsi que l'essor de nouvelles aptitudes à l'abstraction et à la planification. Il est assez tentant de relier la complexité croissante des productions humaines avec le développement du cortex préfrontal, lui-même indispensable au raisonnement analogique susceptible de conduire à l'invention. Si ce lien était établi, cela montrerait que les conditions neurologiques d'invention

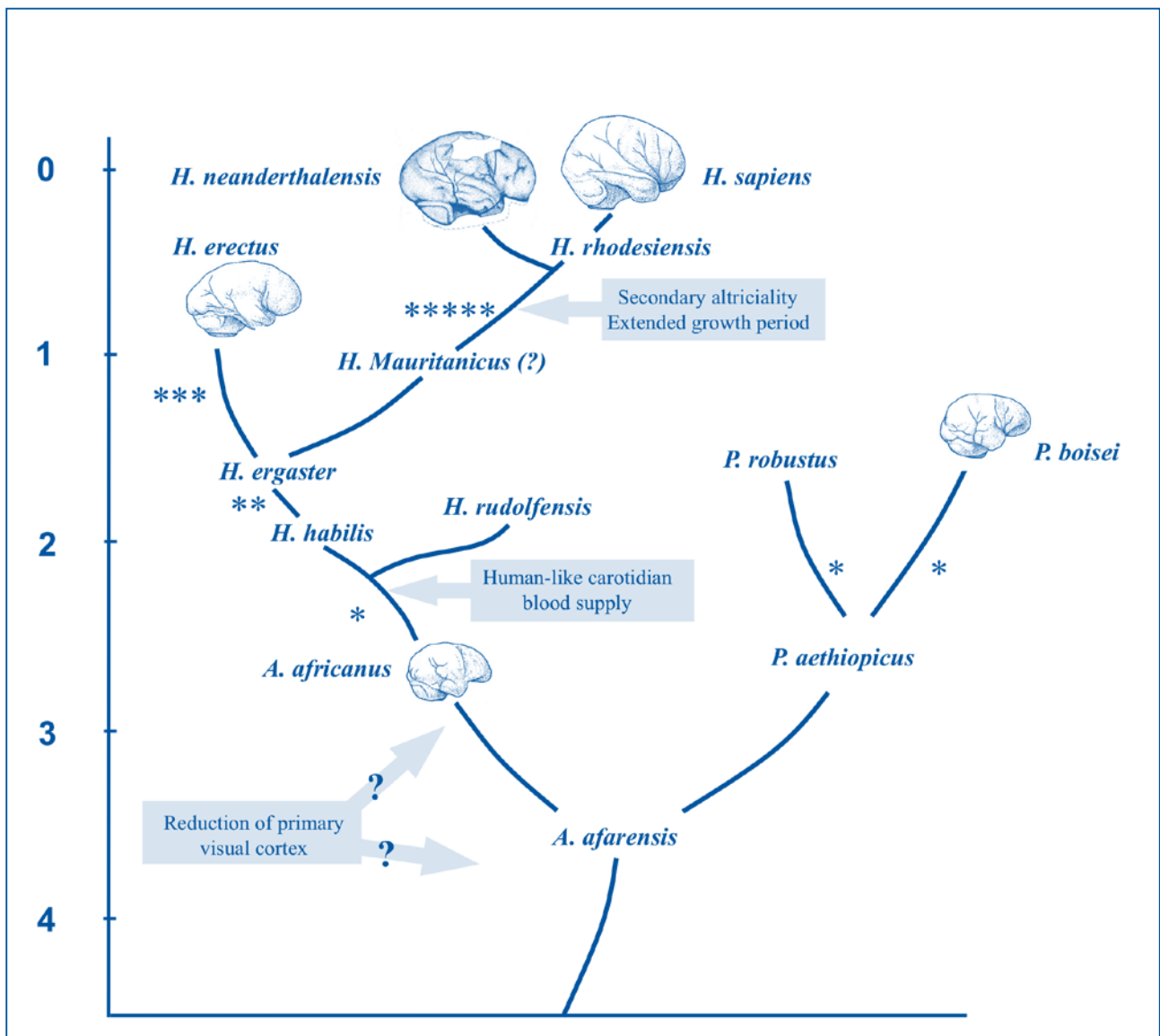


Figure 2 - Phylogénie simplifiée des hominidés avec principaux événements hypothétiques dans l'évolution cérébrale et accroissement de l'indice céphalique. Les chiffres ordonnés indiquent les millions d'années (d'après Jean-Jacques Hublin 2005, courtoisie de l'auteur).

technique, que certains estiment propres à *Homo sapiens*, étaient en réalité présentes dès l'apparition des premiers outils taillés, il y a 2,6 millions d'années, voire 3,3 millions si l'on en croit les dernières découvertes (5).

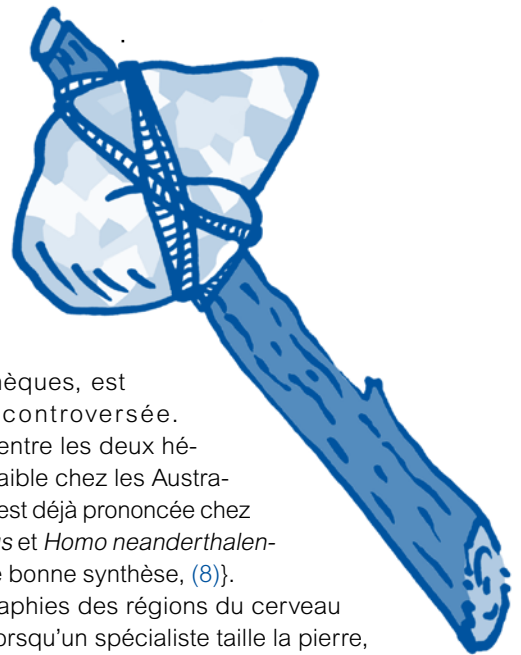
Si les inventions techniques semblent se multiplier et se diversifier de manière exponentielle au cours des millénaires de la préhistoire, cela pourrait n'être pas dû à une amélioration des capacités cognitives déjà en place, mais à des circonstances externes, comme une plus grande densité de peuplement accroissant la probabilité de rencontres entre deux idées ou deux techniques.

Perspectives de recherche

Pour tester cette hypothèse, deux pistes s'offrent à nous. D'une part, la piste éthologique. Sachant que les hominés (*Australopithèques*, *Paranthropes* et représentants du genre *Homo*) se sont séparés des paninés (*Gorilles* et *Chimpanzés*) il y a quelque 6 millions d'années, il serait intéressant de voir si les grands singes actuels disposent de l'aptitude au raisonnement analogique en milieu naturel. Si la réponse est négative, cela peut signifier que cette aptitude serait apparue après la divergence du dernier ancêtre commun. La question est en fait fortement débattue chez les primatologues (*cf. par ex.* 6). Si les chimpanzés utilisent à l'occasion le « transfert de compétence » pour résoudre un problème, cela n'a été signalé pour l'instant qu'en captivité et auprès de sujets « éduqués ». Pour les tâches d'appariement relationnel (*relational matching tasks*), le lien avec le langage est fortement suggéré par les travaux sur l'enfant humain (7), mais on les a tout de même observées chez des babouins après, il est vrai, un apprentissage de milliers d'essais. De toute façon, cette aptitude, à supposer que les primates non humains la possèdent, n'est chez eux ni fréquente, ni évidente. Cela pourrait s'expliquer par un faible développement de leur mémoire à long terme. On doit cependant dire que l'étude du rappel de la mémoire à long terme a été négligée chez les espèces ne disposant pas du langage, peut-être parce qu'il est conçu comme se rapportant exclusivement à des informations d'ordre linguistique. Il est aussi possible que ces compétences ne se manifestent pas dans la nature faute de besoin ou du manque de connexions sociales entre les individus.

La seconde piste est du côté des neurosciences : peut-on relier l'aptitude au raisonnement analogique à des aires cérébrales particulières, et, si oui, peut-on savoir à quel moment ces aires sont apparues ?

L'accroissement de la taille du cerveau a surtout été spectaculaire depuis 2 millions d'années chez les représentants du genre *Homo*, passant de 800 cc chez *Homo ergaster* à 1400 cc chez *Homo sapiens*. Mais si la taille du cerveau des *Australopithèques* était comparable à celle des grands singes, certains chercheurs pensent qu'ils avaient déjà une organisation proche du cortex humain. Grâce aux techniques d'imagerie, l'étude des endocrânes de très anciens hominés permet d'avoir une idée de la forme des circonvolutions de leur cerveau. La question du développement de l'aire de Broca et de l'aptitude au langage chez *Homo habilis*, voire



chez les *Australopithèques*, est fortement controversée.

L'asymétrie entre les deux hémisphères, faible chez les *Australopithèques*, est déjà prononcée chez *Homo erectus* et *Homo neanderthalensis* {pour une bonne synthèse, (8)}.

Des cartographies des régions du cerveau impliquées lorsqu'un spécialiste taille la pierre, obtenues par la tomographie par émissions de positrons (PET), ont montré l'implication de l'aire de Broca (9). Aussi utiles soient-ils pour comprendre les mécanismes d'une pensée technique déjà élaborée, ces travaux ne nous disent rien du processus de l'invention. Ils ne nous permettent pas de dire à quel moment ni pourquoi certains hominés ont un jour commencé à utiliser puis à façonner des outils.

On voit que cette question ouvre un chantier qu'il n'est guère possible d'entreprendre sans une collaboration interdisciplinaire entre paléanthropologues, préhistoriens, cognitivistes et neuroscientifiques.

sophie.de-beaune@mae.cnrs.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Beaune S. A. de. 2000. Pour une archéologie du geste. Broyer, moudre, piler, des premiers chasseurs aux premiers agriculteurs. Paris, CNRS Éditions.
- (2) Beaune S. A. de. 2004. The Invention of technology: Prehistory and cognition. *Current Anthropology* 45 (2) : 139-162.
- (3) Gineste M.-D. 1997. Analogie et cognition. Paris, Presses Universitaires de France.
- (4) Allman J.M., McLaughlin T., Hakeem A. 1993. Brain weight and life-span in primates species. *Proceedings of the National Academy of Science* 90:118-122.
- (5) Harmand S. et al. 2015. 3.3-million-year-old stone tools from Loekwi 3, West Turkana, Kenya. *Nature* 521 (doi:10.1038/nature14464).
- (6) Truppa V. et al. 2011. Same/different concept learning by capuchin monkeys in matching-to-sample tasks. *PLoS ONE* 6(8): e23809 (doi:10.1371/journal.pone.0023809).
- (7) Gentner D, Christie S. 2008. Relational language supports relational cognition in humans and apes. *Behav. Brain Sci* 31 : 136-137.
- (8) Hublin J.-J. 2005. Evolution of the human brain and comparative palaeoanthropology. In S. Dehaene et al. From monkey brain to human brain. Oxford University Press, Fyssen Foundation Series : 57-71.
- (9) Stout D., Chaminade T. 2007. The evolutionary neuroscience of toolmaking. *Neuropsychologia* 45 : 1091-1100 (doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.09.014).

Des neurotechnologies à l'homme augmenté : un pas à ne pas franchir

| PAR FRANCOIS BERGER*

« D'ici 20 ans, nous aurons des nano-robots, ils entreront dans notre cerveau à travers nos vaisseaux capillaires et connecteront simplement notre néocortex à un néocortex synthétique dans le cloud, nous en fournissant ainsi une extension. Nous disposerons d'un système de pensée hybride fonctionnant sur des composants biologiques et non biologiques » Raymond Kuztweil¹.



Le transhumanisme vise à améliorer les capacités physiques et mentales des individus sains à l'aide des sciences et des technologies. Dans les années 1980 le mouvement transhumaniste intégrait les progrès technologiques des nanotechnologies, de la biotechnologie, des techniques de l'information, de la communication et des sciences cognitives (NBIC). Un nouveau virage est pris avec l'arrivée de Google, devenu l'un des principaux sponsors du mouvement transhumaniste. Raymond Kurzweil, ingénieur en chef de Google, théoricien du transhumanisme et cofondateur de la Singularity University (Californie, USA), revendique de « tuer la mort » et de développer des post-humains porteurs de cerveaux hybrides augmentés et connectés. *Aujourd'hui, le transhumanisme est banalisé et présenté comme un projet de société justifié par les neurosciences et les neurotechnologies. Ceux qui s'y opposent sont des bio-conservateurs empêchant un progrès inéluctable*².

C'est oublier une réalité diamétralement opposée. Les coûts directs de santé liés aux maladies cérébrales sont passés de 386 à 798 milliards d'euros entre 2004 et 2010³, témoins d'un fort retard de compréhension physiopathologique et de développement thérapeutique. Les technologies pour la santé sont une opportunité majeure pour répondre à ces verrous. De la neurostimulation développée il y a 25 ans au CHU de Grenoble par Alim-Louis Benabid et Pierre Pollack aux interfaces cerveau-machine, des progrès majeurs issus des micro-nanotechnologies et de l'électronique sont à notre disposition. Mais l'actualisation qui en est faite par les transhumanistes est un danger pour leur développement

rigoureux au service des patients. *Il est urgent de rappeler un certain nombre de principes et de mettre en place une communication qui évite à la fois les déceptions mais aussi les dérives éthiques potentiellement catastrophiques.*

À travers ce triomphalisme qui frôle le charlatanisme par l'annonce de l'immortalité en 2040, *c'est la destruction des barrières entre le normal et le pathologique qui est revendiquée.* L'invention du « bien-être » justifie le développement, en dehors du champ de la médecine, d'objets connectés qui captent l'information individuelle. L'instrumentation de l'homme sain en justifie la commercialisation en dehors de la réglementation des dispositifs médicaux. C'est une marchandisation dérégulée du corps qui est revendiquée sans protection rigoureuse de la confidentialité.

L'individu en bonne santé doit être catégoriquement distingué de l'homme malade. La description de gènes de susceptibilité ou le développement de la médecine prédictive montrent que la notion de pathologie est évolutive, mais dès lors qu'une intervention diagnostique ou thérapeutique est effectuée chez un sujet sain, il rentre dans le champ de la médecine. *Le bien être est un concept dangereux pour démedicaliser l'usage des technologies pour la santé : c'est chez l'homme sain que le ratio bénéfice/risque est le plus important justifiant un encadrement éthique et réglementaire incontournable.* *Le respect de la confidentialité des données est indispensable.* À travers cette connectique du corps avec la technologie, des données d'une importance considérable sont enregistrées. Elles contiennent des signatures potentielles de pathologies et les aspects les plus intimes d'un individu qui doivent être protégés.

L'équité de l'accès à l'innovation technologique doit être assurée. La marchandisation du corps dont les performances

* INSERM U 1205 Clinattech Grenoble

¹TED- Technology, Entertainment and Design – conférence - mars 2014 à Vancouver.

²« les transhumanistes ont gagnés sans livrer bataille » L. Alexandre- la recherche octobre 2015.

³Conseil Européen du cerveau 2104- <http://www.braincouncil.eu/>

sont accrues à façon, amène au développement d'un produit dont le coût risque de faire l'objet de surenchères. C'est d'autant plus dommage que le modèle de l'industrie de l'électronique permet au contraire une diffusion à bas coût. La fondation Bill Gates défend un modèle diamétralement opposé : à l'image des communications à bas prix disséminées à travers les téléphones portables dans les pays en développement, des technologies innovantes sont financées qui transposent ce modèle pour la santé.

Les hommes doivent mourir et la médecine consiste aussi à accompagner la mort : l'homme est mortel pour maintenir l'intégrité de l'humanité. Le rôle du médecin est aussi d'accompagner la mort.

Plus spécifiquement, nous sommes confrontés à la problématique de la méthodologie du développement de l'innovation technologique pour le cerveau. Dans le cadre du projet européen « ethentec⁴ » (2009-2012) le débat avait commencé violemment : le cerveau est un sanctuaire et on ne saurait y introduire des technologies comme la neurostimulation. Après une visite au CHU de Grenoble, la conclusion avait été unanime : le cerveau neurostimulé pour la maladie de Parkinson restait un sanctuaire. La réversibilité des effets de la technologie et le handicap du patient sont autant d'arguments convainquants.

Comment transférer pour la première fois chez l'homme des nouvelles technologies utilisant de nouveaux matériaux, des propriétés de capture de l'information cérébrale et d'intervention associées ? Cette problématique renaît à travers les interfaces cerveau-machine. Certains groupes ont emprunté des démarches se nourrissant d'utopies technologiques dont on attend toujours la matérialisation. Le tétraplégique ouvrant la coupe du monde de football dans un exosquelette commandé par le cerveau reste une manifestation publicitaire du type « lève-toi et marche » bien éloignée de l'indispensable rigueur technologique translationnelle. Les approches invasives ont mis en place une démarche très spécifique impliquant des équipes multidisciplinaires et une validation extensive de la biocompatibilité et de la fonctionnalité sur les primates. Une démarche modeste, étape par étape, construit une innovation qui répond vraiment au(x) besoin(s) du patient, lequel est intégré comme acteur de la recherche. Le bras robotisé externe, abandonné par tous les patients, a pu ainsi progresser vers le propre bras paralysé du patient réactivé par une dérivation neuro-

nale à l'aide d'électrodes de surface commandées par le cerveau⁵. L'imagerie mentale et les algorithmes traitant les données électro-physiologiques ont permis l'apprentissage et la personnalisation de la technologie. Par cet exemple, on voit comment une démarche éthique et rigoureuse, sans s'égarer dans des utopies technologiques, s'impose, et progressivement apporte aux patients un bénéfice indiscutable pour son quotidien.

Le transhumanisme est donc un concept scientifiquement et éthiquement erroné : l'homme libre qui pense, aime et crée n'est pas un ordinateur qui bat un joueur de Go [ndlr : allusion au programme d'intelligence artificielle AlphaGo de Google qui a battu le champion du monde (4 à 1) en Mars 2016]. On confond performance et intelligence. Les Neurosciences nous apprennent que les conceptions cybernétiques du cerveau sont erronées, et nous montrent une vision dynamique d'un cerveau qui meurt et se renouvelle

en permanence.

La banalisation des idées transhumanistes impose un positionnement ferme. Il persiste des interdits d'intervention sur le vivant dès lors que les modifications envisagées remettent en cause les bases fondamentales de l'humain. C'est ainsi que le clonage reproductif a été interdit et que l'expérimentation sur les cellules souches embryonnaires est encadrée.

Les technologies d'intervention sur le cerveau doivent aussi être encadrées du fait de leur impact majeur sur le vivant. Nous avons la responsabilité d'une anticipation des conséquences de nos recherches et de l'intégration

dans nos démarches expérimentales de la question éthique et sociétale. Surveiller, rendre compte, mais ne pas interdire. La recherche doit rester libre, mais avec une obligation de transparence et en interaction avec les instances démocratiques qui en évaluent les conséquences de façon éclairée et représentent la société.

Deux sanctuaires doivent être respectés, qui sont la base de la définition de l'humain : le germe et la pensée incarnée dans le cerveau. *L'idéologie transhumaniste doit être combattue et ses conséquences pour l'humain interdites au même titre que le clonage reproductif.*



francois.berger@ujf-grenoble.fr

⁴http://cordis.europa.eu/project/ren/92742_fr.html

⁵Restoring cortical control of functional movement in a human with quadriplegia, CE Bouton et al-Nature 2016, 13 avril.

Vie de la Société



25 années de recherches en Neurosciences, le point de vue des Présidents

| PAR YVES TILLET

Notre Société des Neurosciences fut fondée en 1988 et se dota dès 1992 de son journal biennuel : *La Lettre*. Ce numéro 50 marque donc les 25 dernières années de la Société des Neurosciences. Vingt-cinq années au cours desquelles les chercheurs en neurosciences ont contribué à faire progresser les connaissances, et des avancées conséquentes ont été réalisées, repoussant toujours un peu plus les limites du savoir. Cependant nous sommes loin encore d'avoir percé tous les secrets du fonctionnement du cerveau, depuis les mécanismes moléculaires au niveau de la membrane neuronale jusqu'à l'expression de nos pensées et de nos comportements.

Plutôt que de nous engager dans un bilan fastidieux et jamais satisfaisant de ces avancées, nous avons décidé d'aborder cet état des lieux par le filtre des anciens présidents. Présider cette honorable Société implique de s'intéresser aux différentes facettes de la discipline, je pense que nos présidents seront d'accord sur ce point.

Pour éviter les réponses fleuves et garder un côté synthétique, nous avons posé la question suivante aux onze anciens et actuel présidents de la Société.

« Pourriez-vous nous indiquer en quelques lignes (une dizaine pas plus ou 1000 caractères espaces inclus) ce qui a été (ou est), pour vous, le fait marquant en neurosciences de ce dernier quart de siècle ? »

Nous avons reçu 8 réponses que nous vous livrons ci-dessous :

JOËL BOCKAERT (1989-1992)



L'exercice est trop difficile, j'en citerai deux parmi bien d'autres. Le premier est l'imagerie sous toutes ses formes, moléculaire (molécules fluorescentes uniques), cellulaire (molécules fluorescentes), IRM fonctionnelle (dont l'IRM de diffusion visualisant les faisceaux de matière blanche du cerveau). La compréhension de la dynamique d'organisation de structures allant de la synapse aux réseaux complexes mis en jeu dans la conscience d'accès en a été révolutionnée. Le deuxième est la résolution, au niveau atomique (cristallisation et RMN), de molécules clés de la synapse, canaux ioniques, récepteurs canaux (AMPA, NMDA...) et récepteurs couplés aux protéines (RCPGs). La pharmacologie, au niveau atomique est née ouvrant la voie à la thérapie de demain.

joel.bockaert@igf.cnrs.fr

MICHEL HAMON (1999-2001)



Parmi les disciplines qui ont permis des avancées spectaculaires dans la connaissance de l'organisation anatomo-fonctionnelle du cerveau au cours des 25 dernières années, la neuro-imagerie *in vivo*, sous toutes ses déclinaisons (IRMf, tenseur de diffusion, PET scan, ultra-sons, magnétoencéphalographie), vient tout naturellement en tête. Outre la démonstration que les psychopathologies sont bien associées à des désordres anatomo-fonctionnels centraux (malgré certaines opinions toujours figées depuis... le 19e siècle), la neuroimagerie a permis le développement de nouvelles approches médicales, tout particulièrement la stimulation électrique profonde à haute fréquence du noyau sous-thalamique pour la réduction des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson (Benabid et al., 1994). À côté des traitements « chimiques » (pharmacologiques, toujours incontournables), s'est ainsi ouvert un vaste éventail d'interventions « physiques » possibles pour de nouvelles thérapies des pathologies neuro-psychiatriques.

michel.hamon@upmc.fr

DOMINIQUE AUNIS (2001-2003)

Les fondamentaux du fonctionnement du système nerveux sont connus depuis la fin des années 80 du siècle dernier. Depuis, beaucoup d'observations, certaines importantes, ont été apportées, chacune étant une brique à l'élaboration du mur de la connaissance. Mais pourrions-nous un jour comprendre comment des activités cellulaires se transforment en souvenirs, en images, en pensées ? Avec notre cerveau d'homme tel qu'il est, je ne le crois pas. Je pense qu'il lui manque une puissance de 10, au moins, pour transcender mon interrogation. Et nos créateurs savaient ce qu'ils faisaient en limitant ses capacités : en l'état le cerveau humain est capable de détruire son propre nid et faire exploser la planète ; avec un cerveau surmultiplié, il ferait sauter l'Univers. Incluant nos créateurs !



dominique.aunis@orange.fr

GENEVIÈVE ROUGON (2003-2005)

Au cours des deux dernières décennies les Neurosciences ont su s'approprier les avancées dans diverses autres disciplines. Parmi les faits marquants je citerai donc l'essor spectaculaire des outils permettant d'étudier les propriétés unitaires de neurones spécifiques, à l'échelle de la synapse, voire de



Vie de la Société

la molécule, dans un contexte de plus en plus intégré. Ainsi peut-on désormais lier l'échelle microscopique d'étude du cerveau au comportement de l'animal entier. Je me réjouis donc de ce pont qui s'établit entre les Neurosciences « cellulaires » et les Neurosciences « cognitives ». J'espère que l'on pourra très vite mieux comprendre les mécanismes en jeu dans « les maladies du cerveau » telles les maladies psychiatriques. Appréhender les mécanismes en jeu aidera aussi notre compréhension du cerveau et de la conscience humaine.

genevieve.rougon@univ-amu.fr

ETIENNE HIRSCH (2007-2009)



Trop souvent on oppose recherche fondamentale et recherche appliquée. Ces 20 dernières années nous ont montré que ces deux formes de recherche peuvent cohabiter et se renforcer mutuellement. Un exemple concerne notre compréhension de l'organisation anatomique et du fonctionnement des boucles neuro-

nales baso-cortico-basales. Leur analyse fine a permis d'identifier des territoires fonctionnels différents dans les domaines sensori-moteurs, associatifs et limbiques. Cette découverte fondamentale a été à l'origine de nouveaux développements en recherche physiopathologique et du développement de la stimulation cérébrale profonde pour les maladies psychiatriques telles que les TOC, la maladie de Gilles de la Tourette ou même la dépression sévère. Je formule les vœux que pour les années à venir, la Société des Neurosciences renforce les liens entre toutes les disciplines.

etienne.hirsch@upmc.fr

ANDRÉ NIEOULLON (2009-2011)



Les progrès de l'imagerie cérébrale, la fascinante histoire des neurones miroirs ou encore les stimulations cérébrales profondes, et jusqu'aux applications, étonnantes, de ce qui est désigné par le mouvement « imaginé » et ses implications d'interfaces homme-machine, faisant rêver certains au transhumanisme, sont autant d'avancées. Mais c'est le mystère

du code neural que j'ai choisi d'évoquer. Comment nos neurones sont-ils capables de générer et de conserver une représentation du monde ? Quels sont les fondements des cartes cognitives et de la pensée abstraite ? À l'origine, le concept de vecteurs de populations, a suggéré comment les neurones coopèrent pour coder la direction du mouvement (Georgopoulos, 1983). Mais cette question reste encore très largement sans réponse. Les cellules « de place » de l'hippocampe, de John O'Keefe (1993) illustraient alors les bases de la mémoire spatiale et éclairaient ce questionnement, mais c'est surtout avec les travaux de May-Britt et Edvard Moser (2008) que ce concept a pris toute sa plénitude, avec la description des cellules « de grille » du cortex entorhinal, confortant la théorie des cartes cognitives dont la matérialité est maintenant tangible.

andre.nieoullon@univ-amu.fr

PHILIPPE VERNIER (2011-2013)



Au début des années 2000 s'est imposée l'idée que le système nerveux des vertébrés était construit selon un plan général commun à toutes les espèces du groupe, une extension au système nerveux de la notion de « plan du corps », solidement établie par les généticiens du développement quelques années auparavant.

Cette constatation, longtemps cachée derrière la complexité de l'anatomie des cerveaux adultes, a reposé sur l'observation de la remarquable similitude des territoires d'expression de gènes de développement dans le tube neural d'espèces aussi différentes que des poissons, des amphibiens, des oiseaux et bien sûr des mammifères. Ces gènes codent, pour la plupart, des facteurs de signalisation ou de transcription qui gouvernent la différenciation des cellules neurales et leur confèrent leur identité, fixent leur destin. Cette découverte extraordinaire, principalement associée aux travaux de Luis Puelles et John Rubenstein, a révolutionné notre manière de comprendre les mécanismes génétiques et cellulaires de la formation du cerveau, en lui fournissant un cadre théorique rigoureux et expérimentalement testable. Cette conservation de l'organisation générale du cerveau des vertébrés a permis de comparer de façon précise l'anatomie et les fonctions cérébrales de nombreuses espèces de vertébrés, en particulier entre les espèces modèles (souris, zebrafish, xénope, poulet... etc.) et l'espèce humaine. Il est devenu possible d'identifier ce que ces espèces ont en commun, mais aussi de comprendre ce par quoi elles diffèrent, en raison de leur adaptation à des modes de vie différents. L'impact de cette découverte sur l'embryologie, la neurobiologie comparée, la paléontologie, l'éthologie et les sciences cognitives, aussi bien que sur la neurologie et la psychiatrie n'a pas fini de se faire sentir.

vernier@inaf.cnrs-gif.fr

CHRISTOPHE MULLE (2013-2015)



Pour les spécialistes des circuits synaptiques, ce dernier quart de siècle a débuté avec la révolution du patch-clamp qui a bouleversé l'étude des récepteurs, des canaux, des synapses et de toutes les catégories de cellules du système nerveux. Le clonage des gènes et l'avènement de la transgénèse a permis de lier la fonction de complexes macromoléculaires à la physiologie neuronale. Cependant, la corrélation entre gènes, synapses et comportement était souvent hasardeuse. Avec le développement de l'électrophysiologie et de l'imagerie cellulaire en condition comportementale, combiné au transfert de gènes *in vivo* et à l'optogénétique, la révolution en marche est celle de l'analyse de la complexité de la connectivité neuronale et des circuits à un niveau mésoscopique.

christophe.mulle@u-bordeaux.fr

JEAN-ANTOINE GIRAULT (2015-2017)



Pour moi il n'y a pas un fait marquant mais une véritable révolution liée à des progrès multiples. Les constituants majeurs des cellules nerveuses et leur fonctionnement de base sont identifiés.

La séquence et souvent la structure des protéines essentielles est élucidée : exocytose, récepteurs des neurotransmetteurs, canaux ioniques, transporteurs, guidage axonal, contacts cellulaires, signalisation intracellulaire, agrégats des maladies neurodégénératives etc. Nous sommes passés du stade des concepts à une connaissance précise. Évidemment, celle-ci est très incomplète et de multiples questions passionnantes doivent être résolues. Mais maintenant pour identifier les circuits fonctionnels et leur dynamique, les neurosciences s'appuient sur un socle tellement solide qu'on trouve cela évident.

jean-antoine.girault@inserm.fr

Revenons à ce 50^e numéro de la Lettre

Un bel « anniversaire » qui n'existerait pas sans tous mes prédécesseurs rédacteurs en chef qui se sont succédé avant moi, Jacques Epelbaum puis Hervé Chneiweiss, Constance Hammond, Thierry Galli et Luc Buée. Chacun a imprimé son style et a contribué ainsi au succès de la Lettre.

Enfin, je voudrais également rappeler, en espérant n'en oublier aucun, tous les membres du Comité de Rédaction qui ont activement participé au contenu et fait le succès de cette Lettre depuis 1992:

D. Bagnard, J.G. Barbara, L. Bresson-Bépolain, J. Brocard, L. Buée, J. Bullier, D. Blum, B. Calvino, A. Calas, F. Castets, B. Chamak, J.P. Changeux, J. Champagnat, G. Chouvet, H. Chneiweiss, C. Cleren, F. Coussens, J. Cremieux, P. Damier, B. Dehouck, J.F. Demonet, J. Demotes-Mainard, J.M. Desce, P. Derkinderen, A. Didier, D. Di Scala, B. Dubois, E. Duconseille, L. Dupuis, J. Epelbaum, F. Eustache, F. Féron, S. Gaillard, M. Garret, R. Gardette, J.L. Gonzalez de Aguilar, D. Guenot, E. Hirsch, J.M. Israel, L. Jami, T. Jay, R. Jouvent, P. Karli, Y. Larmet, C. Loudes, S. Maccarri, P. Marin, J. Mariani, M.P. Martres, P. Mollard, E. Moyse, F. Nagy, A. Nieoullon, S. Pinto, V. Perrier, M. Peschanski, J.C. Poncer, D.A. Poulain, L. Prézeau, A. Réaux-Le Goazigo, P. Rousselot, M. Savasta, P. Taubenblatt, J. Taxi, Y. Tillet, J. Trouslard, L. Venance, P.P. Vidal, M. Vidailhet, J.M. Warter sans oublier la participation de P Ciofi pour ses dessins humoristiques.

Si toutes ces personnes ont contribué au contenu de la Lettre, celle-ci n'existerait pas non plus sans l'aide du secrétariat de la Société avec I. Conjat pour la mise en page, F. Renaudon pour le formatage et l'adaptation des fichiers et J.-M. Israel pour la relecture finale.

Bien sûr, cette Lettre continue et c'est aussi la vôtre au sein de laquelle vous pouvez vous exprimer en nous envoyant vos contributions. N'hésitez pas à nous faire des propositions. En attendant le plaisir de vous lire !

Réussir avec une formation en Neurosciences

Lyon, 23 mars 2016

| PAR RÉMI GERVAIS

Sous l'égide de la *Société des Neurosciences*, s'est tenue à Lyon le 23 mars 2016 une nouvelle journée sur le thème « Réussir avec une formation en Neurosciences ». Le but de cette journée est d'informer les étudiants de Master et de Doctorat des débouchés dans le secteur des neurosciences aussi bien du côté du secteur public que du côté du secteur privé et de les aider à construire leur parcours. La réunion s'est tenue dans les locaux de l'Université de Lyon et a rassemblé 49 participants et 11 intervenants. Les participants étaient des étudiants de Master (19), des doctorants (26) et 4 post-doctorants. La matinée a été consacrée à des témoignages d'acteurs du service privé et du secteur public. Chacun pouvait alors décrire brièvement son parcours et son point de vue personnel sur son secteur d'activité. L'après-midi a été consacrée à des tables rondes, animées par les intervenants du matin sur les thèmes suivants : Administration et secteur public, journalisme scientifique, création d'entreprise et management, secteur privé recherche et développement.

La journée a été sponsorisée par le Labex Cortex, l'Université de Lyon, la Fondation Neurodis, l'IHU CESAME et l'Université Lyon 1.

Une enquête menée à la suite de la Journée indique que 96 % des participants ont jugé utile cette rencontre pour leur orientation professionnelle.



reми.gervais@univ-lyon1.fr

Site Internet

| PAR MARIE-PIERRE MOISAN



Le site web de la Société des Neurosciences a fait peau neuve ! Venez le découvrir sur <https://www.neurosciences.asso.fr/>

Et surtout merci de nous faire part de manifestations scientifiques que vous aimeriez voir afficher dans la rubrique « Agenda », ainsi que des articles pour la rubrique « Neurosciences et société » ou « Grand public » à l'adresse siege@societe-neurosciences.fr.

Vous pouvez également soumettre directement vos offres de stages ou d'emplois en français et/ou en anglais : <https://www.neurosciences.asso.fr/ancienne-page/offres-de-stage-ou-emploi/>

Vos commentaires généraux sur le site sont bienvenus !

mpmoisan@bordeaux.inra.fr

Vie de la Société

Soutiens Jeunes chercheurs

Prix de thèse

Trois lauréats du prix de thèse pour l'année 2015 ! Nous félicitons les lauréats pour l'excellente qualité de leurs travaux et leur souhaitons beaucoup de succès pour la suite de leur carrière.

MORGANE BOILLOT



Etude de la fonction de la protéine LGI1 impliquée dans les épilepsies du lobe temporal

Directrice de thèse: Stéphanie Baulac.
Institut du Cerveau et de la Moelle épinière U1127, UMR 7225, UMRS 1127, Paris. Mél : mhe.boillot@gmail.com

GUY BOUVIER



Synaptic plasticity rule between parallel fibres and Purkinje cells in the cerebellum

Directeur de thèse: Mariano Casado.
Institut de Biologie de l'Ecole Normale Supérieure, Cerebellum group, Paris.

Mél : guy.bouvier@ens.fr

GAETAN DE LAVILLEON



De la corrélation à la causalité : apports des interfaces cerveaux-machines sur l'étude des réactivations des cellules de lieu et des oscillations lentes du sommeil.

Directeur de thèse : Karim Benchenane. Plasticité du Cerveau, ESPCI, ParisTech, UMR8249, Paris.

Mél : gaetan.lavilleon@espci.fr

Soutiens Forum FENS 2016

La Société a attribué 24 soutiens de 500 € pour couvrir les frais de déplacement et de séjour pour les membres étudiants (doctorants) de la Société désireux de participer au Forum de la FENS 2016 à Copenhague, du 2 au 6 juillet 2016.

Lauréats : <https://www.neurosciences.asso.fr/formations-carrieres/soutiens-2/soutiens-forum-fens-laureats/>

FENS Federation of European Neurosciences Societies

Dansk Selskab for Neurovidenskab
Danish Society for Neuroscience

10th FENS Forum of Neuroscience

July 2-6, 2016 | Copenhagen, Denmark

Organized by the Federation of European Neuroscience Societies (FENS)
Hosted by the Danish Society for Neuroscience

Where European Neuroscience meets the world

FIVE GOOD REASONS TO ATTEND THE FORUM IN COPENHAGEN:

- Europe's foremost neuroscience event
- State-of-the-art neuroscience
- Exchange ideas and network with neuroscientists worldwide
- A diverse scientific programme with world renowned speakers
- Visit Copenhagen - a premier capital of Scandinavia

Palmarès du Conseil d'administration

Depuis son élection au mois de mai 2015, le Conseil s'est réuni trois fois pour discuter de la vie de la Société.

Voici les scores d'assiduité de ses membres.

3/3 : K. Benchenane, E. Brouillet, J. Caboche, J.-M. Edeline, A. Gaillard, J.-A. Girault, L. Kerkerian Le Goff, C. Léna, M.-P. Moisan, C. Rampon, F. Rassendren.

2/3 : P. Apicella, A. Brovelli, P. Durbec, S. Garel, P. Giacobini, H. Marie, M.-C. Potier.

1/3 : A. Destexhe, G. Ferreira.



Société
des
Neurosciences



NOUVEAU FORMAT

NeuroFrance 2017

BORDEAUX 17-19 MAI
Colloque international



INSCRIPTIONS & SOUMISSIONS DE RÉSUMÉS
OCTOBRE 2016



www.neurosciences.asso.fr