

## Odeur et olfaction

par Pierre-Marie Lledo\*, Alan Carleton & Jean-Didier Vincent

Institut Pasteur, Unité Postulante "Perception et Mémoire olfactive", 25, rue du Docteur Roux,  
75724 Paris Cedex, France

\*Auteur pour la correspondance : Fax : 01 45 68 83 69. E-mail : [pmledo@pasteur.fr](mailto:pmledo@pasteur.fr)

Reçu le 6 juillet

### RÉSUMÉ

Sens archaïque, l'odorat nous a été transmis, presque inchangé, au cours de l'évolution pendant des centaines de millions d'années. Chez l'Homme, cette conservation se traduit par l'intervention directe des messages olfactifs dans notre vie émotionnelle, reliant de façon intime les informations parvenant de notre environnement à notre affect. Ainsi, le contenu émotionnel des odeurs, qu'il soit plaisant ou déplaisant constitue l'un des fondements majeurs de notre rapport avec le monde. Nous constatons tous les jours que les messages olfactifs ne peuvent être réduits à de simples influx de données liées à la nature des molécules qui parviennent à nos narines. En réglant les

rapports entre nos connaissances sur l'environnement, nos émotions et nos actions, cette sensibilité chimique primitive a évolué progressivement pour assurer aujourd'hui, à travers l'olfaction, les fonctions biologiques les plus vitales : communication, alimentation et reproduction. Nous présentons dans cet article quelques résultats expérimentaux permettant de montrer comment s'effectuent les réorganisations liées à la production de neurones dans le bulbe en relation avec l'environnement olfactif. Ces modifications morphologiques sont mises en relation avec les performances olfactives du sujet.

### SUMMARY Odors and olfaction

In this review, we discuss some of the neural processes involved in the perception of odors that, together with audition and vision, provide essential information for analyzing our surroundings. We shall see how odor detection and learning induce substantial structural and functional changes at the first relay of the olfactory system, *i.e.*, the main olfactory bulb. Among the mechanisms that participate in these modifications is the persistence of a high level of interneuron neurogenesis within the adult olfactory bulb. Our goal is to present some observations rela-

ted to the neurogenesis that may aid in understanding the neural mechanisms of sensory perception and shed light on the cellular basis of olfactory learning. We summarize the current ideas concerning the molecular mechanisms and organizational strategies used by the olfactory system to transduce, encode, and process information at various levels in the olfactory sensory pathway. Due to space constraints, this review focuses exclusively on the olfactory systems of vertebrates and primarily those of mammals.

« Tout mon génie est dans mes narines »  
F. Nietzsche dans « *Le Gai Savoir* ».

### INTRODUCTION

L'olfaction est une *sensibilité moléculaire* qui repose nécessairement sur le contact physique des molécules libérées par une substance avec des récepteurs situés dans l'organe olfactif. Cette sensibilité concerne les molécules odorantes qui, entraînées par le courant d'air de la respiration ou du flairage, atteignent la muqueuse

sensorielle située dans la cavité nasale. Par la suite, ces molécules se dissolvent dans un milieu aqueux, le mucus, avant d'atteindre les membranes des cellules sensorielles. Aussi, parmi les conditions physico-chimiques que les molécules odorantes doivent nécessairement satisfaire pour induire une odeur figurent : 1) une bonne solubilité dans l'eau ; 2) un faible poids moléculaire, 3) la capacité d'établir des liaisons de faible énergie (car réversibles) avec leur récepteur. Ces conditions sont réunies pour un très grand nombre de molécules (naturelles ou synthétisées) : ainsi, de dix à vingt mille substances sont qualifiées d'*odorantes*.

## QU'EST-CE QU'UNE ODEUR ?

Une odeur se définit comme l'impression particulière que certaines émanations de l'environnement physique et biologique produisent sur l'appareil olfactif. Ces émanations sont des molécules volatiles qui ont la propriété d'interagir avec le système nerveux pour y produire une *forme* : l'odeur. Le terme de « forme » est à retenir dans le sens employé par les psychologues (*Gestalt*), c'est-à-dire une structure dont les éléments ne peuvent être séparés sans compromettre l'identité de l'ensemble. Par exemple, c'est par centaines que se comptent les produits qui entrent dans la composition d'un arôme de café dont un dosage précis est responsable de la forme. Qu'un seul de ces composants soit, même légèrement, en excès ou en défaut, et ce même arôme devient méconnaissable. Ce qui est perçu comme sensation homogène est bien souvent le résultat de l'activation d'un grand nombre de récepteurs par des molécules très diverses sans que le sujet ait conscience de cette complexité chimique. Le sens de l'odorat n'est donc pas, contrairement à l'opinion courante, vague et rudimentaire, mais précis ; sa complexité correspond à celle de la forme qu'il reconnaît.

L'odeur, avons-nous dit, est une certaine catégorie de sensation. Il est clair que les interactions entre molécules odorantes et récepteurs que nous venons de mentionner ne correspondent qu'à la première étape de l'ensemble des processus qui conduisent à la sensation. C'est au cerveau que revient la tâche de transformer les premières réactions en représentation mentale de l'odeur et d'y adjoindre, ce faisant, sa dimension affective. Nous allons suivre le devenir de l'information olfactive aux différents étages de l'organe de l'odorat, ce dernier ne désignant pas seulement l'appareil sensoriel proprement dit, mais l'ensemble des structures nerveuses impliquées dans le traitement de cette information.

Schématiquement, le chemin de l'olfaction est marqué par plusieurs étapes. D'abord, l'air inspiré apporte les molécules odorantes au voisinage de la muqueuse olfactive qui renferme les *cellules olfactives réceptrices*. Ces cellules qui ont capté des molécules odorantes, émettent un signal électrique transmis vers le premier relais de la voie olfactive : le bulbe olfactif. Ce dernier traite l'information sensorielle, avant de la transmettre au néocortex, lieu de perception et de mémoire.

### La muqueuse olfactive

Chez les Mammifères, l'organe récepteur de l'olfaction est la muqueuse olfactive située dans la région dorsale et postérieure des fosses nasales. Cette muqueuse occupe chez l'Homme une surface de 2 à 3 cm<sup>2</sup> sur les parois latérale et médiane du toit de la cavité nasale. L'accès à cette région pour les molécules odorantes contenues dans l'air est possible lors d'une inspiration mais aussi par voie rétro-nasale, sous l'impulsion d'un mouvement de déglutition suivi d'une expiration. Ainsi, l'arôme souvent confondu avec la saveur d'un aliment, est l'ensemble des substances odorantes perçues par voie rétro-nasale et non directement par le nez.

La molécule odorante traverse d'abord une fine couche de liquide, le mucus, d'une épaisseur de quelques dizaines de micromètres, avant de rencontrer les cellules réceptrices. Ce mucus capte et concentre les molécules odorantes de la partie de l'air inspiré qui passe au voisinage de la muqueuse, puis les transporte, leur permettant ainsi d'avoir accès à un grand nombre de récepteurs. Enfin, il remplit aussi un rôle de protection des cellules et de nettoyage de la surface de la muqueuse après interaction des odeurs avec leurs récepteurs. Le mucus se présente comme un milieu aqueux hétérogène visqueux, de composition mal connue. On y trouve, entre autres, des électrolytes – partenaires indispensables au fonctionnement des canaux ioniques transmembranaires (voir plus loin) – des protéines et des muco-polysaccharides. Des protéines de liaison des odeurs sécrétées par des glandes nasales sont capables de se lier à un certain nombre de molécules odorantes et pourraient faciliter le transport de celles qui sont moins hydrosolubles. Leur absence compromet l'olfaction sans qu'on puisse déterminer avec précision leurs principales fonctions : transport, filtrage, inactivation ou protection.

### Les récepteurs des odeurs

Nous savons aujourd'hui que les récepteurs aux odeurs sont des protéines regroupées dans une même famille dont on dénombre plus de 1 000 membres, soit 3 % de notre génome. Paradoxalement, bien qu'on ait découvert plus d'un millier de récepteurs différents, on ne connaît pratiquement aucun de leurs ligands respectifs. L'analyse topographique des récepteurs aux molécules odorantes montre de façon remarquable que le traitement de l'information olfactive s'effectue de façon différente de celui des autres informations sensorielles. En effet, pour analyser les informations visuelles, auditives ou tactiles, les systèmes sensoriels correspondants utilisent un nombre limité de récepteurs qui sont répartis sur la surface sensorielle de façon à ce qu'une partie du codage de l'information afférente repose sur la localisation des récepteurs activés par le stimulus (on parle alors de codage spatial). Le système olfactif opère différemment car non seulement le stimulus olfactif n'a pas de dimension spatiale, mais de plus ses paramètres sont trop nombreux pour être correctement transposés, ou codés, dans les deux dimensions d'une surface sensorielle. À chaque série de molécules odorantes correspond en fait un type de récepteur protéique.

### Transduction du message olfactif

La liaison entre le récepteur et son ligand (c'est-à-dire l'odeur) n'est que le *primum movens* d'une cascade d'événements au cours desquels des réactions enzymatiques conduisent à la production de molécules qui se comportent en messagers intracellulaires. Chaque *second messenger* – le premier étant le stimulus extracellulaire – commande l'ouverture de canaux ioniques transmembranaires. La diversité des récepteurs et leur remarquable sélectivité pour un nombre restreint de molécules odo-

rantes sont à mettre en parallèle avec le caractère univoque de leur système de transduction. On a d'abord pensé que différentes molécules odorantes activaient deux voies de transduction distinctes : d'une part, la production de l'*inositol-triphosphate* (ou  $IP_3$ ) intracellulaire, d'autre part, l'augmentation des taux d'*AMP cyclique* (ou AMPc) intracellulaire (pour revue, Schild & Restrepo, 1998). On peut aussi noter qu'une augmentation du taux de *GMP cyclique* (ou GMPc) a été observée dans certains neurones sensoriels (Zufall & Leinders-Zufall, 1998; Meyer *et al.*, 2000). L'élévation des taux de nucléotides cycliques stimule l'ouverture d'un canal cationique responsable d'un courant dépolarisant local qui permet la transformation du signal chimique en signal électrique. De nombreuses questions restent toutefois sans réponse : quel rôle la voie  $IP_3$  joue-t-elle dans la transduction du message sensoriel ? La protéine OMP (pour Olfactory Marker Protein) dont la délétion du gène correspondant perturbe l'activité des neurones sensoriels intervient-elle dans la modulation de la cascade transductionnelle ?

Avec à notre connaissance un million de cellules olfactives sensorielles dispersées dans la muqueuse olfactive et équipées individuellement d'un seul des mille types de récepteurs odorants (Buck & Axel, 1991; Malnic *et al.*, 1999), nous sommes peu avancés pour comprendre le traitement subi par l'information olfactive avant de devenir une odeur perçue par le sujet. C'est sans doute au niveau de la structure de l'organe olfactif qu'il convient de chercher les clés de la mise en forme spatio-temporelle des données chimiques contenues dans les molécules odorantes.

### Genèse et organisation du message olfactif

Le message nerveux qui prend naissance dans l'organe sensoriel olfactif avant d'être acheminé vers le cerveau met en jeu une seule catégorie de cellules. Ces dernières cumulent les fonctions de *réception* du stimulus, de *transduction* (codage de l'information chimique en message électrique) et de *transmission* du message olfactif périphérique vers le cerveau. Ce sont des neurones qui émettent en direction de la lumière de la cavité nasale un pôle sensible (appelé dendrite) portant une touffe de cils qui contient les récepteurs protéiques des odorants. Leur pôle transmetteur, l'axone, est quant à lui tourné vers le cerveau. Ces neurones possèdent des dispositions anatomiques très particulières. Leur unique dendrite, encastrée dans les cellules de soutien, se termine par un renflement d'un diamètre d'environ 1,5  $\mu\text{m}$ . Ce renflement porte des cils d'une longueur de 150 à 200  $\mu\text{m}$  qui baignent dans la couche inférieure de mucus et augmentent la surface utile de la cellule. C'est au niveau de la membrane des cils que se trouvent les récepteurs moléculaires. La concentration locale du complexe électrosensoriel, récepteurs-canaux cationiques, permet d'importantes variations de courant pour une faible concentration moléculaire du ligand. Mais ce qui fait l'originalité majeure de ces neurones est leur durée de vie limitée à quelques mois et l'existence d'un renouvellement permanent à

partir de cellules souches qui permet le remplacement des neurones dégénérés.

Il reste à savoir s'il existe une disposition spatiale particulière des différents types de récepteurs qui dessineraient une *carte odotopique* au niveau de l'épithélium olfactif. Ceci ne semble pas être tout-à-fait le cas : les récepteurs pour une même molécule odorante sont dispersés de manière aléatoire sur la surface de la muqueuse. Certaines données tendent cependant à montrer qu'il existe un regroupement des récepteurs selon leur nature dans de larges zones de la cavité nasale. En revanche, les projections de l'épithélium olfactif vers le bulbe olfactif semblent se faire selon une organisation précise. L'odeur s'inscrit donc matériellement dans la surface sensorielle olfactive 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. En fait, l'espace ne structure en rien la sensation olfactive. L'image olfactive n'est donc pas la projection physique du monde olfactif sur l'organe mais plutôt un codage de position qui utilise les dimensions spatiales de l'épithélium pour représenter des dimensions non spatiales du stimulant.

Premier relais du cerveau antérieur, le bulbe olfactif reçoit cette image olfactive. Il se présente sous une forme organisée en couches concentriques remarquablement conservées d'une espèce à l'autre (pour revue voir Shepherd, 1998). La couche la plus externe est formée par les axones des cellules olfactives sensorielles. Ceux-ci rejoignent le système nerveux central au sein de petites structures sphériques bien individualisées, nommées *glomérules*. Chez les mammifères, on dénombre environ 2000 glomérules dont chacun reçoit des centaines, voire des milliers d'axones sensoriels. Les axones des neurones sensoriels ne sont pas myélinisés individuellement et s'associent en faisceaux, comprenant environ 100 fibres enveloppées par des cellules gliales nommées cellules « engainantes ». Ces cellules un peu particulières présentent des caractéristiques moléculaires qui les distinguent à la fois de la glie du système nerveux central et des cellules de Schwann du système nerveux périphérique. En guidant les axones chez l'adulte, elles permettent la ré-innervation permanente du bulbe olfactif.

Les glomérules sont constitués par le regroupement et les synapses des prolongements de trois types de neurones : les axones de cellules sensorielles qui se ramifient avant de former des contacts excitateurs avec les deux autres types cellulaires, les neurones relais (nommés cellules mitrales) et les cellules périglomérulaires (interneurones locaux dont les corps cellulaires, en bordure du glomérule, en soulignent la forme sphérique). Les formations glomérulaires sont spécifiques du système olfactif et différencient très nettement l'anatomie du système nerveux olfactif de celle des autres modalités sensorielles. L'approche moléculaire a révélé récemment que les neurones sensoriels exprimant un même récepteur odorant projetaient sur seulement deux glomérules parmi les 2000 que contient le bulbe olfactif (Gogos *et al.*, 2000; Lin *et al.*, 2000; Zheng *et al.*, 2000). Sachant que

la spécificité d'un glomérule qui occupe une position déterminée est constante d'un individu à l'autre, symétrique dans les deux bulbes, et qu'elle ne varie pas malgré un renouvellement constant des neurones qui s'y projettent (Gogos *et al.*, 2000 ; Lin *et al.*, 2000 ; Zheng *et al.*, 2000), des mécanismes puissants de navigation axonale doivent être à l'œuvre aussi bien pendant le développement que chez l'adulte. La position anatomique de ces glomérules est la même chez tous les individus et la substitution dans un neurone sensoriel de la partie codante du gène d'un récepteur par celle d'un autre récepteur entraîne une modification de la projection de ce neurone au niveau glomérulaire. L'expression du récepteur dans un neurone sensoriel donné jouerait donc un rôle clé dans la détermination des projections de ce neurone. Notons au passage que le regroupement des axones des cellules sensorielles porteuses du même type de récepteurs, dans des glomérules strictement déterminés, illustre bien les capacités d'auto-organisation du système olfactif. Comment des axones émis par des neurones largement dispersés dans l'épithélium olfactif regagnent-ils la même structure cible, le glomérule, pour y établir un contact avec les neurones relais ? En fait, les protéines réceptrices des molécules odorants pourraient avoir une fonction toute différente de celle de détection lorsqu'elles sont exprimées dans l'axone. Elles pourraient permettre la reconnaissance mutuelle de chaque récepteur semblable et participer ainsi au regroupement des axones partageant les mêmes propriétés fonctionnelles. Le système olfactif en continuelle neurogenèse, qui contient donc de jeunes neurones sans cesse à la recherche de leurs cibles, conserverait ainsi, grâce aux récepteurs exprimés dans l'axone, une *fiche signalétique membranaire*.

### Activité électrique dans le premier relais cérébral

La convergence de nombreuses voies afférentes simultanément actives sur un nombre beaucoup plus restreint de neurones relais bulbaires (cellules mitrales) facilite la détection des signaux de faible intensité. De plus, l'inhibition des cellules mitrales par les cellules périglomérulaires limite la transmission des signaux plus intenses. Simultanément, les cellules périglomérulaires exercent sur les neurones relais des glomérules voisins une inhibition latérale qui renforce le contraste entre les glomérules les plus actifs et ceux qui le sont moins. De plus, la propagation de l'excitation tout au long de la cellule mitrale met en jeu un second type d'inter-neurone : la cellule granulaire. Cette dernière exerce une inhibition de longue durée qui perdure lors de la phase d'expiration et contribue ainsi à ralentir, voire interrompre totalement, l'activité des neurones relais. Cette inhibition serait levée pendant l'inhalation. Lors de la stimulation, l'activité de nombreuses cellules mitrales apparaît alors synchronisée sur le rythme respiratoire (0,5 à 1 Hz). L'activité olfacto-bulbaire est aussi le siège d'un rythme plus rapide (40-80 Hz), qui se manifeste par des bouffées d'ondes d'*électroencéphalogramme* de grande amplitude lors d'une stimulation olfactive. Ces ondes sont produites par les

interactions entre les cellules mitrales et granulaires. Les travaux expérimentaux et théoriques sur le fonctionnement du bulbe olfactif et, au-delà, sur la perception olfactive, reposent largement sur la conception selon laquelle la répartition spatiale de l'amplitude de ces ondes induites, lors de l'apprentissage, est la représentation neuronale la plus pertinente de l'odeur. Remarquons que l'information sensorielle portée par le message nerveux olfacto-bulbaire est, comme celle véhiculée par le message des neurones sensoriels, une information distribuée. Chaque neurone bulbaire transmet une information ambiguë sur la nature du stimulus. En revanche, si l'on considère plutôt un groupe de neurones, l'ambiguïté est levée par le fait que chaque molécule odorante active un sous-ensemble qui lui sera spécifique. L'odeur est donc représentée par l'activité électrique d'une assemblée cellulaire et non par des neurones individuels. Selon cette combinatoire, les possibilités d'encodage sont évidemment très nombreuses et remarquablement adaptées à la diversité également considérable du monde des odeurs.

### Production de neurones et perception olfactive

Un problème encore largement non résolu en Sciences de la Cognition est de déterminer dans quelle mesure l'activité nerveuse (spontanée ou évoquée) participe à la régulation de la transmission synaptique et du pouvoir intégrateur des neurones centraux sensoriels, permettant ainsi la formation des liens dynamiques entre différents éléments d'une même assemblée neuronale lors de tâches perceptives ou durant l'apprentissage. L'étude de la perception et de la mémoire olfactive permet d'aborder cette question. La notion de co-activité dans le réseau du bulbe olfactif joue un rôle primordial dans l'organisation des processus cognitifs impliqués dans la perception olfactive. Des théories récentes de la dynamique du codage sensoriel supposent en fait des « liens » fonctionnels pendant le temps de la construction d'un percept (plasticité « rapide » : 10-100 ms). La multiplicité des informations sensorielles au sein d'un même réseau supporte l'hypothèse d'un codage distribué spatialement, mais où l'unité perceptive pourrait résulter de l'occurrence d'activités corrélées temporellement parmi différents groupes neuronaux (pour revue, voir Laurent *et al.*, 2001). Ainsi peut-on observer l'apparition de bouffées oscillantes d'activité, centrées sur une fréquence de 40 Hz, pouvant mener à une mise en phase transitoire d'activité enregistrée à des distances de plusieurs millimètres. La participation des neurones locaux GABAergiques dans ces oscillations est maintenant bien établie. Or, ce sont ces mêmes neurones qui sont continuellement produits dans le bulbe olfactif d'un animal adulte.

À proximité du ventricule latéral, les cellules de la zone subventriculaire continuent de proliférer pour donner naissance aux neurones du bulbe olfactif (Fig. 1). Une longue migration conduit ces cellules en formation jusqu'au cœur de ce premier relais sensoriel où elles se différencient en neurones locaux inhibiteurs. Plusieurs données récentes indiquent que ces précurseurs neuro-naux utilisent un mode original de migration qui se dis-

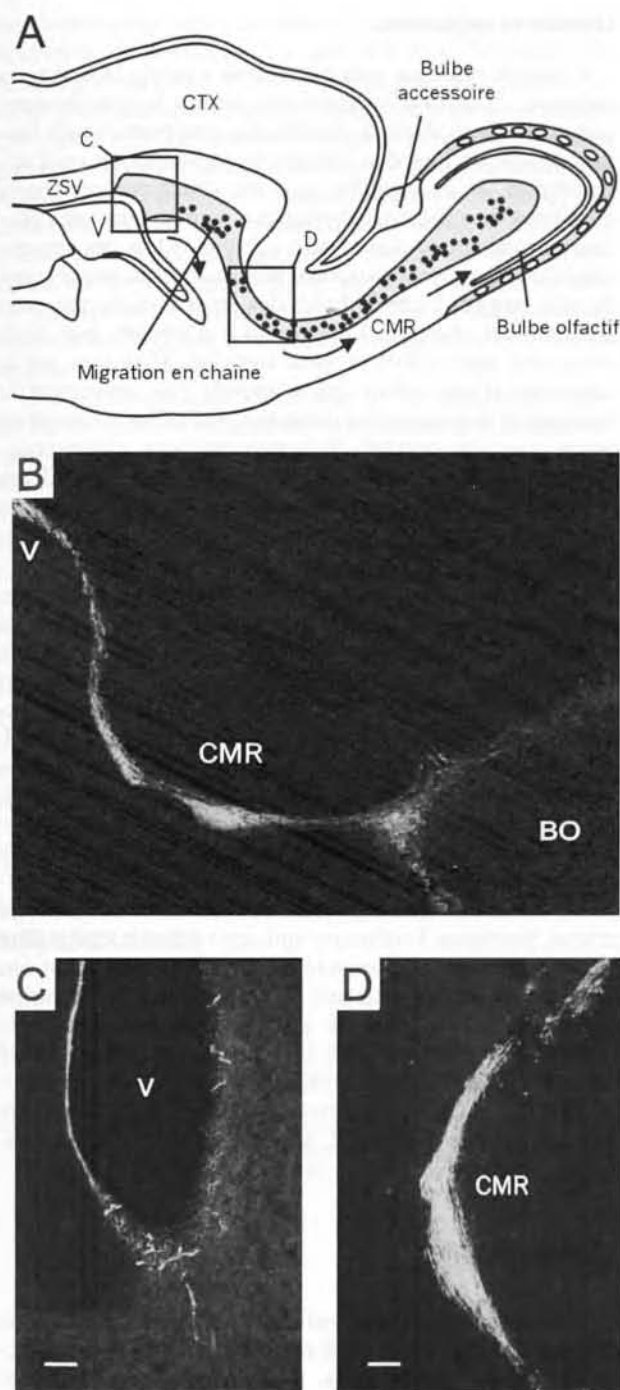


FIG. 1. – Les neurones migrant vers le bulbe olfactif expriment la PSA-NCAM. (A) Schéma d'une coupe sagittale de cerveau de souris représentant le chemin de migration des neuroblastes vers le bulbe olfactif. Les encadrements correspondent approximativement aux zones montrées en C et D. (B) Le marquage de la PSA-NCAM fait apparaître le courant de migration des neuroblastes vers le bulbe olfactif. (C) Expression de PSA-NCAM sur les parois du ventricule latéral. Observez les petits marquages intenses correspondant aux neuroblastes migrant en chaîne. (D) Les neuroblastes suivant le courant de migration rostrale sont marqués positivement par l'anticorps reconnaissant PSA-NCAM. (C-D) barre = 150  $\mu\text{m}$ . V, ventricule latéral; CMR, courant de migration rostrale; ZSV, zone subventriculaire; CTX, cortex.

tingue des migrations radiales guidées par la glie ou par les axones. Cette migration tangentielle a été qualifiée de « migration en chaîne » car les neuroblastes sont groupés en amas de 20 à 100 (Doetsch & Alvarez-Buylla, 1996). Ces cellules expriment fortement la protéine d'adhésion cellulaire neuronale portant l'acide polysialique (PSA-NCAM, Fig. 1) qui est nécessaire pour la migration. En effet, l'absence de cette protéine entraîne une forte réduction de la migration (Tomasiewicz *et al.*, 1993; Cremer *et al.*, 1994). Ce phénomène de neurogenèse continue est particulièrement fascinant car on peut se demander comment sont emmagasinés différents aspects de la mémoire olfactive dans ce réseau dynamique. En fait, ce sont les cartes fonctionnelles de sorties que les populations de neurones nouvellement produits pourraient moduler. Les recherches actuelles s'efforcent d'évaluer le degré de plasticité de ces circuits, et de déterminer les facteurs qui influent sur leur fonctionnement. Le concept formulé par Edelman (1978) sous le nom de « théorie de la sélection des groupes neuronaux » rend compte de cette vision dynamique des réseaux de neurones (Edelman, 1978). D'ailleurs, d'autres réseaux neuronaux qui jouent un rôle essentiel dans les processus de mémoire et d'apprentissage sont soumis aux mêmes phénomènes de neurogenèse chez l'adulte (pour revue, Doupe & Kuhl, 1999).

### Neurogenèse et mémoire de l'individu

En plus de sa participation aux traitements de l'information olfactive, le bulbe olfactif contribue au maintien de traces mnésiques (pour revue, Brennan & Keverne, 1997). Ce dernier, interposé entre les récepteurs et le cortex, possède des fonctions qui sont plus étendues que la simple transmission des messages communiqués par les récepteurs olfactifs. Son organisation est assez semblable à celle du cortex olfactif et il est, comme ce dernier, la cible de nombreuses voies centrifuges, dont certaines pourraient être des auxiliaires des processus d'attention et de mémoire. De ce fait, le bulbe olfactif semble bien conserver une trace des messages représentant des stimuli significatifs, reçus dans une situation de forte motivation et d'éveil intense, c'est-à-dire une situation propice à l'apprentissage. En réponse à une stimulation olfactive, le bulbe émet des ondes caractéristiques qui traduisent l'activité synaptique synchronisée de ses neurones. Ces ondes acquièrent, en situation d'apprentissage, une organisation spatiale spécifique de l'odeur apprise qui se maintient durablement. Sans doute l'apprentissage a-t-il renforcé un réseau de relations synaptiques, évoluant grâce à la neurogenèse. Les exemples les plus étudiés de la mise en jeu des réseaux bulbaire se rapportent à l'apprentissage olfactif. Un premier exemple est celui de « l'effet Bruce » qui implique l'interruption de la gestation chez la souris par exposition à l'odeur d'un mâle étranger, mais non à l'odeur du mâle familier (pour revue, Kaba & Nakanishi, 1995). Un autre cas bien documenté est celui de la reconnaissance sélective de l'agneau par la brebis ou celui de l'attraction du jeune rat pour l'odeur maternelle (Brennan & Keverne, 1997). Ainsi, chez le raton exposé à une odeur pendant



qu'une stimulation tactile simule le léchage par la mère, le bulbe olfactif subit, en des régions activées par l'odeur, des changements métaboliques et structuraux durables (Wood & Leon, 1991). Ce même jeune rat sera plus tard attiré sélectivement par cette même odeur. Ainsi, de nombreuses réponses comportementales (maternelles ou sexuelles par exemple) pourraient, chez l'adulte, dépendre des capacités à produire de nouveaux interneurons. Enfin, des expériences de privation sensorielle montrent également qu'il est possible d'inverser ce remaniement anatomo-fonctionnel du bulbe olfactif.

L'étude du système olfactif permet d'obtenir ainsi nombre d'informations déterminantes sur la contribution de la production de neurones dans un cerveau adulte. Les avancées futures dans ce domaine concerneront non seulement les mécanismes impliqués dans la dynamique neuronale et la régénération cérébrale mais aussi dans la possibilité d'établir une relation causale entre la neurogenèse chez l'adulte et les processus mnésiques qui pourraient en dépendre.

### Forme et fonction

La composition en parfumerie est la construction d'une forme olfactive originale par les accords entre notes qu'elle possède et l'impression d'harmonie qu'elle dégage. Cette forme est dynamique au sens où elle s'établit, se déroule et se transforme dans la durée sans perdre son équilibre subtil ni son identité. Cette dynamique résulte, au moins en partie, des propriétés singulières des neurones bulbaires qui constituent une assemblée dynamique de neurones interconnectés au point que l'activité de chaque neurone dépend aussi de celle des neurones voisins. Une analogie féconde entre un groupe de neurones formels fortement interconnectés et un ensemble de moments magnétiques (ou « spin ») en interaction a été proposée. Cette ressemblance permet non seulement d'utiliser tout un savoir acquis en physique statistique, comme la conversion d'un système dynamique en *attracteur*, mais aussi d'interpréter le rappel associatif tel qu'il se produit dans la mémoire humaine. L'apprentissage consisterait donc à essayer de choisir les efficacités synaptiques en fonction d'un ensemble d'*images* que le réseau doit reconnaître. On retrouve dans ce modèle des éléments déjà décrits par la psychologie de la forme : percevoir, c'est percevoir un tout (une forme) qui n'est pas la simple juxtaposition de ses parties mais résulte de l'interaction de ses parties. On peut dire de même que les attracteurs sont les seuls états d'activité, y compris l'état initial directement imposé par le stimulus, qui apparaissent comme la succession d'étapes intermédiaires dans la dynamique du réseau. Ainsi, les interactions entre neurones, c'est-à-dire les poids synaptiques qui quantifient la capacité des synapses à transmettre le signal, sont modifiées au cours de la phase d'apprentissage en fonction de l'activité du réseau. Cet apprentissage conduit à la formation d'attracteurs qui représentent les *objets* à mémoriser. Qu'un état de mémoire soit un attracteur du système explique pourquoi une activité spécifique persiste en réaction à un stimulus bien après que celui-ci ait disparu !

### Odeurs et mémoires

L'odorat plus que tout autre sens a partie liée avec la mémoire. Il suffit d'évoquer à ce propos le rôle des souvenirs olfactifs dans la genèse des comportements fondamentaux de l'espèce comme la reproduction ou l'alimentation, et de rappeler que les structures nerveuses qualifiées de « rhinencéphaliques » sont au cœur des processus mnésiques dans notre cerveau. Que des images visuelles du présent évoquent des images du passé, quoi de plus naturel ! La mémoire des êtres visuels que nous sommes est chargée d'une infinité d'images que nous évoquons sans effort et sans surprise. Plus rare est la rencontre d'une odeur qui n'appelle pas seulement le souvenir d'une sensation identique mais d'un moment du passé avec un cortège de représentations multisensorielles et voire d'affects. Pour les humains, les odeurs sont en quelque sorte des signes qui renvoient à d'autres objets du monde (la source de ces odeurs le plus souvent).

Cette forte intrication entre odeur et mémoire provient, entre autres, du cheminement assez particulier du message odorant. Celui-ci n'est pas relayé par les noyaux thalamiques, cette structure nerveuse où convergent toutes les informations sensorielles avant d'être renvoyées vers les zones spécialisées du cortex cérébral. L'information odorante passe directement des fosses nasales aux circuits diffus de la mémoire et de l'émotion, sans aucun relais ni représentation dans le cortex cérébral. Notre cerveau est donc organisé de telle manière que, percevant une odeur, il éveille une impression diffuse, mise en forme par un souvenir. On comprend mieux pourquoi l'olfaction qui active les circuits d'un tiers du cerveau et s'associe à toutes les représentations a si mauvaise réputation : il s'agit d'une pénétration réelle qui évoque tout ce qu'il y a de délicieusement trouble dans notre intimité. En résumé, les relations entre les humains et les odeurs ont conservé une certaine *animalité*. La valence affective des odeurs, polarisée entre le plaisant et le déplaisant, a bien l'apparence d'un héritage.

### CONCLUSIONS

Nos observations doivent nous conduire à une vision synthétique provisoire du fonctionnement du bulbe olfactif. À chaque entrée d'air, une « carte d'activité olfactive » s'inscrit à l'entrée du bulbe et vient interagir avec l'activité spontanée des neurones bulbaires. Cette carte, d'abord glomérulaire, est traitée par les interneurons périglomérulaires qui en déterminent les contours grâce à une action inhibitrice de voisinage. Elle est ensuite transférée vers les couches plus profondes par l'intermédiaire des dendrites primaires des cellules mitrales. L'excitation des cellules granulaires induit une inhibition en retour des cellules mitrales amorçant ainsi une oscillation de l'ensemble du bulbe. Par ailleurs, une activité oscillante intrinsèque à chaque cellule mitrale permet, grâce à un rephasage dû à l'action des interneurons, la

synchronisation des potentiels d'action d'un ensemble déterminé de ces unités. La carte d'activité imposée à la couche glomérulaire d'entrée donne donc naissance à un motif plurineuronale de sortie, dirigé vers les aires paléocorticales. Les variations de la population des cellules granulaires par l'intermédiaire d'une neurogenèse accompagnée d'une migration continue, pourraient moduler ces cartes de sortie. Les recherches actuelles s'efforcent d'évaluer le degré de plasticité de ces circuits et de déterminer les facteurs qui influent sur leur fonctionnement. Le bulbe pourrait être le siège d'un premier traitement du message olfactif, qui serait ensuite transféré vers d'autres régions cérébrales.

Une meilleure compréhension de la dynamique neuronale du système olfactif devrait permettre d'élargir les champs d'investigation centrés sur la neurobiologie de la mémoire et de l'apprentissage qui jusqu'alors restaient limités au cadre de la synapse. Le paradigme actuel place une modification de l'efficacité synaptique à l'origine des phénomènes de mémoire. Selon cette hypothèse, la mise en place de véritables engrammes, dans un réseau neuronal donné, suppose une réorganisation anatomique et fonctionnelle des connexions entre neurones. Ce remaniement s'effectuerait selon un processus de sélection qui exclurait toute participation de phénomènes instructifs. L'étude du système olfactif devrait permettre de replacer les remaniements morpho-fonctionnels observés chez l'adulte dans le domaine plus vaste de celui de l'épigénèse qui régit le développement d'un SNC en construction permanente.

## BIBLIOGRAPHIE

- Brennan P. A. & Keverne E. B., Neural mechanisms of mammalian olfactory learning. *Prog. Neurobiol.*, 1997, 51, 457-481.
- Buck L. & Axel R., A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 1991, 65, 175-187.
- Cremer H., Lange R., Christoph A., Plomann M., Vopper G., Roes J., Brown R., Baldwin S., Kracmer P., Scheff S., Barthels D., Rajewsky K. & Wille W., Inactivation of the N-CAM gene in mice results in size reduction of the olfactory bulb and deficits in spatial learning. *Nature*, 1994, 367, 455-459.
- Doetsch F. & Alvarez-Buylla A., Network of tangential pathways for neuronal migration in adult mammalian brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, 14895-14900.
- Doupe A. J. & Kuhl P. K., Birdsong and human speech: common themes and mechanisms. *Annu. Rev. Neurosci.*, 1999, 22, 567-631.
- Edelman G., The mindful brain. Edelman G. & Mountcastle V. B., eds. : MIT Press, 1978.
- Gogos J. A., Osborne J., Nemes A., Mendelsohn M. & Axel R., Genetic ablation and restoration of the olfactory topographic Map (In Process Citation). *Cell*, 2000, 103, 609-620.
- Kaba H. & Nakanishi S., Synaptic mechanisms of olfactory recognition memory. *Rev. Neurosci.*, 1995, 6, 125-141.
- Laurent G., Stopfer M., Friedrich R. W., Rabinovich M. I., Volkovskii A. & Abarbanel H. D. Odor encoding as an active, dynamical process: experiments, computation, and theory. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2001, 24, 263-297.
- Lin D. M., Wang F., Lowe G., Gold G. H., Axel R., Ngai J. & Brunet L. Formation of precise connections in the olfactory bulb occurs in the absence of odorant-evoked neuronal activity. *Neuron*, 2000, 26, 69-80.
- Malnic B., Hirono J., Sato T. & Buck L. B., Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, 1999, 96, 713-723.
- Meyer M. R., Angele A., Kremmer E., Kaupp U. B. & Muller F., A cGMP-signaling pathway in a subset of olfactory sensory neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97, 10595-10600.
- Schild D. & Restrepo D., Transduction mechanisms in vertebrate olfactory receptor cells. *Physiol. Rev.*, 1998, 78, 429-466.
- Shepherd G., The synaptic organization of the brain., Fourth edition Edition: Oxford university press, 1998.
- Tomasiewicz H., Ono K., Yee D., Thompson C., Goridis C., Rutishauser U. & Magnuson T., Genetic deletion of a neural cell adhesion molecule variant (N-CAM-180) produces distinct defects in the central nervous system. *Neuron*, 1993, 11, 1163-1174.
- Wood C. C. & Leon M., Increase in a focal population of juxtglomerular cells in the olfactory bulb associated with early learning. *J. Comp. Neurol.*, 1991, 305, 49-56.
- Zheng C., Feinstein P., Bozza T., Rodriguez I. & Mombaerts P., Peripheral olfactory projections are differentially affected in mice deficient in a cyclic nucleotide-gated channel subunit. *Neuron*, 2000, 26, 81-91.
- Zufall F. & Leinders-Zufall T., Role of cyclic GMP in olfactory transduction and adaptation. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1998, 855, 199-204.