

Odeurs

« Puissent jusque au ciel vos soupirs innocents
Monter comme l'odeur d'un agréable encens »

Racine, *Esther*

Pierre-Marie Lledo
Jean-Didier Vincent

Une odeur est définie comme l'impression particulière que certains corps produisent sur l'organe de l'odorat par leurs émanations volatiles. Celles-ci consistent en molécules diffusibles dans l'air 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. Ainsi, l'odeur incomparable du freesia est produite par un mélange d'une vingtaine de molécules odorantes banales (linalol, anthranilate de méthyle, β -ionone, etc.) dont un dosage précis est responsable de la forme. Qu'un seul de ces composants soit, même légèrement, en excès ou en défaut, et le parfum de freesia devient méconnaissable. 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. Cette revue suit son devenir aux différents étages de l'organe de l'odorat, non seulement dans l'appareil sensoriel proprement dit, mais dans l'ensemble des structures nerveuses impliquées dans le traitement de l'information olfactive, conduisant ainsi des molécules odorantes aux souvenirs exquis ou déplaisants qui embaument notre mémoire.

Cap avancé du visage, le nez est aussi un admirable instrument de chimie. Les fosses nasales formeraient en effet une sorte de chromatographe (pour une théorie chromatographique de l'olfaction, voir [1]), grâce auquel les molécules volatiles seraient échangées entre phases gazeuse et liquide. Cela impliquerait

un régime de l'air à la surface sensorielle de type laminaire, or il est impossible d'affirmer si tel est bien le cas ou s'il existe un brassage de l'air par les tourbillons formés par les cornets. Chez les mammifères, l'organe récepteur de l'olfaction est la muqueuse olfactive située dans la région dorsale postérieure des fosses nasales. Cette muqueuse occupe chez

ADRESSE

P.M. Lledo, J.D. Vincent : Cnrs, Institut Alfred-Fessard, avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

l'homme une surface de 2 à 3 cm² sur les parois latérale et médiane du toit de la cavité nasale. Si l'accès à cette région des molécules odorantes contenues dans l'air inspiré est optimal lors du flairage, il peut se faire aussi par voie rétro-nasale, sous l'impulsion d'un mouvement de déglutition suivi d'une expiration.

Rappelons que la molécule odorante traverse d'abord la couche de mucus, d'une épaisseur de quelques dizaines de micromètres, avant de rencontrer les récepteurs situés dans la muqueuse olfactive. Ce mucus capte et concentre les molécules odorantes dans la partie de l'air inspiré qui passe au voisinage de la muqueuse et 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 molécules odorantes avec leurs récepteurs.

Le mucus se présente comme un milieu aqueux hétérogène visqueux, de composition mal connue. On y trouve, entre autres, des ions sodium et potassium, des protéines et des mucopolysaccharides. Des protéines de liaison des odeurs (ou OBP pour *odorant binding proteins*) sécrétées par des glandes nasales sont capables de se lier à un certain nombre de molécules odorantes et pourraient faciliter le transport des moins hydrosolubles d'entre elles dans le mucus. Leur absence compromet l'olfaction sans que l'on puisse avec précision déterminer leurs principales fonctions: transport, filtrage, inactivation ou protection.

Les molécules odorantes

Aucun caractère physico-chimique ne permet d'attribuer avec certitude une nature odorante à une molécule. Cette dernière ne «sent» que parce qu'un récepteur existe pour la sentir. Le stimulus n'est pas un paramètre physique variant de façon continue comme la longueur d'onde pour la vision ou l'audition, mais une combinaison stérique particulière de groupements atomiques qualifiée d'*odotope* par analogie avec un épitope, déterminant immunologique.

Nous laisserons de côté les aspects psychosensoriels de la perception olfactive – seuil, intensité et valeur affective – qui par leur complexité rendent bien compte de la difficulté du classement des odeurs. Celui-ci relève davantage d'arbitraires sémantiques que de propriétés structurales. On parle d'odeurs herbacées, fleuries, balsamiques, putrides, musquées, épicées, etc., sans en référer pour autant à une série chimique particulière (Tableau I). Tantôt, par exemple, une même molécule sent différemment selon sa concentration; tantôt les deux isomères optiques d'une même molécule offrent chacun une odeur différente: la D-carvone sent la menthe et la L-carvone, le cumin. Ainsi, la possession en commun d'une fonction chimique particulière ne détermine pas une parenté qualitative. Les paramètres liés à la forme de la molécule semblent au contraire jouer un rôle important même si cette association ne correspond plus à l'hypothèse formulée par les «Atomistes» antiques qui, comme Épicure, proposaient

que les odeurs piquantes correspondaient à une forme pointue de molécule (appelée alors «atome») et les odeurs douces et agréables à des formes arrondies.

En l'absence de champs olfactifs définis spatialement et de paramètres physiques quantifiables, la spécificité de reconnaissance des vingt mille (et plus) molécules odorantes repose donc sur l'existence d'un grand nombre de récepteurs. On connaît aujourd'hui la nature de ces derniers.

Les récepteurs des molécules odorantes

L'étude des récepteurs des odeurs connaît actuellement un développement considérable depuis que plusieurs équipes ont annoncé la découverte, dans l'épithélium olfactif du rat, d'une superfamille de gènes codant pour des récepteurs à sept domaines transmembranaires et associés à des protéines G (pour revues voir [2-6]) (*m/s* 1998, n° 11, p. 1262). Après cette découverte initiée par le groupe de Richard Axel [7], une situation paradoxale s'est installée. On dispose en effet d'un millier de récepteurs différents sans pratiquement connaître aucun de leurs ligands respectifs. Un défaut de localisation des récepteurs exprimés *in vitro* à la membrane plasmique rend inopérante la recherche de molécules odorantes spécifiques à l'exception, peu convaincante, du gène *OR5* exprimé dans des cellules de la lignée Sf9 d'insecte infectée par baculovirus qui répond préférentiellement au *Lylal* et au *Lilial* [8]. Plus récemment, le même groupe a mesuré directement la liaison de ces molécules odorantes au récepteur *OR5* exprimé dans *Escherichia coli* [9]. Notons que le système olfactif a adopté une stratégie différente de celle suivie par les autres systèmes sensoriels. Pour analyser les informations visuelles, auditives ou tactiles, les systèmes sensoriels correspondants utilisent un nombre limité de récepteurs qui sont répartis sur la surface sensible de façon à ce qu'une partie du codage de l'information afférente repose sur la localisation des récepteurs activés par le stimulus (codage spatial). Le système olfactif opère différemment car non seule-

Tableau I

CLASSIFICATION DES SENSATIONS OLFACTIVES FONDAMENTALES PAR LES PARFUMEURS

I – Hespéridée	IX – Fleurie (Jasminée)
II – Agreste	X – Fleurie (Fleur d'oranger)
III – Anisée	XI – Fleurie (Fleurs blanches)
IV – Verdures	XII – Fleurie (Violettes)
V – Aldéhydée	XIII – Boisée
VI – Épicée	XIV – Balsamique
VII – Aqueuse/Marine	XV – Animale et musquée
VIII – Fleurie (Rosée)	XVI – Fruitée

Cette classification a évidemment un caractère arbitraire et pratique et n'a aucune prétention à l'universalité.

ment le stimulus olfactif n'a pas de dimension spatiale, mais ses paramètres sont trop nombreux pour être correctement transposés, ou codés, dans les deux dimensions d'une surface sensorielle (figure 1). La grande diversité moléculaire des récepteurs conduit à l'hypothèse selon laquelle un odorant serait reconnu par un type particulier ou prédominant de récepteur.

Au premier abord, cette sélectivité semble assez remarquable si l'on se fonde sur l'observation des anosmies génétiques qui touchent, en règle générale, une classe étroite de molécules odorantes [10]. Elle reste toutefois difficile à préciser en l'absence de système adapté à l'expression des gènes en cause. Zhao *et al.* ont récemment proposé une solution possible à ce problème [11]. Un adéno-virus recombinant exprimant un ARNm qui code à la fois pour le récepteur olfactif OR-17 et la protéine fluorescente GFP (*green fluorescent protein*) a été introduit dans la cavité nasale de rats. Un pourcentage non négligeable des neurones

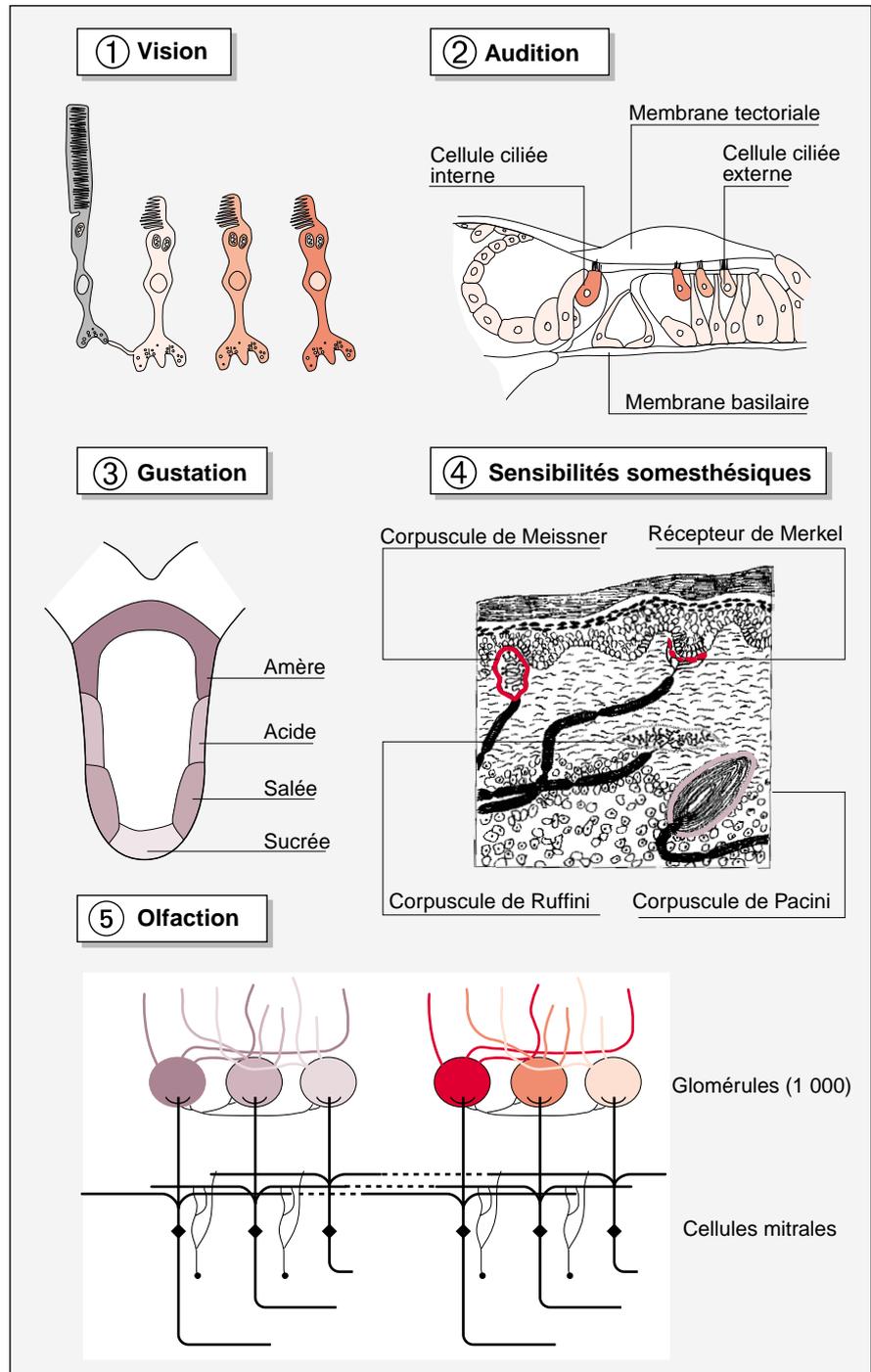


Figure 1. Éléments fondamentaux des organes sensoriels. Pour analyser les informations visuelles (1), auditives (2), gustatives (3) et tactiles (4), un nombre très faible de récepteurs répartis sur la surface sensible permet un premier niveau de codage. Pour l'olfaction, cette organisation est bien différente puisque chaque molécule odorante est reconnue par un seul récepteur olfactif (il existe environ 1000 récepteurs). 1. Pour la vision, la rétine comprend des photorécepteurs sensibles à trois couleurs (les cônes ici représentés par des couleurs différentes: rose, rouge clair et rouge foncé) et d'autres insensibles à la couleur mais très sensibles à l'obscurité (les bâtonnets en gris). 2. L'organe de Corti situé dans la cochlée assure la fonction d'audition. Cet organe comporte un ensemble de cellules ciliées qui sont des récepteurs mécaniques. Selon leurs localisations, ces cellules ciliées seront plus ou moins sensibles aux différentes fréquences qui caractérisent le déplacement des oscillations le long de la membrane basilaire. 3. Le goût dépend de bourgeons spécialisés dans la détection de quatre saveurs fondamentales localisées au niveau de territoires bien distincts. 4. La sensibilité somesthésique comprend les sens tactiles et positionnels (mécanorécepteurs), les sens thermoréceptifs (thermorécepteurs) et le sens nociceptif (nocicepteurs). Seuls les mécanorécepteurs sont représentés ici. Leur répartition sur la surface corporelle permet une première analyse du stimulus. 5. L'odorat fait intervenir de nombreux récepteurs exprimés par des neurones sensoriels situés dans l'épithélium olfactif. Les projections de ces neurorécepteurs dans le bulbe olfactif sont à la fois divergentes car des neurones sensoriels voisins se projettent sur différents territoires du bulbe olfactif, et convergentes car un glomérule reçoit les terminaisons des neurorécepteurs provenant de toute l'étendue d'une zone épithéliale. C'est donc une organisation qualifiée de régiono-régionale qui caractérise le système olfactif plutôt

sensoriels a été infecté et exprimait le récepteur et sa protéine fluorescente. L'analyse de la réponse électrophysiologique à l'application d'une soixantaine de molécules odorantes appartenant à différentes séries chimiques a montré que seuls l'octanal, aldéhyde aliphatique à huit carbones et, à un degré moindre, les aldéhydes à chaîne carbonée de taille voisine, C₇, C₉ et C₁₀ induisaient une plus grande réponse dans l'épithélium infecté exprimant le transgène OR-17. Par comparaison, les aldéhydes en C₆ ou C₁₁ ou les molécules appartenant à des séries très proches comme l'octanol ou l'acide octanoïque étaient incapables d'induire une réponse spécifique. Ainsi, on peut par extension de sens et analogie avec d'autres systèmes sensoriels appeler « *champs récepteurs* », l'ensemble des molécules apparentées reconnues par un même récepteur. L'hypothèse d'un type unique de récepteur présent par neurone sensoriel implique que les champs récepteurs soient identiques ou très semblables pour les récepteurs protéiques et la cellule qui les exprime [6, 12]. Un faisceau de preuves reposant sur la caractérisation de gènes des récepteurs olfactifs et sur l'identification de leur produit d'expression confirme que chaque neurone sensoriel n'exprime qu'un seul de ces gènes ([13, 14], pour revue voir [15]). Ces récepteurs appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G comprenant également les *opsines* et les récepteurs des amines biogènes. Ils sont parmi les plus petits de cette classe (entre 310 et 333 résidus) avec des boucles intra- et extracellulaires et des segments terminaux très courts. Étant donné le rôle relativement modeste joué par le sens olfactif chez l'homme, la pression évolutive pour maintenir une gamme complète de récepteurs fonctionnels est vraisemblablement basse, une partie du répertoire génique pourrait dès lors avoir été mutée en pseudogènes non fonctionnels [16]. La molécule odorante s'introduit dans la poche limitée par les sept hélices transmembranaires parmi lesquelles les hélices III, IV et V, moins conservées, assurent la spécificité de l'amarrage du ligand à son récepteur [17]. Étant donné le nombre de neu-

rones sensoriels (10⁶ chez le rat) et celui de récepteurs disponibles (10³), on peut s'interroger sur ce qui détermine le choix du gène exprimé dans un neurone donné. Notons que l'étude du développement du système olfactif montre que la connexion des neurones olfactifs avec le bulbe s'effectue avant l'expression des récepteurs [18]. Dans ce cas, ce serait donc le contact synaptique qui déterminerait la nature du récepteur exprimé dans chaque neurone.

Des fragments génomiques portant plusieurs gènes de récepteurs olfactifs apparentés ont été isolés. Cette observation évoque la possibilité d'un mécanisme stochastique de régulation *in cis* et soulève l'hypothèse d'un regroupement important des gènes homologues dans le génome. Par ailleurs, l'inactivation allélique, qui conduit à l'expression d'un seul allèle pour chacun de ces gènes [19], suggère un parallèle avec les gènes des immunoglobulines et des récepteurs des cellules T également exprimés de façon monoallélique. Alors que la diversité des récepteurs olfactifs est codée dans la lignée germinale, un réarrangement pourrait ensuite intervenir pour permettre à un gène d'être choisi parmi les autres dans une région donnée du génome [20].

Transduction du message olfactif

La diversité des récepteurs et la remarquable sélectivité de chacun d'entre eux pour un nombre restreint de molécules odorantes 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 (pour revue voir [21]), la production de l'inositol 1,4,5 triphosphate (IP₃) intracellulaire et l'augmentation des taux d'AMPC. Ce dernier signal serait en fait le seul qui joue un rôle nécessaire et suffisant pour la transmission intracellulaire des odeurs. Le récepteur olfactif active une protéine G hétérotrimérique, G_{olf} homologue de G_{os}, qui stimule une adénylate cyclase de type III [22]. L'élévation du taux d'AMPC stimule l'ouverture d'un canal cationique responsable d'un courant

dépolarisant local [23] qui permet la transformation du signal chimique en signal électrique. La mutation nulle du gène codant pour G_{olf} chez la souris qui entraîne la disparition du signal olfactif [24] témoigne en faveur d'une voie unique (ou limitante) de signalisation reliant le récepteur au canal cationique par l'intermédiaire de l'AMPC. De nombreuses questions restent toutefois sans réponse. Quel rôle la voie IP₃ joue-t-elle dans la transduction du message sensoriel? La protéine OMP (*olfactory marker protein*) dont la délétion du gène perturbe l'activité des neurones sensoriels [25] intervient-elle dans la modulation de la cascade transductionnelle? Quelles sont les propriétés adaptatives des récepteurs olfactifs (affinité, internalisation, désensibilisation, compartimentalisation...)? Les physiologistes ne manquent pas de travail en perspective. Avec, à notre disposition, un million de neurones sensoriels dispersés dans la muqueuse olfactive et équipés individuellement d'un seul des mille types de récepteurs odorants, nous ne sommes guère 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 périphérique

Le message nerveux qui prend naissance dans l'organe sensoriel olfactif pour être acheminé vers le cerveau, met en jeu une seule catégorie de cellules qui cumulent les fonctions de réception du stimulus, de transduction et de transmission du message sensoriel périphérique. Ce sont des neurones dont le corps cellulaire est contenu dans l'épithélium olfactif. Ils émettent en direction de la lumière de la cavité nasale une unique dendrite qui porte une touffe de cils dont la membrane contient les récepteurs des molécules odorantes. 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 µm. Celui-ci porte des cils d'une longueur de 150 à 200 µm qui baignent dans la couche inférieure de mucus et augmentent la surface utile de la cellule. C'est au niveau de leur membrane plasmique 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 semaines et l'existence d'une neurogenèse permanente à partir de cellules souches qui permet

le remplacement des neurones dégénérés. Ce renouvellement continu pose le problème de la manière dont l'information sensorielle est maintenue ainsi que sa mémorisation [26]. Pour essayer de comprendre le fonctionnement complexe et encore assez mystérieux du système olfactif, il est utile de distinguer deux niveaux d'organisation. Le premier se situe à la périphérie du système olfactif dans l'épithélium et comprend l'arrivée de la molécule odorante au voisinage du mucus jusqu'à l'émission du signal correspondant par le neurone récepteur. Le second se déroule au niveau du bulbe olfactif et dans les centres supérieurs et comprend le traitement du signal qui conduit à la perception et à la reconnaissance des odeurs.

– Dans l'épithélium, la question reste ouverte de savoir s'il existe une disposition spatiale particulière des différents types de récepteurs qui dessineraient une « carte odotopique » selon l'expression de Shepherd (pour revue voir [27]). Cela ne semble pas être tout à fait le cas, car les récepteurs pour une même molécule odorante sont dispersés de manière aléatoire sur la surface de la muqueuse [28] (figure 2). Certaines données tendent cependant à montrer qu'il existe un regroupement des récepteurs selon leur nature dans de larges zones de la cavité nasale [14, 29, 30].

– Les projections épithélio-bulbaires semblent en revanche se faire selon une organisation précise (voir figure 2). Le bulbe olfactif, qui contient les neurones de deuxième ordre (deutoneurones), est une structure corticale organisée en couches concentriques, remarquablement conservée d'une espèce à l'autre. Lieu du premier relais de l'information olfactive, il se présente chez les mammifères comme une structure ovoïde placée au-dessus de la lame criblée de l'éthmoïde. La couche la plus externe est formée par les axones des cellules réceptrices. Ceux-ci se terminent dans des sphérules d'un diamètre de 100 µm, les glomérules, qui forment la deuxième couche du bulbe olfactif. Les axones des neurones récepteurs ne sont pas myélinisés individuellement (fibres de type C) et s'associent en faisceaux, comprenant environ 100 terminaisons, enveloppés par des cellules gliales nommées cellules « engainantes ». Ces dernières, dont l'origine embryonnaire est la placode olfactive, présentent des caractéristiques moléculaires et ultrastructurales qui les distinguent à la fois de la glie du système nerveux central et des cellules de Schwann du système périphérique. Cette macroglie particulière, qui continue de guider les axones en croissance chez l'adulte, permettent la réinnervation du bulbe olfactif par les axones des neurones néoformés.

Les glomérules olfactifs situés dans la deuxième couche, plus interne, 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 synapses excita-

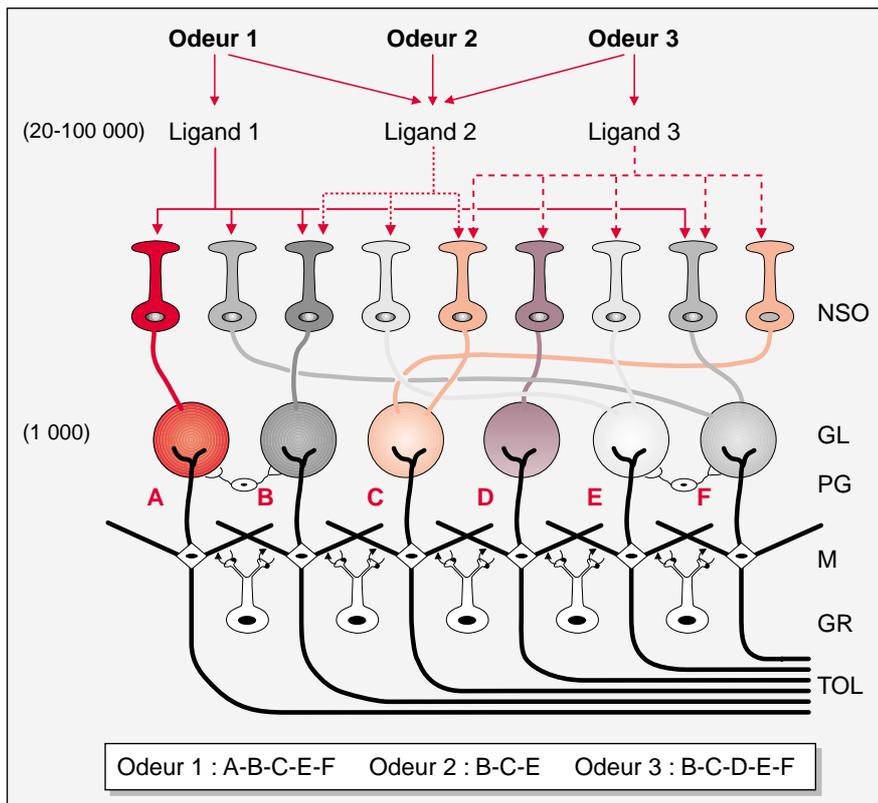


Figure 2. **Organisation topographique des projections des cellules réceptrices olfactives.** Les neurones sensoriels olfactifs (NSO) qui expriment le même récepteur olfactif (ici représenté par différentes couleurs), bien que dispersés le long de l'épithélium olfactif, envoient leurs axones vers le même site appelé glomérule (GL). Une odeur composée d'un seul ou de plusieurs ligands est ainsi identifiée selon une combinaison d'activation des cartes glomérulaires indiquée au bas de la figure. Les cellules périglomérulaires (PG) et granulaires (GR) exercent un contrôle spatio-temporel sur ces mêmes cartes (TOL, tractus olfactif latéral) en formant des synapses réciproques dendro-dendritiques sur les cellules principales du bulbe olfactif, les cellules mitrales (M).

trices avec les deux autres types cellulaires, les dendrites primaires des neurones de deuxième ordre (cellules mitrales et cellules à panache), et, enfin, les dendrites des cellules périglomérulaires (interneurones locaux dont les corps cellulaires, en bordure du glomérule, en soulignent la forme sphérique). La convergence des informations olfactives, au niveau des glomérules, est importante (environ 25 000 neurones sensoriels pour 1 glomérule – pour revues voir [27, 31]). La troisième couche est la couche plexiforme externe, dans laquelle s'étendent les dendrites secondaires des cellules mitrales et celles d'une catégorie d'interneurones, les cellules granulaires, dont les somas sont situés plus en profondeur. La quatrième couche est principalement formée par les corps cellulaires des cellules mitrales (figure 2). A cette organisation synaptique, à la fois ordonnée et complexe, répond un jeu encore imparfaitement déchiffré de différents neurotransmetteurs. A l'intérieur des glomérules, les dendrites des cellules périglomérulaires, excitées directement par les afférences des neurones sensoriels et indirectement par les cellules mitrales, exercent une inhibition dendro-dendritique en retour sur ces mêmes cellules mitrales [32, 33]. Le principal neurotransmetteur responsable de cette inhibition est le GABA mais de nombreux peptides semblent également jouer un rôle non négligeable (somatostatine et CCK par exemple). Les cellules périglomérulaires envoient leurs axones en direction des glomérules voisins où ils exercent une inhibition de voisinage sur les neurones de deuxième ordre (voir figure 2). En fait, la disposition particulière des contacts synaptiques entre deutoneurones et interneurones ainsi que leur distribution très étendue dans les couches bulbares favorisent les processus d'inhibition latérale. Ceux-ci semblent jouer un rôle important dans les processus de discrimination des odeurs [34, 35]. L'activité de ces interneurones est modulée par de nombreuses projections centrifuges provenant de grands systèmes centraux, noradrénergique, sérotoninergique et cholinergique.

Dans l'organisation des projections épithélio-bulbares, les expériences

de marquage rétrograde des neurones sensoriels ont révélé une projection des afférences primaires dans la couche glomérulaire, qualifiée de *régiono-régionale* pour rendre compte à la fois de la dispersion des récepteurs signalée plus haut et de la convergence de ces projections (figure 1). La description du bulbe olfactif en couches concentriques doit en effet être complétée par une vision qui prend en compte la structuration de la couche glomérulaire en quelques milliers de formations anatomiquement bien définies, les glomérules. L'approche moléculaire a révélé récemment [36] que les neurones sensoriels exprimant un même récepteur odorant projetaient sur seulement deux glomérules parmi les 4000 que contient un bulbe olfactif de rat [37]. La position anatomique de ces glomérules est la même chez tous les individus et la substitution de la partie codante du gène d'un récepteur par celle d'un autre récepteur entraîne une modification de la projection des neurones sensoriels [38]. L'expression du récepteur dans un neurone sensoriel jouerait donc un rôle-clé dans la détermination de ses projections. Il est toutefois prématuré de conclure que la présence du récepteur dans l'axone sert à guider celui-ci vers sa destination finale. Sachant que la spécificité d'un glomérule qui occupe une position déterminée dans le bulbe 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, des mécanismes puissants de navigation axonale doivent être à l'œuvre aussi bien pendant le développement qu'à l'état mature. Fait remarquable, un travail récent montre que des neurones pionniers se mettent en place dans la voie olfactive chez le poisson-zèbre avant même l'expression des récepteurs et pourraient servir de guide au développement ultérieur du nerf olfactif [39].

Il est possible de voir dans chaque glomérule l'existence d'un micromodule, sorte de colonne primitive ou protocolonne, constitué par l'ensemble des neurones, cellules mitrales et cellules à panache, qui innervent ce glomérule, ainsi que par les interneurones qui réalisent des contacts

synaptiques avec ces neurones principaux. Le concept de glomérule comme unité fonctionnelle a été proposé pour rendre compte des observations réalisées en utilisant le 2-désoxyglucose radioactif comme marqueur de l'activité métabolique du tissu nerveux [40]. Il a pu être ainsi démontré que les caractéristiques des motifs d'activation glomérulaire (position, forme, dimension) sont dépendants de la nature du stimulus, sensiblement symétriques dans les bulbes olfactifs droit et gauche, et reproductibles d'un animal à l'autre pour une même odeur [41]. L'hypothèse de l'unité fonctionnelle du glomérule et de la protocolonne dont il constitue l'entrée, a été renforcée par des études utilisant des sondes fluorescentes sensibles au potentiel membranaire [42]. Enfin, l'anatomie des projections paléocorticales du bulbe olfactif souligne la validité de l'hypothèse des protocolumnes. Les axones de cellules mitrales voisines restent en effet groupés lors de leur parcours en direction de leurs sites multiples de projection dans le cortex piriforme. Ainsi se trouve conservée, à la sortie de la protocolonne bulbaire, l'unité anatomique qui caractérise son entrée.

Activité électrique dans le bulbe olfactif

La convergence de nombreuses afférences simultanément actives sur un nombre beaucoup plus restreint de cellules mitrales facilite la détection des signaux de faible intensité (figure 2). L'inhibition des cellules mitrales par les cellules périglomérulaires limite ainsi la transmission des signaux plus intenses. Simultanément, les cellules périglomérulaires exercent sur les neurones de projection des glomérules voisins une inhibition latérale qui renforce le contraste entre les glomérules les plus actifs et ceux qui le sont moins. La dépolarisation des dendrites des cellules mitrales (qui sont isolées dans une gaine de myéline) conduit à l'activation du corps cellulaire et des dendrites secondaires. Cette activité met en jeu le second système d'interneurones, les cellules granulaires. Elles exercent une inhibition de longue durée sur les neurones de

projection. Cette inhibition peut-être surmontée par un haut niveau d'activité afférente pendant l'inhalation. L'inhibition qui perdure lors de la phase d'expiration contribue à ralentir, voire à interrompre totalement, l'activité des récepteurs. Lors de la stimulation, l'activité de nombreuses cellules mitrales apparaît donc synchronisée sur le rythme respiratoire. L'activité olfacto-bulbaire est aussi le siège d'un rythme assez rapide (40-80 Hz), qui se manifeste par des bouffées d'ondes EEG de grande amplitude lors d'une stimulation olfactive. Ces ondes induites sont engendrées par les interactions entre les cellules mitrales et granulaires. Les travaux expérimentaux et théoriques de Freeman 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 après un apprentissage olfactif associatif est la représentation neuronale la plus pertinente de l'odeur (pour revue voir [43]). L'information sensorielle portée par le message nerveux olfacto-bulbaire est, comme celle véhiculée par le message des neurones sensoriels, une information distribuée.

La forme et la fonction

Le réseau des neurones bulbaires constitue une assemblée de neurones suffisamment interconnectés pour que l'activité de chaque neurone dépende des activités des autres neurones. Hopfield propose une analogie féconde entre un groupe de neurones formels fortement interconnectés et un ensemble de moments magnétiques (ou *spin*) en interaction [44]. 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 par-

ties 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 des neurones, c'est-à-dire les poids synaptiques qui quantifient la capacité des synapses à transmettre le signal, sont modifiées en fonction de l'activité du réseau, au cours de la phase d'apprentissage. 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.

Rôle de la forme dans la perception du soi et du non-soi

L'importance des phéromones* humaines au niveau des interactions sociales vient de nous être récemment rappelée [45, 46]. Ces messagers chimiques pourraient intervenir notamment dans le choix des partenaires sexuels. Mais, pour que cette théorie ait un sens, ces molécules doivent, comme les gènes, varier d'un individu à l'autre. Les individus ne pourraient, sans cela, établir de différence et opérer un choix. Quel lien existe-t-il entre ce choix et les phéromones? Potts *et al.* ont démontré que les souris choisissent des partenaires génétiquement différents [47]. Ces mêmes auteurs ont également remarqué que les souris préfèrent partager leur nid avec leurs apparentés, qui par définition sont génétiquement plus proches. Elles perçoivent ces degrés de parenté, grâce à l'odeur de leur urine qui contient des marqueurs qui les renseignent à ce propos.

Le lien entre la diversité des odeurs et la diversité génétique est donc établi à la fois sur le plan moléculaire et comportemental. Il concerne, plus

* On appelle phéromone un signal chimique libéré par l'animal qui procure aux autres individus de l'espèce des informations sur son genre, son statut social ou reproducteur. Ce signal agit à distance de son lieu d'origine et à très faible concentration, pour déclencher des comportements sexuels et sociaux stéréotypés.

spécifiquement, l'ensemble des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité qui est aussi à l'origine de la distinction effectuée par le système immunitaire entre ses propres tissus et ceux provenant d'organismes étrangers. Les protéines chargées de reconnaître les odeurs exerceraient à la frontière de l'individu une fonction comparable de reconnaissance de l'autre, partenaire ou adversaire, et plus généralement, de tout ce qui, dans l'espace extracorporel du sujet, doit être retenu ou évité. L'homme comme ses congénères animaux est mené par le bout du nez ■

Note ajoutée aux épreuves

L'équipe de Randall Reed vient de décrire pour la première fois et de façon convaincante l'activation par des « odeurs » de récepteurs olfactifs exprimés par transfection dans des cellules hétérologues (Krautwurst *et al. Cell* 1999; 95: 917-26).

Remerciements

Nous remercions très vivement Philippe Vernier, Gilles Gheusi et Heather McLean pour leurs commentaires critiques sur ce manuscrit.

RÉFÉRENCES

1. Mozell MM. Evidence of a chromatographic model of olfaction. *J Gen Physiol* 1970; 56: 46-63.
2. Holley A. Les récepteurs des odeurs et autres attraits du modèle olfactif. *Med Sci* 1994; 10: 1077-8.
3. Holley A, Sicard G. Les récepteurs olfactifs et le codage neuronal de l'odeur. *Med Sci* 1994; 10: 1091-8.
4. Hildebrand JG, Shepherd G. Mechanisms of olfactory discrimination: converging evidence for common principles across phyla. *Annu Rev Neurosci* 1997; 20: 595-631.
5. Parmentier M, Vanderhaeghen P, Schurmans S, Libert F, Vassart G. Génétique moléculaire des récepteurs olfactifs. *Med Sci* 1994; 10: 1083-90.
6. Buck LB. Information coding in the vertebrate olfactory system. *Annu Rev Neurosci* 1996; 19: 517-44.
7. Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991; 65: 175-87.
8. Raming K, Krieger J, Strotmann J, *et al.* Cloning and expression of odorant receptors. *Nature* 1993; 361: 353-6.

RÉFÉRENCES

9. Kiefer H, Krieger J, Olszewski JD, von Hejne G, Prestwich GD, Breer H. Expression of an olfactory receptor in *Escherichia coli*: purification, reconstitution and ligand binding. *Biochemistry* 1996; 35: 16077-84.
10. Wysocki CJ, Beauchamp GK. Ability to smell androstenone is genetically determined. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 4899-902.
11. Zhao H, Ivic L, Otaki JM, Hashimoto M, Mikoshiba K, Firestein S. Functional expression of a mammalian odorant receptor. *Science* 1998; 279: 237-42.
12. Mombaert P. Targeting olfaction. *Curr Biol* 1996; 6: 481-6.
13. Ressler K, Sullivan SL, Buck L. A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. *Cell* 1993; 73: 597-609.
14. Vassar R, Ngai J, Axel R. Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium. *Cell* 1993; 74: 309-18.
15. Dulac C. How does the brain smell? *Neuron* 1997; 19: 477-80.
16. Rouquier S, Friedman C, Delettre C, et al. A gene recently inactivated in human defines a new olfactory receptor family in mammals. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1337-45.
17. Singer MS, Shepherd G. Molecular modeling of ligand-receptor interactions in the OR5 olfactory receptor. *NeuroReport* 1994; 5: 1297-330.
18. Margalit T, Lancet D. Expression of olfactory receptor and transduction genes during rat development. *Dev Brain Res* 1993; 73: 7-16.
19. Chess A, Simon I, Cedar H, Axel R. Allelic inactivation regulates olfactory receptor gene expression. *Cell* 1994; 78: 823-34.
20. Ebrahimi FAW, Chess A. The specification of olfactory neurons. *Curr Opin Neurobiol* 1998; 8: 453-7.
21. Breer H. Odor recognition and second messenger signaling in olfactory receptor neurons. *Sem Cell Biol* 1994; 5: 33-8.
22. Bakalyar HA, Reed RR. Identification of a specialized adenylyl cyclase that may mediate odorant detection. *Science* 1990; 250: 1403-6.
23. Nakamura T, Gold GH. A cyclic-nucleotide gated conductance in olfactory receptor cilia. *Nature* 1987; 325: 442-4.
24. Belluscio L, Gold GH, Nemes A, Axel R. Mice deficient in G_{olf} are anosmic. *Neuron* 1998; 20: 69-81.
25. Buiakova OI, Baker H, Scott JW, et al. Olfactory marker protein (OMP) gene deletion causes altered physiology activity of olfactory sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 9858-63.
26. Lledo PM, Carleton A, Desmaisons D, Salin PA, Vincent JD. Mémoire olfactive et migration neuronale chez l'adulte. *Med Sci* 1998; 14: 771-6.
27. Shepherd GM. Discrimination of molecular signals by the olfactory receptor neuron. *Neuron* 1994; 13: 771-90.
28. Schoenfeld TA, Clancy AN, Forbes WB, Macrides F. The spatial organization of the peripheral olfactory system of the hamster. *Brain Res Bull* 1994; 34: 183-210.
29. Nef P, Hermans-Borgmeyer I, Artieres-Pin H, Beasley L, Dionne VE, Heinemann SF. Spatial pattern of receptor expression in the olfactory epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8948-52.
30. Strotmann J, Wanner I, Krieger J, Raming K, Breer H. Expression of odorant receptors in spatially restricted subsets of chemosensory neurons. *NeuroReport* 1992; 3: 1053-6.
31. Shepherd GM, Greer CA. Olfactory bulb. In: Shepherd GM, ed. *The synaptic organization of the brain*, 4^e ed. New York: Oxford University Press, 1998: 159-203.
32. Rall W, Shepherd GM. Theoretical reconstruction of field potential and dendrodendritic synaptic interactions in olfactory bulb. *J Neurophysiol* 1968; 31: 884-915.
33. Jahr CE, Nicoll RA. Dendrodendritic inhibition: demonstration with intracellular recordings. *Science* 1980; 207: 1473-5.
34. Yokoi M, Mori K, Nakanishi S. Refinement of odor molecule tuning by dendrodendritic synaptic inhibition in the olfactory bulb. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3371-5.
35. Ghensi G, McLean H, Cremer H, Vincent JD, Lledo PM. Olfactory discrimination requires neurogenesis in the adult olfactory bulb. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 (sous presse).
36. Mombaert P, Wang F, Dulac C, et al. Visualizing an olfactory sensory map. *Cell* 1996; 87: 675-86.
37. Royet JP, Distel H, Hudson R, Gervais R. A re-estimation of the number of glomeruli and mitral cells in the olfactory bulb of rabbit. *Brain Res* 1998; 788: 35-42.
38. Wang F, Nemes A, Mendelsohn M, Axel R. Odorant receptors govern the formation of a precise topographic map. *Cell* 1998; 93: 47-60.
39. Whitlock KE, Westerfield M. A transient population of neurons pioneers the olfactory pathway in the zebrafish. *J Neurosci* 1998; 18: 8919-27.
40. Jourdan F, Duveau A, Astic L, Holley A. Spatial patterns of 2-deoxyglucose uptake in the olfactory bulb of rats stimulated with two different odors. *Brain Res* 1980; 188: 139-54.
41. Jourdan F. Spatial dimension in olfactory coding: a representation of the 2-deoxyglucose patterns of glomerular labeling in the olfactory bulb. *Brain Res* 1982; 240: 341-4.
42. Kauer JS, Senseman DM, Cohen LM. Odor elicited activity monitored simultaneously from 124 regions of the salamander olfactory bulb using a voltage sensitive dye. *Brain Res* 1987; 418: 255-61.
43. Freeman WJ. A physiological hypothesis of perception. In: *Perspectives in biology and medicine*. Chicago: The University of Chicago Press, 1981: 561-92.
44. Hopfield J. Neural networks and physical systems with emergent collective computational properties. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 2554-8.
45. Stern K, McClintock MK. Regulation of ovulation by human pheromones. *Nature* 1998; 39: 177-9.
46. Dulac C. Biologie moléculaire et perception des phéromones chez les mammifères. *Med Sci* 1997; 13: 201-7.
47. Penn D, Potts W. MHC-disassortative mating preferences reversed by cross-fostering. *Proc R Soc Lond* 1998; 265: 1299-306.

Summary

Smells

The sense of smell can distinguish thousands of odours. Scientists have identified a large family that they believe codes for odour binding sites in the olfactory lining of the nose. This family of related proteins that may couple to a common intracellular second messenger system, combined with the chemists' almost limitless collection of fragrance compounds, is a rich vein for future mining. In the olfactory bulb, information from these receptors is organised into patterns that the brain may interpret as different odours. Psychophysiological experiments suggest that in the olfactory world of the brain, there exists a multidimensional odour « space » that characterises odorous stimuli. Recent studies begin to shed light on the specificity of individual olfactory receptors and demonstrate their ability to mediate the detection of odorous stimuli *in vivo*, paving the way for a clearer definition of the odour space. Thus, the pharmacologist and the sensory psychophysicologist may finally be able to join forces and decipher the code with which the brain determines the identity of simple and complex odorous stimuli. These and other discoveries are leading to important insights into human behaviour and providing hope for treating those with a diminished or lost sense of smell.

TIRÉS À PART

P.M. Lledo.