INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE GRENOBLE

THÈSE

pour obtenir le grade de **DOCTEUR DE L'INPG**
Spécialité : **Sciences Cognitives**

préparée à l'Institut de la Communication Parlée
dans le cadre de l'École Doctorale
Ingénierie pour le vivant : Santé, Cognition, Environnement

présentée et soutenue publiquement
par
Pascale Giraudet
le
25 septembre 2000

Représentation neuronale des mélanges odorants dans le bulbe olfactif des mammifères

JURY

M. Jeanny Hérault,	Président
M. Yves Frégnac,	Rapporteur
M. Jean-Pierre Rospars,	Rapporteur
Mme Mirta Gordon,	Examinatrice
M. Frédéric Berthommier,	Directeur de thèse
M. Michel Chaput,	Co-directeur de thèse

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Mme Mirta Gordon, et MM. Jeanny Hérault, Jean-Pierre Rospars, et Yves Frégnac qui ont accepté de faire partie du jury de cette thèse. Ma motivation pour les Sciences Cognitives et les approches pluridisciplinaires est en partie inspirée de leurs enseignements. Je leur suis très reconnaissante de s'être intéressés de très près à mon travail, dont l'aspect pluridisciplinaire ne facilite pas forcément l'accès, et de m'avoir fait part de leurs conseils.

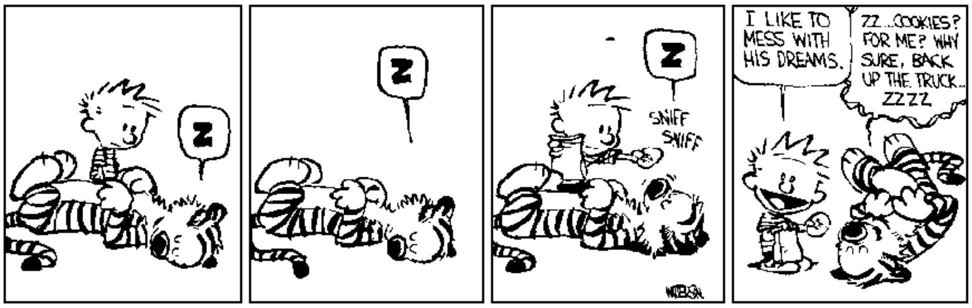
Le travail présenté dans ce mémoire n'aurait pu être réalisé sans la collaboration entre l'Institut de la Communication Parlée de Grenoble, et le laboratoire de Neurosciences et Systèmes Sensoriels de l'Université Claude Bernard (Lyon 1).

Je remercie toute l'équipe de l'ICP avec qui j'ai partagé de très bons moments. Merci en particulier à M. Pierre Escudier, son directeur, qui m'a accueillie et guidée, ainsi qu'à Frédéric Berthommier qui a encadré ma thèse et l'a nourrie de son inspiration inépuisable.

Merci aussi à M. André Holley qui m'a accueillie au sein du laboratoire NSS, à Michel Chaput qui m'a initiée à l'électrophysiologie et a co-encadré mon travail avec patience et bonne humeur, et à toute l'équipe de Lyon qui, par son accueil chaleureux, m'a permis d'être pleinement intégrée bien que seulement partiellement présente...

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance aux collaborateurs extérieurs qui nous ont apporté leur aide, et en particulier à Didier Piau (Laboratoire de Probabilités de l'Université Claude Bernard) sans qui la méthode probabiliste de comparaison des motifs temporels n'aurait pas vu le jour.

Merci enfin aux lecteurs et relecteurs, aux auditeurs qui m'ont fait le grand plaisir d'assister à la soutenance, en se déplaçant parfois de loin, et à tous ceux qui m'ont, d'une façon ou d'une autre, soutenue et encouragée.



Calvin and Hobbes' YUKON HO ! Bill Watterson, Warner Books

Résumé

Cette thèse présente la toute première approche électrophysiologique de la représentation des mélanges odorants chez le mammifère. L'étude est menée au niveau du bulbe olfactif, le premier relais dans le traitement de l'information olfactive. Elle analyse les activités unitaires de 149 cellules mitrales de rats anesthésiés respirant librement sous stimulation avec cinq odorants et leurs dix mélanges binaires. Comme la stimulation olfactive à laquelle est soumis le mammifère est intimement liée à sa respiration, l'activité neuronale est caractérisée tout au long de l'étude par son motif temporel de distribution au cours du cycle respiratoire.

La réactivité des cellules aux stimulations odorantes est définie par comparaison des motifs évoqués par ces stimuli aux motifs spontanés de décharge. Nous montrons que la population réactive à un mélange binaire est l'union des neurones réactifs à un au moins de ses composants. Un grand nombre de cellules, dont la sélectivité n'est pas très étroite, sont réactives à plusieurs odorants et donc à plusieurs mélanges. Ces cellules discriminent alors le plus souvent les odorants auxquels elles sont réactives par des motifs temporels de réponse différents.

Nous avons cherché s'il existait une loi de composition, dans les motifs évoqués par les mélanges, des motifs évoqués par leurs composants. Nous montrons que le motif évoqué par un mélange binaire est la moyenne pondérée des motifs évoqués par ses deux composants. Les deux coefficients de pondération (dont la somme est toujours égale à 1) sont propres à chaque cellule et à chaque mélange, et en général l'un d'eux est très largement dominant sur l'autre. Le motif de réponse évoqué par un mélange est donc le plus souvent identique à celui évoqué par l'un de ses composants.

Nous étudions la corrélation éventuelle de différents facteurs avec ce phénomène de dominance : nous montrons que la réactivité de la cellule, la nature moléculaire des composants, ainsi que la forme des motifs qu'ils évoquent sont corrélés avec la dominance de l'un des composants sur l'autre.

Pour une cellule et un mélange donnés, les coefficients de pondération des deux composants sont directement fonction de leurs concentrations relatives. L'effet de dominance observé bascule en général très rapidement d'un composant à l'autre lorsque leurs concentrations relatives dans le mélange changent, et ce, pour un rapport de concentration spécifique de chaque cellule et de chaque mélange.

Nous concluons que, dans le bulbe olfactif, les mélanges de molécules odorantes peuvent être codés spatialement par l'union des représentations spatiales de leurs composants, et temporellement par des représentations parallèles de leurs composants. Seule une petite proportion des cellules transmet une information temporelle vraiment spécifique du mélange.

Liste des abréviations

Abréviation	Signification
3-HEP	3-Heptanone
4-HEP	4-Heptanone
A	Acétophénone
ACE	Acétophénone
ACP	Analyse en composantes principales
B	Butanol
BUT	Butanol
BZA	Benzaldéhyde
C	Cinéole
CHA	Classification hiérarchique ascendante
CIN	Cinéole
CP	Classification probabiliste
CYM	p-Cymène
EV	Motif évoqué
I	Isoamyl-acétate
$\overline{I}$	Intensité moyenne d'un motif (fréquence moyenne de décharge)
ISO	Isoamyl-acétate
L	Limonène
LIM	Limonène
M	Méthyl-amyl-cétone (ou 2-heptanone)
MAK	Méthyl-amyl-cétone (ou 2-heptanone)
NR	Non-réponse
P	p-Cymène
PA	Potentiel d'action
Pp	Pression partielle
PVS	Pression de vapeur saturante
R	Réponse
SP	Motif spontané
STD	Écart-type (STandard Deviation)
T	3-Heptanone
Q	4-Heptanone
Z	Benzaldéhyde

Table des matières

Introduction

Les différents systèmes perceptifs utilisent les informations environnementales auxquelles ils sont sensibles pour créer une représentation interne du monde. Pour que cette représentation soit utilisable, il faut que les informations issues des mêmes sources puissent être perceptuellement regroupées entre elles. C'est ce que l'on appelle l'analyse de scènes sensorielles.

Les mécanismes de l'analyse de scènes sont recherchés dans les différentes modalités sensorielles par l'étude de la représentation de stimuli artificiels, parfaitement contrôlés, et de complexité croissante. Ces recherches sont menées selon deux types d'approches : les études psychophysiques qui s'intéressent à la représentation de plus haut niveau des scènes sensorielles par l'intermédiaire de la perception que nous en avons ; les études neurophysiologiques qui s'intéressent aux représentations neuronales dans les étapes successives de la transmission de l'information.

Dans ce cadre, nous tentons une approche de l'analyse de scènes olfactives par l'étude de la représentation des mélanges d'odeurs à un niveau intermédiaire du système olfactif. Cette approche, réalisée dans le cadre pluridisciplinaire des sciences cognitives, a été rendue possible par la collaboration entre :

- le laboratoire de **Neurosciences et Systèmes Sensoriels** où nous avons bénéficié de connaissances approfondies du système olfactif et d'un savoir-faire électrophysiologique qui ont permis l'acquisition des données ;
- l'**Institut de la Communication Parlée** dont les compétences en traitement du signal dans le cadre de l'analyse de scènes auditives ont été particulièrement utiles pour le traitement des données.

Après une présentation de l'état des connaissances en ce qui concerne l'analyse de scènes olfactives, nous exposerons les méthodes et les résultats de cette première étude de la représentation des mélanges d'odeurs dans le bulbe olfactif de mammifère. Les résultats seront discutés en termes de codage neuronal, puis replacés dans le cadre plus large de l'analyse de scènes sensorielles.

Première partie

Données bibliographiques

Chapitre 1

Organisation anatomique du système olfactif des mammifères

Le système olfactif est le plus ancien des systèmes sensoriels. Il est déjà présent chez les protozoaires sous sa forme la plus primitive qu'est la chémosensibilité. Même chez les espèces les plus évoluées, l'olfaction est le seul sens dont les projections corticales atteignent le cortex primitif avant le thalamus et le néocortex.

Chez la majorité des mammifères, la perception des odeurs s'organise selon deux voies parallèles et largement indépendantes [102] :

- une voie principale, dont l'origine est la muqueuse olfactive des cavités nasales, achemine l'information concernant l'ensemble des molécules odorantes vers les bulbes olfactifs principaux, puis vers le cortex olfactif, le thalamus et le néocortex ;
- une voie secondaire, spécialisée dans la détection des phéromones, met en jeu l'organe voméronasal, les bulbes olfactifs accessoires, puis des structures corticales différentes de celles empruntées par la voie principale, et l'hypothalamus. Cette voie interviendrait dans des mécanismes hormonaux à finalité comportementale [102].

Nous ne nous intéresserons par la suite qu'à la voie principale de traitement de l'information olfactive chez le mammifère, et détaillerons l'organisation anatomique des trois niveaux qui la composent : l'épithélium olfactif, le bulbe olfactif, et le cortex olfactif (*cf.* figure 1.1).

1.1 L'épithélium olfactif

L'épithélium olfactif tapisse une région contournée de la paroi de la cavité nasale de quelques centimètres carrés de surface : les cornets olfactifs. Il est constitué de différents types cellulaires :

- les cellules de soutien, à rôle mécanique, nourricier, et permettant l'isolation électrique des neurorécepteurs [97] ;
- les cellules basales, précurseurs des neurorécepteurs [57] ;
- les neurorécepteurs, neurones spécialisés dans les réception des molécules odorantes.

Les neurorécepteurs olfactifs constituent la catégorie cellulaire la plus représentée dans l'épithélium olfactif : 60 à 80 % des cellules avec 40 000 à 100 000 représentants par mm^2.

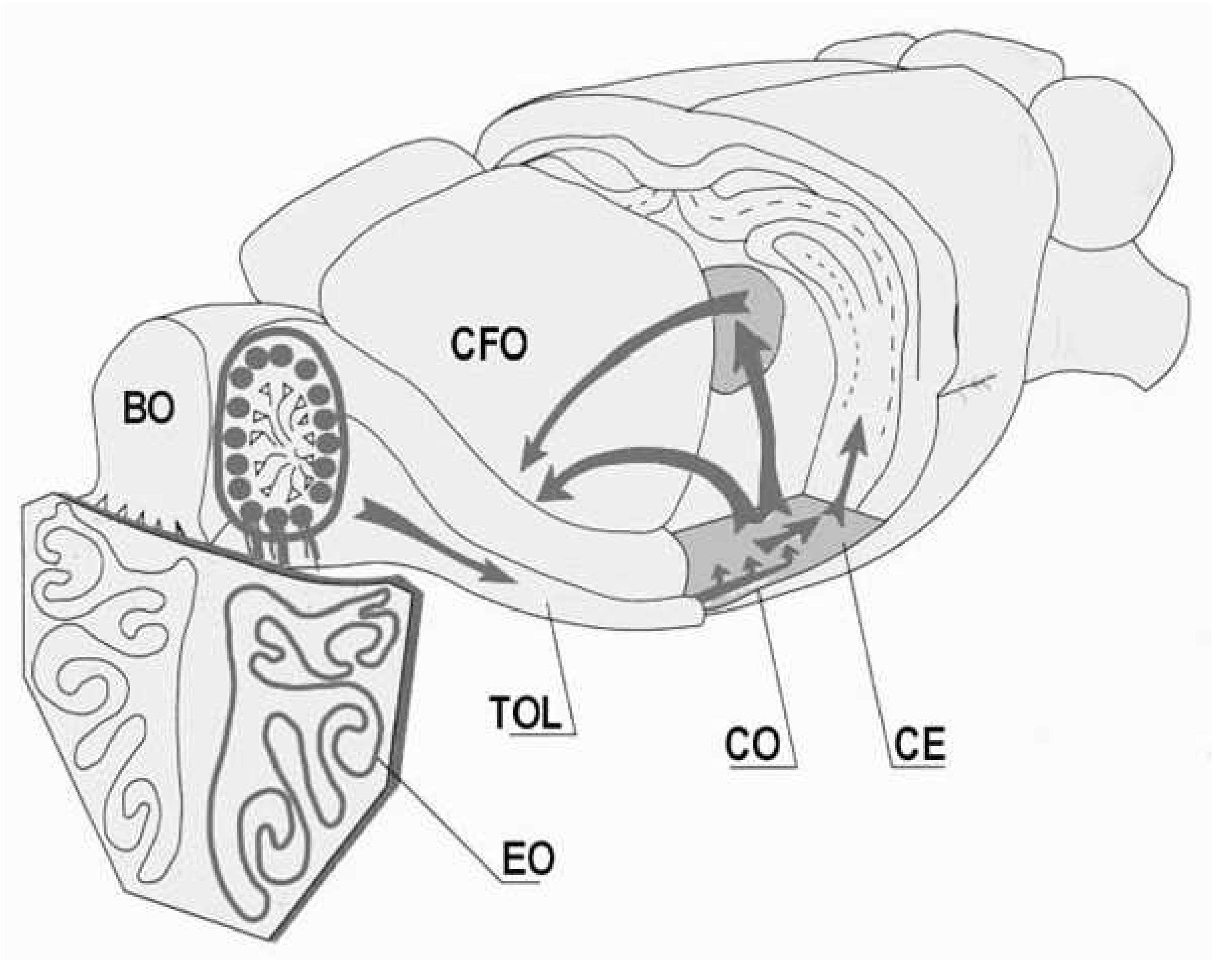


Fig. *1.1 : Représentation schématique des voies olfactives principales chez le mammifère. Les axones des neurorécepteurs de l'épithélium olfactif (EO) se regroupent pour former le nerf olfactif, et se projettent dans le bulbe olfactif (BO). Les axones des deutoneurones du bulbe olfactif forment le tractus olfactif latéral (TOL), et se projettent sur différentes aires du cortex olfactif (CO). L'information est ensuite transmise d'une part vers le néocortex fronto-orbitaire (CFO) soit par une voie directe, soit par une voie indirecte passant par par le thalamus. L'information olfactive est transmise d'autre part vers l'hippocampe via le cortex entorhinal (CE), en continuité avec le cortex olfactif (d'après Holley et Sicard [61]).*

Ce sont des neurones qui ont la caractéristique unique de se régénérer au cours de la vie de l'adulte à partir des cellules basales [57]. Ces neurones bipolaires ont deux prolongements :

- un prolongement dendritique, apical, qui s'étend sous forme de cils (les cils olfactifs) dans la couche de mucus externe qui couvre l'épithélium ;
- un prolongement axonal, central, qui forme le nerf olfactif et se projette vers le bulbe olfactif.

Des travaux de biologie moléculaire ont mis en évidence, au niveau de la membrane des cils olfactifs, des protéines assurant la fonction de réception moléculaire des odorants [14, 111, 115]. Il s'agit de récepteurs à sept domaines transmembranaires liés à une protéine G, et donc impliqués dans des mécanismes transductionnels. Ces récepteurs sont codés par plus d'une centaine de gènes, et leur diversité semble pouvoir être encore accrue par des mécanismes d'épissage alternatif ou de modifications post-traductionnelles. Bien qu'aucun autre type de récepteurs moléculaires n'ait été mis en évidence, il n'est pas certain que ces récepteurs soient les seuls à jouer un rôle dans la réception des molécules odorantes.

Les molécules odorantes sont convectées par le flux d'air respiratoire dans les cavités nasales. Pour atteindre les cils olfactifs, elles se solubilisent et diffusent dans la couche de mucus, ou sont véhiculées par des protéines de transport (les OBP, ou olfactory binding proteins). La fixation d'une molécule odorante sur un récepteur moléculaire active une protéine G spécifique du système olfactif qui peut être à l'origine d'au moins deux voies de transduction différentes : la voie AMPc, la plus connue, et la voie IP_3, moins connue mais dont l'importance n'est pas négligeable [12].

Ces deux voies aboutissent à la dépolarisation de la membrane par l'ouverture de canaux Na^+. Si ce potentiel de récepteur est suffisant, le neurorécepteur émet des potentiels d'action, dont la fréquence dépend de l'importance et de la durée de la dépolarisation. Le signal est ensuite transmis par le nerf olfactif à travers la lame criblée de l'ethmoïde vers le bulbe olfactif.

1.2 Le bulbe olfactif

Le bulbe olfactif est une structure ovoïde située au niveau de la partie rostrale du télencéphale et reposant sur la lame criblée de l'ethmoïde. On y distingue des neurones qui acheminent le message afférent vers les centres olfactifs primaires : les deutoneurones ; et des neurones dont les prolongements restent à l'intérieur du bulbe olfactif : les interneurones.

Il y a deux types de deutoneurones :

- les **cellules mitrales** sont au nombre de 70 000 à 80 000 par bulbe olfactif chez le rat [100] ;
- les **cellules à panache** sont un peu plus petites et environ trois fois plus nombreuses.

Il existe au moins trois catégories d'interneurones :

- les **cellules péri-glomérulaires** ;
- les **cellules granulaires** ;
- les **cellules à axones courts**.

Le bulbe olfactif est constitué de six couches organisées de façon concentrique autour d'un ventricule. Il comporte, de l'extérieur vers l'intérieur :

- la **couche des nerfs olfactifs**, constituée des axones des neurorécepteurs olfactifs ;
- la **couche des glomérules olfactifs**, concentration des axones des neurorécepteurs, ainsi que des dentrites des cellules mitrales et des cellules péri-glomérulaires, selon une organisation détaillée plus loin ;
- la **couche plexiforme externe**, contenant les dendrites des cellules mitrales, et les corps cellulaires des cellules à panache ;
- la **couche des cellules mitrales**, constituée des corps cellulaires des cellules mitrales ;
- la **couche plexiforme interne**, où passent les axones des cellules mitrales et les dendrites des cellules granulaires ;
- la **couche granulaire** où se trouvent les corps cellulaires des cellules granulaires.

L'organisation des types cellulaires dans ces différentes couches est illustrée par la figure 1.2.

Au niveau de la couche glomérulaire, les cellules sont organisées en structures sphériques appelées **glomérules olfactifs** (environ 3 200 par bulbe chez le rat [125]). Au centre de chaque glomérule se trouvent enchevêtrés les axones de quelques dizaines de milliers de neurorécepteurs olfactifs et les dendrites d'un vingtaine de cellules mitrales et d'une soixantaine de cellules à panache. On y trouve aussi les prolongements des cellules péri-glomérulaires dont les corps cellulaires sont regroupés en périphérie. Le glomérule est entouré d'une ceinture de cellules gliales qui en font une enceinte close où les neurotransmetteurs et les autres substances issues de la dépolarisation cellulaire (comme le K^+) peuvent s'accumuler et homogénéiser l'information afférente.

1.3 Connectivité épithélio-bulbaire

Les axones prolongeant les neurorécepteurs se projettent dans les glomérules olfactifs où ils établissent des contacts synaptiques excitateurs avec les prolongements dendritiques des cellules mitrales, des cellules à panache, et des cellules périglomérulaires.

Chaque neurorécepteur se projette dans un seul glomérule tandis qu'un glomérule reçoit plusieurs neurorécepteurs : le taux de convergence moyen chez le rat est de 25 000 neurorécepteurs pour un seul glomérule, soit environ 1 000 neurorécepteurs par cellule mitrale.

Bien que très complexe, l'organisation topographique de la connectivité épithélio-bulbaire a été largement étudiée [50, 7, 127].

Sur l'axe antéro-postérieur, on note à la fois une divergence et une convergence régionale des projections épithélio-bulbaires : les neurorécepteurs situés dans une même région de l'épithélium peuvent se projeter vers des glomérules dispersés sur l'axe antéro-postérieur du bulbe, et un même glomérule peut recevoir des projections de neurorécepteurs qui occupent des positions éloignées sur cet axe.

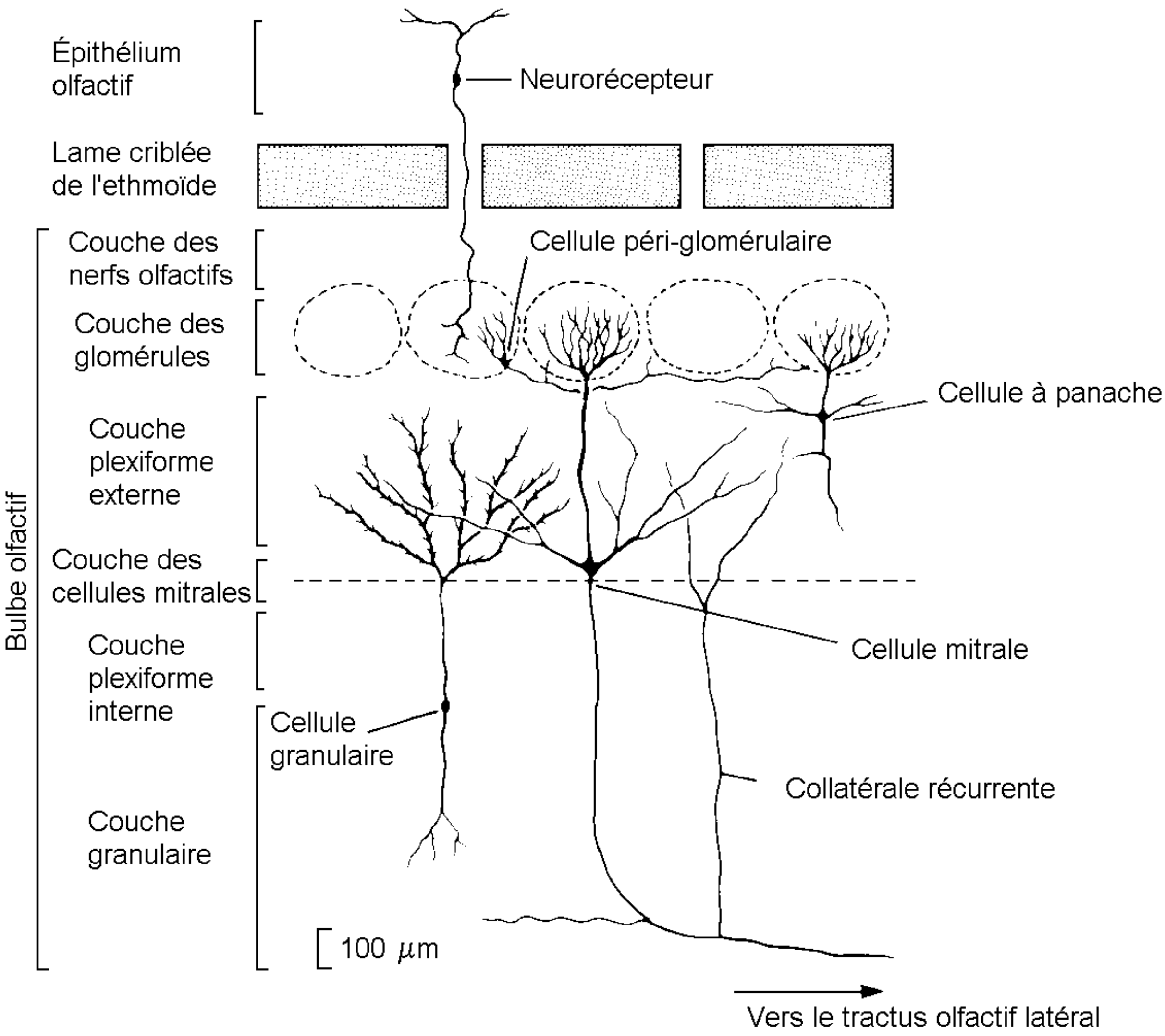


FIG. *1.2 : Organisation des cellules du bulbe olfactif. Représentation des différentes couches du bulbe olfactif : la couche des nerfs olfactifs, la couche glomérulaire, la couche plexiforme externe, la couche des cellules mitrales, la couche plexiforme interne, et la couche granulaire. Dans ces couches, sont positionnés les deux types de deutoneurones : les cellules mitrales et les cellules à panache, et deux des trois types d'interneurones : les cellules péri-glomérulaires et les cellules granulaires. Figure adaptée de Shepherd [129].*

L'étude de l'organisation spatiale des afférences permet toutefois d'établir chez le rat une homologie assez précise par rapport à l'axe médio-dorsal entre des zones du neuroépithélium et leurs territoires-cibles dans le bulbe olfactif [8].

1.4 Connectivité intra-bulbaire

À l'intérieur du bulbe, un grand nombre de connections latérales intra- et interglomérulaires sont assurées par différents types d'interneurones inhibiteurs [129] (voir figure 1.2). Des inhibitions latérales sont assurées par l'intermédiaire des interneurones périglomérulaires à l'intérieur des glomérules (synapses dendro-dendritiques réciproques) et entre les glomérules (synapses axo-dendritiques). Toujours dans la couche glomérulaire, les cellules à axones courts superficielles connectent les cellules périglomérulaires entre elles. Plus profondément à l'intérieur du bulbe olfactif, les cellules mitrales et les cellules à panache sont inhibées par les cellules granulaires et les cellules à axones courts profondes.

1.5 Le cortex olfactif et les fibres centrifuges

Les axones des cellules mitrales et des cellules à panache se regroupent à l'arrière du bulbe olfactif pour constituer le tractus olfactif latéral et se projettent vers les cinq régions de l'aire olfactive secondaire du cortex olfactif : le noyau olfactif antérieur, le tubercule olfactif, le cortex pyriforme, l'amygdale et le cortex entorhinal. L'information se dirige ensuite parallèlement vers le thalamus et le néocortex (composante consciente de la sensation olfactive chez l'homme) et vers l'hypothalamus et le mésencéphale (composante affective).

Le bulbe olfactif reçoit en retour plusieurs types de fibres efférentes, ou centrifuges, qui font synapse avec les deux types d'interneurones locaux. Elles proviennent du tronc cérébral, du télencéphale basal, et des différentes aires de projection des cellules mitrales.

Cette information centrifuge pourrait intervenir dans les processus attentionnels, ainsi que pour la mise en place d'une mémoire à long et court termes, nécessaire à l'apprentissage olfactif [53, 56, 118, 110].

1.6 Conclusion

Nous retiendrons principalement de l'organisation du système olfactif du mammifère les caractéristiques suivantes :

- la réception des molécules odorantes ayant lieu dans la cavité nasale, elle est vraisemblablement rythmée par le cycle respiratoire de l'animal ;
- le bulbe olfactif, où se projettent les axones des neurorécepteurs, constitue le premier relais du système olfactif ;
- l'information olfactive subit une importante compression au niveau du bulbe olfactif, avec un taux de convergence moyen de 1 000 pour 1, ce qui peut être à l'origine d'une amplification du signal périphérique ;

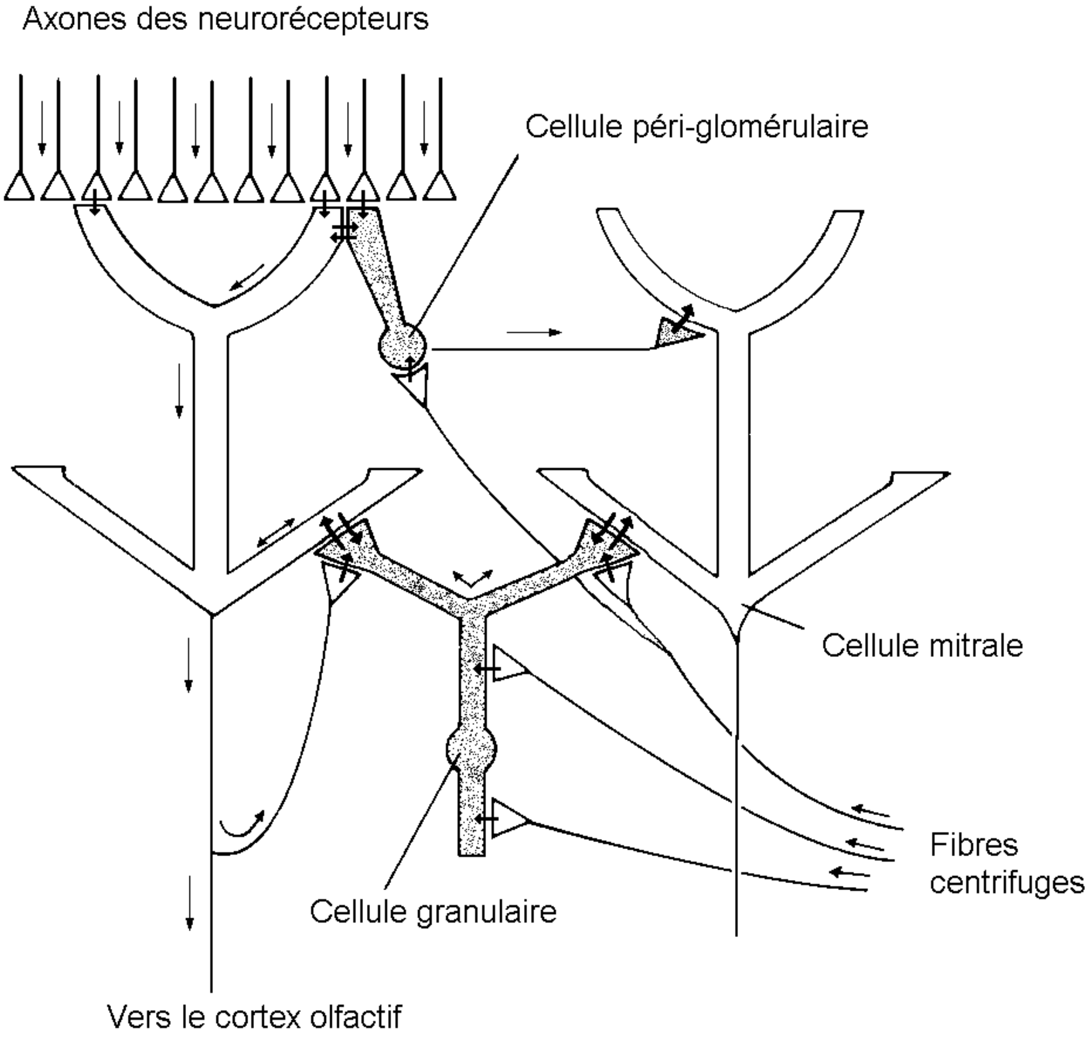


FIG. *1.3 : Diagramme de la connectivité bulbaire. La connectivité bulbaire est caractérisée par : 1) un fort taux de convergence des neurorécepteurs sur les cellules mitrales ; 2) des inhibitions horizontales assurées par les cellules péri-glomérulaires et granulaires entre autres ; 3) des fibres centrifuges en provenance du cortex olfactif ipsi- et controlatéral. Figure adaptée de Shepherd [129].*

- le bulbe olfactif est le premier niveau où apparaissent des connections horizontales inhibitrices, qui peuvent permettre d'augmenter les contrastes ;
- le bulbe olfactif reçoit des fibres centrifuges en provenance du cortex, qui peuvent interagir avec l'information en provenance de la périphérie. Nous supposerons que ces influences centrales sont réduites chez l'animal anesthésié.

Ces trois dernières caractéristiques, concernant la connectivité du bulbe olfactif, sont résumées dans la figure 1.3.

Chapitre 2

Représentation olfactive des odeurs pures chez le mammifère

La majorité des études sur la représentation des odeurs dans le système olfactif du mammifère a été réalisée avec des odeurs pures, c'est-à-dire constituées d'une seule molécule odorante. Cette simplification est un moyen de contrôler au mieux le stimulus, et de pouvoir le reproduire exactement d'une expérience sur l'autre. Quelques auteurs ont utilisé des stimuli constitués de mélanges, comme l'odeur d'aliment [27], ou des mélanges binaires de molécules odorantes [74] ; mais ils n'ont pas étudié la représentation de ces mélanges différemment de celle des autres odeurs, c'est-à-dire jamais en comparaison avec celle de leurs composants, par exemple.

Les études électrophysiologiques de la représentation des mélanges n'ont donc été réalisées, à notre connaissance, que chez les invertébrés et les vertébrés inférieurs (poissons). Elles ne seront pas évoquées dans ce chapitre, consacré aux mammifères, mais dans le chapitre suivant, consacré aux mélanges.

2.1 La représentation spatiale

L'étude de la représentation de l'information dans le système olfactif du mammifère a été largement dominée par des travaux concernant son organisation spatiale.

2.1.1 Dans l'épithélium olfactif

Deux types d'étude se sont intéressés à la représentation spatiale des odeurs dans l'épithélium olfactif. Les travaux de biologie moléculaire déduisent la sensibilité des neurorécepteurs à partir de l'étude des récepteurs moléculaires qu'ils expriment. Les études d'électrophysiologie déterminent cette sensibilité en enregistrant un changement d'activité électrique des neurorécepteurs sous stimulation odorante. Ce changement d'activité est dit **réponse excitatrice** si la fréquence de décharge est plus élevée que la fréquence spontanée, ou **réponse inhibitrice** si elle est plus faible.

Les deux types d'étude concluent que tous les neurorécepteurs de l'épithélium olfactif ne présentent pas le même profil de sensibilité aux différentes molécules odorantes. Chaque neurorécepteur est donc **spécifique** d'un groupe d'odorants.

Du point de vue de la représentation spatiale, cela signifie que chaque odeur a sa propre carte d'activation dans la muqueuse olfactive [84]. Par exemple, le butanol active essentiellement les régions antérieures de la muqueuse, tandis que le limonène active plutôt les neurorécepteurs de la région postérieure de la muqueuse.

Il a été montré plus récemment que les neurorécepteurs sensibles à une même molécule sont regroupés dans une même zone, mais distribués aléatoirement dans cette zone [120, 136]. Il y aurait moins d'une dizaine de zones, et donc plusieurs centaines de types de récepteur par zone.

Bien que cette spécificité des neurorécepteurs soit parfaitement admise, l'étroitesse de leur **sélectivité** (c'est-à-dire le nombre d'odorants auxquels est sensible un même neurorécepteur) est, elle, très controversée. Les résultats des études de biologie moléculaire et de physiologie sont en effet contradictoires sur ce point.

Les études de biologie moléculaire ont mis en évidence une grande famille qui représente jusqu'à 1000 types de récepteurs moléculaires aux odorants [14]. Chaque neurorécepteur n'exprime qu'un type de récepteur moléculaire [111, 136], et chaque récepteur moléculaire a une sélectivité très forte vis-à-vis des molécules odorantes [14, 83]. La sélectivité des neurorécepteurs semble donc très étroite.

Pourtant les neurophysiologistes montrent une sélectivité plus large des neurorécepteurs [122, 131, 48] qui peuvent répondre à plusieurs odorants dont les propriétés physico-chimiques et perceptives sont très différentes. Thommesen et Døving ont dressé les cartes de distribution de la sensibilité des neurorécepteurs du rat à 31 substances différentes : ces cartes sont différentes mais se recouvrent toutes largement [135]. De même, Duchamp-Viret *et al.* [45] testent la sensibilité des neurorécepteurs à six odorants appartenant à des groupes chimiques et perceptifs différents, et montrent que plus de la moitié des neurorécepteurs enregistrés sont réactifs à au moins cinq de ces six odorants. Ces observations suggèrent, soit que la stimulation d'un neurorécepteur est relayée par plusieurs types de récepteurs moléculaires, soit que ces derniers sont très peu sélectifs [96].

Il est donc difficile d'admettre l'hypothèse selon laquelle il existe un neurorécepteur par molécule odorante. Certains neurorécepteurs peuvent être très sélectifs, mais ils sont le plus souvent sensibles à un ensemble spécifique de molécules odorantes très différentes. Chaque molécule odorante serait donc représentée par une population neuronale particulière. Cette observation est à l'origine de la notion de "chimiotopie" de l'épithélium olfactif.

2.1.2 Dans le bulbe olfactif

Les données anatomiques montrent une correspondance assez précise entre des zones du neuroépithélium et des territoires-cibles du bulbe olfactif [8], ce qui pourrait signifier que la notion de chimiotopie mise en évidence dans le neuroépithélium s'applique également au bulbe olfactif. Plusieurs études ont cherché à vérifier cette relation entre la sensibilité des neurorécepteurs de l'épithélium olfactif et les régions du bulbe ou les glomérules dans lesquels ils se projettent dans le bulbe olfactif.

Distribution spatiale de l'activité

Dès les années 1950, Adrian [4] puis Moulton [108] mettent en évidence, grâce à des enregistrements multi-unitaires en plusieurs points de la couche mitrale du bulbe olfactif, que chaque molécule odorante a sa propre carte spatiale d'activation : les esters et éthers évoquent des réponses plus importantes dans la région antérieure du bulbe olfactif, tandis que ce sont les pentanes pour la région postérieure. Ce résultat est confirmé à de nombreuses reprises, et récemment par Mori et son équipe [62, 104, 75, 107] de façon systématique avec un grand nombre d'odorants. En faisant varier la longueur des chaines carbonées, et la nature des substituants des molécules odorantes, ils observent que leurs cartes d'activation sont différentes et plus ou moins recouvrantes.

Les cellules mitrales présentent donc elles aussi une sensibilité spécifique, et en général peu sélective. Il semble, d'autre part, ne pas exister d'unité physico-chimique de l'ensemble des molécules odorantes auxquelles est sensible une même cellule.

Unité fonctionnelle des glomérules

Des études de biologie moléculaire [103, 121] ont mis en évidence la convergence, vers un même petit ensemble de glomérules, des neurorécepteurs qui présentent les mêmes récepteurs moléculaires. D'autre part, des marquages de l'activité du bulbe par incorporation de 2-désoxyglucose ont montré qu'une stimulation par un odorant pur active l'ensemble des cellules d'un petit ensemble de glomérules [67]. Il semble donc y avoir une convergence fonctionnelle des neurorécepteurs ayant un même profil de sensibilité vers les mêmes glomérules. Cette hypothèse est illustrée par la figure 2.1.

Chaque odeur présente sa propre carte d'activation glomérulaire, et cette carte peut être identique pour certaines odeurs d'un animal à l'autre [64]. Le nombre de glomérules activés augmente avec la concentration et la complexité chimique de la molécule odorante [134, 64].

Au-delà de cette unité fonctionnelle des glomérules, des travaux d'électrophysiologie ont montré une unité dans le type de réponse des différents deutoneurones d'un même glomérule [16]. Les paires de cellules mitrales innervant un même glomérule ont une forte tendance à répondre de façon semblable, en termes d'intensité de décharge, aux mêmes stimuli.

Le mécanisme responsable de cette similarité des réponses peut être cherché dans la similarité des entrées et la distribution homogène de ces entrées sur les différentes cellules d'un même glomérule. Une autre explication à cette similarité des réponses peut se trouver dans la diffusion intraglomérulaire des neurotransmetteurs par exemple.

Au contraire, les cellules mitrales connectées à deux glomérules adjacents tendent à adopter des réponses opposées (excitation contre inhibition), ce qui peut être mis sur le compte de l'inhibition interglomérulaire relayée par les cellules périglomérulaires.

Cette organisation glomérulaire pourrait avoir pour conséquence de conférer le même profil de chimiosensibilité aux quelques dizaines de cellules mitrales d'un même glomérule, ce qui signifierait une réduction considérable du nombre de canaux de transfert de l'information olfactive, équivalent au nombre de glomérules et non à celui de cellules mitrales.

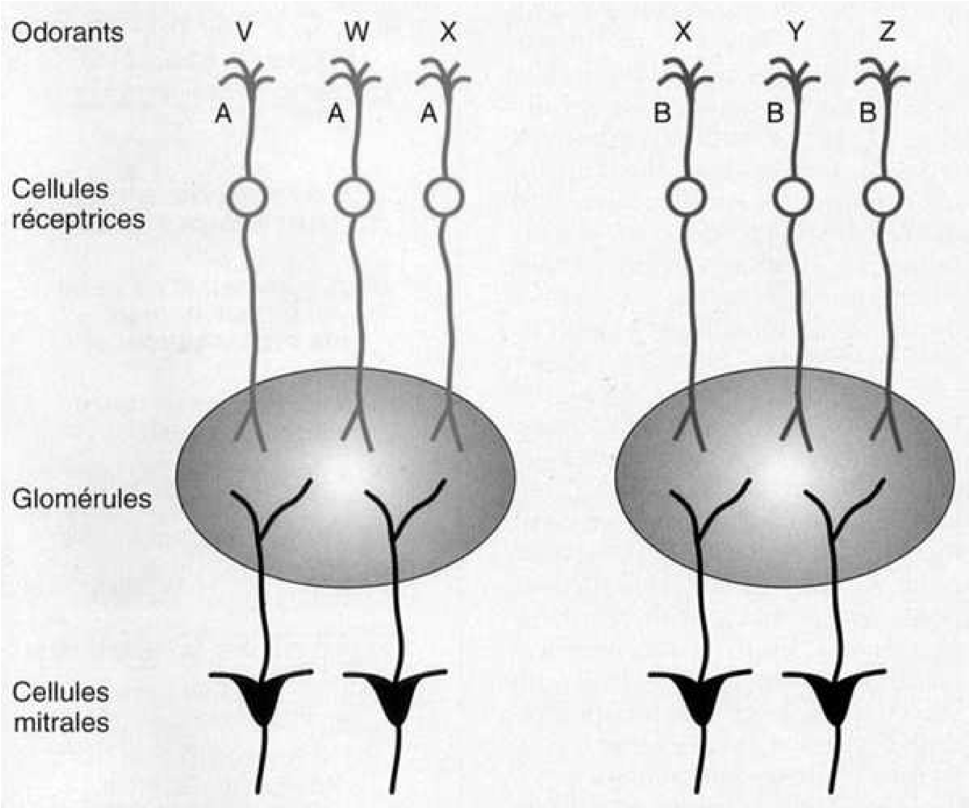


FIG. *2.1 : Schématisation d'une hypothèse actuelle sur l'organisation des projections des neurorécepteurs olfactifs. Selon cette hypothèse, les neurorécepteurs exprimant un même récepteur moléculaire (ici A ou B) regrouperaient leurs axones dans les mêmes glomérules et donc communiqueraient leur excitation aux cellules mitrales innervant ces glomérules. Cette relation récepteur-glomérule n'est pas équivalente à une relation odeur-glomérule puisque les récepteurs sont supposés non étroitement sélectifs. Dans l'exemple représenté l'odorant X activera les deux glomérules. Cette hypothèse suppose que les neurorécepteurs n'expriment chacun qu'un seul récepteur moléculaire, ce qui demande confirmation (d'après Holley et Sicard [61]).*

2.2 La représentation temporelle

L'olfaction étant chez les mammifères associée à la respiration, on peut supposer que la rythmicité respiratoire influence la dynamique de représentation des odeurs. En effet, les molécules odorantes sont convectées par le flux d'air vers la muqueuse lors de l'inspiration, et probablement partiellement évacuées lors de l'expiration. Il est donc peu probable que, au niveau périphérique, les neurorécepteurs soient soumis à la même stimulation et présentent une activité constante au cours du cycle respiratoire. Les représentations bulbaires et corticales ont par conséquent toutes les chances d'être elles aussi entraînées par le rythme respiratoire.

Certains chercheurs se sont affranchis de cette modulation temporelle de la stimulation en trachéotomisant les animaux, et en délivrant les stimulations odorantes indépendamment du rythme respiratoire, soit par bouffées isolés, soit selon un cycle artificiel parfaitement contrôlé [17, 92, 94, 101].

Quant aux études effectuées chez des animaux respirant librement, beaucoup ne caractérisent l'activité des cellules qu'en termes d'intensité moyenne (ou maximale) de décharge sans tenir compte de son éventuelle modulation temporelle [109, 23, 15].

2.2.1 Mise en évidence d'une modulation temporelle du signal olfactif

Les électro-olfactogrammes (EOG) qui ont pu être enregistrés sans perturber le cycle respiratoire présentent une modulation temporelle corrélée avec le rythme respiratoire [26]. Les EOG étant le reflet de l'activité moyenne de la population cellulaire qui se trouve à proximité de l'électrode, cela signifie non seulement que l'activité d'un nombre important de cellules est modulée dans le temps, mais aussi que l'activité de cellules voisines a tendance à être synchronisée. La corrélation de l'activité des neurorécepteurs avec le rythme respiratoire n'a pas pu être mise en évidence directement car les enregistrements unicellulaires ne peuvent être réalisés actuellement sans perturber considérablement le flux respiratoire.

Au niveau bulbaire, il a été observé par Walsh en 1956 [138], et à de très nombreuses reprises depuis, que les réponses unitaires des cellules mitrales présentent le plus souvent une corrélation temporelle avec le rythme respiratoire [93, 112, 27, 95, 114, 28, 117]. L'activité des interneurones inhibiteurs est elle aussi très fortement corrélée avec le cycle respiratoire [140].

Bien qu'il soit possible que cette information temporelle soit redondante avec l'information portée par la seule intensité moyenne, il aussi envisageable que le codage des odeurs soit, en partie au moins, assumé par cette modulation temporelle. La condition préalable à l'étude de cette question est de disposer d'une description adéquate de l'aspect temporel de l'activité neuronale.

2.2.2 Description du signal temporel

Scott [128] a été un des premiers à proposer une description qui prenne en compte le décours temporel de la décharge des cellules mitrales lors de stimulations cycliques : il découpe chaque cycle en un nombre identique d'intervalles temporels (ou bins), et calcule la fréquence de décharge dans chaque intervalle. Les animaux étant anesthésiés, et la cyclicité respiratoire imposée, tous les cycles sont de même longueur, et la taille des bins est donc constante. D'un cycle à l'autre il peut donc comparer non seulement la fréquence moyenne de décharge, mais aussi la répartition temporelle de l'activité le long du cycle de stimulation.

Chaput et Holley [27] adaptent la méthode précédente à leurs études sur les animaux vigiles, dont les cycles respiratoires présentent une durée trop variable pour être découpés avec précision en un grand nombre de bins. Ils découpent donc le cycle respiratoire en deux bins uniquement : la phase d'inspiration et celle d'expiration.

Plus tard, la même équipe [25] peut augmenter le nombre de bins utilisés pour découper le cycle respiratoire en travaillant sur des animaux respirant librement, mais anesthésiés, et dont les cycles respiratoires sont plus réguliers. Le nombre de bins est uniquement limité par la significativité du nombre de PA enregistrés dans chaque bin. Il faut un nombre suffisant de PA par bin pour que la comparaison ait un sens. Pour des cellules mitrales dont la fréquence moyenne est de l'ordre de 10 à 20 PA par cycle, il est difficile de découper le cycle en plus de 4 ou 5 bins. Une amélioration de la méthode est apportée par la sommation du contenu des bins de tous les cycles respiratoires enregistrés sous les mêmes conditions. Pour une stimulation de 10 secondes, 10 à 20 cycles respiratoires sont disponibles, et donc une moyenne de quelques centaines de PA, ce qui permet le découpage en 45 bins.

Cette méthode est justifiée par les travaux de Chalansonnet [21], qui montre que parmi les 636 stimulations odorantes de 10 secondes étudiées, le motif temporel de réponse se maintient parfaitement de cycle en cycle dans 70 % des cas. Dans 15 % des cas, l'absence de maintien est due à un déclenchement tardif de la réponse (au 2^e ou 3^e cycle), dans 10 % des cas à un motif spécifique du premier cycle, et seulement dans les 5 % des cas restants à un réel changement de motif en cours de stimulation. Pour les stimulations de plus longue durée, cette technique ne pourrait être applicable car 68 % des stimulations de 3 mn provoquent un changement de motif tardif (après 10 s). Toujours est-il que la sommation sur 10 secondes du motif de tous les cycles est pertinente dans 95 % des cas. Elle sera adoptée dans la grande majorité des études suivantes réalisées par la même équipe. Elle permet d'augmenter considérablement la précision temporelle de l'étude de l'activité neuronale.

2.2.3 Représentation temporelle des odeurs dans le bulbe olfactif

Scott [128] met en évidence que la corrélation de la répartition temporelle de l'activité d'un cycle sur l'autre est régulièrement plus forte sous stimulation que hors stimulation. Il montre ainsi qu'ajouter une information de corrélation temporelle à celle de différence d'intensité moyenne permet une discrimination plus sensible entre activité spontanée et activité évoquée. Ces résultats ouvrent la voie à l'hypothèse d'une représentation neuronale des odeurs par mise en oscillation de l'activité sur la fréquence du rythme respiratoire.

Chaput et Holley [27] montrent, en calculant les intensité de décharge sur les périodes d'inspiration et d'expiration séparément, que certaines odeurs n'évoquent aucun changement significatif de fréquence moyenne sur l'ensemble du cycle, mais des différences dans chacune des deux périodes, l'une compensant l'autre. La réactivité d'une cellule à un stimulus peut donc être indétectable dans son activité moyenne, et détectable dans la distribution de son activité dans les phases d'inspiration et d'expiration. Cela confirme la possibilité d'une représentation temporelle des stimuli odorants.

Avec le même découpage, des études postérieures [28, 24] mettent en évidence que deux odorants peuvent évoquer la même intensité moyenne de décharge sur tout le cycle respiratoire, mais une répartition différente de l'activité entre inspiration et expiration. Ces études montrent que la répartition temporelle de l'activité est susceptible non seulement de représenter la présence d'un stimulus odorant, mais aussi de discriminer les différents odorants les uns des autres.

Les études de la répartition de l'activité des cellules mitrales sur 45 bins [25] aboutissent à nouveau à la conclusion que la stimulation odorante ne change pas massivement la fréquence moyenne de décharge, mais provoque une réorganisation temporelle de l'activité le long du cycle respiratoire.

Le découpage en 45 bins permet d'autre part une étude beaucoup plus précise du **motif temporel d'activité** des cellules mitrales, c'est-à-dire de la répartition de cette activité sur le cycle respiratoire. Les motifs sont décrits à l'aide de différents types, définis par leur degré de synchronisation avec le rythme respiratoire et leur complexité (*cf.* figure 2.2). Les motifs spontanés sont en majorité classés dans les types non synchronisés avec le rythme respiratoire (1a et 1b), tandis que les motifs évoqués sont en majorité classés dans les types synchronisés. Ils présentent le plus souvent une synchronisation simple (2a, 2b, et 3), et moins fréquement une synchronisation complexe avec le rythme respiratoire (4a à 4d).

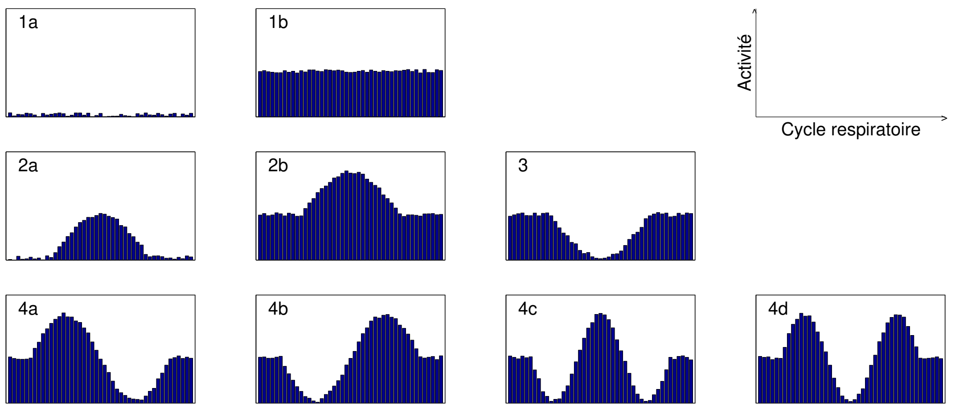


FIG. *2.2 : Schématisation des 9 types de motifs temporels définis par Buonviso, Chaput et al [16, 25]. Les types 1a et 1b ne sont pas synchronisés avec le rythme respiratoire, les types 2a, 2b, et 3 présentent une synchronisation simple, et les types 4a à 4d présentent une synchronisation complexe avec le rythme respiratoire.*

L'aspect temporel du signal olfactif est maintenant de plus en plus systématiquement prise en compte, aussi bien en physiologie qu'en modélisation, qu'il s'agisse de sa modulation avec le cycle respiratoire ou d'une information temporelle plus fine [139].

2.2.4 Origine de la modulation temporelle du signal olfactif

Deux hypothèses peuvent expliquer la corrélation de l'activité du bulbe avec le rythme respiratoire : soit l'effet périphérique direct de la modulation temporelle du stimulus odorant, soit éventuellement des contrôles centrifuges centraux eux-mêmes synchronisés avec la respiration. Les auteurs qui ont tenté de trancher entre ces deux hypothèses rapportent des résultats contradictoires.

Parmi les résultats en faveur d'une origine périphérique à la modulation temporelle de l'activité du bulbe olfactif, les travaux de Macrides et Chorover [93] ainsi que de Onoda et Mori [112] montrent que la synchronisation des cellules mitrales disparaît lorsque le flux d'air nasal est interrompu et que la respiration est assurée par trachéotomie.

Parmi les auteurs en faveur d'une composante d'origine centrale à la modulation temporelle de l'activité du bulbe olfactif, Potter et Chorover [116], Pager [113] et Chaput [23] montrent que la synchronisation est sévèrement perturbée après déconnection des centres par section du pédoncule olfactif. En faveur de la même hypothèse, Pager [113] et Ravel *et al.* [117] montrent que la synchronisation de certaines cellules persiste lorsque le flux d'air nasal est interrompu.

Dans une étude récente, Sobel et Tank [133] désynchronisent la respiration nasale et trachéenne, et montrent que l'activité du bulbe olfactif en réponse à des stimulations odorantes est synchronisée uniquement avec le flux d'air nasal. Pour eux, le calage de l'activité sur le rythme respiratoire ne provient donc pas d'un contrôle centrifuge basé sur la respiration, mais de la modulation temporelle de la stimulation par le flux d'air nasal.

2.3 Influence de la concentration sur la représentation des odeurs

L'influence de la concentration d'un stimulus sur sa représentation dans le bulbe olfactif du mammifère est controversée, que ce soit en terme de représentation spatiale, ou de représentation temporelle.

2.3.1 Sur la représentation spatiale

Pour Moulton [109] (en accord avec Døving chez la grenouille [41]), les deutoneurones du bulbe olfactif qui répondent à un stimulus par une excitation accroissent leur fréquence moyenne de décharge avec la concentration, jusqu'à atteindre un plateau variable selon les cellules.

De même, pour la grande majorité des études chez le mammifère [98, 35, 94, 119, 42, 29, 22], en concordance avec des études chez les amphibiens [76, 77, 59], les réponses inhibitrices le demeurent en général, quelle que soit la concentration du stimulus. Le seul désaccord se situe au niveau de l'intensité nécessaire au déclenchement d'une réponse inhibitrice : pour Kauer [76], une inhibition peut apparaître dès le seuil de réponse d'un neurone, quelle que soit la concentration. Pour Duchamp et Sicard [44], les inhibitions ne sont mises en jeu qu'aux fortes concentrations, par recrutement de cellules non réactives aux concentrations moyennes.

Toutes ces études montrent qu'un neurone réactif à une concentration est aussi réactif à toutes les concentrations supérieures de la même molécule. La carte d'activation bulbaire ne peut donc qu'augmenter systématiquement en surface avec la concentration du stimulus.

Par contre, pour Mathews [98], la fréquence de décharge augmente avec la concentration, mais peut aussi finalement diminuer après passage par un maximum. Pour Mair ainsi que pour Reinken et Schmidt [94, 119], le nombre de potentiels d'action ne varie pas de façon monotone avec la concentration. Certaines réponses seraient donc accordées avec la concentration, et les neurones pouraient n'etre réactifs qu'à une gamme limitée de concentrations.

D'après ces résultats, les cartes d'activation des odorants seraient modulées par leur intensité, augmentant globalement en surface avec la concentration, mais pas forcément de façon systématique.

2.3.2 Sur la représentation temporelle

Certains auteurs rapportent que le motif temporel d'activation des cellules mitrales du bulbe olfactif de mammifère change de façon significative avec la concentration. Soit de manière totalement imprévisible [60, 141], soit en suivant certaines lois de glissement d'un type de motif à l'autre [101, 29]. Pour d'autres, il reste stable avec l'évolution de la concentration du stimulus [119, 42, 22].

Ces contradictions peuvent être attribuées aux différentes conditions expérimentales ou aux différentes descriptions de l'activité neuronale qu'adoptent les auteurs.

Nous retiendrons pour notre étude les résultats récents de Chalansonnet et Chaput [22] dont le protocole expérimental et la description de l'activité cellulaire correspondent exactement à ceux que nous sélectionnerons pour notre étude sur les mélanges.

Leurs travaux montrent que, du seuil de réponse cellulaire aux plus fortes concentrations testées, les deutoneurones du bulbe olfactif ne changent généralement pas de motif de réponse, ni en termes de type de synchronisation avec le cycle respiratoire, ni en termes de fréquence moyenne de décharge. Le seul effet systématique de l'augmentation de l'intensité du stimulus est la précocité de plus en plus marquée de la réponse après le début de la stimulation.

La figure 2.3 illustre la répartition de l'activité d'une cellule mitrale au cours du cycle respiratoire sous stimulation avec différentes molécules et avec des concentrations croissantes de la même molécule. Cette figure montre qu'une cellule peut présenter des motifs de réponse très différents d'un odorant à l'autre. À partir du seuil de réponse, la cellule présentée ici conserve le même motif de réponse quelle que soit la concentration. On observe toutefois une augmentation de la synchronisation, et un léger déphasage de la réponse maximale.

Nous retiendrons donc que le motif temporel de réponse évoqué par un stimulus est davantage corrélé avec sa nature moléculaire qu'avec sa concentration. Ce résultat est fondamental pour l'étude, qui va suivre, du motif temporel évoqué par un mélange de molécules odorantes.

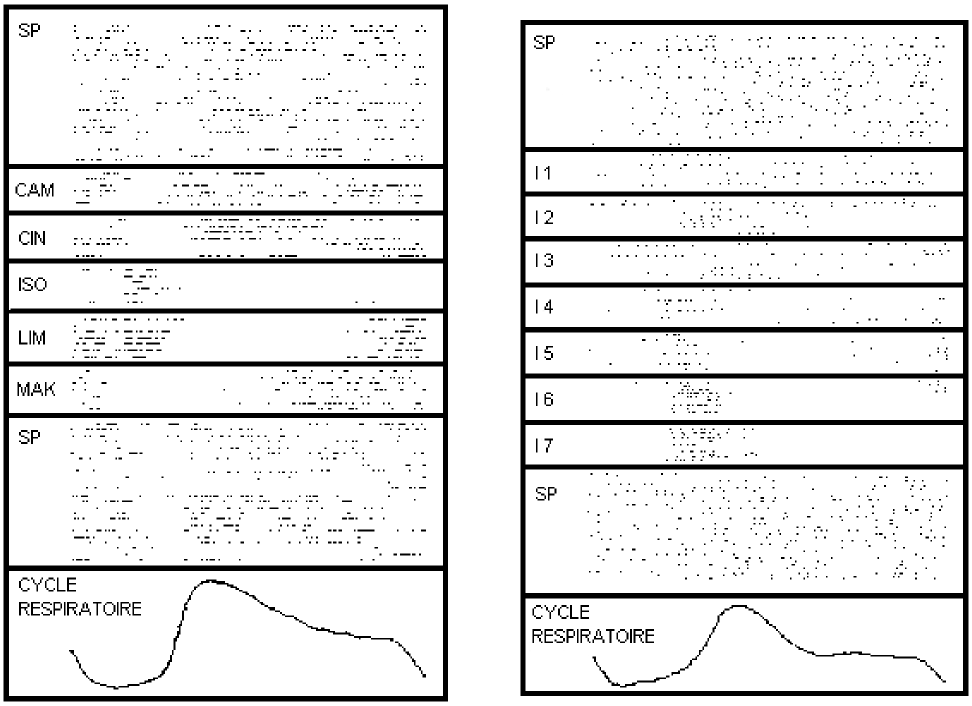


FIG. *2.3 : Illustration de la répartition de l'activité d'une cellule mitrale au cours du cycle respiratoire hors stimulation (SP) et sous stimulation avec différentes molécules (à gauche) ou avec des concentrations croissantes de la même molécule (à droite). L'activité est représentée en positionnant les uns sous les autres les segments du train de PA correspondant aux cycles respiratoires successifs. Figures extraites de la thèse de doctorat de Chalansonnet [21].*

Chapitre 3

Représentation des mélanges

Les odeurs naturelles sont des mélanges complexes d'un grand nombre de composants, et quelques chercheurs se sont donc intéressés aux représentations olfactives des mélanges odorants, mais jamais à notre connaissance chez le mammifère, ni au niveau épithélial, ni au niveau bulbaire. Dans cette revue bibliographique, nous nous référerons donc uniquement à des travaux réalisés chez les invertébrés et les poissons. La sensibilité olfactive de ces animaux n'étant pas corrélée à un rythme respiratoire, l'aspect temporel de l'activité neuronale ne sera généralement pas mentionné dans ce chapitre.

Les représentations des mélanges sont toujours étudiés en comparaison avec celles de leurs composants isolés. Les différents travaux présentés ici cherchent donc à mettre en évidence une loi permettant de prédire la réponse des cellules à un mélange en fonction de celles à leurs composants isolés. Ils s'organisent en général autour du principe commun suivant :

- il s'agit dans un premier temps de sélectionner un modèle plausible de composition de l'activité cellulaire en réponse aux odeurs pures dans la réponse au mélange ;
- les études comparent ensuite l'activité évoquée par le mélange à l'activité prédite par le modèle à partir de la réponse aux différents composants ;
- cela permet d'identifier ce que l'on appelle des interactions de mélange ("mixture interactions"), soit suppressives lorsque la réponse est plus faible que prévu ("mixture suppression"), soit synergiques lorsqu'elle est plus forte ("mixture enhancement") ;
- ces interactions de mélange mettent en évidence des phénomènes physiologiques qui n'ont pas été pris en compte par le modèle de composition : il s'agit en général d'interactions dans la transmission des informations relatives à chaque composant du mélange.

La compréhension de l'origine de ces interactions fait finalement avancer nos connaissances sur la représentation des mélanges.

Il est important de noter que l'identification des interactions de mélange dépend du mode de description de l'activité neuronale, et du modèle de composition. La notion d'interaction de mélange ne se réfère donc pas aux mêmes phénomènes physiologiques dans toutes les études.

3.1 Représentations périphériques

La représentation périphérique des mélanges a été étudiée chez les vertébrés au niveau des récepteurs de l'épithélium olfactif du poisson-chat [18, 71]. Elle a également été étudiée chez les invertébrés au niveau des cellules sensorielles situées sur les antennes des insectes [5, 54], et des crustacés [31, 52].

Pour choisir un modèle de composition des réponses aux odeurs pures, les auteurs de ces études doivent faire des hypothèses sur les voies de transduction activées par les composants.

Si les deux composants d'un mélange binaire activent les mêmes récepteurs moléculaires et donc les mêmes voies de transduction, la réponse au mélange doit pouvoir être prédite par un modèle d'interaction moléculaire compétitive entre les composants au niveau des récepteurs. La réponse au mélange doit alors être intermédiaire entre les réponses à ses composants proposés au double de leur concentration dans le mélange.

Si au contraire les composants d'un mélange activent des récepteurs différents, il faut faire une hypothèse supplémentaire sur l'indépendance des voies de transduction. Soit elles sont indépendantes, et la réponse au mélange doit être la somme des réponses à ses composants ; soit elles interagissent, auquel cas la réponse au mélange doit être une fonction plus complexe des réponses aux composants.

3.1.1 Chez le poisson

Les études réalisées sur les mélanges par Kang et Caprio au niveau de l'épithélium olfactif du poisson-chat concernaient dans leur grande majorité des enregistrements multicellulaires : électro-olfactogrammes (EOG) et fréquences de PA multi-unitaires [18, 71]. Une seule étude concernait des neurorécepteurs isolés [73]. Le nombre de potentiels d'action générés (par un ou plusieurs neurorécepteurs) en réponse à une stimulation est sommé sur un intervalle de temps assez long (de 1 à 5 s) pour caractériser la réponse à cette stimulation.

Pour chaque paire d'odeurs (X,Y), les auteurs calculent deux indices pour comparer l'intensité R_{XY} de la réponse au mélange aux intensités des réponses aux composants X et Y, et trancher quant aux différentes hypothèses concernant les voies de transduction de X et Y.

- L'indice **MDI** est la moyenne de R_{XY}/R_{2X} et R_{XY}/R_{2Y} où R_{2X} et R_{2Y} représentent les intensités des réponses aux odeurs X et Y présentées au double de la concentration utilisée dans le mélange. Cet indice caractérise l'identité des voies de transduction activées par les deux odorants. S'ils sont des agonistes compétitifs qui activent la même voie de transduction, la réponse à XY est intermédiaire entre celles à $2X$ et $2Y$, et MDI=1. Lorsque MDI<1 ou MDI>1, on parle d'interactions de mélange suppressives ou synergiques respectivement.
- L'indice **ICI** est le rapport $R_{XY}/(R_X + R_Y)$ où R_X et R_Y représentent les intensités des réponses aux odeurs X et Y utilisées à la même concentration que dans le mélange. Il donne une indication sur l'interdépendance des voies de transduction activées par les deux composants. S'ils activent des voies de transduction parfaitement indépendantes, la réponse au mélange doit être la somme des réponses aux

deux composants (ICI=1). Un indice ICI significativement différent de 1 montre une interaction dans une des étapes de la transduction des deux composants.

Ces études montrent que les mélanges de composants qui sont connus pour activer les mêmes voies de transduction présentent des MDI environ égaux à 1, ce qui confirme qu'il s'agit bien d'agonistes compétitifs activant les mêmes récepteurs et les mêmes voies de transduction.

Les mélanges de composants connus pour activer des voies de transduction différentes ont des MDI supérieurs à 1 (interactions de mélange synergiques), ce qui montre qu'il existe bien au moins deux types de récepteurs. Ces mélanges donnent d'autre part des indices ICI inférieurs à 1, ce qui montre que leurs voies de transduction, bien que différentes, ne sont pas totalement indépendantes.

L'intensité de la réponse d'un neurorécepteur à un mélange est donc une combinaison des intensités des réponses aux composants, combinaison variable selon qu'ils agissent sur des récepteurs moléculaires identiques ou différents. L'intensité de l'EOG, ainsi que l'activité moyenne des neurorécepteurs en réponse à un mélange, sont globalement prédictibles avec la connaissance des voies de transduction activées par ses composants.

3.1.2 Chez les invertébrés

Les premières résultats obtenus chez les crustacés par l'équipe de Ache, Cromarty et Derby [55, 38, 39, 40, 2, 34] ont dans un premier temps semblé très différents de ceux établis chez le poisson-chat. Les cas de synergisme ne sont pas retrouvés, tandis que les suppressions sont les interactions périphériques les plus nombreuses. Les réponses aux mélanges sont en général imprédictibles.

Mais Cromarty et Derby n'attribuent dans un article plus récent [31] ces résultats contradictoires qu'à des différences dans les techniques d'enregistrement, la définition des termes de suppression et synergisme, et dans le choix des odorants.

Ils reprennent leur étude chez le homard en utilisant les techniques et indices utilisés chez le poisson-chat (et décrits dans le paragraphe précédent). Ils retrouvent qu'il y a au moins deux types de récepteurs moléculaires dans les neurorécepteurs du homard, que les mélanges de composants utilisant les mêmes voies présentent des réponses prévisibles, et que les mélanges de composants utilisant des voies différentes sont soumis à des interactions de mélange non pas suppressives mais bien synergiques, comme chez le poisson-chat. La seule différence constatée est un ICI encore plus faible que chez ce dernier. Cela peut être dû à la plus faible sensibilité des enregistrements multi-unitaires chez le poisson-chat que de ceux, unitaires, chez le homard, ou bien signifier que les interactions entre les deux voies de transduction sont plus marquées chez le homard que chez le poisson-chat. Là encore, l'activité d'un neurorécepteur isolé en réponse à un mélange est prédictible à partir de l'activité évoquée par ses composants et de la connaissance des voies de transduction qu'ils activent.

Les études menées chez l'abeille par Akers et Getz [5] au niveau des placodes sensorielles caractérisent aussi l'activité neuronale en termes d'intensité moyenne de décharge. En utilisant les mêmes notations que précédemment, la réponse R_{XY} au mélange est comparée aux réponses R_{2X} et R_{2Y} aux deux composants purs à concentration double. Pour ne pas trancher entre différents modèles responsables de définitions variables des interactions de mélange, les auteurs identifient suppression et synergisme de la façon la plus conservative possible, c'est-à-dire lorsque R_{XY} est significativement inférieure ou supérieure à R_{2X} et à R_{2Y}.

Ils mettent en évidence beaucoup de synergisme, ce qui signifie que plusieurs voies de transduction sont en jeu, et montrent que la réponse aux mélanges n'est pas une combinaison linéaire des réponses aux composants, ce qui signifie que ces voies de transduction sont interdépendantes.

Chez la blatte, les mêmes auteurs [54] identifient suppression et synergisme lorsque R_{XY} est significativement inférieure à $(R_{2X} + R_{2Y})/2$ ou supérieure à R_{2X} et R_{2Y}. Ils mettent en évidence que les réponses aux mélanges ne sont pas prédictibles à partir des réponses aux odeurs pures, avec une grande quantité de suppressions. Les auteurs n'expliquent pas ces suppressions, mais pensent qu'elles peuvent permettre de contraster, dès le niveau périphérique, les représentations des mélanges. Elles seraient donc utiles pour distinguer le mélange de ses composants, et pour distinguer les mélanges constitués des mêmes composants, mais dans des proportions variables.

3.2 Représentations bulbaires

Les représentations des mélanges n'ont été que très rarement étudiées au-delà du niveau périphérique, en dehors des études comportementales. Chez les invertébrés, seul un article de Nature [63] s'intéresse au lobe antennaire de l'abeille, équivalent fonctionnel chez l'insecte du bulbe olfactif des vertébrés. Chez les vertébrés, les seules études ont été menées dans le bulbe olfactif du poisson par l'équipe de Kang et Caprio [72].

Au niveau bulbaire, les lois de composition des réponses aux composants pour prévoir la réponse au mélange sont beaucoup plus difficiles à établir qu'au niveau périphérique. Il faut non seulement tenir compte des phénomènes d'interaction dans les voies de transduction périphériques, mais aussi de la forte convergence des axones de plusieurs neurorécepteurs vers une même cellule-cible et de la connectivité transversale assurée par les interneurones. Les études de la représentation bulbaire des mélanges ne proposent donc en général pas de modèle *a priori*, mais cherchent à extraire de leurs observations une loi commune de composition des réponses aux composants dans les réponses aux mélanges.

3.2.1 Chez le poisson

Les études menées sur le bulbe olfactif du poisson par l'équipe de Kang et Caprio [72] utilisent la même description de l'activité cellulaire que pour l'étude périphérique. Les réponses évoquées sont classées en 3 types (activatrices, inhibitrices ou neutres) selon que le nombre total de PA sur les 5 secondes de stimulation est significativement supérieur, inférieur, ou identique à l'activité spontanée.

Cette étude montre que le type de réponse évoqué par le mélange est prévisible lorsque les deux composants sont de même type : 82 % des mélanges se trouvent alors dans le même type que leurs composants.

Lorsque les deux composants ne se trouvent pas dans le même type, le mélange se trouve toujours dans le même type que l'un des ses deux composants, sauf pour les mélanges activation+inhibition où 25 % des réponses sont neutres. En moyenne, 89 % des réponses aux mélanges sont classées dans le même type que l'un de leurs composants.

En parallèle avec cette catégorisation en intensité moyenne, un deuxième mode de description de l'activité neuronale prend en compte son décours temporel : il s'agit du nombre de PA dans chacun des 25 intervalles de 200 ms qui constituent les 5 secondes de stimulation. Ces motifs temporels sont comparés par un test de Spearman pour déterminer si les réponses à deux odorants sont différentes, et si la réponse à leur mélange est différente de chacun d'eux.

Cette analyse montre que 78 % des mélanges de composants à motifs identiques présentent eux aussi le motif, et que 57 % des composants à motifs différents présentent le même motif que l'un d'eux.

Nos résultats seront discutés en comparaison avec ceux-ci dans le chapitre 10 de la discussion.

3.2.2 Chez l'abeille

L'équipe de Menzel [63] s'est intéressée à la représentation spatio-temporelle des odeurs dans le lobe antennaire de l'abeille. L'activation d'une population neuronale est visualisée toutes les demi-secondes, quelques secondes avant et pendant la stimulation odorante, par des techniques d'imagerie fonctionnelle.

La représentation spatio-temporelle d'un mélange est une combinaison des représentations des composants. Cette combinaison n'est pas totalement additive à cause, selon les auteurs, d'interactions inhibitrices à l'intérieur d'un même glomérule.

3.3 Perception des mélanges chez l'homme

De nombreuses études de psychophysique nous donnent une vue très intégrée de la perception des mélanges chez l'homme. Elles se sont intéressées à l'intensité et à la qualité perceptives de mélanges binaires et plus complexes, en fonction de l'intensité et de la qualité perceptives de leurs composants.

3.3.1 Intensité perçue d'un mélange

Plusieurs équipes ont montré depuis les années 1960 que l'intensité perçue d'un mélange est toujours inférieure à la somme des intensités perçues de ses composants [65, 10, 82].

Berglund [10] propose en 1973 un modèle de composition des intensités perçues des deux composants dans un mélange binaire :

$$\Psi_{XY} = \sqrt{\Psi_X^2 + \Psi_Y^2 + 2\Psi_X\Psi_Y \cos\alpha_{XY}} \tag{3.1}$$

où Ψ_{XY} est l'intensité perçue du mélange, Ψ_X et Ψ_Y les intensités perçues de composants et α_{XY} un angle dépendant du mélange XY. Cet angle α_{XY} est calculé pour des intensités Ψ_X et Ψ_Y équilibrées, mais semble constant dans la gamme d'intensités appliquée.

Si ce modèle de sommation vectorielle se révèle efficace pour prédire l'intensité perçue de beaucoup de mélanges binaires, il semble sur-estimer celle de mélanges plus complexes.

Plus récemment, Laing établit que l'intensité perçue d'un mélange binaire est toujours supérieure à la plus petite des intensités perçues de ses composants [81]. Il est intéressant de noter que si nous combinons cette observation de Laing avec le modèle de Berglund, elle signifie que :

$$\cos\alpha_{XY} \geq -\frac{1}{2}\frac{\Psi_X}{\Psi_Y} \quad \text{et} \quad \cos\alpha_{XY} \geq -\frac{1}{2}\frac{\Psi_Y}{\Psi_X} \tag{3.2}$$

Dans tous les cas, $\cos\alpha_{XY}$ est donc minoré par -1/2, et par des valeurs d'autant plus grandes que Ψ_X et Ψ_Y sont différents. Nos observations seront discutées en comparaison avec ce résultat dans le chapitre 11 de la discussion.

3.3.2 Qualité perçue d'un mélange

Les études sur la qualité perçue d'un mélange cherchent en général à prendre position quant aux hypothèses "analytique" et "synthétique" du fonctionnement de l'odorat. Selon l'hypothèse "analytique", chaque odorant peut être perçu individuellement dans un mélange. Selon l'hypothèse "synthétique", les différents composants d'un mélange sont à l'origine de la perception d'une nouvelle qualité, et ne peuvent donc pas être reconnus individuellement. Ces études sont plus complexes que celles sur l'intensité perçue car elles dépendent fortement du choix des descripteurs.

En utilisant comme descripteur une estimation par les sujets de la distance entre deux qualités perçues, Moskowitz établit en 1976 que les mélanges binaires de composants de même intensité ont la même odeur que l'un des composants, ou une odeur intermédiaire entre les deux [105]. L'égalisation des intensités est réalisée dans cette étude selon la perception de l'expérimentateur et n'est pas vérifiée selon la perception des sujets. Il est montré plus tard que l'intensité perçue par les sujets pour les concentrations choisies par l'expérimentateur pouvait varier en magnitude du simple au double [106].

Laing attribue donc en 1983 l'effet de dominance d'un composant dans un mélange observé par Moskowitz à cette différence d'intensité perçue [82]. En utilisant 23 descripteurs choisis spécifiquement parmi 150 pour les odeurs qu'il utilise, Laing montre que, lorsque les deux composants d'un mélange binaire sont perçus individuellement avec la même intensité, ils sont tous les deux reconnus dans un mélange binaire, et qu'il n'y a pas d'effet de dominance.

La perception de la qualité d'un mélange dépend de l'intensité relative de chacun de ses composants : il suffit d'une petite différence d'intensité pour qu'un des deux odorants seulement soit perçu [82, 81]. La bascule de dominance d'un odorant à l'autre se fait très rapidement lorsque les intensités relatives des deux composants varient.

Ces résultats ne sont pas en faveur de l'hypothèse "synthétique", puisqu'aucun nouveau descripteur n'est utilisé pour qualifier les mélanges. Ils montrent que, soit les deux odorants sont reconnus dans le mélange, soit ce dernier est perceptivement identique à un de ses composants. Ils sont en faveur d'une hypothèse "analytique" au sens large, selon laquelle tous les composants, ou une partie seulement d'entre eux, sont identifiables dans un mélange selon leurs intensités relatives.

Dans une étude plus récente, Laing demande directement à une centaine de sujets d'identifier les composants d'odeurs constituées de une à cinq molécules (aux qualités différentes et familières) [80].

Il montre que peu de sujets sont capables d'identifier correctement les composants d'un mélange. Par conséquent, soit notre capacité à traiter des informations sur des odeurs perçues simultanément est limitée, soit les mélanges sont responsables d'une perception différente de celles des composants.

La question du fonctionnement "synthétique" ou "analytique" du système olfactif n'a donc pas encore de réponse tranchée.