

# 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).

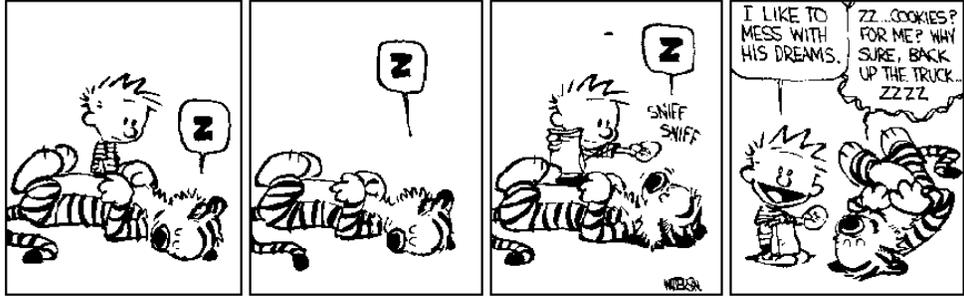
Je remercie toute l'équipe de l'ICP avec qui j'ai partagé de très bons moments. Merci en particulier à M. Pierre Escudier, son directeur, qui m'a accueillie et guidée, ainsi qu'à Frédéric Berthommier qui a encadré ma thèse et l'a nourrie de son inspiration inépuisable.

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
$\bar{I}$	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

<b>Introduction</b>	<b>17</b>
<b>I Données bibliographiques</b>	<b>19</b>
<b>1 Le système olfactif du mammifère</b>	<b>21</b>
1.1 L'épithélium olfactif . . . . .	21
1.2 Le bulbe olfactif . . . . .	23
1.3 Connectivité épithélio-bulbaire . . . . .	24
1.4 Connectivité intra-bulbaire . . . . .	26
1.5 Le cortex olfactif et les fibres centrifuges . . . . .	26
1.6 Conclusion . . . . .	26
<b>2 Représentation des odeurs pures</b>	<b>29</b>
2.1 La représentation spatiale . . . . .	29
2.1.1 Dans l'épithélium olfactif . . . . .	29
2.1.2 Dans le bulbe olfactif . . . . .	30
2.2 La représentation temporelle . . . . .	32
2.2.1 Mise en évidence d'une modulation temporelle du signal olfactif . . . . .	33
2.2.2 Description du signal temporel . . . . .	33
2.2.3 Représentation temporelle des odeurs dans le bulbe olfactif . . . . .	34
2.2.4 Origine de la modulation temporelle du signal olfactif . . . . .	35
2.3 Influence de la concentration . . . . .	36
2.3.1 Sur la représentation spatiale . . . . .	36
2.3.2 Sur la représentation temporelle . . . . .	37
<b>3 Représentation des mélanges</b>	<b>39</b>
3.1 Représentations périphériques . . . . .	40
3.1.1 Chez le poisson . . . . .	40
3.1.2 Chez les invertébrés . . . . .	41
3.2 Représentations bulbaires . . . . .	42
3.2.1 Chez le poisson . . . . .	42
3.2.2 Chez l'abeille . . . . .	43

3.3	Perception des mélanges chez l'homme . . . . .	43
3.3.1	Intensité perçue d'un mélange . . . . .	43
3.3.2	Qualité perçue d'un mélange . . . . .	44
<b>II</b>	<b>Position du problème</b>	<b>47</b>
<b>III</b>	<b>Matériel et méthodes</b>	<b>51</b>
<b>4</b>	<b>Acquisition et description des données</b>	<b>53</b>
4.1	Préparation des animaux et enregistrement des cellules mitrales . . . . .	53
4.2	Stimulations odorantes . . . . .	54
4.2.1	Choix des odorants . . . . .	54
4.2.2	Protocole de stimulation . . . . .	56
4.2.3	Expériences à concentration fixe . . . . .	56
4.2.4	Expérience à concentration variable . . . . .	57
4.3	Extraction des motifs temporels en 45 dimensions . . . . .	59
4.4	Réduction des dimensions de description . . . . .	61
4.4.1	Réduction de la fréquence d'analyse . . . . .	63
4.4.2	Analyse en Composantes Principales . . . . .	63
4.4.3	Paramétrisation des motifs temporels . . . . .	63
<b>5</b>	<b>Comparaison des motifs temporels</b>	<b>67</b>
5.1	Comparaison visuelle de référence . . . . .	68
5.2	Classification hiérarchique ascendante . . . . .	68
5.2.1	Choix de la distance . . . . .	69
5.2.2	Construction et troncature des dendrogrammes . . . . .	69
5.2.3	Évaluation de la classification hiérarchique ascendante . . . . .	70
5.3	Comparaison probabiliste des motifs . . . . .	71
5.3.1	Comparaison des deux motifs bin à bin . . . . .	72
5.3.2	Décision sur la significativité de la différence des motifs . . . . .	73
5.3.3	Évaluation de la comparaison probabiliste . . . . .	73
5.4	Décomposition linéaire du mélange sur ses composants . . . . .	74
<b>IV</b>	<b>Résultats</b>	<b>77</b>
<b>6</b>	<b>Choix d'une description de l'activité</b>	<b>81</b>
6.1	Analyse des motifs temporels en 45 dimensions . . . . .	81
6.1.1	Classification visuelle des motifs temporels en types . . . . .	82
6.1.2	Analyse en Composantes Principales des motifs temporels . . . . .	84
6.2	Détermination d'une fréquence d'analyse adaptée . . . . .	87

6.2.1	Adéquation avec la comparaison visuelle . . . . .	87
6.2.2	Étude de la densité spectrale de puissance . . . . .	88
6.2.3	Faible redondance des dimensions conservées . . . . .	88
6.3	Manque de sensibilité de l'intensité moyenne . . . . .	91
6.3.1	Pour la détermination de la réactivité cellulaire . . . . .	92
6.3.2	Pour la détermination du pouvoir de discrimination . . . . .	93
6.4	Autres descripteurs scalaires . . . . .	94
6.4.1	Intensités caractéristiques du motif temporel . . . . .	94
6.4.2	Paramètres temporels . . . . .	94
6.4.3	Projections sur les premiers axes de l'ACP . . . . .	97
6.5	Description des motifs par deux paramètres . . . . .	97
6.6	Conclusion . . . . .	100
<b>7</b>	<b>Réactivité et discrimination des odeurs</b>	<b>101</b>
7.1	Réactivité cellulaire aux odeurs pures . . . . .	101
7.1.1	Efficacité des odeurs pures . . . . .	101
7.1.2	Profil de réactivité cellulaire . . . . .	103
7.1.3	Corrélation de la réactivité aux différentes odeurs . . . . .	104
7.1.4	Spécificité et sélectivité de la réactivité cellulaire . . . . .	105
7.2	Réactivité cellulaire aux mélanges . . . . .	106
7.2.1	Efficacité des mélanges . . . . .	106
7.2.2	Réactivités comparées aux mélanges et à leurs composants . . . . .	108
7.3	Discrimination des odeurs par des motifs différents . . . . .	108
7.3.1	Le répertoire de motifs par cellule . . . . .	110
7.3.2	Taux de discrimination des paires d'odeurs . . . . .	111
7.4	Conclusion . . . . .	111
<b>8</b>	<b>Loi de composition des motifs temporels</b>	<b>113</b>
8.1	Mise en évidence d'un phénomène de dominance . . . . .	114
8.1.1	Comparaison des motifs temporels . . . . .	114
8.1.2	Distances du mélange à ses composants . . . . .	116
8.2	Moyenne pondérée des motifs . . . . .	117
8.2.1	Décomposition linéaire du mélange sur ses composants . . . . .	117
8.2.2	Effet de la variabilité des motifs sur la projection . . . . .	120
8.3	Transitivité et ordre de dominance . . . . .	121
8.4	Les facteurs corrélés avec la dominance . . . . .	122
8.4.1	La réactivité de la cellule aux deux composants du mélanges . . . . .	122
8.4.2	La nature et l'efficacité de l'odorant . . . . .	124
8.4.3	La forme du motif . . . . .	125
8.4.4	La localisation antéropostérieure de la cellule . . . . .	127
8.5	Évolution de la dominance avec la concentration . . . . .	127
8.5.1	Évolution du taux de dominance . . . . .	127

8.5.2	Évolution de la dominance cas par cas . . . . .	129
8.6	Évolution des coefficients avec la concentration . . . . .	132
8.6.1	Évolution des coefficients de pondération moyens . . . . .	132
8.6.2	Évolution des coefficients de pondération cas par cas . . . . .	134
8.6.3	Évolution conjointe de la réactivité . . . . .	136
8.7	Conclusion . . . . .	138
<b>V</b>	<b>Discussion</b>	<b>139</b>
<b>9</b>	<b>Considérations méthodologiques</b>	<b>141</b>
9.1	Le choix d'une description temporelle . . . . .	141
9.1.1	Une hypothèse forte . . . . .	142
9.1.2	La réduction de l'espace de description . . . . .	142
9.1.3	La représentation des stimuli dans l'espace choisi . . . . .	143
9.2	Complémentarité des méthodes d'étude associées . . . . .	143
9.2.1	La classification probabiliste . . . . .	143
9.2.2	La décomposition linéaire . . . . .	144
<b>10</b>	<b>La représentation bulbaire des mélanges</b>	<b>145</b>
10.1	Représentation spatiale des mélanges . . . . .	145
10.2	La représentation temporelle des mélanges . . . . .	146
10.2.1	Prédictibilité du motif temporel d'activité cellulaire . . . . .	146
10.2.2	Conséquences au niveau bulbaire . . . . .	148
10.3	Concordance avec les études chez le poisson . . . . .	149
10.3.1	En termes de réactivité . . . . .	150
10.3.2	En termes d'intensité moyenne . . . . .	151
10.3.3	En termes de motif temporel . . . . .	151
10.4	Corrélat neurophysiologiques . . . . .	152
10.4.1	Au niveau périphérique . . . . .	152
10.4.2	Au niveau bulbaire . . . . .	153
10.5	Perspectives . . . . .	154
<b>11</b>	<b>Contribution à l'analyse de scènes</b>	<b>157</b>
11.1	Perception des mélanges odorants . . . . .	157
11.1.1	Intensité perçue . . . . .	157
11.1.2	Qualité perçue . . . . .	158
11.2	Un équivalent en audition ? . . . . .	159

<b>Annexes</b>	<b>163</b>
<b>A Estimations et calculs de probabilités</b>	<b>165</b>
A.1 Estimations de probabilités de réponse . . . . .	165
A.1.1 Probabilités et probabilités conditionnelles de réponse . . . . .	165
A.1.2 Probabilité pour qu'une cellule réponde à $x$ odeurs sur 5 . . . . .	166
A.2 Calculs de probabilités de réponse . . . . .	166
A.2.1 Probabilité pour qu'une cellule réponde à $x$ odeurs sur 5 . . . . .	166
A.2.2 Probabilité pour qu'une cellule réponde à un mélange . . . . .	166
<b>B Principe d'évaluation de tests de décision</b>	<b>167</b>
B.1 Comparaison de deux tests de décision . . . . .	167
B.2 Évaluation d'un test . . . . .	169
<b>C Le processus de Poisson</b>	<b>173</b>
C.1 Définition . . . . .	173
C.2 Résultats . . . . .	173
C.2.1 Loi de probabilité du nombre d'événements dans un intervalle . . .	173
C.2.2 Zone de rejet de l'hypothèse " $n$ provient d'une loi $\mathcal{P}(\lambda)$ " . . . . .	174
C.2.3 Zone de rejet de " $n_1$ et $n_2$ proviennent d'une même loi" . . . . .	174
<b>D Le test du <math>\chi^2</math></b>	<b>177</b>
D.1 Comparaison répartition observée <i>vs</i> théorique . . . . .	177
D.2 Comparaison de deux répartitions observées . . . . .	177
<b>E Quelques motifs temporels</b>	<b>179</b>
E.1 Cellules 1 à 76 . . . . .	179
E.2 Cellules 101 à 186 . . . . .	179
<b>Bibliographie</b>	<b>189</b>



# 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 la 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  $\text{mm}^2$ .

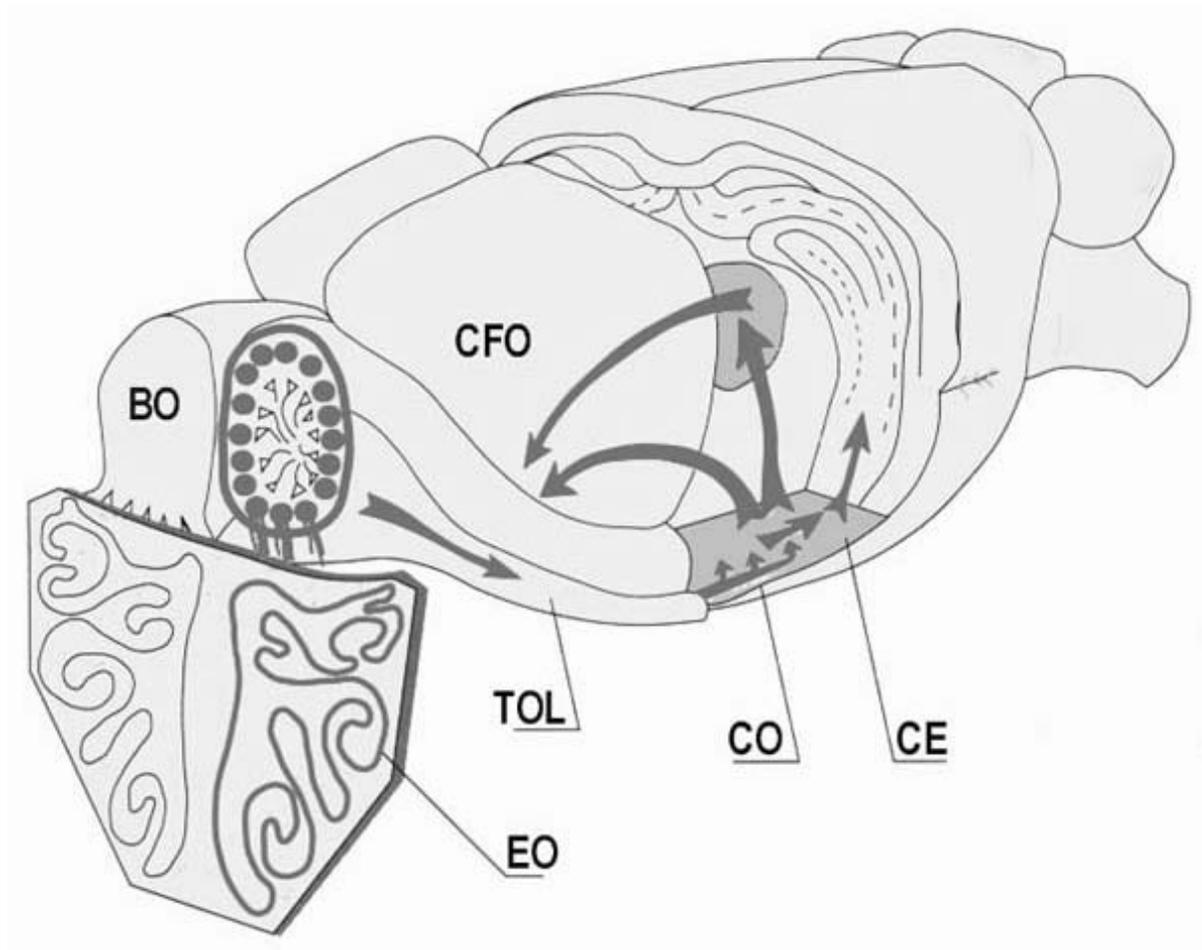


FIG. 1.1 : Représentation schématique des voies olfactives principales chez le mammifère. Les axones des neurorécepteurs de l'épithélium olfactif (EO) se regroupent pour former le nerf olfactif, et se projettent dans le bulbe olfactif (BO). Les axones des deutoneurones du bulbe olfactif forment le tractus 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 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<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup>. 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 dendrites 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.

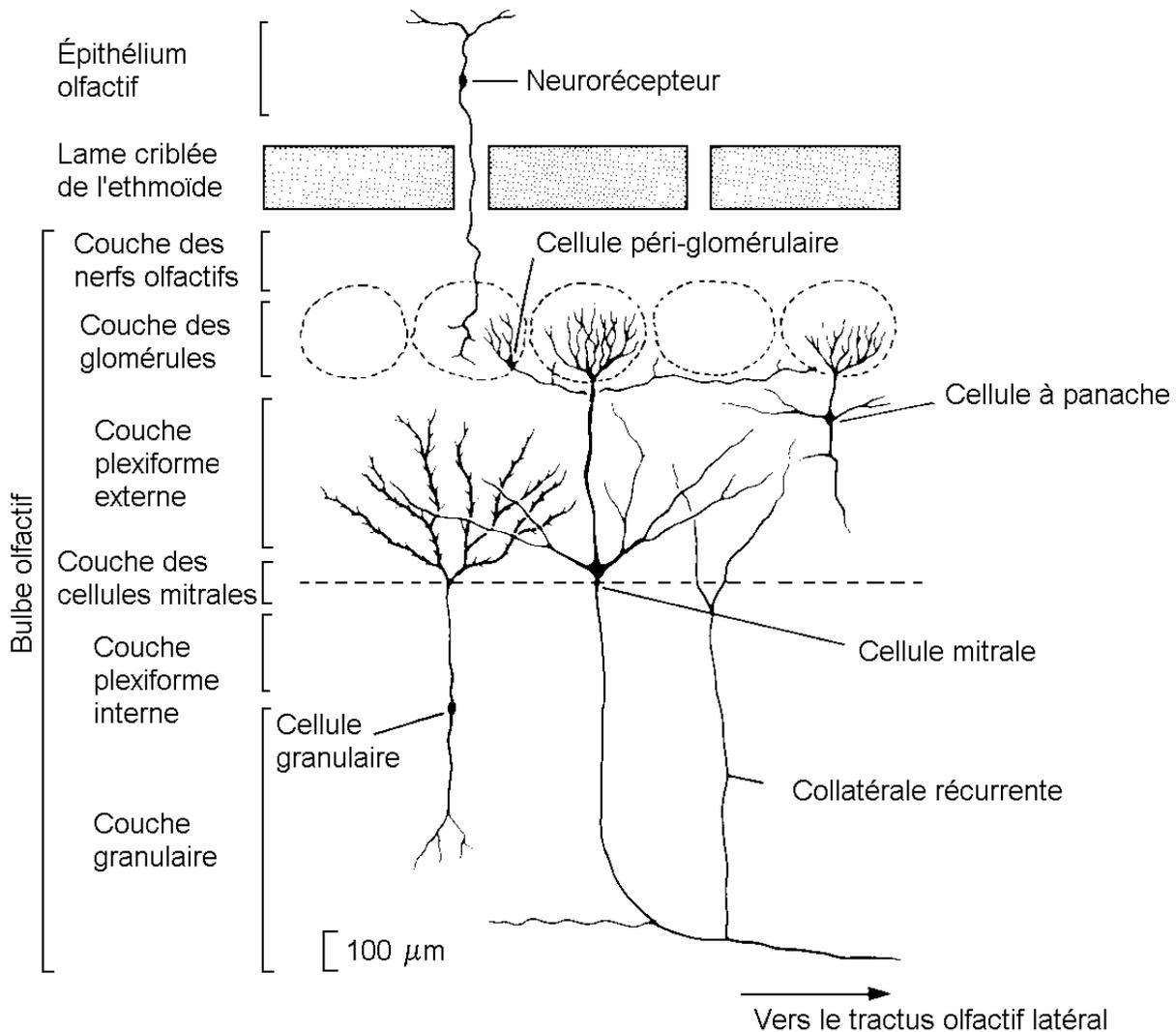


FIG. 1.2 : Organisation des cellules du bulbe olfactif. Représentation des différentes couches du bulbe olfactif : la couche des nerfs olfactifs, la couche glomérulaire, la couche plexiforme externe, la couche des cellules mitrales, la couche plexiforme interne, et la couche granulaire. Dans ces couches, 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 ;

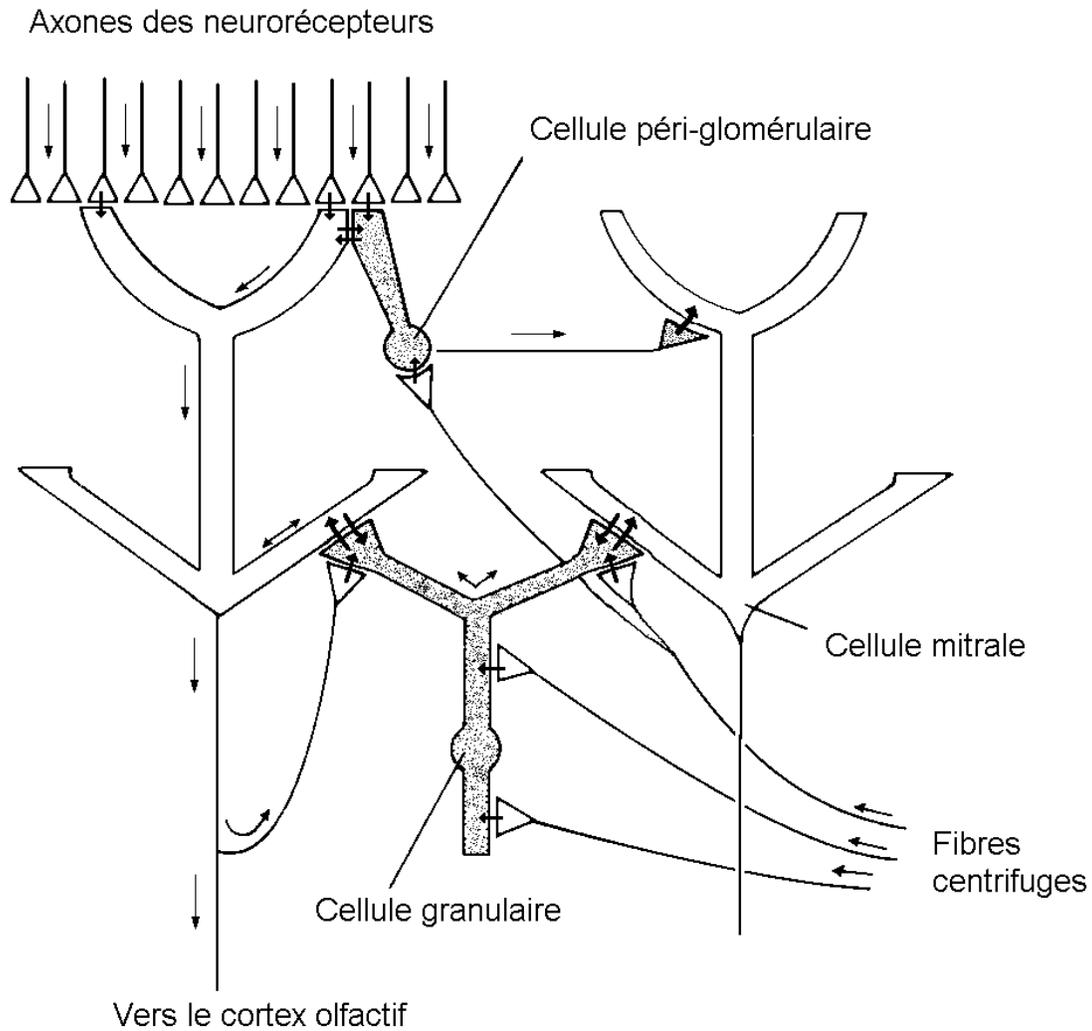


FIG. 1.3 : Diagramme de la connectivité bulbaire. La connectivité bulbaire est caractérisée par : 1) un fort taux de convergence des neurorécepteurs sur les cellules mitrales ; 2) des inhibitions horizontales assurées par les cellules péri-glomérulaires et granulaires entre autres ; 3) des fibres centrifuges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

- le bulbe olfactif est le premier niveau où apparaissent des connexions 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 supposons 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 chaînes 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 deutoneurons 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.

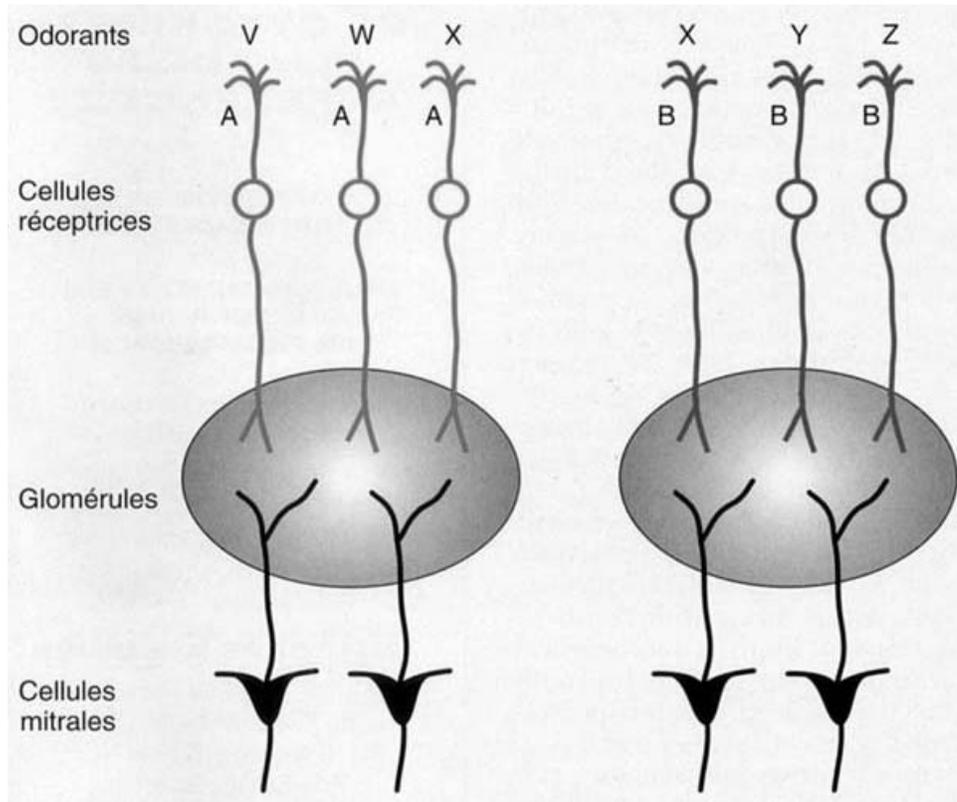


FIG. 2.1 : Schématisation d'une hypothèse actuelle sur l'organisation des projections des neurorécepteurs olfactifs. Selon cette hypothèse, les neurorécepteurs exprimant un même récepteur moléculaire (ici A ou B) regrouperaient leurs axones dans les mêmes glomérules et donc communiqueraient leur excitation 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 stimu-

lation en trachéotomisant les animaux, et en délivrant les stimulations odorantes indépendamment du rythme respiratoire, soit par bouffées isolées, 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 interneurons 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 est 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 déroulement 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<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> 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 res-

piratoire, 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 fréquemment une synchronisation complexe avec le rythme respiratoire (4a à 4d).

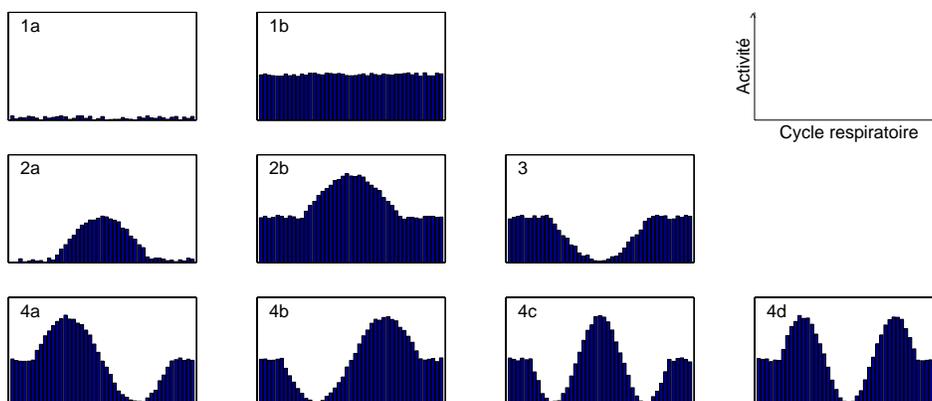


FIG. 2.2 : Schématisation des 9 types de motifs temporels définis par Buonviso, Chaput et al [16, 25]. Les types 1a et 1b ne sont pas synchronisés avec le rythme respiratoire, les types 2a, 2b, et 3 présentent une synchronisation simple, et les types 4a à 4d présentent une synchronisation complexe avec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

rant, 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 pourraient n'être 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.

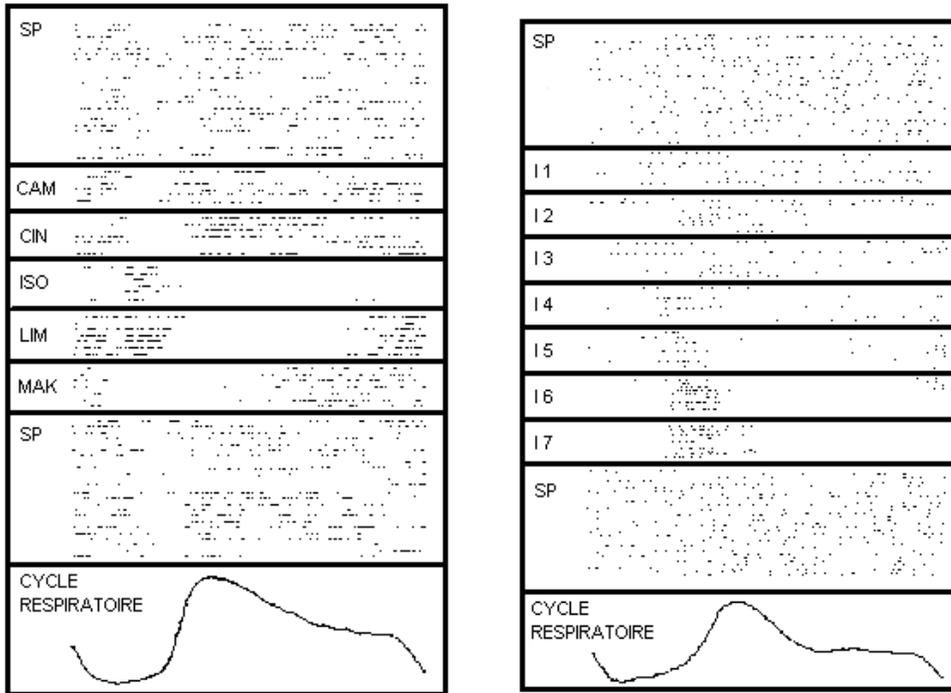


FIG. 2.3 : Illustration de la répartition de l'activité d'une cellule mitrale au cours du cycle respiratoire hors stimulation (SP) et sous stimulation avec différentes molécules (à gauche) ou avec des concentrations croissantes de la même molécule (à droite). L'activité est représentée en positionnant 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 neuro-récepteurs vers une même cellule-cible et de la connectivité transversale assurée par les interneurons. 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 :

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

où  $\Psi_{XY}$  est l'intensité perçue du mélange,  $\Psi_X$  et  $\Psi_Y$  les intensités perçues de composants et  $\alpha_{XY}$  un angle dépendant du mélange  $XY$ . Cet angle  $\alpha_{XY}$  est calculé pour des intensités  $\Psi_X$  et  $\Psi_Y$  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 :

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

Dans tous les cas,  $\cos \alpha_{XY}$  est donc minoré par  $-1/2$ , et par des valeurs d'autant plus grandes que  $\Psi_X$  et  $\Psi_Y$  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.



# Deuxième partie

## Position du problème



Les odeurs naturelles étant en général constituées d'un grand nombre de molécules odorantes, l'étude de la représentation des mélanges nous paraît nécessaire à la compréhension du fonctionnement du système olfactif.

Pourtant, les seules connaissances disponibles sur la représentation olfactive des mélanges proviennent des études électrophysiologiques chez les non-mammifères d'une part, et des études de psychophysique chez l'homme d'autre part.

La question récurrente dans les études électrophysiologiques concerne la prédictibilité de la réponse au mélange à partir des réponses à ses composants. En effet, cette prédictibilité signifie une connaissance des lois de composition des représentations des composants dans un mélange, et donne donc un point de départ pour la compréhension du codage des stimuli naturels.

Les études de psychophysique s'intéressent à la perception par l'homme de l'intensité et de la qualité des mélanges d'odeurs. Là encore se pose le problème de la prédiction de la perception d'un mélange par un sujet connaissant la perception qu'il a de ses composants. L'autre question à laquelle tentent de répondre ces études est celle du codage "analytique" ou "synthétique" d'un mélange.

Nous nous proposons d'étudier la représentation neuronale des mélanges dans le bulbe olfactif de mammifère, et d'axer nos recherches sur les deux problématiques précédentes. Nous aborderons d'une part la question de la prédictibilité de la réponse au mélange. Nous adapterons d'autre part la problématique du codage "analytique" ou "synthétique" des mélanges à la représentation neuronale. Nous chercherons donc à savoir si des informations propres à chacun des composants du mélange sont présentes au niveau du bulbe olfactif, ou si elles laissent place à une information spécifique du mélange dans laquelle les composants n'apparaissent plus.

La différence primordiale entre cette étude et les précédents travaux d'électrophysiologie sur les mélanges est due au fait que l'olfaction du mammifère est intimement liée à son processus de respiration. Nous nous trouvons donc dans la nécessité de tenir compte du rythme respiratoire dans le mode de caractérisation de l'activité neuronale que nous adopterons.

Le premier problème abordé ici est celui du choix d'une description de l'activité neuronale adaptée à notre étude. Nous commencerons par caractériser l'activité des cellules mitrales par l'évolution de leur fréquence de décharge en 45 points du cycle respiratoire, comme cela a déjà été justifié dans la revue bibliographique. Nous chercherons ensuite à extraire de ce motif la description la plus adaptée à notre étude.

À partir de cette description, nous définirons la réactivité cellulaire aux différentes odeurs, et aborderons le problème de la prédictibilité de la réactivité au mélange à partir de la réactivité à ses composants.

Comme une cellule peut répondre à plusieurs odorants, et les discriminer au moyen de différents motifs temporels d'activité, la troisième problématique abordée sera celle de la composition, dans la réponse aux mélanges, des motifs évoqués par leurs composants. Nous serons amenés à mettre en place de nouvelles méthodes pour comparer ces motifs et étudier leur loi de composition dans les mélanges. Nous nous intéresserons à la prédictibilité du motif évoqué par un mélange à partir de ceux évoqués par ses composants, et à la présence d'une information propre à chaque composant dans la représentation du mélange.



Troisième partie  
Matériel et méthodes



# Chapitre 4

## Acquisition et description des données

### 4.1 Préparation des animaux et enregistrement des cellules mitrales

Les données ont été acquises à partir de 149 cellules mitrales de 31 rats Wistar mâles pesant entre 250 et 450 g. Les expériences ont été menées en accord avec les directives du 24 novembre 1986 du Conseil de la Communauté Européenne sur le soin et l'utilisation des animaux de laboratoire (86/609/EEC). Les animaux étaient anesthésiés par injection intrapéritonéale de 3ml/kg d'équithésine (mélange à base de pentobarbital et d'hydrate de chloral). Le niveau d'anesthésie était contrôlé par la régularité du rythme respiratoire et l'absence du réflexe de retrait de la patte arrière en réponse à un pincement du talon. Il était maintenu par des injections régulières de 0.2 ml d'équithésine. La température rectale était maintenue à  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  par une couverture chauffante.

Le crâne était ouvert au-dessus du bulbe olfactif gauche, et les activités unitaires extracellulaires enregistrées grâce à une microélectrode de verre remplie de NaCl 2M et de bleu pontamine, d'impédance 15 à 20 M $\Omega$ . La pointe de la microélectrode était descendue jusqu'à la couche ventrale de cellules mitrales. Cette couche était repérée par sa profondeur, et grâce aux caractéristiques de l'activité des différentes cellules rencontrées lors de la descente. En cas d'incertitude, la position de la cellule était vérifiée par une étude histologique, après coloration iontophorétique au bleu pontamine obtenue en passant à travers l'électrode un courant de 2-5  $\mu\text{A}$  pendant 15 mn (par périodes de 10 s). Les enregistrements commençaient lorsqu'une cellule mitrale avait été clairement isolée. L'activité respiratoire des rats était captée pendant l'expérience par un pont de thermistances placé à l'entrée de la narine droite.

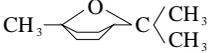
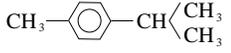
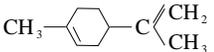
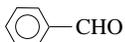
Pendant l'expérience, l'activité électrique cellulaire et le rythme respiratoire étaient enregistrés simultanément par l'intermédiaire du système d'acquisition CED-1401 Plus (Cambridge Electronic Design) pour un traitement différé. L'activité cellulaire était échantillonnée à 15 kHz, et la respiration à 1 kHz.

## 4.2 Stimulations odorantes

### 4.2.1 Choix des odorants

L'étude, par Sicard *et al.* [130], des similitudes de réponse électrophysiologique des neurorécepteurs olfactifs de la grenouille à différentes molécules odorantes leur a permis de définir des groupes qualitatifs d'odorants. D'un point de vue physico-chimique, ces groupes physiologiques correspondent majoritairement à des différences de volume molaire et de polarisabilité [79]. Les molécules odorantes utilisées ici ont été choisies dans différents groupes qualitatifs de manière à représenter au mieux l'espace des réponses physiologiques (*cf.* figure 4.1).

Les molécules utilisées systématiquement étaient l'acétophénone (abrégé par la suite en ACE ou A) qui se trouve dans le groupe des aromatiques, le cinéole (CIN ou C) dans le groupe des camphrés, le p-cymène (CYM ou P) dans le groupe des terpènes, et l'isoamyl-acétate (ISO ou I) et la méthyl-amyl-cétone (MAK ou M) parmi les chaînes linéaires. Les autres molécules susceptibles d'être utilisées étaient le butanol, le limonène, la 3-heptanone, la 4-heptanone, et le benzaldéhyde. Leurs formules moléculaires et pressions de vapeur saturante sont reportées dans le tableau 4.1.

Odeurs	Abréviations	Formules moléculaires	PVS (Pa)	Solubilité
Acétophénone	ACE (A)		49	0.55%
Cinéole	CIN (C)		260	<0.1%
Isoamyl acétate	ISO (I)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$	728	0.2%
p-Cymène	CYM (P)		190	<0.1%
Méthyl amyl-cétone	MAK (M)	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}-\text{CH}_3$	490	0.43%
2-Butanol	BUT (B)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_3$	2320	15%
Limonène	LIM (L)		259	?
3-Heptanone	3-HEP (T)	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	?	0.43%
4-Heptanone	4-HEP (Q)	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$	164	<0.1%
Benzaldéhyde	BZA (Z)		169	<0.1%

TAB. 4.1 : Nom et abréviation des 5 odorants principaux, et des 5 odorants suivants, leur formule, leur pression de vapeur saturante (PVS) et leur solubilité à 25° C. Toutes les valeurs de PVS sont issues de *Handbook of Chemistry and Physics*, 76<sup>th</sup> edition; celle de la 3-heptanone n'y figure pas pour une température de 25° C.

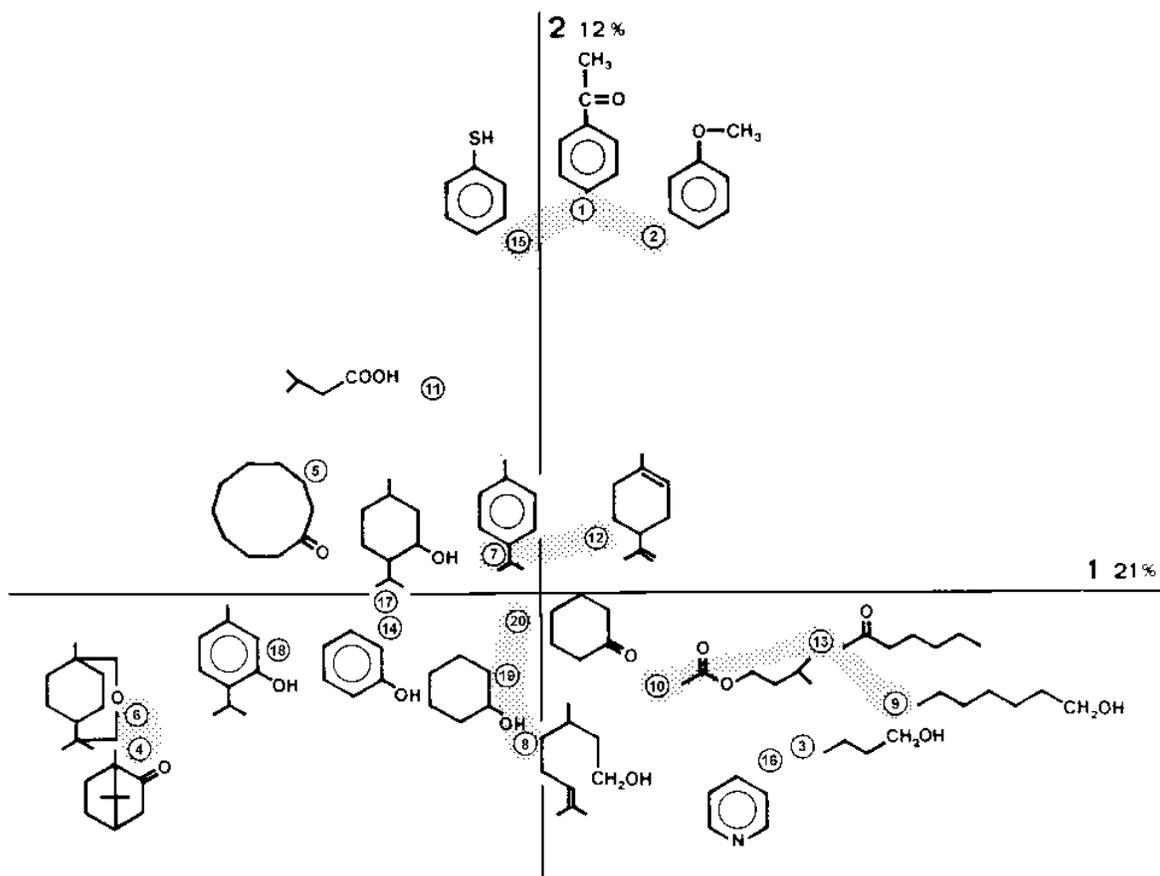


FIG. 4.1 : Représentation de vingt molécules odorantes sur les deux premiers axes de l'ACP réalisée dans l'espace des réponses (en termes d'intensité maximale de décharge) de 74 neurorécepteurs de l'épithélium olfactif de la grenouille. Le premier axe porte 21% de l'inertie et le deuxième 12%. La proximité des molécules odorantes dans les dimensions non représentées est figurée par des pointillés, et définit les groupes qualitatifs d'odorants. (1) acétophénone, (2) anisole, (3) *n*-butanol, (4) camphre, (5) cyclodécane, (6) 1-8-cinéole, (7) *p*-cymène, (8) *d*-citronellol, (9) heptanol, (10) acétate d'isoamyl, (11) acide isovalérique, (12) limonène, (13) méthylamyl-cétone, (14) phénol, (15) thiophénol, (16) pyridine, (17) menthol, (18) thymol, (19) cyclohexanol, (20) cyclohexanone. Figure extraite de l'étude récapitulative de Sicard et al. [130].

### 4.2.2 Protocole de stimulation

Les stimulations odorantes étaient délivrées pendant 10 secondes et espacées entre elles par la présentation d'au moins 60 secondes d'air pur. Pour chaque cellule, les stimulations consistaient dans un premier temps en la présentation de chacune des cinq odeurs pures, et de leurs dix mélanges binaires, puis éventuellement des cinq autres odeurs pures, et d'une partie des 35 autres mélanges binaires.

Dans les mélanges, chacun des deux composants était délivré à la même concentration que lors de sa présentation isolée. La concentration totale en molécules odorantes des mélanges était donc plus forte que celle des odeurs pures. Ce choix a été favorisé par rapport à celui d'une concentration totale constante dans le but de comparer la réponse au mélange avec les réponses aux deux composants. Certaines cellules pouvant changer de réponse selon la concentration d'un odorant, il aurait été plus délicat de comparer la réponse à un odorant pur avec la réponse à un mélange où il se trouve deux fois moins concentré.

Les molécules odorantes étaient délivrées par un olfactomètre à dilution de flux [137]. Cet olfactomètre permet de générer les mélanges de façon dynamique et de minimiser les interactions moléculaires entre composants. La sortie de l'olfactomètre est continuellement alimentée par un flux principal d'air pur (27 l/mn). Un second flux d'air pur (3 l/mn) injecté dans ce flux principal est remplacé au moment des stimulations par un flux identique d'air odorisé. L'air odorisé est obtenu par addition dans un flux d'air pur d'un flux faible et ajustable de la vapeur saturante contenue dans chacun des deux sacs en Tedlar branchés sur ce flux d'air pur. Pour réaliser des mélanges, les deux sacs contenaient chacun un odorant différent à pression de vapeur saturante. Pour les odeurs pures, l'un des deux sacs ne contenait que de l'air désodorisé.

Deux séries d'expériences ont été réalisées. Dans la première, chaque odorant est toujours présenté à une même concentration. Dans la deuxième, la réponse de chaque cellule est enregistrée pour plusieurs concentrations du même odorant. Les concentrations des molécules odorantes sont exprimées ici en termes de pression partielle ( $Pp$ ), qui est le produit de sa pression de vapeur saturante ( $PVS$ ) par le taux de dilution  $d$  qui lui est appliqué :

$$Pp = d.PVS$$

En admettant que l'air pur et les molécules odorantes utilisées se comportent comme des gaz parfaits, on passe de la pression partielle  $Pp$  à la concentration molaire  $C$  grâce à l'équation suivante :

$$C = \frac{n}{V} = \frac{Pp}{R.T}$$

où  $T$  est la température de la salle d'expérimentation (environ 20°C), et  $R$  la constante des gaz parfaits ( $R \simeq 8.3 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ ).

### 4.2.3 Expériences à concentration fixe

Dans une première série d'expériences, chaque odorant n'était utilisé qu'à une seule concentration, identique d'une cellule sur l'autre, et dans les conditions où il était délivré

pur ou en mélange. Dans une première expérience, les odorants étaient tous utilisés à la même fraction de leur pression de vapeur saturante, tandis que dans une deuxième expérience, ils étaient délivrés à la même concentration molaire.

Dans l'**expérience 1**, les odorants étaient délivrés à une même dilution ( $2 \cdot 10^{-2}$ ) de leur vapeur saturante. Les pressions de vapeur saturante étant variables, les concentrations molaires appliquées étaient différentes d'un odorant à l'autre (*cf.* tableau 4.2, expérience 1).

Cette expérience concernait 63 cellules. Toutes ont été enregistrées hors stimulation et sous stimulation avec les cinq odeurs pures principales. Chacun des dix mélanges binaires correspondants a pu être délivré à un nombre de cellules variant de 41 à 54. Les cinq odeurs pures suivantes, ainsi que certains de leurs mélanges binaires, ont été testés sur 19 cellules.

Odeurs	PVS (Pa)	expérience 1		expérience 2	
		dilution $d$	Pp (Pa)	dilution $d$	Pp (Pa)
ACE	49	$2 \cdot 10^{-2}$	0.98	$6.0 \cdot 10^{-2}$	2.9
CIN	260	$2 \cdot 10^{-2}$	5.2	$1.1 \cdot 10^{-2}$	2.9
ISO	728	$2 \cdot 10^{-2}$	14.6	$4.0 \cdot 10^{-3}$	2.9
CYM	190	$2 \cdot 10^{-2}$	3.8	$1.5 \cdot 10^{-2}$	2.9
MAK	490	$2 \cdot 10^{-2}$	9.8	$6.0 \cdot 10^{-3}$	2.9
BUT	2320	$2 \cdot 10^{-2}$	46.4		
LIM	259	$2 \cdot 10^{-2}$	5.2		
3-HEP	?	$2 \cdot 10^{-2}$	?		
4-HEP	164	$2 \cdot 10^{-2}$	3.3		
BZA	169	$2 \cdot 10^{-2}$	3.4		

TAB. 4.2 : Pression de vapeur saturante (PVS), taux de dilution appliquée et concentration finale en termes de pression partielle (Pp) de chacun des odorants. La Pp est le produit de la PVS par le taux de dilution.

Dans l'**expérience 2**, nous avons choisi d'égaliser la concentration molaire de tous les odorants grâce à des dilutions *ad hoc* de leur vapeur saturante (*cf.* tableau 4.2, expérience 2). Tous les odorants étaient donc délivrés à une pression partielle de 2.9 Pa, qu'ils soient présentés purs, ou dans un mélange binaire.

Cette expérience concernait 86 cellules. Toutes ont été enregistrées hors stimulation et sous stimulation avec les cinq odeurs pures principales. Chacun des dix mélanges binaires correspondants a pu être délivré à un nombre de cellules variant de 52 à 61. Aucune des odeurs suivantes n'a été testée sur ces cellules. Certaines d'entre elles ont en revanche été soumises à l'expérience à concentration variable.

#### 4.2.4 Expérience à concentration variable

Pour étudier l'effet de la concentration, nous avons enregistré l'activité de certaines cellules de l'expérience 2 sous stimulation avec un gamme de concentrations d'un odorant,

et avec les mélanges correspondants de cet odorant et d'une autre molécule, dont la concentration restait fixe. La gamme de concentrations utilisable pour chaque odorant était définie par les dilutions que nous permettait l'olfactomètre. Les dilutions applicables étaient  $4 \cdot 10^{-3}$ ,  $6 \cdot 10^{-3}$ ,  $1.1 \cdot 10^{-2}$ ,  $1.5 \cdot 10^{-2}$  et  $6.0 \cdot 10^{-2}$ . Les gammes de concentrations étaient donc différentes d'un odorant à l'autre. Elles sont indiquées dans le tableau 4.3, ainsi que les rapports des concentrations des deux odorants dans les mélanges.

Cette expérience a été réalisée en faisant varier la concentration relative des odorants d'un total de 61 mélanges, répartis sur 36 cellules de l'expérience 2.

odeur		A	C	I	P	M
dilution	Pp (Pa)	$6.0 \cdot 10^{-2}$	$1.1 \cdot 10^{-2}$	$4.0 \cdot 10^{-3}$	$1.5 \cdot 10^{-2}$	$6.0 \cdot 10^{-3}$
		2.90	2.90	2.90	2.90	2.90
A	$4.0 \cdot 10^{-3}$	0.19	0.06		0.06	0.06
	$6.0 \cdot 10^{-3}$	0.29	0.1	0.1	0.1	
	$1.1 \cdot 10^{-2}$	0.53		0.18	0.18	0.18
	$1.5 \cdot 10^{-2}$	0.72	0.25	0.25		0.25
	$6.0 \cdot 10^{-2}$	2.90	1	1	1	1
C	$4.0 \cdot 10^{-3}$	1.05	0.36		0.36	0.36
	$6.0 \cdot 10^{-3}$	1.58	0.45	0.45	0.45	
	$1.1 \cdot 10^{-2}$	2.90	1	1	1	1
	$1.5 \cdot 10^{-2}$	3.95	1.36	1.36		1.36
	$6.0 \cdot 10^{-2}$	16.08		5.45	5.45	5.45
I	$4.0 \cdot 10^{-3}$	2.90	1	1	1	1
	$6.0 \cdot 10^{-3}$	4.35	1.5	1.5	1.5	
	$1.1 \cdot 10^{-2}$	7.97	2.75		2.75	2.75
	$1.5 \cdot 10^{-2}$	10.87	3.75	3.75		3.75
	$6.0 \cdot 10^{-2}$	43.50		15	15	15
P	$4.0 \cdot 10^{-3}$	0.78	0.27	0.27		0.27
	$6.0 \cdot 10^{-3}$	1.16	0.4	0.4	0.4	
	$1.1 \cdot 10^{-2}$	2.12	0.73		0.73	0.73
	$1.5 \cdot 10^{-2}$	2.90	1	1	1	1
	$6.0 \cdot 10^{-2}$	11.60		4	4	4
M	$4.0 \cdot 10^{-3}$	1.90	0.67	0.67		0.67
	$6.0 \cdot 10^{-3}$	2.90	1	1	1	1
	$1.1 \cdot 10^{-2}$	5.31	1.83		1.83	1.83
	$1.5 \cdot 10^{-2}$	7.25	2.5	2.5	2.5	
	$6.0 \cdot 10^{-2}$	29.00		10	10	10

TAB. 4.3 : Représentation des gammes de concentrations applicables pour chaque odorant (colonne 3), et des rapports de concentration (colonnes 4 à 8) correspondants pour chaque paire d'odorants.

### 4.3 Extraction des motifs temporels en 45 dimensions

Nous avons choisi de caractériser l'activité d'une cellule mitrale par son motif temporel de décharge au cours du cycle respiratoire. Nous commençons donc par extraire de l'activité brute de chaque cellule, en réponse à chaque stimulation, un motif en 45 dimensions qui constituera la description de base pour cette étude.

#### Traitement du signal neuronal

L'activité électrique cellulaire, échantillonnée et stockée à 15 kHz pendant l'expérience, est traitée ultérieurement à l'aide du logiciel Spike2 (Cambridge Electronic Design).

Dans un premier temps, nous vérifions la stabilité morphologique des potentiels d'action (PA) qui sont supposés avoir été générés par une même cellule. Tous les signaux où les PA changent de forme au cours de l'enregistrement sont éliminés, car ces PA sont susceptibles d'avoir été générés par deux cellules différentes.

Ensuite, pour chaque stimulation, les dates de déclenchement des PA sont extraites du signal pendant les 30 s précédant la stimulation et les 10 s de stimulation.

La figure 4.2 donne un exemple de signal brut (activité électrique cellulaire et respiration), enregistré lors d'une stimulation odorante, ainsi que l'extraction des PA qui en découle. Une réorganisation temporelle de l'activité électrique au cours du cycle respiratoire est déjà visible sous stimulation sur ces données brutes. La suite du traitement a pour but de caractériser cette organisation temporelle avant et pendant stimulation.

#### Traitement du signal respiratoire

Parallèlement, le rythme respiratoire échantillonné à 1 kHz est traité de manière à extraire les dates des transitions entre la fin de chaque expiration et le début de l'inspiration suivante. Ce découpage du rythme respiratoire en cycles permet de représenter l'activité des neurones en fonction de l'instant du cycle auquel elle correspond. C'est ce qui est fait dans le "raster plot" de la figure 4.3 où les segments du train de PA correspondant aux différents cycles respiratoires sont représentés les uns sous les autres. Ce type de représentation permet de voir si l'activité neuronale est répartie régulièrement au cours du cycle. Dans l'exemple présenté, l'activité spontanée est répartie uniformément, tandis que l'activité sous stimulation est concentrée autour de la transition inspiration/expiration.

Chaque cycle respiratoire ainsi isolé, dont la durée moyenne est d'environ 0.5 s chez le rat anesthésié, est ensuite découpé en 45 intervalles de temps égaux (ou bins) d'une durée de 10 ms environ, dans le but de construire les motifs temporels.

#### Construction des motifs temporels

Les motifs sont construits en moyennant le nombre de PA par bin sur tous les cycles respiratoires entièrement compris dans l'intervalle de temps correspondant à une même condition expérimentale.

Le **motif évoqué** (ou EV) est construit en moyennant le nombre de PA par bin sur tous les cycles compris dans les 10 s de stimulation.

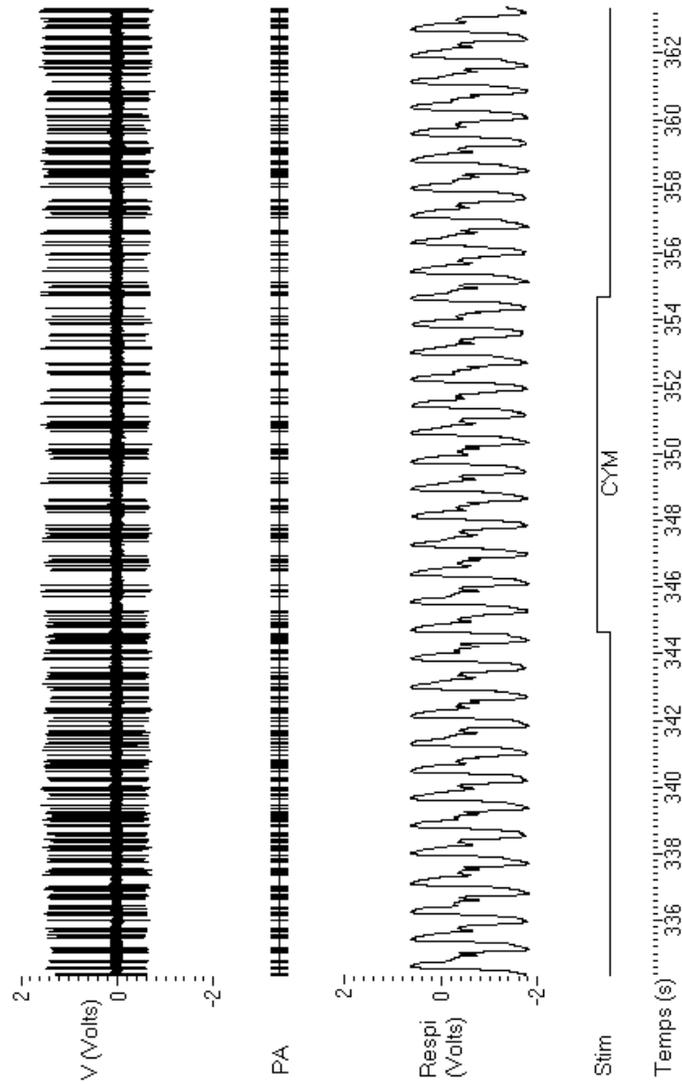


FIG. 4.2 : Un exemple de données brutes. Les lignes 1 et 3 (V et Respi) représentent respectivement l'activité électrique cellulaire et la respiration enregistrées pendant l'expérience. La ligne 4 (Stim) indique la période de stimulation, et la ligne 5 (Temps) le temps écoulé depuis le début de l'enregistrement. La ligne 2 (PA) représente la première étape du traitement du signal : l'extraction des PA de l'activité électrique, après vérification de leur stabilité. L'activité électrique étant échantillonnée à 15 kHz, cette étape permet de réduire très fortement la taille des données.

Le **motif spontané** (ou SP) est construit en moyennant le nombre de PA par bin sur tous les cycles compris dans les 30 s précédant la stimulation : cf. figure 4.3.

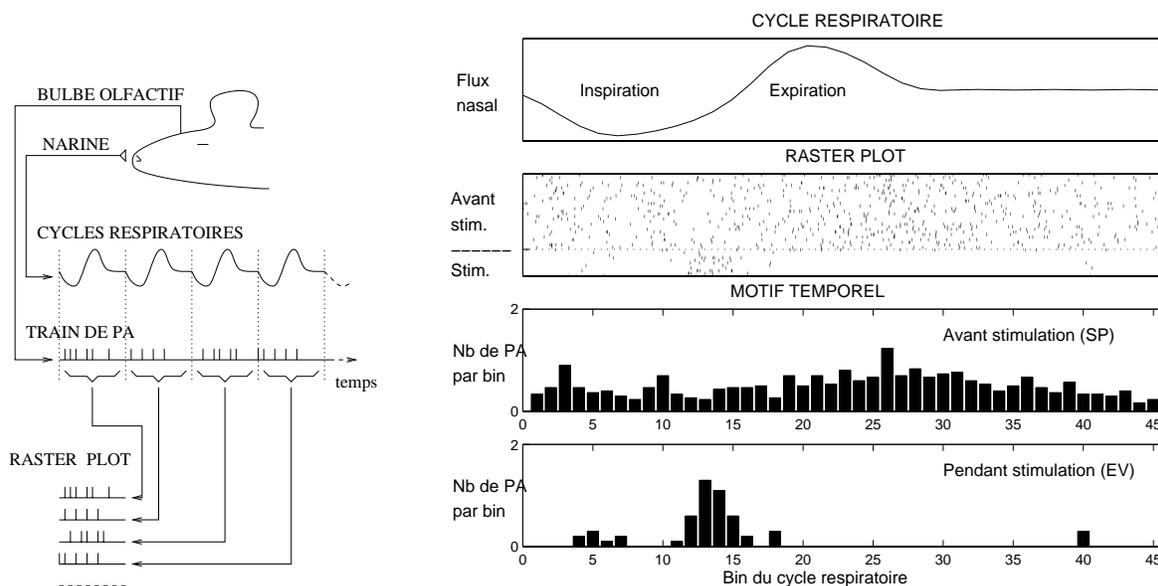


FIG. 4.3 : À gauche : Enregistrement simultané des cycles respiratoires et d'un train de potentiels d'action d'une cellule mitrale. Le raster plot est obtenu en représentant les uns sous les autres les segments du train de PA correspondant à chaque cycle respiratoire. À droite : Représentation d'un cycle respiratoire moyen, d'un raster plot enregistré 30 s avant et 10 s pendant la stimulation, et de deux motifs temporels obtenus en calculant pour chacun des 45 bins le nombre moyen de PA contenus dans ce bin sur tous les cycles avant et pendant la stimulation.

Cette construction est validée par les deux observations suivantes :

- d'une part, le motif temporel de décharge sous stimulation se maintient de cycle en cycle dans la majorité des cas pendant les dix premières secondes de stimulation, ce qui autorise à sommer l'activité sur tous les cycles ;
- d'autre part, l'imprécision dans la détermination de la transition entre l'inspiration et l'expiration est largement plus faible que la taille des bins choisis. Cela exclut la possibilité d'un décalage des motifs par la méthode de construction.

La figure 4.4 illustre l'activité d'une cellule sous stimulation avec les 5 odeurs pures principales et leurs 10 mélanges binaires, représentée par les motifs temporels.

## 4.4 Réduction des dimensions de description

L'activité d'une cellule mitrale en réponse à un stimulus est caractérisée par son motif temporel de décharge au cours du cycle respiratoire en 45 dimensions. Nous ne considérons donc plus les informations temporelles plus fines que celles contenues dans cette description de base, mais nous serons régulièrement amenés à extraire de ces motifs d'autres

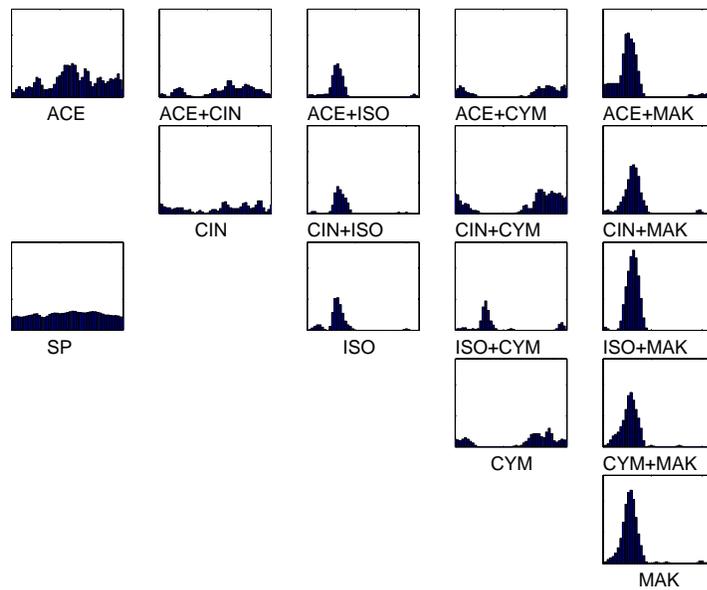


FIG. 4.4 : Un exemple de cellule avec les motifs temporels caractérisant l'activité spontanée moyenne et l'activité évoquée par chacune des 15 stimulations. Les motifs évoqués par les odeurs pures se trouvent sur la diagonale, les motifs évoqués par les mélanges à l'intersection de la ligne et de la colonne occupées par leurs composants, et le motif spontané moyen est représenté en bas à gauche (SP).

descriptions constituées d'un nombre inférieur de dimensions. Ces réductions de dimension seront utilisées :

- soit pour les comparer à la description de départ dans le but de choisir la description la plus pertinente ;
- soit, si elles ont une signification physiologique, pour déterminer leur degré de corrélation avec certains des phénomènes observés.

#### 4.4.1 Réduction de la fréquence d'analyse

Le nombre de dimensions des motifs temporels est réduit dans un premier temps en diminuant le nombre de bins utilisés pour découper le cycle respiratoire (c'est-à-dire la fréquence d'analyse). Cette réduction est réalisée à partir du motif à 45 bins par addition du contenu des bins adjacents 3 par 3 ou 5 par 5. Cela permet d'obtenir des motifs dont la fréquence d'analyse est de 45, 15, 9, 5, 3 ou 1 bin(s) par cycle respiratoire, et dont la taille des bins vaut environ 10 ms, 30 ms, 50 ms, 90 ms, 150 ms ou 0.5 s respectivement. Réduire la fréquence d'analyse à un seul bin par cycle respiratoire revient à calculer l'intensité moyenne de décharge sur un cycle respiratoire.

#### 4.4.2 Analyse en Composantes Principales

Nous réduisons dans un deuxième temps le nombre de dimensions des motifs temporels en les projetant sur les  $N$  premiers axes définis par une Analyse en Composantes Principales (ACP). Cette ACP a été réalisée sur l'ensemble des motifs, spontanés et évoqués, extraits de l'activité des 149 cellules.

Brièvement, l'ACP est une méthode qui propose un nouvel espace de description où chaque dimension est une combinaison linéaire des dimensions de départ ; la première dimension étant la plus "représentative" des données, et chaque suivante la plus "représentative" orthogonale à toutes les précédentes. Le critère de représentativité que nous choisissons ici est la maximisation de la variance des données. Les vecteurs directeurs des nouvelles dimensions sont alors les vecteurs-propres de la matrice de variance-covariance des données, et leur degré de représentativité (variance des données dans cette dimension) est donné par les valeurs-propres associées.

Cette technique a donc l'avantage de sélectionner, parmi les combinaisons linéaires des dimensions de départ, les dimensions les plus représentatives des motifs temporels dont nous disposons, mais aussi de nous donner leur degré de représentativité.

#### 4.4.3 Paramétrisation des motifs temporels

La réduction de la fréquence d'analyse et l'ACP ne permettent de sélectionner que des combinaisons linéaires des dimensions de départ. La réduction de dimension des motifs est donc complétée dans un troisième temps par l'extraction de paramètres scalaires plus complexes. Ces paramètres sont choisis arbitrairement parce qu'ils sont porteurs d'une signification physiologique ou parce qu'ils permettent de décrire simplement le motif temporel (*cf.* figure 4.5).

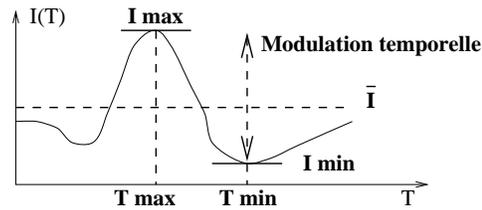


FIG. 4.5 : Paramétrisation d'un motif temporel : intensité moyenne ( $\bar{I}$ ), minimale ( $I \text{ min}$ ) et maximale ( $I \text{ max}$ ) de décharge, position temporelle des décharges minimale ( $T \text{ min}$ ) et maximale ( $T \text{ max}$ ), et modulation temporelle.

Les paramètres suivants seront utilisés par la suite pour décrire un motif temporel :

- son intensité moyenne de décharge, paramètre atemporel qui correspond à la somme des PA contenus dans les 45 bins, donc à l'étape extrême de la réduction de la fréquence d'analyse ;
- ses intensités maximale et minimale ;
- la position temporelle des intensités maximale et minimale ;
- un paramètre représentatif de sa modulation temporelle, comme l'écart-type du motif, ou encore le rapport du maximum sur la moyenne de son autocorrélation (*cf.* figure 4.6) ;
- et enfin les premiers coefficients de Fourier. Les coefficients de Fourier sont indicatifs de l'énergie contenue dans le motif pour chaque fréquence de modulation multiple de la fréquence respiratoire.

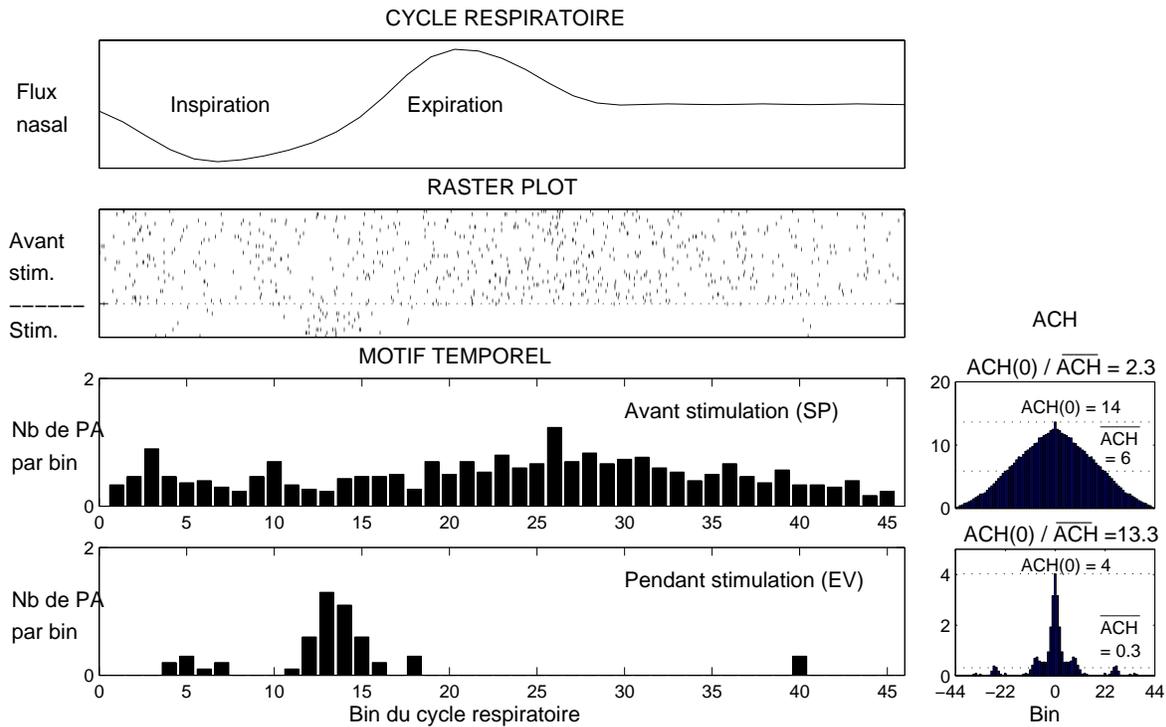


FIG. 4.6 : Représentation de l'autocorrélogramme (ACH) de deux motifs temporels. L'autocorrélogramme d'un signal se calcule par convolution de ce signal et de son symétrique. Lorsque le motif ne présente aucune modulation temporelle (motif du haut), le maximum de l'autocorrélogramme ( $ACH(0)$ ) diffère peu de sa moyenne ( $\overline{ACH}$ ). Le facteur  $ACH(0) / \overline{ACH}$  vaut 2.3 dans l'exemple présenté ici. En revanche, lorsque le motif est organisé dans le temps (motif du bas), la valeur maximale de l'autocorrélogramme se détache fortement de sa moyenne (facteur 13.3 ici). Le rapport  $ACH(0) / \overline{ACH}$  sera utilisé par la suite pour caractériser l'amplitude de la modulation temporelle des motifs.



# Chapitre 5

## Comparaison des motifs temporels

Les motifs temporels ont été choisis pour décrire l'activité cellulaire spontanée (motif spontané) et évoquée par chacune des stimulations odorantes (motifs évoqués). Pour étudier la représentation neuronale des mélanges, ces motifs doivent pouvoir être comparés entre eux. Jusqu'à présent, cette comparaison a été majoritairement réalisée visuellement. Nous présentons ici la comparaison visuelle, puis trois méthodes originales de comparaison automatique des motifs temporels. Ces méthodes sont évaluées, lorsqu'elles génèrent une décision, par rapport à la comparaison visuelle de référence (*cf.* Principe d'évaluation de tests de décision, Annexe B). Cette évaluation n'étant pas l'objectif principal de la thèse, ses résultats sont présentés dans ce chapitre.

Les deux premières méthodes automatiques (la classification hiérarchique ascendante, et la comparaison probabiliste) sont responsables d'une décision binaire quant à la différence entre deux motifs. Ces décisions seront utilisées par la suite pour définir deux notions fondamentales :

- la **réactivité** d'une cellule : on dira qu'une cellule est réactive à un odorant lorsque le motif évoqué par cet odorant est significativement différent du motif spontané ;
- le **pouvoir de discrimination** d'une cellule : on définira la capacité d'une cellule à discriminer deux odorants par la significativité de la différence entre les motifs évoqués par ces deux odorants.

Pour chaque cellule, nous disposons d'autant de répétitions du SP qu'il a été fait de stimulations odorantes différentes. Cela nous permet de connaître la variabilité du motif temporel, et de calculer un SP moyen. Les motifs évoqués ne sont quant à eux disponibles qu'en un seul exemplaire. Nous tiendrons systématiquement compte de cette asymétrie entre SP et EV pour leur comparaison.

La troisième méthode automatique décrite ici, la décomposition linéaire du mélange sur ses composants, est complémentaire des précédentes. Elle ne génère pas de décision binaire quant à la différence entre deux motifs, mais fournit un indicateur continu de la ressemblance du motif du mélange avec ceux de chacun de ses composants. Elle sera utilisée pour déterminer une loi de composition des motifs dans les mélanges.

## 5.1 Comparaison visuelle de référence

La toute première comparaison des paires de motifs temporels a été établie visuellement par deux observateurs différents, comme dans les études antérieures réalisées par notre équipe [25, 16, 22]. Elle servira de référence pour évaluer les méthodes automatiques suivantes. Il était demandé à chaque observateur de décider :

- d'une part, si un EV était significativement différent de l'ensemble des motifs spontanés disponibles ;
- d'autre part, si deux EV étaient significativement différents l'un de l'autre.

Les classifications des deux observateurs donnent les mêmes résultats dans 69 % des cas pour la première comparaison, et 75 % des cas dans la deuxième. Les taux d'accord relatifs, dont le calcul est présenté Annexe B, sont détaillés dans le tableau 5.1.

Comparaison SP/EV		Observateur 2		
		motifs identiques (49%)	motifs différents (51%)	taux d'accord
Observateur 1	motifs identiques (28%)	234	46	84 %
	motifs différents (72%)	264	462	64 %
	taux d'accord	47 %	91 %	69%

Comparaison EV/EV		Observateur 2		
		motifs identiques (57%)	motifs différents (43%)	taux d'accord
Observateur 1	motifs identiques (49%)	539	119	82 %
	motifs différents (51%)	224	468	68 %
	taux d'accord	71 %	80 %	75 %

TAB. 5.1 : Résultats de la comparaison visuelle par deux observateurs différents (Observateur 1 et Observateur 2) des motifs évoqués avec les motifs spontanés correspondants (SP/EV) et des couples de motifs évoqués (EV/EV).

Si tous les taux d'accord relatifs sont bons pour la comparaison EV/EV, un des taux de la comparaison SP/EV est faible (47%). Ceci provient de la plus forte tendance de l'observateur 1 à considérer un EV comme différent du SP (72 % contre 51 % pour l'observateur 2). À cette différence de sensibilité près, les classifications des deux observateurs sont relativement proches. Elles serviront de base pour évaluer les résultats des autres méthodes.

## 5.2 Classification hiérarchique ascendante

La première méthode automatique que nous ayons utilisée pour comparer les motifs temporels est la classification hiérarchique ascendante. Elle consiste à choisir une métrique (la définition d'une distance) pour calculer la distance entre les motifs, puis à construire une typologie (une partition) de l'ensemble des motifs d'activité d'une même cellule de façon à regrouper au mieux les motifs les plus proches.

### 5.2.1 Choix de la distance

La première étape de cette méthode consiste à calculer toutes les distances paire à paire entre les différents motifs d'activité d'une même cellule.

Parmi les distances les plus classiques utilisables pour comparer deux objets multidimensionnels  $X$  et  $Y$ , comme nos deux motifs temporels, nous avons choisi la distance de Camberra pour les raisons suivantes :

- les distances comme celle de Tchebychev ( $d(X, Y) = \max_i |X(i) - Y(i)|$ ), qui privilégient une coordonnée sur les autres, ne seront pas utilisées pour comparer les motifs de décharge car une différence d'activité importante, mais distribuée sur tous les bins, passerait inaperçue ;
- la distance de Manhattan ( $d(X, Y) = \sum_i |X(i) - Y(i)|$ ), et la très classique distance euclidienne ( $d(X, Y) = \sqrt{\sum_i (X(i) - Y(i))^2}$ ), correspondent respectivement à la somme des écarts, et à la racine de la somme des carrés des écarts. Ce sont deux cas particuliers des  $r$ -distances de Minkowsky ( $d(X, Y) = (\sum_i |X(i) - Y(i)|^r)^{1/r}$ ). Ces métriques ne peuvent nous être utiles pour comparer des fréquences de décharge car elles donnent la même importance à une différence de 10 PA, que ce soit sur un total de 10 ou de 100 PA. Les bins les plus riches en PA vont donc avoir plus de poids, pour un même pourcentage de variation, que les bins où la fréquence est plus faible ;
- les distances normalisées nous semblent les plus adaptées. La normalisation peut se faire par la différence entre la valeur maximale et minimale que peut prendre chaque coordonnée (pour une même cellule), mais ces valeurs dépendent trop du nombre de motifs disponibles pour chaque cellule, qui est très variable dans notre cas. Nous utiliserons la distance de Camberra ( $d(X, Y) = \sum_i \frac{|X(i) - Y(i)|}{X(i) + Y(i)}$ ) qui somme des taux de variation. Elle nous a paru la plus adaptée bien qu'elle donne la même importance à une variation de 1 PA sur 2 PA ou de 50 PA sur 100 ;
- quant aux distances de corrélation, nous ne les utiliserons pas non plus pour comparer des motifs temporels, car elles ne tiennent aucun compte de l'intensité moyenne de décharge.

### 5.2.2 Construction et troncature des dendrogrammes

La deuxième étape de la méthode consiste à représenter au mieux toutes les distances paire à paire entre les motifs par un arbre dont les feuilles sont les motifs temporels et les branches sont représentatives des distances entre motifs (un dendrogramme).

La figure 5.1 montre un exemple de dendrogramme obtenu pour la cellule dont les motifs sont représentés dans la figure 4.4.

Le dendrogramme est construit par une méthode ascendante partant d'un nombre de classes égal au nombre de motifs, et regroupant à chaque itération sous un même nœud les deux classes de motifs les plus proches. La proximité entre deux groupes peut s'estimer de différentes façons, par exemple avec le minimum, le maximum, ou encore la moyenne des distances entre tous les couples possibles de motifs appartenant chacun à un des deux groupes. Elle est déterminée ici par la méthode de Ward : le regroupement de deux classes se fait de manière à minimiser la nouvelle inertie inter-classes totale. Pour chaque classe,

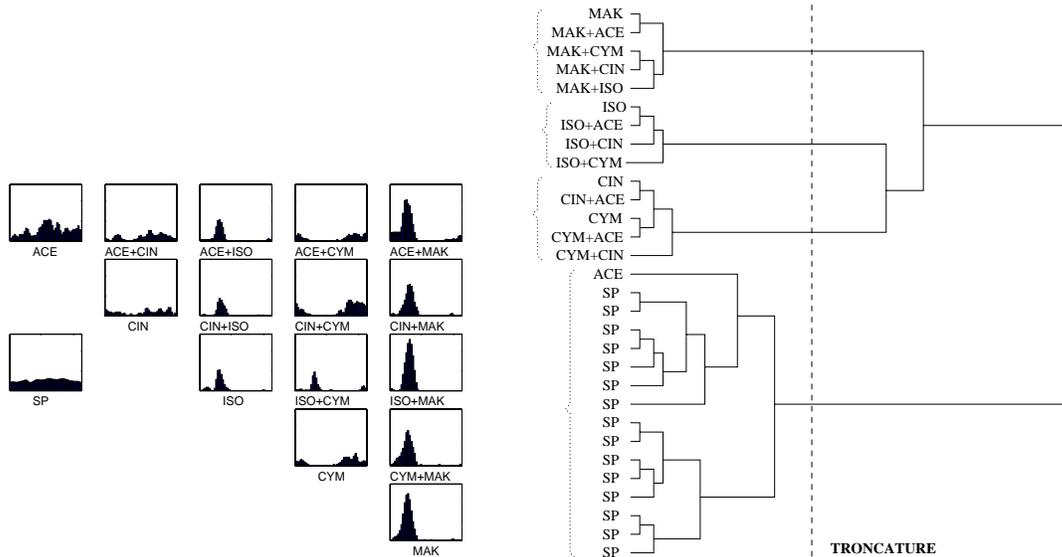


FIG. 5.1 : Exemple de classification hiérarchique ascendante de tous les motifs temporels présentés à gauche (et dans la figure 4.4). La troncature de l'arbre est réalisée juste au-dessus du nœud le plus bas permettant de regrouper dans une même classe tous les SP. Ici, ACE se trouve dans la même classe que les SP : on dira donc que cet odorant n'évoque pas de réponse. Les autres odorants évoquent des réponses, qui seront considérées comme identiques si elles se trouvent dans la même classe.

l'inertie inter-classe est la somme des carrés des distances de chaque objet à la moyenne de la classe. L'inertie inter-classes totale est la somme des inerties inter-classes sur toutes les classes.

L'étude de l'ensemble des dendrogrammes (non figuré) montre que la variabilité de l'activité spontanée est différente d'une cellule à l'autre : l'inertie inter-classe de la classe qui regroupe tous les SP est très variable. De manière à tenir compte de cette variabilité, les classes de motifs sont établies par troncature de l'arbre au niveau du nœud le plus bas permettant de regrouper dans une même classe tous les SP (*cf.* figure 5.1). Les EV se trouvant dans la même classe que les SP seront considérés comme des non-réponses. Les autres EV seront considérés comme évoquant des réponses, réponses identiques s'ils sont dans la même classe, et différentes s'ils sont dans deux classes distinctes.

### 5.2.3 Évaluation de la classification hiérarchique ascendante

Les tableaux 5.2 montrent les résultats de la classification hiérarchique ascendante en comparaison avec les résultats de la classification visuelle. Le principe de cette évaluation est présenté Annexe B.2.

Aussi bien pour la comparaison SP/EV que pour la comparaison EV/EV, cette méthode est très spécifique mais manque de sensibilité par rapport aux comparaisons visuelles. La variabilité importante de l'activité spontanée demande en effet une troncature très haute, et regroupe beaucoup de motifs évoqués avec le motif spontané. Cela est

Comparaison SP/EV		Observateur 1		Observateur 2	
		motifs identiques	motifs différents	motifs identiques	motifs différents
CHA	motifs identiques	137	200	246	91
	motifs différents	15	247	60	202
	évaluation	Sp = 90%	Se = 55%	Sp = 80%	Se = 69%

Comparaison EV/EV		Observateur 1		Observateur 2	
		motifs identiques	motifs différents	motifs identiques	motifs différents
CHA	motifs identiques	321	217	595	172
	motifs différents	93	275	126	304
	évaluation	Sp = 78%	Se = 56%	Sp = 83%	Se = 64%

TAB. 5.2 : Évaluation des résultats de la classification hiérarchique ascendante (CHA) par rapport à la classification visuelle par deux observateurs différents (Observateur 1 et Observateur 2) pour la comparaison des motifs évoqués avec les motifs spontanés (SP/EV) et pour la comparaison des paires de motifs évoqués (EV/EV). L'évaluation de la CHA est réalisée au moyen de sa spécificité (Sp) et de sa sensibilité (Se).

particulièrement net quand une cellule modifie son activité spontanée au cours de l'enregistrement. Toutes les activités évoquées sont alors classées dans les non-réponses.

La classification hiérarchique ascendante a l'avantage de comparer les motifs cellule par cellule, et donc de s'adapter aux variations d'intensité et de variabilité entre les cellules, mais manque pour la même raison de sensibilité lorsque les cellules ont une activité spontanée variable.

L'autre inconvénient de cette méthode est la dépendance du niveau de troncature avec le nombre de stimulations réalisées par cellule. En effet, l'inertie inter-classe de la classe des SP augmente avec le nombre de SP. On peut donc limiter le nombre de SP intégrés au dendrogramme à un seuil maximum (par exemple 15), mais la méthode devient inapplicable lorsqu'un trop petit nombre de SP est disponible, ce qui impliquerait une troncature plus basse que pour les autres cellules, et donc une spécificité moins forte.

### 5.3 Comparaison probabiliste des motifs

Pour pallier aux problèmes présentés par la classification hiérarchique ascendante, nous avons élaboré une méthode automatique originale, spécifiquement adaptée à notre problématique. Cette méthode probabiliste compare deux motifs temporels en considérant qu'ils ont tous deux été générés par un processus de Poisson non stationnaire. Sous cette hypothèse, la comparaison de motif revient à décider s'ils ont été générés par le même processus ou non.

À condition de négliger l'organisation temporelle fine de la décharge d'un neurone

(intervalle inter-spikes...), ce qui est le cas avec le mode de description choisi, le nombre de potentiels d'action émis dans une condition donnée pendant un intervalle de temps donné peut être modélisé par un processus de Poisson  $\mathcal{P}(\lambda)$  d'intensité  $\lambda$  [3, 9, 47, 30]. Ce processus est détaillé dans l'Annexe C. Comme nous l'avons déjà souligné, les conditions de stimulation, et la réponse des cellules mitrales, ne sont pas constantes au cours du cycle respiratoire pour un même stimulus. Un motif temporel sera donc considéré comme une réalisation d'un processus de Poisson non stationnaire, c'est-à-dire d'intensité variable au cours du cycle respiratoire.

Le principe de cette méthode est de faire une hypothèse  $H_0$  : "les deux motifs ont été générés par le même processus de Poisson non stationnaire", puis de décider si on peut rejeter  $H_0$  avec un risque de première espèce (probabilité de rejeter  $H_0$  sachant que  $H_0$  est vraie) inférieur à 5%. Cette décision permettra de déterminer la réactivité de la cellule à un odorant (si son EV est significativement différent du SP) et sa capacité à discriminer deux odorants (si les deux EV sont significativement différents). La méthode est appliquée en deux étapes : il s'agit dans un premier temps de déterminer indépendamment pour chaque bin le niveau de significativité de la différence du nombre de PA contenus dans ce bin, puis dans un deuxième temps de décider si l'ensemble de ces différences est suffisant pour conclure que les motifs sont différents.

### 5.3.1 Comparaison des deux motifs bin à bin

Le nombre de PA dans un bin  $i$  est une variable aléatoire de Poisson d'intensité  $\lambda_i$ . La première étape revient à décider pour chaque bin la probabilité pour que les réalisations à comparer proviennent de la même loi.

#### Comparaison SP/EV

Pour le motif spontané  $SP$ , les enregistrements sont assez nombreux pour assimiler  $\lambda_i$  à  $SP(i)$ . On peut donc calculer l'intervalle de confiance  $I_{i,p}$  autour de  $SP(i)$  représentant l'ensemble des fréquences de décharge ayant une probabilité supérieure à  $p$  de provenir du même processus  $\mathcal{P}(SP(i))$ . Ce calcul est développé dans l'Annexe C.2.2. On considère alors que  $EV(i)$  est différent de  $SP(i)$  au niveau de significativité  $p$  s'il n'appartient pas à l'intervalle  $I_{i,p}$ .

#### Comparaison EV/EV

Pour comparer les EV sous deux conditions  $EV_X$  et  $EV_Y$ , comme on ne connaît pas  $(\lambda_i)_i$ , on calcule l'intervalle  $I_{i,p}$  autour de 1 représentant l'ensemble des fractions  $\frac{EV_X(i)+1}{EV_Y(i)+1}$  telles que les couples  $(EV_X(i), EV_Y(i))$  aient une probabilité supérieure à  $p$  de provenir du même processus de Poisson. Ce calcul est développé dans l'Annexe C.2.3. Cet intervalle dépend bien sûr des fréquences  $EV_X(i)$  et  $EV_Y(i)$ . On considère alors que  $EV_X(i)$  et  $EV_Y(i)$  sont différents au niveau de significativité  $p$  si le rapport  $\frac{EV_X(i)+1}{EV_Y(i)+1}$  n'appartient pas à l'intervalle  $I_{i,p}$ .

### 5.3.2 Décision sur la significativité de la différence des motifs

En considérant que les  $N$  bins sont indépendants, on calcule ensuite le nombre minimal de bins différents nécessaires pour exclure l'hypothèse selon laquelle les deux histogrammes sont identiques (au niveau de significativité 5%). Cette valeur est donnée par la loi binomiale  $\mathcal{B}(N, p)$ . Par exemple, pour  $N=45$ , et  $p=10\%$ , il suffit de  $N_{10\%} = 9$  bins différents, et pour  $p=1\%$ , il suffit de  $N_{1\%} = 3$  bins. Pour 15 bins, on trouve  $N_{10\%} = 5$  et  $N_{1\%} = 2$ . Afin de prendre en compte aussi bien les motifs peu différents sur un grand nombre de bins, ou très différents sur un petit nombre de bins, nous avons retenu comme significativement différents les couples de motifs où, soit au moins  $N_{10\%}$  bins sortaient de  $I_{10\%}$ , soit au moins  $N_{1\%}$  bins de  $I_{1\%}$ .

### 5.3.3 Évaluation de la comparaison probabiliste

La comparaison probabiliste est elle aussi évaluée selon le principe présenté Annexe B.2. Le tableau 5.3 montre que la classification réalisée par cette méthode est acceptable puisque les taux de divergence avec les observateurs sont du même ordre que ceux entre eux deux (donnés dans le tableau 5.1). Le seuil de la comparaison EV/SP semble le même que celui de l'observateur 1, et un peu plus sensible que celui de l'observateur 2. Quant à la comparaison EV/EV, les résultats sont un peu moins bons, mais le niveau de significativité est parfaitement adapté au seuil de décision des observateurs.

Comparaison SP/EV	Observateur 1		Observateur 2	
	motifs identiques	motifs différents	motifs identiques	motifs différents
CP motifs identiques	203	178	300	81
CP motifs différents	77	548	198	427
évaluation	Sp = 73%	Se = 75%	Sp = 60%	Se = 84%

Comparaison EV/EV	Observateur 1		Observateur 2	
	motifs identiques	motifs différents	motifs identiques	motifs différents
CP motifs identiques	448	224	746	229
CP motifs différents	210	468	322	506
évaluation	Sp = 68%	Se = 68%	Sp = 70%	Se = 69%

TAB. 5.3 : Évaluation des résultats de la comparaison probabiliste (CP) par rapport à la classification visuelle par deux observateurs différents (Observateur 1 et Observateur 2) pour la comparaison motif évoqué / motif spontané (SP/EV) et pour la comparaison des paires de motifs évoqués (EV/EV).

Cette méthode présente le net avantage de tenir compte du processus qui a généré les motifs, et de fournir un seuil de significativité *a priori*, valable pour toutes les cellules. Elle calcule la distance à partir de laquelle leurs motifs sont assez éloignés pour exclure l'hypothèse selon laquelle ils proviennent de la même loi avec moins de 5% de probabilité d'erreur. Elle laisse la liberté de choisir l'intervalle de confiance pour chaque bin, en adaptant le nombre de bins nécessaires à la significativité de la différence. Le choix des

intervalles  $I_{10\%}$  et  $I_{1\%}$  a été fait *a priori*, mais correspond bien aux critères de décision des deux observateurs.

Cette méthode sera adoptée par la suite pour décider si deux motifs temporels sont significativement différents ou non.

## 5.4 Décomposition linéaire du mélange sur ses composants

La méthode de comparaison présentée dans le chapitre précédent génère une décision sur l'identité de deux motifs temporels qui tient compte du processus de génération de ces motifs. Elle ne donne toutefois qu'une information binaire sur le degré de ressemblance des motifs. Nous avons donc été amenés à élaborer une méthode qui donne un indicateur continu de la contribution, dans le motif évoqué par le mélange, des motifs évoqués individuellement par ses deux composants. Cette méthode extrait, par décomposition linéaire, les composantes proportionnelles aux motifs évoqués par chacun des deux odorants dans le motif évoqué par le mélange.

Représentons chaque motif temporel par un vecteur en 45 dimensions (les 45 bins), et notons  $\vec{V}_{XY}$  le vecteur correspondant au motif évoqué par le mélange  $XY$ ,  $\vec{V}_X$  et  $\vec{V}_Y$  les vecteurs représentant les motifs évoqués par les deux composants  $X$  et  $Y$ . Si les vecteurs  $\vec{V}_X$  et  $\vec{V}_Y$  ne sont pas colinéaires, on peut projeter orthogonalement  $\vec{V}_{XY}$  sur le plan défini par  $\vec{V}_X$  et  $\vec{V}_Y$ , et exprimer ce projeté en fonction de  $\vec{V}_X$  et  $\vec{V}_Y$ . On obtient donc :

$$\vec{V}_{XY} = \alpha_X \vec{V}_X + \alpha_Y \vec{V}_Y + \vec{R} \quad (5.1)$$

où  $\vec{R}$  est le résidu de projection, orthogonal à  $\vec{V}_X$  et à  $\vec{V}_Y$ , et où  $\alpha_X$  et  $\alpha_Y$  représente les influences relatives des composants  $X$  et  $Y$  sur le mélange  $XY$ .

Pratiquement les 47 inconnues sont calculées en résolvant le système de 47 équations :

$$\begin{cases} \vec{V}_{XY} = \alpha_X \vec{V}_X + \alpha_Y \vec{V}_Y + \vec{R} \\ \vec{V}_X \cdot \vec{R} = 0 \\ \vec{V}_Y \cdot \vec{R} = 0 \end{cases} \quad (5.2)$$

à condition que  $\vec{V}_X$  et  $\vec{V}_Y$  ne soient pas colinéaires, c'est-à-dire que les motifs évoqués par les deux composants ne soient pas identiques à un facteur multiplicatif près.

Les coefficients  $\alpha_X$  et  $\alpha_Y$  permettent alors de quantifier la participation de chacun des deux composants  $X$  et  $Y$  dans le motif évoqué par leur mélange.

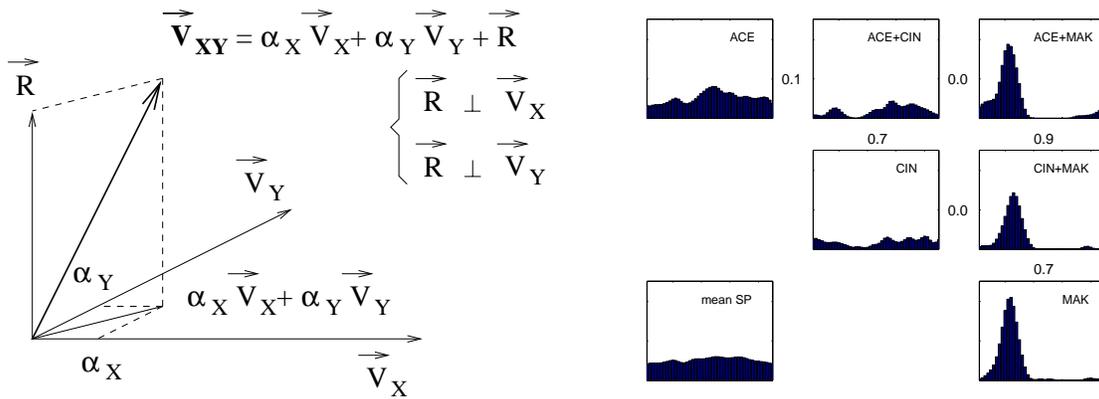


FIG. 5.2 : Projection du vecteur mélange sur chacun de ses deux composants. À gauche : Principe de la projection. À droite : Un exemple de coefficients de projection de 3 mélanges sur leurs deux composants. Les motifs évoqués par les odeurs pures se trouvent sur la diagonale, les motifs évoqués par les mélanges se trouvent à l'intersection des lignes et des colonnes occupées par leurs composants. Les coefficients de projection sont indiqués au dessous et à gauche de chaque mélange, dans la direction des composants auxquels ils correspondent. Par exemple pour le mélange ACE+CIN,  $\alpha_{ACE} = 0.1$  et  $\alpha_{CIN} = 0.7$ .



# Quatrième partie

## Résultats



Les résultats originaux sont regroupés en trois grands thèmes.

Le premier chapitre justifie le choix de la description de l'activité neuronale adoptée par la suite. Les études bibliographiques ne laissent aucun doute sur l'importance de l'aspect temporel de l'activité, mais aucun consensus ne semble émerger en ce qui concerne sa description. Ce chapitre compare différentes descriptions de l'activité neuronale extraites des motifs de base en 45 dimensions pour ne retenir finalement que 15 dimensions. Il ne démontre pas que la description choisie soit la plus pertinente, mais donne plusieurs arguments indépendants en faveur de ce choix.

Le deuxième chapitre utilise cette description de l'activité par un motif temporel en 15 dimensions pour définir :

- la réactivité cellulaire à une odeur (lorsque le motif évoqué par l'odeur est significativement différent du motif spontané) ;
- la discrimination cellulaire de deux odeurs (lorsque les motifs évoqués par les deux odeurs sont significativement différents l'un de l'autre).

Il montre que les cellules mitrales répondent chacune à un sous-ensemble d'odorants particulier : elles présentent donc un profil de réactivité spécifique, mais le plus souvent peu sélectif. La sélectivité est encore plus faible vis-à-vis des mélanges puisque dans neuf cas sur dix, une cellule est réactive à un mélange si et seulement si elle est réactive à un au moins de ses composants. La faible sélectivité de la réactivité des cellules mitrales est toutefois accompagnée d'un fort pouvoir de discrimination des odorants grâce à des variations de motifs temporels de décharge. Cette observation est à l'origine de la troisième problématique abordée : celle de la loi de composition des motifs temporels dans les mélanges.

La question posée dans le troisième chapitre est la suivante : connaissant les motifs temporels évoqués par deux odeurs pures, peut-on prévoir le motif temporel évoqué par leur mélange ? Ce chapitre met en évidence dans un premier temps que le motif évoqué par un mélange est dans la majorité des cas identique au motif évoqué par l'un de ses composants. Sa prédiction se résume alors à la prédiction du composant dominant. Nous généralisons dans un deuxième temps cette observation en montrant que tous les motifs évoqués par des mélanges sont des moyennes pondérées des motifs évoqués par leurs composants. Leur prédiction se résume alors à la prédiction d'un paramètre de pondération. Nous étudions enfin l'influence de différents facteurs sur ce paramètre.



# Chapitre 6

## Choix d'une description de l'activité

Les données bibliographiques justifient largement la prise en compte de la variabilité temporelle dans la caractérisation de l'activité des cellules mitrales du mammifère. Elles montrent que l'information corrélée avec le cycle respiratoire, et perdue en réalisant des sommations sur un cycle (de l'ordre de 0.5 s) ou plus, est importante pour la discrimination des stimuli. C'est pourquoi les motifs temporels de décharge au cours du cycle respiratoire sont de plus en plus régulièrement utilisés pour décrire l'activité des cellules mitrales du mammifère.

Aucun consensus n'existe en revanche quant au nombre de dimensions nécessaires à cette description temporelle. Certaines études caractérisent l'évolution de la décharge sur deux intervalles seulement du cycle respiratoire, alors que d'autres le découpent en 45, sans qu'aucune étude comparative n'ait été réalisée.

C'est pourquoi nous commençons par justifier dans ce chapitre le choix de la description temporelle de l'activité qui sera adoptée par la suite. Nous analysons les motifs temporels en 45 dimensions dont nous disposons dans le but de choisir un espace approprié pour leur description. Il s'agit de réduire au maximum le nombre de dimensions utilisées pour la description en perdant un minimum de la variabilité des données. Comme nous n'avons pas les moyens à l'heure actuelle de savoir où se situe l'information utile au système olfactif, il n'est pas question de démontrer ici que la description que nous choisissons soit la "meilleure" pour comprendre le codage des odeurs, mais seulement de donner les arguments qui nous ont permis de faire ce choix. Nous utilisons pour cela l'ensemble des motifs à 45 dimensions, spontanés et évoqués par les odeurs pures ACE, CIN, ISO, CYM, MAK pour les 149 cellules enregistrées. L'étude est donc réalisée sur 745 motifs spontanés et 745 motifs évoqués, soit 745 paires SP/EV et 1490 paires EV/EV.

### 6.1 Analyse des motifs temporels en 45 dimensions

Les activités temporelles des cellules mitrales du bulbe olfactif de rat, hors stimulation et sous stimulation avec des odeurs pures, ont déjà été largement décrites par notre équipe [27, 28, 16, 25]. Nous résumons ici les caractéristiques des motifs temporels en 45 dimensions qui sont à la base de notre étude.

La figure 4.4 page 62 présente l'exemple d'une cellule mitrale, dont l'activité a été enregistrée dans 16 conditions différentes. Elle illustre le fait que l'activité d'une même

cellule peut varier en termes d'intensité moyenne, et en termes de répartition de l'activité au cours du cycle respiratoire.

La figure 6.1 décrit l'ensemble des motifs de cette étude, obtenus à partir des 149 cellules, en termes d'intensité moyenne (graphique du haut) et en termes de répartition de l'activité au cours du cycle respiratoire (graphique du bas).

Le graphique du haut montre que l'intensité moyenne des motifs varie entre 0 et 25 PA par cycle respiratoire, ce qui correspond à une fréquence moyenne de décharge de 0 à 50 PA/s. Elle est dans l'ensemble légèrement plus faible pour les motifs évoqués que pour les motifs spontanés.

D'après la figure du bas, le pourcentage de l'activité totale concentré dans chacun des bins du cycle respiratoire varie de 0 à 5% environ. Les bins correspondant à la fin de l'expiration (bins 20 à 45) et au début de l'inspiration (bins 1 à 10) contiennent un pourcentage d'activité centré sur 2.2%, ce qui correspond à 1/45 de l'activité totale. Les bins correspondant à la transition inspiration/expiration (10 à 20) se distinguent par une variabilité beaucoup plus forte du pourcentage de l'activité qu'ils contiennent, avec un grand nombre de motifs caractérisés par une absence totale d'activité dans ces bins, et quelques motifs où la concentration de l'activité y est particulièrement forte.

### 6.1.1 Classification visuelle des motifs temporels en types

La répartition de l'activité au cours du cycle respiratoire a été décrite dans des travaux antérieurs par une classification des motifs en 9 types [16, 25] illustrés par la figure 2.2 page 35. Ces types sont définis par leur degré de synchronisation avec le rythme respiratoire et leur complexité :

- les motifs non synchronisés avec le rythme respiratoire : ces motifs présentent une activité uniforme tout au long du cycle, et sont dits de **type 1a** si l'activité est sporadique, et de **type 1b** si l'activité est soutenue ;
- les motifs présentant une synchronisation simple avec le rythme respiratoire : il peut s'agir d'une augmentation provisoire (pic) de l'activité à un moment donné du cycle (**type 2a** si l'activité de base est sporadique, et de **type 2b** si elle est soutenue) ; ou au contraire d'une diminution (creux) de l'activité de base à un moment donné du cycle (**type 3**) ;
- les motifs présentant une synchronisation complexe avec le rythme respiratoire : ils peuvent présenter successivement dans un même cycle un pic puis un creux (**type 4a**), ou un creux puis un pic (**type 4b**), ou un pic encadré de deux creux (**type 4c**), ou un creux encadré de deux pics (**type 4d**).

La figure 6.2 montre le résultat, sur nos données, de cette classification visuelle en types par deux observateurs. La comparaison des réponses des deux observateurs (en colonne) montre une différence d'appréciation des activités dites "sporadiques". L'observateur 2 classe en effet moins de motifs dans les types 1a et 2a, en faveur des différents types 4 en particulier. Une cohérence parfaite est toutefois respectée entre les deux observateurs dans le sens de variation entre le pourcentage de motifs spontanés et évoqués classés dans chaque type.

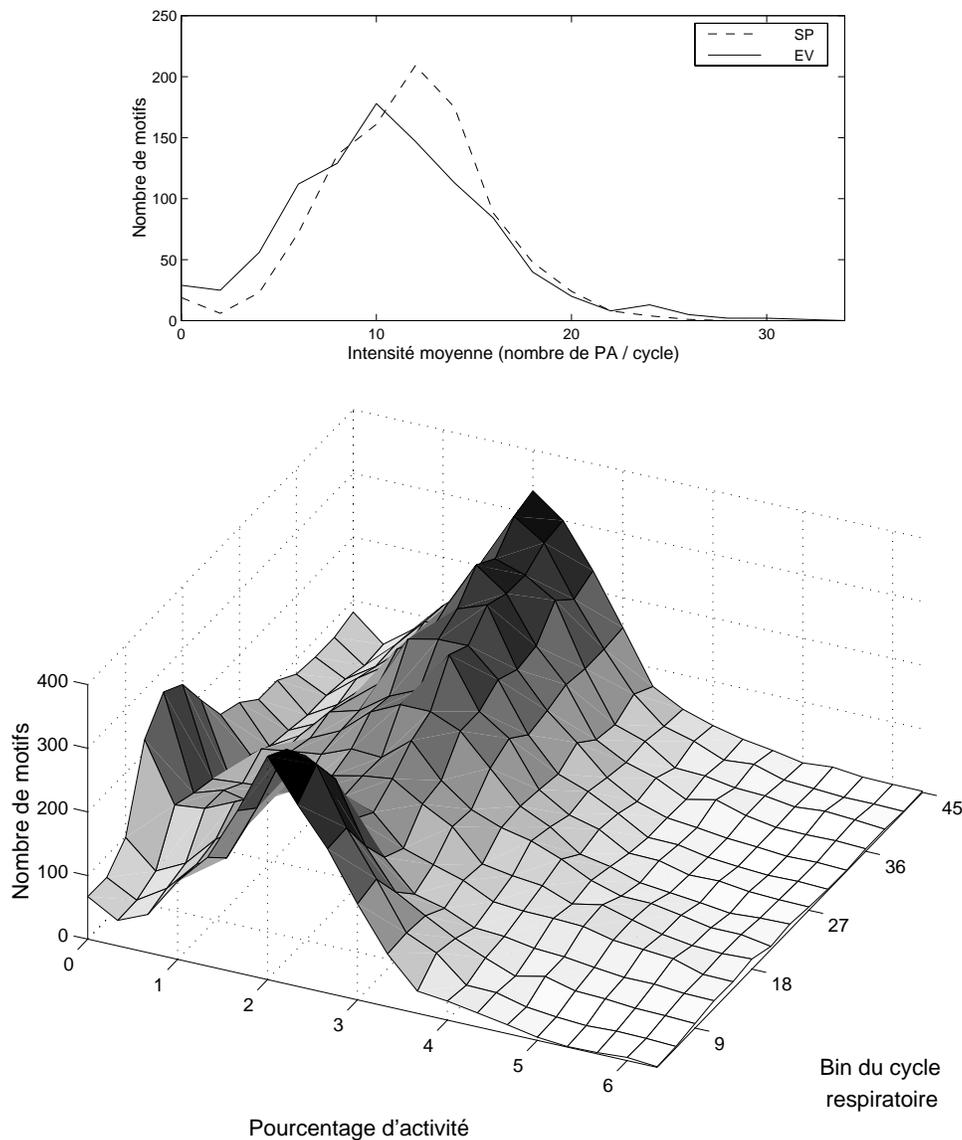


FIG. 6.1 : Description des motifs temporels en termes d'intensité moyenne et en termes de répartition de l'activité dans les différents bins. La figure du haut montre la répartition des motifs spontanés (SP) et évoqués (EV) en fonction de leur intensité moyenne de décharge sur l'ensemble du cycle respiratoire. La figure du bas représente, pour chaque bin du cycle respiratoire, la répartition des motifs en fonction du pourcentage de l'activité totale concentré dans ce bin. Les répartitions des motifs spontanés et évoqués étant identiques, elles ne sont pas distinguées dans cette figure.

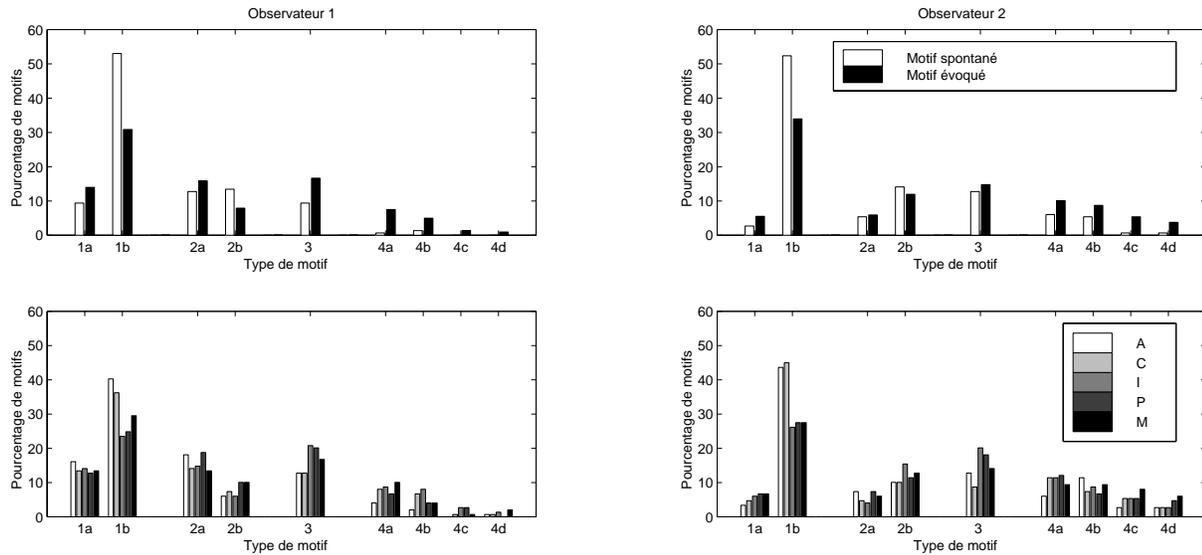


FIG. 6.2 : Classification visuelle des motifs temporels en types par deux observateurs (en colonne) : les histogrammes du haut montrent les répartitions en types des motifs spontanés et des motifs évoqués, et les histogrammes du bas montrent la répartition en types des motifs évoqués par les différentes odeurs pures.

Les histogrammes du haut de la figure 6.2 montrent que les motifs spontanés ont en majorité une activité non synchronisée avec le rythme respiratoire (plus de 50% de type 1b), tandis que les motifs évoqués ont plus tendance à être de types 3 et 4. À peu près le même pourcentage de motifs évoqués et spontanés se trouvent dans le type 2.

Les histogrammes du bas montrent la répartition en différents types de motifs évoqués pour chacune des différentes odeurs : on vérifie que le type de motif n'est pas spécifique de l'odeur puisque chaque odeur présente à peu près la même répartition en types. On remarque toutefois un plus grand nombre de motifs de type 2b que la moyenne pour les odeurs A et C, au détriment en particulier des types 3 et 4. Cela est directement corrélé, nous le verrons dans le chapitre suivant, avec la plus faible efficacité des odeurs A et C à évoquer une réponse. La répartition en types de ces odeurs se rapproche donc de celle de l'activité spontanée.

### 6.1.2 Analyse en Composantes Principales des motifs temporels

Une Analyse en Composantes Principales (ACP) a été effectuée sur l'ensemble des motifs spontanés et évoqués par des odeurs pures dont nous disposons. Les 4 premiers axes de cette ACP, d'inertie 32, 14, 12 et 7 %, sont représentés par la figure 6.3.

Les coordonnées des quatre premiers axes semblent très proches de celles des types définis plus intuitivement dans les recherches précédentes : le premier axe correspond au type 3, le deuxième au type 2, le troisième au type 4a, et le quatrième au type 4d. Les axes suivants (non représentés) présentent des fréquences de modulation de plus en plus élevées.

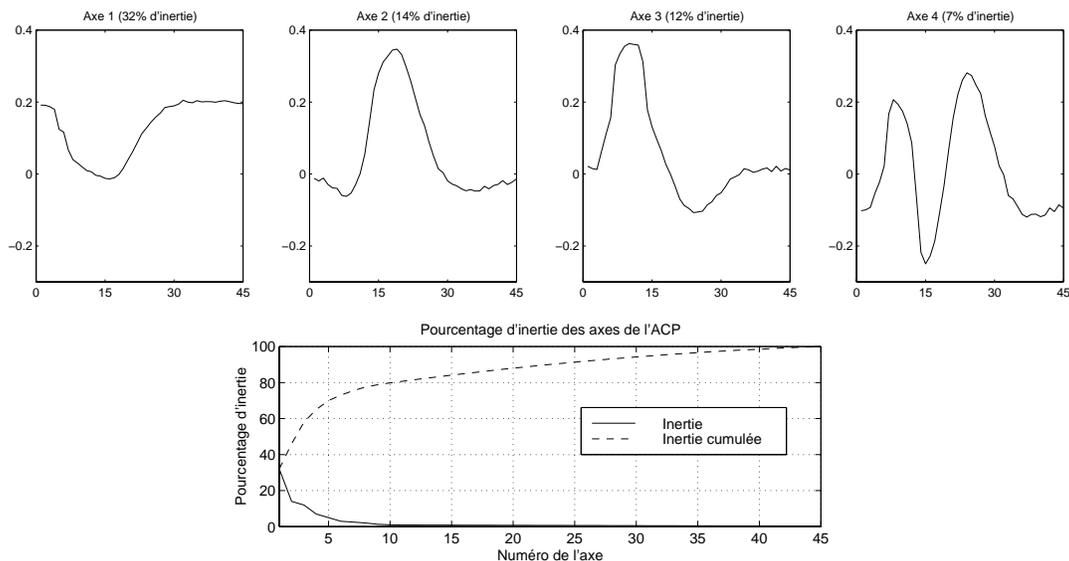


FIG. 6.3 : Les 4 premiers axes de l'ACP et l'inertie portée par chacun des axes. Les quatre courbes du haut représentent les coordonnées des quatre premiers axes de l'ACP dans l'espace de départ (les 45 dimensions du motif). La courbe du bas donne l'inertie de chacun des 45 axes définis par l'ACP.

Cette analyse permet d'une part de confirmer la pertinence des types choisis dans les travaux précédents pour décrire les motifs temporels. Elle montre que les types 3, 2, 4ab, et 4cd, orthogonaux les uns aux autres, représentent les quatre axes de projection qui portent le maximum de la variabilité des motifs.

D'autre part, cette ACP pourrait permettre une classification automatique des motifs en types. En effet, nous pouvons nous attendre à retrouver dans le nouveau repère défini par l'ACP les motifs de types 3, 2, 4a et 4d pour les fortes valeurs des axes 1, 2, 3 et 4 respectivement. Les motifs de type 4b étant opposés à ceux de type 4a, ils devraient correspondre aux plus faibles valeurs de l'axe 3; de même les motifs de type 4c étant opposés à ceux de type 4d, ils devraient correspondre aux plus faibles valeurs de l'axe 4. Les motifs de type 1 seraient alors ceux qui ne se distinguent sur aucun des quatre premiers axes.

Une classification automatique en types 1ab/2ab/3/4ab/4cd basée sur ce principe a été testée. Les motifs normalisés sont projetés sur les quatre axes principaux. Un motif est classé dans un type à condition que sa projection sur l'axe correspondant  $A_i$  soit supérieure à un seuil  $S_i$ . Si aucune des projections ne dépasse le seuil lui correspondant, le motif est classé de type 1. Si plusieurs projections dépassent le seuil, le motif est classé dans le type correspondant à l'axe où la différence de la projection au seuil est la plus forte. Chaque seuil  $S_i$  est choisi de manière à égaliser sensibilité et spécificité de la discrimination par l'axe  $A_i$  du type lui correspondant par rapport à la classification visuelle. Cette méthode est résumée en Annexe B.

Cette classification automatique en 4 types donne 62% environ de réponses correctes par rapport à chacun des deux observateurs. La figure 6.4 montre, pour chaque type, la répartition des valeurs de projection sur l'axe correspondant des motifs classés dans ce

type, et dans les autres types.

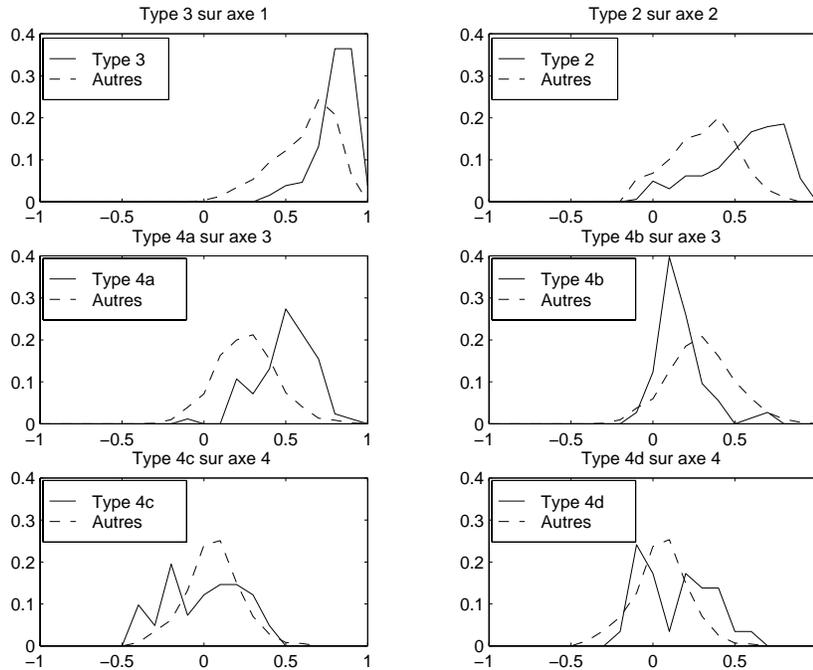


FIG. 6.4 : Projection des motifs des différents types sur les 4 premiers axes de l'ACP. Chaque figure représente, pour un type donné et l'axe lui correspondant, la répartition des valeurs de projection des motifs classés dans ce type (trait plein), et dans les autres types (trait en pointillé), par l'observateur 2.

Sur les 38% de désaccord, 10 correspondent à des motifs ambigus pour les observateurs eux-mêmes, puisque la méthode donne 72% de bonnes classifications sur les motifs classés dans les mêmes types par les deux observateurs.

Les autres 28 % de désaccord sont dus à la différence de sensibilité au décalage horizontal du motif entre la classification visuelle et l'ACP. En effet, un motif est classé visuellement dans le type 2 que le pic se trouve dans le premier ou le deuxième tiers du cycle. En revanche, l'ACP ne classe un motif dans le type 2 que si le pic est à la bonne position temporelle. C'est la raison pour laquelle on peut trouver un nombre non négligeable de motifs, classés visuellement dans le type 2, mais qui se projettent autour de l'origine de l'axe 2. L'influence de ce décalage horizontal est particulièrement visible pour les motifs de types 4c et 4d qui peuvent se retrouver indifféremment autour des faibles ou des fortes valeurs de l'axe 4. En effet, plus la fréquence de modulation est élevée, plus un léger décalage entre deux motifs va les rendre très peu superposables. Ainsi, un léger décalage entre un motif classé visuellement dans le type 4d et l'axe 4 peut être responsable de sa classification automatique en 4c.

La classification en types, qu'elle soit visuelle ou automatique, permet de décrire les motifs mais est insuffisante pour leur discrimination. En effet, la classification visuelle ne tient pas compte des décalages horizontaux des motifs. Quant aux projections sur les

quatre premiers axes de l'ACP, ils ne permettent de conserver que 65% de l'inertie des données, et regroupent pour les faibles valeurs des quatre axes, non seulement les motifs non synchronisés, mais aussi les motifs qui ne diffèrent d'un des types que par un décalage de phase (décalage horizontal). Nous utiliserons donc la classification des motifs en types pour les caractériser, mais non pour les comparer.

Enfin, l'ACP montre que l'on peut réduire le nombre de dimensions de description en ne perdant qu'une faible fraction de l'inertie des données. Elle fournit un ordre de grandeur du nombre de dimensions à conserver : si les nouveaux axes de description sont des combinaisons linéaires des axes de départ, il faut au moins 10 dimensions pour conserver 80% de la variabilité des données.

Pour réduire le nombre de dimensions de la description des motifs, nous chercherons dans un premier temps à réduire la fréquence d'analyse (c'est-à-dire le nombre de bins par cycle), et dans un deuxième temps à déterminer s'il existe des paramètres, ou des paires de paramètres, suffisants pour discriminer les motifs différents.

## 6.2 Détermination d'une fréquence d'analyse adaptée

### 6.2.1 Adéquation avec la comparaison visuelle

Nous testons ici l'adéquation de la capacité de différentes fréquences d'analyse (en termes de nombre de bins par cycle) à discriminer les motifs avec celle de la comparaison visuelle. Pour cela, nous évaluons les tests de comparaison probabiliste de motifs en 45, 15, 9, 5, 3, et 1 bin(s) par rapport aux résultats de comparaison visuelle des motifs en 45 bins. Le principe de cette évaluation est présenté en Annexe B.

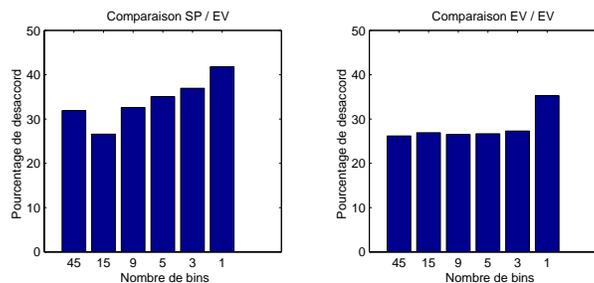


FIG. 6.5 : Représentation du pourcentage de désaccord entre la comparaison visuelle et la comparaison probabiliste pour une fréquence d'analyse variable. Le seuil a été choisi, pour chaque fréquence d'analyse, de manière à équilibrer sensibilité et spécificité de la comparaison probabiliste par référence à la comparaison visuelle. La description en 15 bins est celle qui offre la meilleure adéquation avec les résultats de la comparaison visuelle.

La figure 6.5 montre le pourcentage moyen de désaccord entre la comparaison visuelle et la comparaison probabiliste pour un nombre de bins variant entre 45 et 1, pour les comparaisons SP/EV et EV/EV. Le seuil de significativité de la comparaison probabiliste est choisi dans tous les cas de manière que sensibilité et spécificité soient égales. La

précision de 15 intervalles est celle qui donne les résultats de classification les plus proches de la comparaison visuelle pour la comparaison SP/EV. Quant aux comparaisons EV/EV, les deux méthodes sont équivalentes quel que soit le nombre de bins s'il est supérieur à un.

L'œil semble donc faire dans la majorité des cas un lissage spatial sur les motifs en 45 bins pour ne retenir qu'une précision temporelle de 15 dimensions, ce qui pourrait signifier que les plus hautes fréquences apportent un bruit d'échantillonnage, éliminé visuellement, mais qui peut influencer les résultats de la classification automatique. C'est ce que nous allons vérifier dans les sections suivantes.

### 6.2.2 Étude de la densité spectrale de puissance

L'étude de la densité spectrale de puissance de la description à 45 dimensions donne une indication sur le nombre de dimensions à retenir. La figure 6.6 montre que, pour plus de 80%, la puissance du signal est contenue dans le premier tiers des fréquences allant de 0 à la moitié de la fréquence d'analyse de départ (45 bins par cycle).

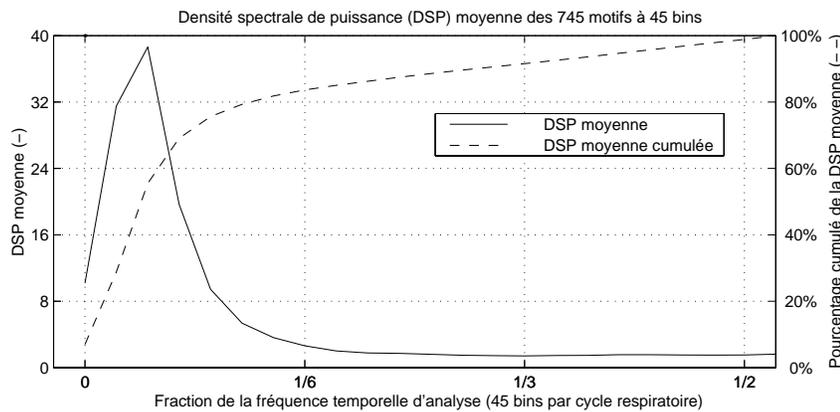


FIG. 6.6 : Densité spectrale de puissance (DSP), et pourcentage de la densité cumulée, caractéristique de chaque fréquence allant de 0 à la moitié de la fréquence d'analyse de départ (45 bins par cycle). La courbe représentée est la moyenne des DSP des 745 histogrammes à 45 dimensions.

Selon le théorème de Shannon [99], un signal dont le contenu fréquentiel est limité à  $f < f_c$  peut être échantillonné avec une fréquence  $f_e \geq 2f_c$  sans aucune perte d'information. Par conséquent la précision temporelle de description peut être réduite 3 fois sans perte importante d'information.

À ce point, 15 bins/cycle semble une fréquence d'analyse suffisante pour décrire précisément l'ensemble des motifs temporels. Nous cherchons à savoir, dans la suite de ce chapitre, si cette fréquence est nécessaire.

### 6.2.3 Faible redondance des dimensions conservées

Pour réduire, le cas échéant, plus spécifiquement le nombre de bins utiles à la caractérisation des différentes réponses d'une cellule, nous avons vérifié d'une part si tous les

bins participaient au processus de discrimination des motifs, et d'autre part s'ils y participaient de façon décorrélée.

Les positions des valeurs significativement différentes d'un motif à l'autre ont été systématiquement localisées. La figure 6.7 illustre, pour les 1490 comparaisons probabilistes, la position des bins significativement différents ( $p < 10\%$  et  $p < 1\%$ ) qui ont été utilisés pour discriminer les motifs temporels.

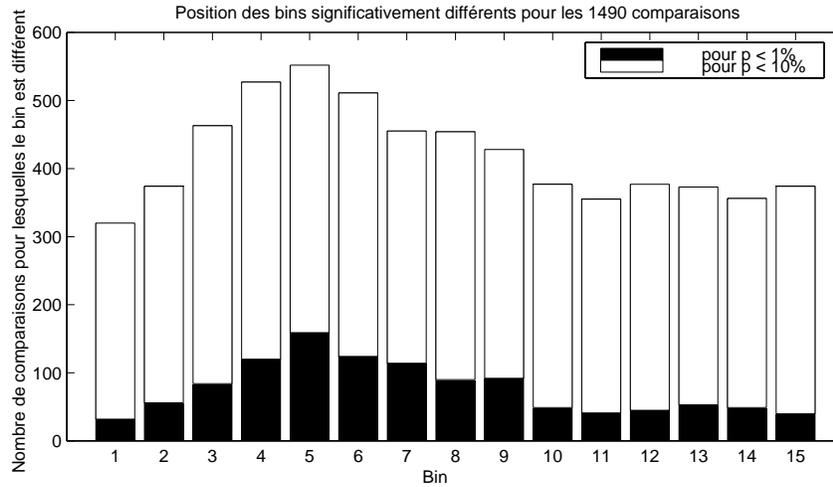


FIG. 6.7 : Résultats des 1490 comparaisons probabilistes de motifs : pour chacun des 15 bins retenus, représentation du nombre de paires de motifs présentant une différence significative sur ce bin, avec  $p < 1\%$  (noir) et  $p < 10\%$  (blanc).

Quelques bins présentent plus fréquemment des différences significatives que d'autres (en particulier les bins 4 à 6 situés à la transition inspiration/expiration), mais tous les bins présentent une différence significative ( $p < 10\%$ ) du taux de décharge dans au moins 300 paires de motifs sur 1490, c'est-à-dire plus de 20%. Aucune dimension ne peut donc être directement exclue de la description.

Nous avons dans un deuxième temps étudié la corrélation entre les différents bins de la significativité de leurs différences. En effet, même si tous les bins participent au processus de discrimination, il est possible que plusieurs bins y participent de façon très corrélée, et soient par conséquent redondants. Le tableau 6.1 énumère les coefficients de corrélations, pour chaque paire de bins, de la significativité de leur différence dans les 1490 comparaisons.

Le tableau 6.1 montre que deux dimensions adjacentes sont plus corrélées que deux dimensions éloignées, mais aucun des coefficients de corrélation n'est supérieur à 50% (ils sont de l'ordre de 80% pour deux bins adjacents de la description à 45 dimensions). Par conséquent, avec une fréquence d'analyse de 15 bins par cycle, les bins adjacents restent encore un peu plus corrélés que les bins éloignés, mais aucune dimension n'est fortement redondante avec une autre.

bin	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	-	19	10	5	5	6	4	4	5	13	13	12	12	18	23
2	29	-	17	7	3	8	2	8	12	10	11	12	20	22	19
3	12	21	-	17	8	3	-1	8	7	9	7	8	11	12	14
4	6	7	23	-	22	15	7	7	12	11	6	7	4	6	7
5	7	7	12	32	-	22	12	11	14	9	11	11	2	8	1
6	7	8	6	15	35	-	24	13	9	8	8	6	9	6	8
7	6	16	15	8	18	32	-	20	16	4	9	10	4	6	7
8	10	19	13	9	11	15	38	-	25	15	10	6	7	5	6
9	6	5	7	9	10	8	9	30	-	25	12	12	10	9	10
10	2	6	10	7	8	5	7	16	25	-	23	15	15	11	14
11	6	20	7	9	13	5	11	15	14	22	-	20	22	14	16
12	11	15	4	8	3	5	10	9	13	23	38	-	23	17	13
13	22	32	14	10	12	7	11	12	7	13	39	28	-	17	15
14	28	40	23	11	11	9	15	19	11	16	31	25	41	-	26
15	26	29	19	6	8	3	6	8	1	6	23	12	37	44	-

TAB. 6.1 : Pourcentages de corrélation entre les 15 dimensions dans la significativité de leurs différences. Triangle supérieur :  $p < 10\%$  ; triangle inférieur :  $p < 1\%$ . Pour chaque niveau de significativité  $p$ , chaque bin est caractérisé par une suite de 1490 valeurs binaires indiquant la significativité de la différence de ce bin sur les 1490 paires de motifs. Nous représentons ici les coefficients de corrélation (en %) des deux suites pour chaque paire de bins et pour les deux niveaux de significativité.

Nous choisissons donc une fréquence d'analyse de 15 bins par cycle pour décrire les motifs temporels. Une comparaison de cette description avec des descriptions scalaires classiques nous permettra de vérifier qu'il n'existe aucun paramètre unidimensionnel simple permettant de discriminer les motifs entre eux avec autant d'efficacité que le codage temporel à 15 dimensions.

### 6.3 Manque de sensibilité de l'intensité moyenne

L'intensité moyenne de décharge  $\bar{I}$  est le descripteur le plus utilisé pour quantifier l'activité d'une cellule. Nous déterminons ici si ce paramètre pourrait suffire pour discriminer les motifs temporels différents.

Comme l'illustre la figure 6.8, les paires classifiées comme différentes peuvent l'être en termes d'intensité moyenne seulement, de forme seulement, ou à la fois en termes de forme et d'intensité moyenne.

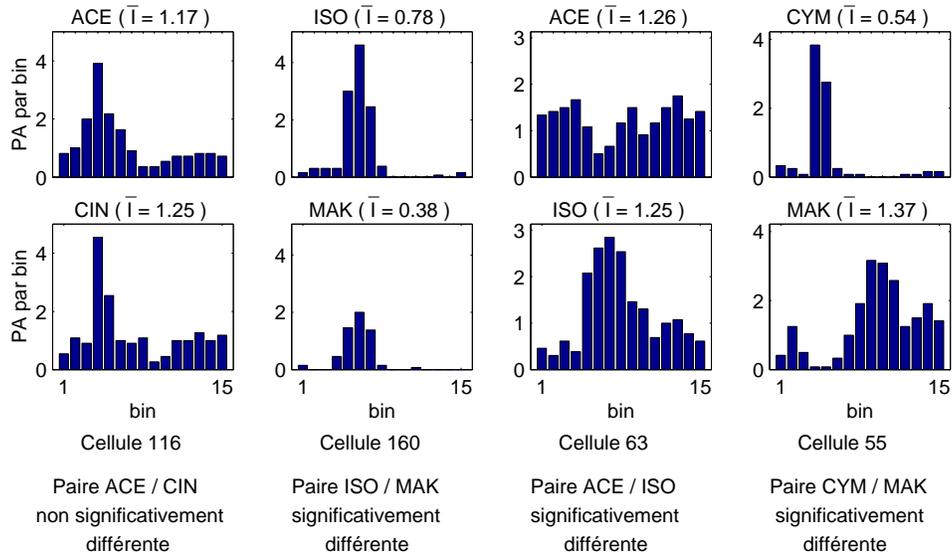


FIG. 6.8 : Quatre exemples de comparaison de motifs évoqués. La colonne 1 représente une paire de motifs classés comme non significativement différents. Les colonnes 2 à 4 représentent les paires de motifs significativement différents : ces motifs peuvent différer en termes d'intensité moyenne uniquement (colonne 2), en termes de répartition temporelle uniquement (colonne 3) ou en termes d'intensité moyenne et de répartition à la fois (colonne 4).

Nous évaluons, pour chaque seuil  $S$ , la sensibilité et la spécificité du test de comparaison de deux intensités moyennes  $|\bar{I}_1 - \bar{I}_2| / (\bar{I}_1 + \bar{I}_2) > S$  par rapport à la comparaison probabiliste des motifs temporels.

### 6.3.1 Pour la détermination de la réactivité cellulaire

Nous montrons dans un premier temps que l'intensité moyenne de décharge manque de sensibilité pour décrire la réactivité cellulaire, c'est-à-dire pour comparer un motif évoqué et un motif spontané.

La réactivité cellulaire se détermine en comparant les motifs temporels spontanés et évoqués. Pour les 5 odeurs pures principales et les 149 cellules, la classification probabiliste trouve 429 EV sur 745 significativement différents du SP moyen : ces motifs seront considérés comme une réponse de la cellule (R). Les 316 autres sont considérés comme des non-réponses (NR).

La figure 6.9 représente les fréquences moyennes de décharge évoquées ( $\bar{I}$ ) et spontanées correspondantes ( $\bar{I}_{sp}$ ) pour les motifs NR et les motifs R, ainsi que la sensibilité et la spécificité du test  $|\bar{I} - \bar{I}_{sp}|/(\bar{I} + \bar{I}_{sp}) > S$  pour tous les seuils  $S$  possibles (de 0 à 1).

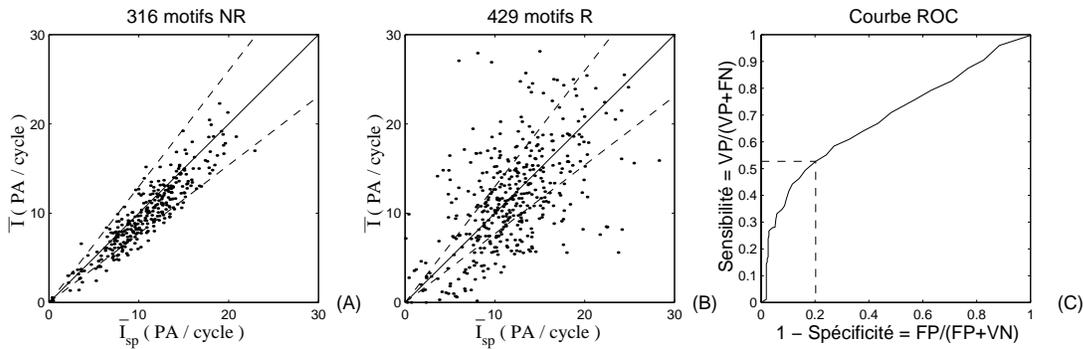


FIG. 6.9 : Représentation de la corrélation des fréquences moyennes de décharge spontanées ( $\bar{I}_{sp}$ ) et évoquées ( $\bar{I}$ ) pour les motifs NR (A) et R (B). La courbe ROC (C) représente la sensibilité et la spécificité du test  $|\bar{I} - \bar{I}_{sp}|/(\bar{I} + \bar{I}_{sp}) > S$  pour chaque seuil  $S$ . Les pointillés donnent la position du seuil pour une spécificité de 0.8.

La figure 6.9A montre que tous les motifs NR ont une intensité moyenne de décharge peu différente de la spontanée. L'intensité moyenne de décharge étant la somme de tous les bins du motif temporel, elle ne peut en effet pas différer beaucoup pour deux motifs identiques. Pour l'homogénéité du niveau de significativité des deux méthodes utilisées, nous considérons que deux motifs non significativement différents ne doivent pas avoir une intensité moyenne de décharge significativement différente. Nous fixons donc le seuil  $S$  de manière qu'une majorité (80%) des NR aient une intensité moyenne de décharge identique à la spontanée (cf. Annexe B).

La figure 6.9C montre que, avec ce seuil fixé pour obtenir une spécificité de 80%, le test de comparaison basé sur l'intensité moyenne de décharge est très peu sensible (53%). Une importante proportion des R (47%) ont donc aussi une intensité moyenne identique à la spontanée. Pour augmenter la sensibilité, il faudrait réduire drastiquement la spécificité. L'aire sous la courbe ROC est de 0.71. Quel que soit le seuil, la sensibilité et la spécificité ne peuvent être toutes les deux supérieures à 65%, valeur pour laquelle la courbe croise

la diagonale.

Nous vérifions donc avec les motifs que nous allons utiliser en mélange, et en accord avec des études antérieures [27, 25], que l'information temporelle est nécessaire pour un maximum de sensibilité dans la détection de la réactivité cellulaire.

### 6.3.2 Pour la détermination du pouvoir de discrimination

Nous montrons dans un deuxième temps que l'intensité moyenne de décharge manque de sensibilité pour déterminer le pouvoir de discrimination cellulaire, c'est-à-dire pour comparer deux motifs évoqués.

Sur les 1490 paires de motifs évoqués par deux odorants pour une même cellule, 325 sont constituées de deux NR, 614 d'une R et d'une NR, et 551 de deux R. Sur les 551 paires de motifs R/R, 183 ne sont pas significativement différents, et 368 sont significativement différents.

La figure 6.10 représente les intensités moyennes  $\bar{I}_1$  et  $\bar{I}_2$  des paires R/R identiques et différentes, ainsi que la sensibilité et la spécificité du test  $|\bar{I}_1 - \bar{I}_2|/(\bar{I}_1 + \bar{I}_2) > S$  pour chaque seuil  $S$ . De manière à visualiser les réponses activatrices ( $\bar{I} > \bar{I}_{sp}$ ) et les réponses inhibitrices ( $\bar{I} < \bar{I}_{sp}$ ), nous avons normalisé l'intensité moyenne de décharge  $\bar{I}$  par la spontanée moyenne  $\bar{I}_{sp}$ , ce qui ne modifie en rien le test de comparaison des intensités moyennes. Les réponses activatrices et inhibitrices sont alors localisées respectivement à droite ou au dessus, et à gauche ou au dessous, des droites  $\bar{I}/\bar{I}_{sp} = 1$ .

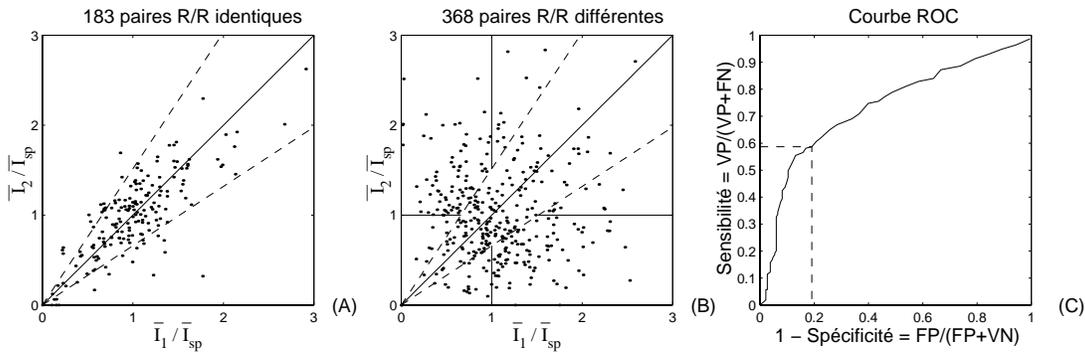


FIG. 6.10 : Représentation de la corrélation des intensités moyennes de décharge normalisées par l'intensité spontanée ( $\bar{I}_1/\bar{I}_{sp}$  et  $\bar{I}_2/\bar{I}_{sp}$ ) pour les paires R/R identiques (A) et différentes (B). La courbe ROC (C) représente la sensibilité et la spécificité du test  $|\bar{I}_1 - \bar{I}_2|/(\bar{I}_1 + \bar{I}_2) > S$  pour chaque seuil  $S$ . Les pointillés donnent la position du seuil pour une spécificité au moins égale à 0.8.

Pour la même raison que précédemment, on peut voir dans la figure 6.10A que les motifs identiques ont à peu près les mêmes intensités moyennes. Pour un seuil fixé de manière à obtenir une spécificité au moins égale à 0.8, la sensibilité du test est de 59%. Une grande proportion des paires R/R différentes ont donc aussi une intensité moyenne

identique (41%). L'aire sous la courbe est de 0.75, et par intersection de la courbe ROC avec la deuxième diagonale, on trouve que sensibilité et la spécificité ne peuvent dépasser en même temps 70%.

Les motifs temporels sont donc plus sensibles que l'intensité moyenne de décharge non seulement pour la détermination, mais aussi pour la discrimination des réponses.

## 6.4 Autres descripteurs scalaires

Nous avons vérifié que l'intensité moyenne de décharge est insuffisante pour discriminer les motifs temporels différents. La sensibilité d'autres descripteurs scalaires classiques, temporels par exemple, est testée ici selon le même principe. Tous les paramètres utilisés étant extraits du motif temporel, nous considérons qu'ils doivent être majoritairement identiques pour deux motifs identiques. Nous jugerons donc de la validité des tests de discrimination basés sur chacun des paramètres en calculant l'aire sous la courbe ROC, et la sensibilité correspondant à une spécificité au moins égale à 0.8.

### 6.4.1 Intensités caractéristiques du motif temporel

Les premiers paramètres scalaires que nous avons testés sont différentes intensités de décharge caractéristiques du motif temporel : son intensité minimale, son intensité maximale, et son intensité moyenne sur les bins 4 à 7 qui présentent le plus de variabilité (*cf.* figures 6.7 et 6.1).

Comme pour les intensités moyennes, nous comparons deux intensités de décharge,  $I_1$  et  $I_2$ , au moyen du test  $|I_1 - I_2| / (I_1 + I_2) > S$ . Chacun de ces paramètres, ainsi que l'intensité moyenne pour comparaison, est évalué par une courbe ROC présentée dans la figure 6.11.

La figure 6.11 montre que tous ces paramètres ont une sensibilité variant de 50 à 60% lorsqu'on maintient la spécificité à 80%. Aucun d'eux ne permet donc à lui seul de discriminer plus de 60% des motifs qui sont différents.

### 6.4.2 Paramètres temporels

Dans un deuxième temps, nous avons testé des paramètres temporels issus des motifs. Il s'agit d'une part de la position de l'intensité minimale, de la position de l'intensité maximale, et de deux indices de modulation temporelle : l'écart-type du motif, et le rapport du maximum à la moyenne de son autocorrélation : figure 6.12.

D'autre part, nous avons testé les cinq premiers coefficients de Fourier, indicateurs de l'amplitude de la modulation pour des fréquences multiples de la fréquence respiratoire. Le premier coefficient de Fourier est l'intensité moyenne sur lequel nous ne reviendrons pas. Le deuxième est celui qui donne l'amplitude de la modulation du motif sur le rythme respiratoire. Les trois suivants correspondent aux fréquences 2, 3, et 4 fois plus élevées : figure 6.13.

La figure 6.12 montre que la position de l'intensité minimale et celle de l'intensité maximale sont extrêmement peu informatives pour décider de l'identité de deux motifs,

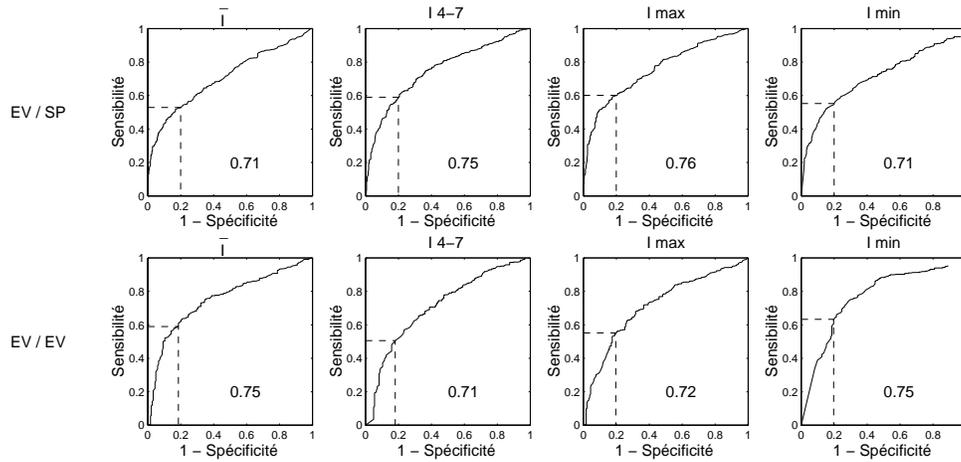


FIG. 6.11 : Courbes ROC évaluant les tests de comparaison des motifs au moyen de l'une de ses intensités de décharge caractéristiques  $I$ . Ces intensités sont l'intensité moyenne calculée sur tout le motif ( $\bar{I}$ ), ou sur les bins 4 à 7 uniquement ( $I_{4-7}$ ), l'intensité maximale ( $I_{max}$ ) ou minimale ( $I_{min}$ ). Deux motifs sont considérés comme différents si et seulement si  $|I_1 - I_2| / (I_1 + I_2) > S$ . La ligne du haut représente la comparaison EV/SP tandis que la ligne du bas représente la comparaison EV/EV. L'aire sous la courbe ROC est notée en bas à droite de chaque graphique. Les droites en pointillé indiquent la sensibilité correspondant à une spécificité au moins égale à 0.8.

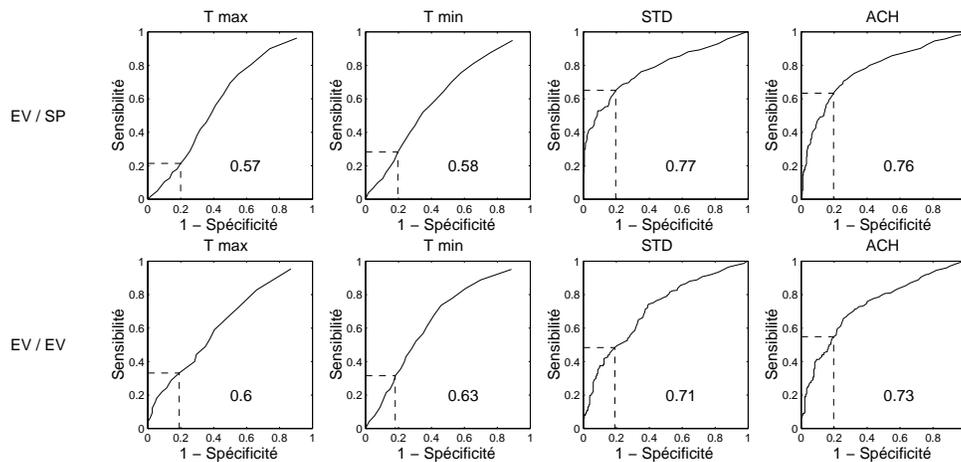


FIG. 6.12 : Courbes ROC évaluant les tests de comparaison des motifs au moyen d'un paramètre temporel scalaire : la position de l'intensité minimale ( $T_{min}$ ), la position de l'intensité maximale ( $T_{max}$ ), l'écart-type du motif à sa moyenne ( $STD$ ), et le rapport  $ACH(0) / \overline{ACH}$  du maximum sur la moyenne de son autocorrélation ( $ACH$ ). La ligne du haut représente la comparaison EV/SP tandis que la ligne du bas représente la comparaison EV/EV. L'aire sous la courbe ROC est notée en bas à droite de chaque graphique. Les droites en pointillé indiquent la sensibilité correspondant à une spécificité au moins égale à 0.8.

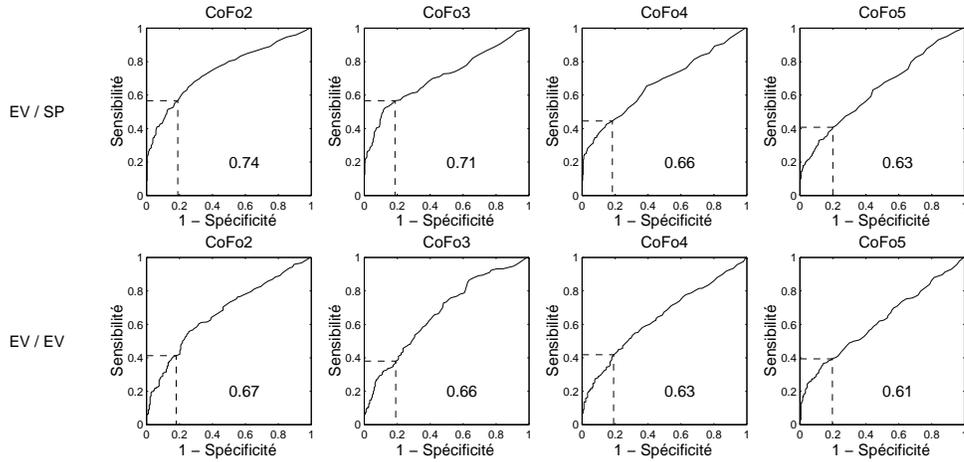


FIG. 6.13 : Courbes ROC évaluant les tests de comparaison des motifs au moyen de l'un des coefficients de Fourier. Le premier coefficient est l'intensité moyenne. Le deuxième est celui qui donne l'amplitude de la modulation du motif sur le rythme respiratoire (CoFo2). Les trois suivants (CoFo3, CoFo4, CoFo5) correspondent respectivement aux fréquences 2, 3, et 4 fois plus élevées que le rythme respiratoire. La ligne du haut représente la comparaison EV/SP tandis que la ligne du bas représente la comparaison EV/EV. L'aire sous la courbe ROC est notée en bas à droite de chaque graphique. Les droites en pointillé indiquent la sensibilité correspondant à une spécificité au moins égale à 0.8.

aussi bien dans la comparaison SP/EV que EV/EV. Les paramètres de modulation temporelle semblent avoir environ la même sensibilité que l'intensité moyenne : de 50 à 60 % selon le type de comparaison et le paramètre choisi.

La figure 6.13 montre que le deuxième coefficient de Fourier est assez sensible pour distinguer SP de EV, mais beaucoup moins pour distinguer deux EV. En effet, les activités spontanée et évoquée ne présentent en général pas le même taux de synchronisation avec la respiration. En revanche, il arrive souvent que deux EV aient des motifs différents mais tous deux synchronisés.

### 6.4.3 Projections sur les premiers axes de l'ACP

Les paramètres les plus porteurs de diversité parmi ceux calculés par combinaisons linéaires des 15 bins du motif temporel sont les projections des motifs sur les premiers axes de l'ACP. Habituellement, ces paramètres n'ont aucune signification *a priori*, mais nous avons vu que, dans le cas présent, les projections d'un motif sur les quatre premiers axes représentent son degré de corrélation avec les quatre types de motifs définis par Buonviso *et al.* [16, 25].

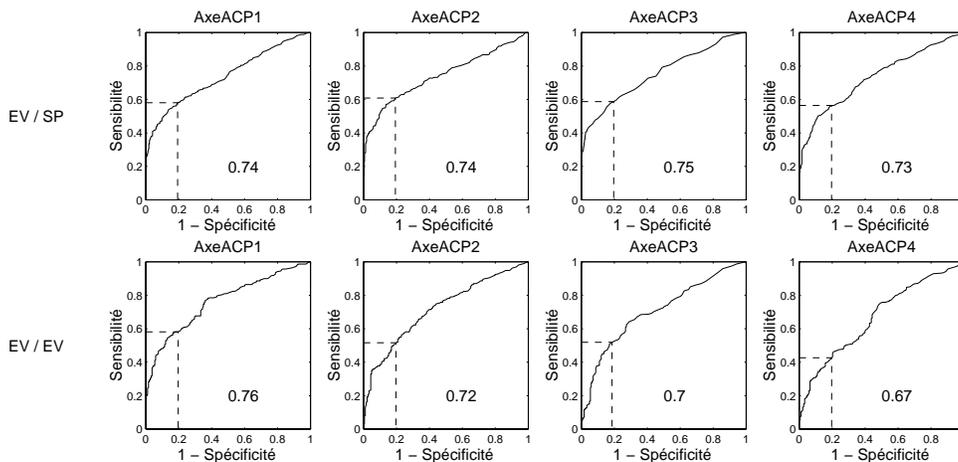


FIG. 6.14 : Courbes ROC évaluant les tests de comparaison des motifs au moyen de l'une des projections sur les quatre premiers axes de l'ACP (AxeACP1 à AxeACP4). La ligne du haut représente la comparaison EV/SP tandis que la ligne du bas représente la comparaison EV/EV. L'aire sous la courbe ROC est notée en bas à droite de chaque graphique. Les droites en pointillé indiquent la sensibilité correspondant à une spécificité au moins égale à 0.8.

La figure 6.14 montre que la sensibilité de chacune de ces projections est proche de 60%, mais qu'aucune ne dépasse significativement cette valeur.

## 6.5 Description des motifs par deux paramètres

La caractérisation des motifs par un seul paramètre ne permet pas de discriminer plus de 60% des motifs différents. Cela est sans doute dû au fait que les motifs peuvent se

distinguer par leur intensité moyenne aussi bien que par la répartition temporelle de leur activité. Nous avons donc évalué dans un deuxième temps différents tests de comparaison basés sur l'utilisation conjointe d'un paramètre d'intensité  $\mathcal{I}$  et d'un paramètre temporel  $\mathcal{T}$ . Deux motifs sont alors considérés comme différents si et seulement si  $|\mathcal{I}_1 - \mathcal{I}_2|/(\mathcal{I}_1 + \mathcal{I}_2) > S_1$  ou  $|\mathcal{T}_1 - \mathcal{T}_2|/(\mathcal{T}_1 + \mathcal{T}_2) > S_2$ . Sensibilité et spécificité doivent être évaluées en fonction de deux seuils  $S_1$  et  $S_2$ . L'ensemble des couples (sensibilité, spécificité) ne forment plus une courbe, mais un nuage de points. Dans cette situation, nous proposons comme équivalent de la courbe ROC l'enveloppe supérieure du nuage de points, c'est-à-dire les associations  $(S_1, S_2)$  qui donnent pour chaque spécificité la sensibilité la plus élevée. Un exemple est donné dans la figure 6.15 pour  $\mathcal{I} = \bar{I}$  et  $\mathcal{T} = STD$ .

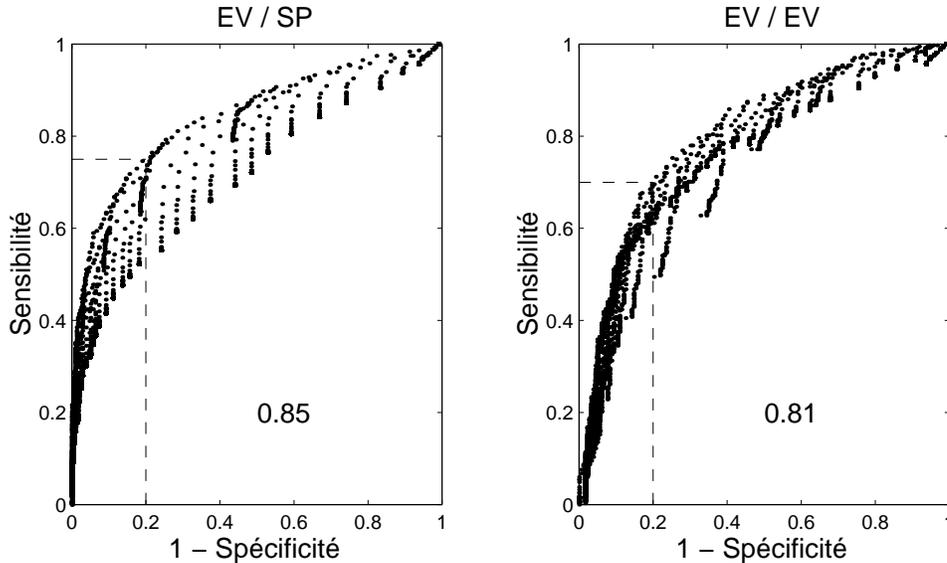


FIG. 6.15 : Évaluation du test de comparaison des motifs au moyen de l'utilisation conjointe de l'intensité moyenne et d'un indice de modulation temporelle ( $STD$ ). Deux motifs sont considérés différents par ce test si et seulement si  $|\bar{I}_1 - \bar{I}_2|/(\bar{I}_1 + \bar{I}_2) > S_1$  ou  $|STD_1 - STD_2|/(STD_1 + STD_2) > S_2$ . La non-monotonie de la relation entre sensibilité et spécificité provient de la variation de deux seuils  $S_1$  et  $S_2$ . Le graphique de gauche représente la comparaison  $EV/SP$  tandis que le graphique de droite représente la comparaison  $EV/EV$ . La valeur indiquée en bas à droite de chaque graphique est l'aire sous l'enveloppe supérieure du nuage de points. Les droites en pointillé indiquent la sensibilité la plus haute correspondant à une spécificité au moins égale à 0.8.

Le tableau 6.2 résume les résultats de l'évaluation de 12 associations de deux paramètres que nous avons testées.

Il montre que le test utilisant deux paramètres est toujours au moins aussi bon que le meilleur des deux tests basés sur un seul de ces paramètres. En effet, les courbes ROC de ces deux tests sont contenues dans le nuage de points puisque :

- pour  $S_1$  inférieur au plus petit rapport  $|\mathcal{I}_1 - \mathcal{I}_2|/(\mathcal{I}_1 + \mathcal{I}_2)$ , on retrouve la courbe ROC du paramètre  $\mathcal{T}$  ;

Paramètres		Test de comparaison EV/SP		Test de comparaison EV/EV	
$\mathcal{I}$	$\mathcal{T}$	$Se / Sp = 0.8$	aire	$Se / Sp = 0.8$	aire
$\bar{I}$	<i>STD</i>	0.75	0.85	0.70	0.81
$I_{4-7}$	<i>STD</i>	0.74	0.86	0.61	0.78
$I_{max}$	<i>STD</i>	0.69	0.82	0.60	0.77
$I_{min}$	<i>STD</i>	0.70	0.84	0.65	0.80
$\bar{I}$	<i>ACH</i>	0.72	0.84	0.70	0.82
$I_{4-7}$	<i>ACH</i>	0.71	0.84	0.68	0.80
$I_{max}$	<i>ACH</i>	0.72	0.84	0.60	0.79
$I_{min}$	<i>ACH</i>	0.68	0.80	0.67	0.81
$\bar{I}$	<i>CoFo2</i>	0.70	0.83	0.70	0.81
$I_{4-7}$	<i>CoFo2</i>	0.70	0.83	0.60	0.80
$I_{max}$	<i>CoFo2</i>	0.68	0.81	0.60	0.80
$I_{min}$	<i>CoFo2</i>	0.70	0.82	0.66	0.81

TAB. 6.2 : Évaluation des tests de comparaison de motifs au moyen de l'utilisation conjointe d'un paramètre d'intensité ( $\mathcal{I}$ ) et d'un paramètre temporel ( $\mathcal{T}$ ). Les quatre paramètres intensitifs sélectionnés sont l'intensité moyenne ( $\bar{I}$ ), l'intensité moyenne dans les bins 4 à 7 ( $I_{4-7}$ ), l'intensité maximale ( $I_{max}$ ) et l'intensité minimale ( $I_{min}$ ). Les trois paramètres temporels sélectionnés sont l'écart-type (*STD*), le rapport  $ACH(0) / \overline{ACH}$  du maximum sur la moyenne de l'autocorrélogramme (*ACH*), et le deuxième coefficient de Fourier (*CoFo2*). Deux motifs sont considérés comme différents si et seulement si  $|\mathcal{I}_1 - \mathcal{I}_2| / (\mathcal{I}_1 + \mathcal{I}_2) > S_1$  ou  $|\mathcal{T}_1 - \mathcal{T}_2| / (\mathcal{T}_1 + \mathcal{T}_2) > S_2$ . Pour les comparaisons EV/SP et EV/EV réalisées par chacun des tests, le tableau donne la sensibilité correspondant à une spécificité égale à 0.8, et l'aire sous la courbe (cf. figure 6.15 pour la définition de ces valeurs).

- pour  $S_2$  inférieur au plus petit rapport  $|\mathcal{T}_1 - \mathcal{T}_2|/(\mathcal{T}_1 + \mathcal{T}_2)$ , on retrouve la courbe ROC du paramètre  $\mathcal{I}$ .

La meilleure des associations de paramètres testées est celle de l'intensité moyenne avec l'écart-type. Elle permet la discrimination de 75% des paires EV/SP différentes, et 70% des paires EV/SP différentes. Les paires de motifs non discriminées comprennent en majorité celles qui se distinguent par une différence de phase.

## 6.6 Conclusion

L'analyse de l'aspect temporel de l'activité des cellules mitrales permet de vérifier qu'elle est bien entraînée par le cycle respiratoire dans une grande partie des cas : dans 60% des cas lorsqu'elle est évoquée par une odeur, et dans encore 40% des cas lorsqu'elle est spontanée. Il nous semble donc particulièrement important, dans cette étude dont le but est de comparer l'activité en réponse aux mélanges à celle en réponse aux composants, de tenir compte de cet aspect temporel de l'activité. Dans cette optique, il nous a semblé qu'une description en 15 dimensions constituait le meilleur compromis entre précision temporelle et élimination du bruit dû à un échantillonnage trop fin. À partir de cette description temporelle, nous avons vérifié qu'il n'existe aucun paramètre simple, unidimensionnel, qui permette de distinguer les activités cellulaires avec la même efficacité que le motif temporel. Ni l'intensité moyenne de décharge, ni les descripteurs temporels classiques extraits du motif ne permettent de rendre compte de toutes les différences de motif. Les descriptions fondées sur deux paramètres (une intensité de décharge associée à un paramètre de répartition temporelle) ne permettent pas non plus de discriminer plus de 75% des paires de motifs différents. Il serait donc nécessaire d'ajouter un paramètre de phase pour améliorer les scores de discrimination, mais les motifs étant caractérisés par des fréquences de modulation variables, un paramètre de phase adapté à chaque motif, et comparable d'un motif à l'autre, n'est pas simple à définir.

La description temporelle en 15 dimensions sera finalement retenue dans la suite de cette étude pour caractériser l'activité des cellules mitrales, et pour comparer l'activité d'une même cellule en réponse à différentes stimulations.

# Chapitre 7

## Réactivité cellulaire et discrimination des odeurs

Ce chapitre présente les résultats généraux nécessaires à l'étude des motifs temporels évoqués par les mélanges. Il s'agit d'une part de l'étude de la réactivité cellulaire aux odeurs pures et à leurs mélanges binaires. Cette réactivité est identifiée par comparaison des motifs évoqués avec les motifs spontanés correspondants. Il s'agit d'autre part du pouvoir de discrimination cellulaire des odorants efficaces, grâce à des motifs de réponse spécifiques. Ce pouvoir de discrimination est défini cellule par cellule par l'ensemble des comparaisons paire à paire des motifs évoqués par les odeurs pures efficaces.

### 7.1 Réactivité cellulaire aux odeurs pures

La réactivité d'une cellule à une odeur s'obtient grâce à la comparaison du motif évoqué par cette odeur avec le motif spontané : si les deux motifs sont identiques, nous considérons que la cellule n'est pas réactive à l'odeur proposée (le motif évoqué sera qualifié de non-réponse ou NR); s'ils sont différents, nous admettons que la cellule est réactive à l'odeur (le motif évoqué sera qualifié de réponse, ou R). Ce chapitre décrit la réactivité des cellules aux odeurs pures,

- soit globalement, en termes de taux moyen de réponses évoqués sur l'ensemble des cellules par chaque odeur : nous parlerons alors d'efficacité des stimuli, ou de probabilité de réponse ;
- soit cellule par cellule, dans le but d'étudier le profil de réactivité des cellules et la corrélation de leur réactivité aux différentes odeurs.

#### 7.1.1 Efficacité des odeurs pures

Le tableau 7.1 montre que l'efficacité des stimulations est largement variable avec la molécule odorante : ACE évoque toujours le moins de réponses, puis CIN, puis MAK, tandis que ISO et CYM évoquent le plus de réponses, dans un ordre variable d'une expérience à l'autre. Cela explique pourquoi nous avons observé précédemment un maximum de types 1b pour ACE et CIN dans la figure 6.2 : une majorité des NR, identiques aux motifs spontanés sont en effet de type 1b. La même figure réalisée uniquement sur les

Odeur	expérience 1 (63 cellules)		expérience 2 (86 cellules)	
	concentration	efficacité	concentration	efficacité
ACE	0.98	32% (20 sur 63)	2.9	35% (30 sur 86)
CIN	5.2	46% (29 sur 63)	2.9	49% (42 sur 86)
ISO	14.6	78% (49 sur 63)	2.9	72% (62 sur 86)
CYM	3.8	63% (40 sur 63)	2.9	80% (69 sur 86)
MAK	9.8	62% (39 sur 63)	2.9	57% (49 sur 86)
BUT	46.4	32% (1 sur 17)		
LIM	5.2	46% (11 sur 18)		
3-HEP	?	78% (14 sur 19)		
4-HEP	3.3	63% (13 sur 19)		
BZA	3.4	62% (4 sur 17)		

TAB. 7.1 : *Efficacité des odeurs pures utilisées dans chacune des deux expériences à concentration fixe. Chaque efficacité est suivie par l'indication du rapport du nombre de cellules réactives sur le nombre de cellules testées. Les concentrations sont données en termes de pression partielle en Pa.*

motifs classés R montrerait une répartition identique en types pour les cinq odeurs (non figuré).

Par contre, l'efficacité est très peu variable avec la concentration utilisée : la seule différence significative d'efficacité d'une expérience à l'autre (test du  $\chi^2$ ,  $p < 5\%$ ) est celle de CYM, cette odeur étant celle dont la concentration a été le moins modifiée d'une expérience à l'autre.

Dans l'expérience 1, où la même dilution de vapeur saturante a été appliquée à toutes les molécules odorantes, la stimulation varie conjointement en nature (molécule utilisée) et en concentration. Il est donc impossible de conclure quant à l'influence de la nature de la molécule et de sa concentration sur son efficacité. D'autant plus que l'efficacité est globalement croissante avec la concentration utilisée (du moins pour les cinq odeurs principales). Cette constatation justifie la nécessité de la deuxième expérience, où les concentrations finales des molécules sont équilibrées grâce à des dilutions de leur vapeur saturante inversement proportionnelles à leurs pressions de vapeur saturante. L'observation de l'efficacité des 5 odorants de la deuxième expérience est à l'origine de deux résultats importants :

- d'une part, même dans la situation où les concentrations des stimuli ont été équilibrées, le rapport entre l'efficacité la plus basse et l'efficacité la plus élevée est toujours aussi fort. Cela montre que l'ordre hiérarchique d'efficacité entre les différentes odeurs, visible ici et dans d'autres études, est bien une propriété de leur nature moléculaire et non de la différence entre les concentrations utilisées pour les stimulations ;
- d'autre part, les efficacités ne sont pas significativement différentes d'une concentration à l'autre (test du  $\chi^2$ ,  $p < 5\%$ ) : dans le seul cas où le seuil de significativité est atteint, l'efficacité la plus forte est observée pour la concentration la plus faible (CYM). Cela confirme que les ordres de grandeur des concentrations ont bien été choisis pour que la majorité des cellules réactives à une odeur soient recrutées.

L'efficacité de stimulation n'étant fonction que de la nature de la molécule odorante, et

aucune augmentation significative n'étant observée entre deux concentrations croissantes de la même molécule, nous regrouperons dans la suite de ce chapitre les résultats des expériences 1 et 2.

### 7.1.2 Profil de réactivité cellulaire

Nous nous intéressons maintenant au profil de réactivité de chaque cellule aux cinq odeurs, c'est-à-dire au 5-uplet  $(R_A, R_C, R_I, R_P, R_M)$  où  $R_X$  représente la réactivité de la cellule à l'odeur  $X$ . Nous caractérisons dans ce paragraphe les profils de réactivité des 149 cellules en déterminant combien d'odeurs peuvent évoquer une réponse au sein d'une même cellule. Nous nous intéresserons dans les paragraphes suivants aux corrélations entre les  $R_X$  à travers les différentes cellules.

La figure 7.1A rappelle l'efficacité moyenne des cinq odeurs principales pour l'ensemble des 149 cellules, et la figure 7.1B illustre le profil de réactivité de chaque cellule aux cinq odorants.

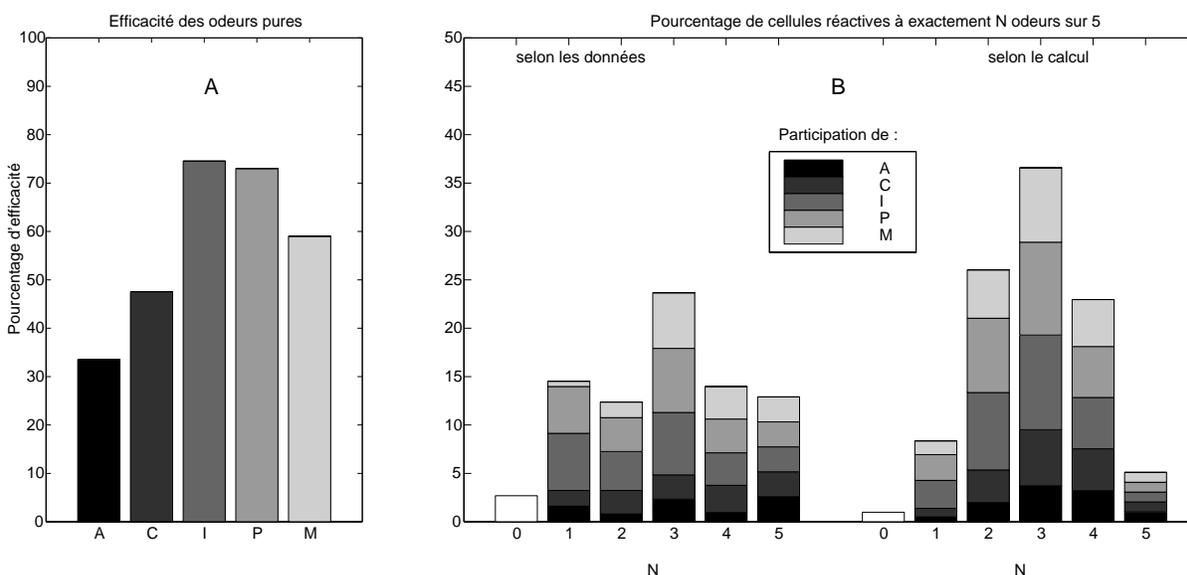


FIG. 7.1 : (A) : Réactivité moyenne des 149 cellules aux 5 odeurs pures. (B) : Répartition du nombre de cellules répondant exactement à  $N$  odorants parmi les 5, d'après les enregistrements (à gauche) ou d'après le calcul sous l'hypothèse d'indépendance des réactivités aux différents odorants (à droite). Les niveaux de gris indiquent la participation relative des différents odorants dans la réactivité moyenne. La différence significative entre les 2 histogrammes montre une corrélation entre les efficacités des différents odorants à évoquer une réponse.

Les deux histogrammes de droite donnent la répartition des cellules répondant exactement à  $N$  des 5 odeurs pures, selon les données, et selon le calcul réalisé sous l'hypothèse selon laquelle, pour chaque cellule, la réactivité à une odeur est indépendante de la réactivité aux autres. Selon cette hypothèse, la probabilité pour qu'une cellule réponde à exactement  $N$  odorants parmi les 5 est calculée en Annexe A.2.1 de ce document. Elle

vaut :

$$\sum_{\substack{(R_A, R_C, R_I, R_P, R_M) \in \{0,1\}^5 \\ R_A + R_C + R_I + R_P + R_M = N}} \left( \prod_{X \in \{A, C, I, P, M\}} p(X)^{R_X} (1 - p(X))^{1 - R_X} \right) \quad (7.1)$$

Les deux distributions sont significativement différentes (test du  $\chi^2$ ,  $p < 5\%$ ), ce qui signifie qu'il y a une corrélation entre la réactivité des cellules aux différentes odeurs. Il y a en particulier systématiquement plus de cellules qui présentent un nombre extrême de réponses ( $N=0$ ,  $N=1$ , et  $N=5$ ) que prévu par le calcul, au détriment des nombres intermédiaires de réponses ( $N=2$ ,  $N=3$ , et  $N=4$ ).

### 7.1.3 Corrélation de la réactivité aux différentes odeurs

Pour étudier la corrélation de la réactivité des cellules aux différentes odeurs mise en évidence dans le paragraphe précédent, nous avons calculé les "efficacités conditionnelles", c'est-à-dire les probabilités conditionnelles pour qu'une cellule réponde à une odeur X sachant qu'elle répond à une odeur Y, notées  $p(X|Y)$ . Une différence significative entre  $p(X|Y)$  et  $p(X)$  (représentée par \* dans le tableau 7.2) montre une corrélation entre réactivité à X et réactivité à Y.

X	p(X)	p(X A)	p(X C)	p(X I)	p(X P)	p(X M)
A	0.34	-	0.42	0.34	0.39	0.40
C	0.48	0.60	-	0.50	0.53	0.59*
I	0.74	0.76	0.79	-	0.78	0.90*
P	0.73	0.86*	0.82	0.77	-	0.85*
M	0.59	0.70	0.73*	0.71*	0.69*	-

TAB. 7.2 : Probabilités conditionnelles pour qu'une cellule réponde à une odeur X sachant qu'elle répond à une odeur Y. La régularité d'apparition de  $p(X|Y) > p(X)$  montre une corrélation positive globale entre la réactivité aux différentes odeurs. \* indique une probabilité conditionnelle  $p(X|Y)$  significativement plus forte que la réactivité  $p(X)$  correspondante ( $\chi^2, p < 0.05$ ).

Le tableau 7.2 montre d'une part que certaines odeurs sont bien corrélées entre elles dans leur efficacité à évoquer une réponse. Pour  $X=C$ ,  $I$  ou  $P$ , les  $p(X|M)$  et les  $p(M|X)$  sont significativement plus fortes que les  $p(X)$  et  $p(M)$  respectivement, ce qui signifie qu'une réactivité envers M favorise une réactivité envers C, I et P et inversement. Cela peut expliquer, par exemple, qu'il y ait très peu de cellules répondant à M seulement (figure 7.1B, histogramme de gauche pour  $N=1$ ).

Il montre d'autre part une régularité d'apparition de  $p(X|Y) > p(X)$ , donc une corrélation positive globale entre la réactivité aux différentes odeurs, ce qui veut dire que si une cellule répond à un quelconque des odorants, elle aura plus de chance de répondre à un autre quelconque. Cela pourrait expliquer qu'il y ait plus de cellules que prévu qui répondent à un nombre extrême d'odeurs (0 et 5) au détriment des valeurs intermédiaires (2 et 3). Le tableau 7.3 donne la probabilité de réponse à chaque odorant sachant la réactivité aux quatre autres.

X	$p(X)$	$p(X N=0)$	$p(X N=1)$	$p(X N=2)$	$p(X N=3)$	$p(X N=4)$
A	0.34	0.37	0.11*	0.39	0.18*	0.56*
C	0.48	0.37	0.27*	0.50	0.41	0.83*
I	0.74	0.69	0.48*	0.82	0.76	0.96*
P	0.73	0.64	0.42*	0.79	0.79	1*
M	0.59	0.17*	0.19*	0.65	0.68	0.96*

TAB. 7.3 : Probabilités conditionnelles  $p(X|N = n)$  pour qu'une cellule réponde à une odeur  $X$  sachant qu'elle est déjà réactive à  $n$  odeurs parmi les quatre autres. \* indique une probabilité conditionnelle  $p(X|N = n)$  significativement différente de la réactivité  $p(X)$  correspondante (test du  $\chi^2$ ,  $p < 0.05$ ).

Il montre que la supériorité de  $p(X|Y)$  sur  $p(X)$  illustrée dans le tableau 7.2 dépend en fait du nombre d'odorants efficaces en plus de  $Y$ . En effet, les  $p(X|N = 1)$  sont systématiquement significativement inférieurs aux  $p(X)$  tandis que les  $p(X|N = 4)$  sont systématiquement significativement supérieurs aux  $p(X)$ . Par rapport à une répartition aléatoire de la réactivité, les cellules mitrales de cette étude ont tendance à privilégier soit une seule réponse (cellules très sélectives), soit au contraire un maximum de réponses (cellules non sélectives).

### 7.1.4 Spécificité et sélectivité de la réactivité cellulaire

Les cellules mitrales enregistrées présentent une réactivité très spécifique puisque sur les 149 cellules, 27 des 32 profils de réactivité possibles sont représentés. La réactivité n'est par contre pas très sélective puisque seulement 17% de la population répond à moins de deux odorants. C'est tout de même le double du pourcentage prévu sous l'hypothèse d'indépendance des réactivités (9%). Cette tendance est visible aussi dans le tableau 7.3 : lorsqu'une cellule répond à un seul odorant sur quatre, elle a une probabilité plus faible que dans tous les autres cas de répondre au cinquième. Les cellules ont donc tendance à être plus sélectives que des profils aléatoires de réactivité ne le laisseraient supposer.

#### Cas particulier des isomères

19 cellules ont été soumises à des stimulations par 3 isomères. Il s'agit de la MAK (ou 2-heptanone), et de la 3-HEP (3-heptanone) et 4-HEP (4-heptanone). Ces trois molécules ne se distinguent que par la position du groupement cétone sur la chaîne linéaire à 7 carbones. Sur les 8 profils possibles de réactivité à ces trois composants, 7 sont réalisés par les 19 cellules. La forte spécificité de la réactivité cellulaire s'étend donc même aux molécules ayant les mêmes fonctions chimiques. Le tableau 7.4 montre que les efficacités des 3 isomères sont corrélées, mais pas plus fortement que celles des odorants chimiquement très différents.

X	p(X)	p(X M)	p(X T)	p(X Q)
M	0.58	-	0.71	0.69
T	0.74	0.90	-	0.77
Q	0.68	0.82	0.71	-

TAB. 7.4 : Probabilités conditionnelles pour qu'une cellule réponde à une odeur  $X$  (MAK, 3-HEP ou 4-HEP) sachant qu'elle est déjà réactive à un de ses isomères  $Y$ .

## 7.2 Réactivité cellulaire aux mélanges

### 7.2.1 Efficacité des mélanges

Mélange	Efficacités respectives des composants		Efficacité du mélange
ACE+CIN	34 %	48 %	55 % (61 sur 110)
ISO+CYM	74 %	73 %	84 % (92 sur 110)
ACE+MAK	34 %	59 %	64 % (65 sur 102)
CIN+ISO	48 %	74 %	80 % (83 sur 104)
CYM+MAK	73 %	59 %	77 % (82 sur 107)
ACE+ISO	34 %	74 %	83 % (82 sur 99)
CIN+CYM	48 %	73 %	66 % (67 sur 101)
ISO+MAK	74 %	59 %	76 % (82 sur 108)
ACE+CYM	34 %	73 %	66 % (61 sur 93)
CIN+MAK	48 %	59 %	70 % (71 sur 101)
Moyenne	57 %		72 %

TAB. 7.5 : Efficacité des dix mélanges binaires en comparaison avec l'efficacité de leurs composants.

Le tableau 7.5 donne les efficacités des dix mélanges binaires principaux, en comparaison avec celles de leurs composants. Elles s'échelonnent de 55 à 84%, et sont en moyenne significativement plus élevées que celles des odeurs pures (72 % contre 57 %). Dans huit cas sur dix, le mélange est d'ailleurs plus efficace que le plus efficace de ses deux composants. L'hypothèse la plus simple pour expliquer cette augmentation de l'efficacité dans les mélanges peut se résumer par la règle suivante :

$$\text{Le mélange } XY \text{ évoque une réponse} \Leftrightarrow X \text{ ou } Y \text{ évoque une réponse} \quad (7.2)$$

Selon cette hypothèse, la probabilité  $p(XY)$  pour qu'un mélange  $XY$  évoque une réponse peut se calculer à partir des deux probabilités  $p(X)$  et  $p(Y)$  et de l'une des probabilités conditionnelles  $p(X|Y)$  ou  $p(Y|X)$  (données dans le tableau 7.2), selon la formule :

$$\begin{aligned} p(XY) &= p(X \cup Y) \\ &= p(X) + p(Y) - p(X \cap Y) \\ &= p(X) + p(Y) - p(X|Y)p(Y) \end{aligned}$$

Pour tester l'hypothèse (7.2) mélange par mélange, le tableau 7.6 compare l'efficacité observée de chaque mélange  $XY$  à celle calculée sous cette hypothèse.

Mélange	AC	IP	AM	CI	PM	AI	CP	IM	AP	CM
Efficacité observée	55	84	64	80	77	83	66	76	66	70
Efficacité calculée	61	91	69	85	82	83	82	81	78	72
Significativité	NS	*	NS	NS	NS	NS	*	NS	*	NS

TAB. 7.6 : Pourcentage d'efficacité des 10 mélanges selon les enregistrements et le calcul sous l'hypothèse "Une cellule répond à  $X+Y$  si et seulement si elle répond à  $X$  ou à  $Y$ ". \* représente une différence significative entre les deux pourcentages (test du  $\chi^2$ ,  $p < 5\%$ ).

Le tableau 7.6 montre que les efficacités des mélanges sont prévisibles sous l'hypothèse précédente, excepté celles de IP, CP, et AP qui sont sensiblement moins importantes que prévu. Lorsque P se trouve en mélange avec un composant dont l'efficacité est faible (A ou C), nous avons déjà observé dans le tableau 7.5 que l'efficacité du mélange est plus faible que celle de P. Elle ne peut donc pas être prédite par l'équation (7.2). Lorsque P se trouve en mélange avec M, dont l'efficacité est plus forte, le mélange est plus efficace que le plus efficace de ses deux composants, mais tout de même significativement moins efficace que prévu par l'hypothèse (7.2). Par conséquent, quand P n'est pas impliqué dans le mélange, l'hypothèse 7.2 semble raisonnable, tandis que les mélanges contenant P peuvent ne pas évoquer de réponse même lorsqu'un des composants évoque une réponse.

Comme il est possible que les odeurs évoquant des réponses de type inhibiteur (activité évoquée moyenne moins forte que l'activité spontanée) ou excitateur (activité évoquée moyenne plus forte que l'activité spontanée) n'aient pas la même influence pour déterminer l'efficacité du mélange dans lequel elles sont impliquées, nous avons calculé pour chaque odeur la proportion de réponses de type inhibiteur et excitateur.

Les réponses sont dites excitatrices lorsque le rapport  $(\bar{I} - \bar{I}_{sp})/(\bar{I} + \bar{I}_{sp})$  est supérieur à un seuil  $S$  positif. Elles sont dites inhibitrices lorsque ce rapport est inférieur à l'opposé du seuil :  $-S$ . Elles sont dites neutres lorsqu'il est compris entre  $-S$  et  $S$ . Le seuil est fixé à 0.13 pour conserver une spécificité au moins égale à 80% par rapport à la comparaison de motifs (voir chapitre précédent).

Odorant	A	C	I	P	M
Réponses inhibitrices	26%	28%	28%	40%	26%
Réponses neutres	54%	44%	52%	37%	58%
Réponses excitatrices	20%	28%	20%	23%	16%

TAB. 7.7 : Pourcentage de réponses inhibitrices, neutres et excitatrices en termes de  $\bar{I}$  des cinq odorants principaux dans les deux expériences.

Le tableau 7.7 montre que P est l'odeur qui évoque le plus de réponses inhibitrices. Les trois mélanges dont l'efficacité n'est pas prévisible par l'hypothèse d'union (7.2) sont donc ceux faisant intervenir un composant à fort taux de réponses inhibitrices (40%). Si nous supposons qu'un mélange d'un composant NR et d'un composant R inhibiteur est

susceptible d'évoquer une NR, nous pouvons expliquer la surestimation de la réactivité des mélanges faisant intervenir P. Les résultats du paragraphe suivant, étudiant la réactivité cellule à cellule, donneront confirmation de cette hypothèse.

### 7.2.2 Réactivités comparées aux mélanges et à leurs composants

La réactivité globale semble en faveur de l'hypothèse (7.2) énoncée plus haut. Ce chapitre étudie, cellule par cellule, la réactivité aux mélanges en fonction de la réactivité à chacun de ses composants. Les résultats incluent les 1035 mélanges réalisés avec les cinq odeurs pures principales et les 110 mélanges réalisés avec les autres molécules, ce qui donne un total de 1145 mélanges.

Réactivité aux odeurs pures			Réactivité aux mélanges correspondants	
odorant X	odorant Y	nb de paires	non-réponse	réponse
non-réponse	non-réponse	204	82%	18%
non-réponse	réponse	277	22%	78%
réponse	réponse	664	2%	98%

TAB. 7.8 : *Corrélation entre la réactivité d'une cellule envers un mélange et sa réactivité envers chacun des deux composants du mélange.*

Le tableau 7.8 montre que, dans 90% des cas, la réactivité d'une cellule à un mélange peut être prédite à partir de la réactivité de cette cellule aux composants du mélange selon l'hypothèse (7.2). Un taux d'erreur important (18% de 204 mélanges) provient des mélanges évoquant une réponse alors que la cellule n'est réactive à aucun des deux composants. Ces mélanges font intervenir le plus souvent A, C et M, les molécules les moins efficaces, et la réponse peut être attribuée à un effet additif de chacun des composants (*cf.* discussion). La source la plus importante d'erreur dans la prédiction de la réactivité aux mélanges provient des mélanges dont un seul des deux composants évoque une réponse : le mélange ne provoque pas de réponse dans 22% des cas.

Le caractère inhibiteur, neutre et excitateur de la réponse a été étudié en corrélation avec la réactivité des mélanges NR/R dans le tableau 7.9 et la figure 7.2.

Le tableau 7.9 (lignes 2 à 4) montre que la dominance d'une non-réponse sur une réponse est plus probable si la réponse est inhibitrice (R-), comme suspecté dans le paragraphe précédent. La figure 7.9 vérifie que la moitié des réponses dominées par des non-réponses sont inhibitrices, et montre que ces réponses ne sont pas moins fortement inhibitrices que celles qui dominent dans le mélange. Par contre, les quelques rares réponses excitatrices dominées par des non-réponses sont moins fortement excitatrices que la moyenne. On ne peut toutefois pas conclure à l'absence systématique d'efficacité d'un mélange d'une réponse inhibitrice et d'une NR puisqu'il y a aussi un nombre important de ces cas où le mélange NR/R- évoque une réponse (66%).

## 7.3 Discrimination des odeurs par des motifs différents

Nous avons vu qu'une cellule mitrale peut répondre à plusieurs odeurs pures (jusqu'à cinq réponses sur les cinq odorants proposés). Nous déterminons ici si les cellules réactives

Réactivité aux composants		nombre de paires	Réactivité au mélange			
			NR	R+	Ro	R-
NR	NR	204	<b>83%</b>	0%	10%	7%
NR	R+	52	<b>8%</b>	<b>56%</b>	32%	4%
NR	Ro	137	<b>19%</b>	9%	<b>50%</b>	22%
NR	R-	88	<b>34%</b>	1%	16%	<b>49%</b>
R+	R+	66	0%	<b>77%</b>	21%	2%
R+	Ro	99	1%	<b>44%</b>	<b>49%</b>	6%
R+	R-	51	0%	<b>33%</b>	45%	<b>22%</b>
Ro	Ro	219	5%	13%	<b>57%</b>	25%
Ro	R-	159	1%	4%	<b>42%</b>	<b>53%</b>
R-	R-	70	3%	3%	11%	<b>83%</b>

TAB. 7.9 : Corrélation entre le type de réponse en termes d'intensité moyenne d'une cellule envers un mélange et sa réactivité envers chacun des deux composants du mélange. Les valeurs en gras indiquent les pourcentages de cas où le mélange est dans la même classe, en termes de non-réponse (NR), réponse excitatrice (R+), inhibitrice (R-) ou neutre (Ro), que l'un de ses composants.

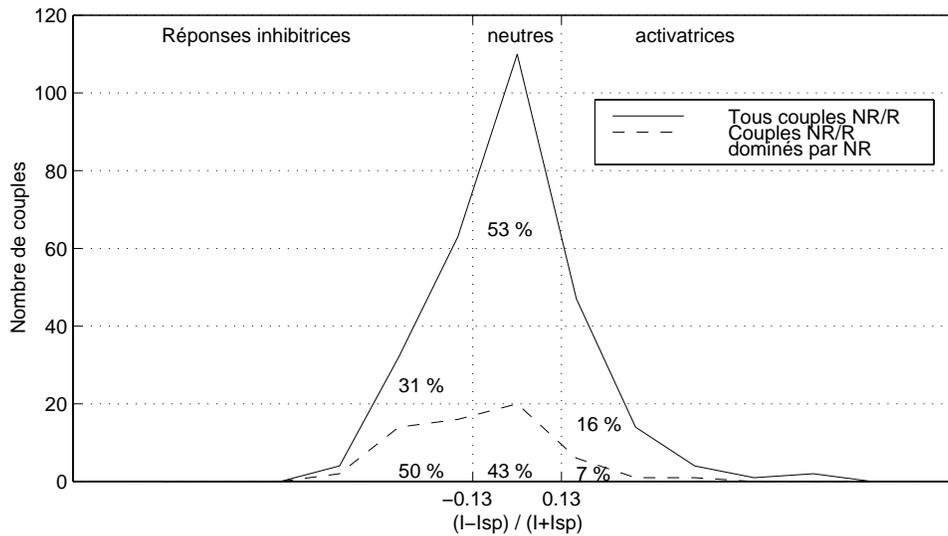


FIG. 7.2 : Répartition des rapports  $(\bar{I} - \bar{I}_{sp}) / (\bar{I} + \bar{I}_{sp})$  des motifs R des couples NR/R. La courbe en trait plein représente tous les motifs R des couples NR/R, tandis que la courbe en pointillé ne représente que les motifs R dominés par les NR. La répartition des réponses inhibitrices, neutres et excitatrices des couples NR/R est sensiblement identique à la répartition moyenne. La répartition des réponses inhibitrices, neutres et excitatrices dominées par une NR est fortement décalée vers les inhibitions.

à plusieurs odorants sont capables de les discriminer au moyen de motifs temporels de décharge spécifiques. Nous abordons cette problématique :

- soit cellule par cellule, pour définir le répertoire de motifs, c'est-à-dire l'ensemble des motifs différents, dont dispose chaque cellule pour discriminer les stimuli auxquels est soumis l'animal ;
- soit paire d'odorants par paire d'odorants, pour calculer le taux moyen de discrimination de chaque paire, et juger ainsi de la proximité, en terme de représentation, des cinq odeurs pures choisies dans cette étude.

Les résultats que nous présentons ici, en termes de discrimination cellulaire des stimuli, dépendent bien entendu du mode de représentation choisi pour caractériser l'activité des cellules. Si deux motifs différents signifient bien une possibilité de discrimination cellulaire, deux motifs identiques ne permettent pas de conclure à une absence de discrimination cellulaire.

### 7.3.1 Le répertoire de motifs par cellule

Sur les 149 cellules étudiées, 5 ne répondent à aucun des odorants utilisés, et ne présentent donc qu'un motif d'activité : le motif spontané. 27 autres cellules ne répondent qu'en présence de l'un des cinq odorants : elles présentent donc deux motifs de réponse possibles : le spontané et l'unique motif évoqué. Quant aux 117 cellules qui évoquent plus d'une réponse, le nombre de motifs différents parmi les réponses est représenté dans la figure 7.3. Le nombre de motifs différents de réponse par cellule a été calculé en comptant le nombre de paires significativement différentes parmi les  $C_N^2$  paires formées par les  $N$  odorants évoquant une réponse, et en regroupant les motifs identiques en classes, deux classes étant considérées comme différentes si au moins une des paires qu'elles partagent est différente.

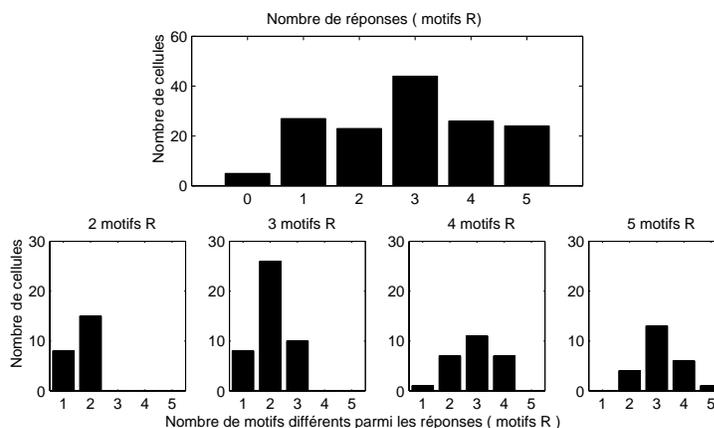


FIG. 7.3 : Résultat de la comparaison paire à paire des motifs évoqués. L'histogramme du haut rappelle la répartition des cellules répondant à  $N$  odeurs sur les 5 principales. Les quatre histogrammes du bas donnent, pour  $N = 2$  (2 RP) à  $N = 5$  (5 RP), la répartition des cellules pouvant discriminer par  $n$  motifs différents les  $N$  odeurs auxquelles elles sont réactives.

La figure 7.3 montre qu'une majorité des cellules mitrales qui répondent à 2 ou 3 odeurs ont 2 motifs évoqués différents (et différents du spontané) pour distinguer les odorants ; et que la majorité des cellules mitrales qui répondent à 4 ou 5 odeurs présentent 3 motifs évoqués différents. En plus du motif spontané, les cellules disposent donc d'un répertoire de motifs temporels différents (jusqu'à 5) pour représenter les 5 odorants.

### 7.3.2 Taux de discrimination des paires d'odeurs

Pour chaque paire d'odorants, le pourcentage de discrimination des motifs R/R est présenté dans le tableau 7.10.

Paire d'odeurs	AC	IP	AM	CI	PM	AI	CP	IM	AP	CM
Discrimination	80%	61%	77%	77%	67%	68%	53%	57%	67%	79%
Réponse identique	20%	39%	23%	23%	33%	32%	47%	43%	33%	21%

TAB. 7.10 : Taux moyen de discrimination de chaque paire d'odorants. Pour chacune des 10 paires d'odorants, pourcentage de paires de motifs R/R qui sont classés par la comparaison probabiliste comme significativement différents (discrimination) et non significativement différents (réponse identique).

La majorité des odorants sont discriminés par plus de 60% les cellules qui y sont réactives. Les odorants les plus fréquemment confondus par les cellules, en terme de motif temporel, sont C et P d'une part (47% de réponses identiques), et I et M d'autre part (43% de réponses identiques). Les odorants I et M étant déjà largement corrélés dans leur efficacité à évoquer une réponse (ce qui n'est pas le cas de C et P), et ayant d'autre part tendance à être confondus par les cellules qui y sont réactives, ils peuvent être considérés comme les plus proches en termes de représentation bulbaire. Ce résultat est à rapprocher des conclusions de Sicard *et al.* qui attribuent I et M à un même groupe perceptif chez la grenouille [130].

## 7.4 Conclusion

Nous avons jusqu'à présent utilisé le motif temporel évoqué par chaque stimulus pour en extraire une information binaire concernant la réactivité de la cellule à ce stimulus. Les résultats montrent qu'à concentration égale, toutes les molécules odorantes n'ont pas la même efficacité pour évoquer une réponse, qu'une cellule peut être réactive à un nombre variable d'odorants, et que les efficacités des différentes molécules sont corrélées entre elles. La hiérarchie dans l'efficacité moyenne des différents odorants n'est toutefois pas conservée d'une cellule à l'autre puisqu'une réponse à un odorant n'implique jamais de façon systématique une réponse aux odorants qui sont plus efficaces en moyenne. Les cellules ont donc un profil de réactivité qui leur est spécifique, mais rarement une sélectivité très étroite.

La réactivité aux mélanges est significativement plus forte que celle aux odeurs pures, et dans 90% des cas, un mélange évoque une réponse si et seulement si un des deux

composants évoque une réponse. En utilisant uniquement l'information concernant la réactivité de la cellule aux différents stimuli, on peut donc prévoir 90% de la réactivité aux mélanges. En utilisant l'intensité moyenne, on peut commencer à comprendre une partie des prédictions erronées, mais nous ne pouvons pas chercher à expliquer plus avant les causes des différences de comportement des cellules aux différents mélanges sans utiliser l'information apportée par les motifs temporels évoqués.

Nous avons montré que la majorité des cellules peu sélectives discriminent tout de même une grande partie des stimuli auxquels elles sont réactives grâce à un répertoire de motifs temporels différents. Ces différents motifs évoqués par les odeurs pures posent le problème de leur mode de composition dans les motifs évoqués par les mélanges dans lesquels elles sont impliquées. Nous comparons directement par la suite l'ensemble des motifs temporels évoqués par les odeurs pures avec ceux évoqués par leurs mélanges pour trouver une éventuelle loi de composition des motifs temporels dans les mélanges.

# Chapitre 8

## Loi de composition des motifs temporels dans les mélanges

Les cellules mitrales discriminent une grande partie des odeurs pures auxquelles elles sont réactives grâce à des motifs temporels de décharge spécifiques des différents odorants. Ce chapitre s'intéresse à la façon dont ces motifs se combinent lorsque les odorants sont présentés en mélanges.

Une partie de la réponse a été donnée dans le chapitre précédent pour les cas où les deux odeurs pures n'évoquent pas de réponse (et présentent donc un motif évoqué identique au motif spontané d'activité) : leur mélange n'évoque en général pas de réponse non plus. Il évoque donc lui aussi le même motif temporel que ses composants.

Il reste à vérifier si cette identité des motifs évoqués par un mélange et par ses composants s'étend aux cas où deux odeurs pures évoquent une même réponse.

Quant aux nombreux cas où les deux odeurs pures évoquent des motifs différents, plusieurs hypothèses sont *a priori* envisageables en ce qui concerne la loi de composition des motifs temporels dans les mélanges :

- soit le motif du mélange est indépendant des motifs de ses deux composants. On parlera alors d'indépendance ;
- soit le motif du mélange est une combinaison des motifs de ses deux composants. On parlera alors de combinaison. La combinaison peut-être additive si le motif du mélange est la somme des deux motifs, ou bien une moyenne équilibrée, ou pondérée, des motifs de ses deux composants ;
- soit le motif du mélange ne dépend que de l'un des motifs de ses deux composants. On parlera alors de dominance.

Pour trancher entre ces différentes hypothèses, nous comparons dans un premier temps les motifs temporels évoqués par les mélanges avec les motifs temporels évoqués par chacun de leurs deux composants. Pour cela, plusieurs approches vont être présentées :

- la comparaison probabiliste permet de donner une première idée sur la question, en faveur de la dominance, mais ne permettent pas d'apporter de réponse tranchée, car,

comme toute méthode de classification, elle force les ressemblances en regroupant des objets dans une même classe ;

- nous observons ensuite directement les distances des mélanges à chacun de ses composants, ce qui confirme qu'il y a une majorité de paires où la combinaison des deux motifs est largement dominée par l'un des deux ;
- nous proposons enfin une méthode originale, élaborée pour quantifier l'influence relative de chacun des composants sur le mélange : la représentation de chacun des motifs dans un espace à 15 dimensions, et une projection orthogonale du vecteur mélange sur chacun des vecteurs composants (lorsque ceux-ci sont différents). Cette représentation montre que les motifs évoqués par des mélanges sont des moyennes pondérées des motifs évoqués par leurs composants. Le plus souvent, les coefficients de pondération sont répartis autour de 0 et de 1, ce qui correspond à l'hypothèse de dominance. Dans les autres cas, ces coefficients sont compris entre 0 et 1, le motif évoqué par le mélange étant alors une moyenne plus ou moins équilibrée des motifs évoqués par ses composants.

Dans un deuxième temps, les facteurs susceptibles d'être corrélés avec le composant dominant, ou les coefficients de pondération, seront analysés.

## 8.1 Mise en évidence d'un phénomène de dominance

### 8.1.1 Comparaison des motifs temporels

Le tableau 8.1 présente les résultats de la comparaison probabiliste des 1145 mélanges avec chacun de leurs composants, ainsi que la réactivité de chacun d'eux.

La classification probabiliste réalisant les comparaisons de motifs paire à paire, on peut obtenir des incohérences dans les résultats des trois comparaisons des triplets de motifs (odeur X, odeur Y, mélange XY) et des trois déterminations de réactivité. Pour les 1145 triplets étudiés, on trouve dans 12% des cas le mélange identique à un seul des deux composants, et pourtant les deux composants identiques entre eux, et dans 7% des cas le mélange identique aux deux composants et pourtant les deux composants différents. Dans les 81% des cas restants, les trois comparaisons sont cohérentes entre elles.

L'ensemble des incohérences est géré en privilégiant les résultats les plus éloignés du seuil de décision par rapport à ceux qui en sont les plus proches, lorsqu'ils se trouvent en contradiction. Dans plus de 89% des cas, l'ensemble des incohérences entre les six résultats peut être éliminé en n'en modifiant qu'un seul.

Le tableau 8.1 montre que, lorsque les deux composants évoquent le même motif de réponse, le mélange évoque aussi ce motif commun dans 72% des cas (ligne 3). Nous retrouvons que 82% des mélanges de composants inefficaces sont aussi inefficaces (ligne 1). Globalement, 76% des mélanges de composants évoquant des motifs identiques évoquent aussi ce même motif.

Les mélanges d'un composant efficace et d'un composant inefficace évoquent le même motif que l'un des composants dans 84% des cas (ligne 2) : ils sont le plus souvent dominés par le composant efficace (62% contre 22%). Lorsque les deux composants évoquent

Résultat de la classification des :			• mélanges correspondants XY			
• paires d'odeurs pures		nb de paires	NR	Rc1 ou Rc2	Rc3	
odeur X	odeur Y			 ou 		
1	NR 	NR 	204	<b>82%</b>	/	18%
2	NR 	Rc1 	277	<b>22%</b>	<b>62%</b>	16%
3	Rc1 	Rc1 	319	4%	<b>72%</b>	24%
4	Rc1 	Rc2 	345	1%	<b>75%</b>	23%

TAB. 8.1 : Résultats statistiques sur les 149 cellules avec la classification probabiliste : pour chaque résultat possible de la classification des paires d'odeurs pures (lignes 1 à 4), les colonnes 4 à 6 représentent la répartition des mélanges correspondants. Globalement, le motif évoqué par un mélange est identique à l'un au moins des motifs évoqués par ses composants dans **78%** des cas (valeurs en gras). Plus précisément, il est identique aux deux motifs dans 76% des cas où ils sont identiques entre eux (lignes 1 et 3), et il est identique à un des deux motifs dans 79% des cas où ils sont différents (lignes 2 et 4) : c'est ce que nous appelons la **dominance**.

deux motifs de réponse différents, 75% des mélanges évoquent le même motif que l'un des composants (ligne 4). Globalement, lorsque les deux composants évoquent des motifs différents, une large proportion (79%) des mélanges évoque le même motif que l'un des composants.

Ces premiers résultats semblent donc en faveur de l'hypothèse de dominance. Nous vérifions maintenant cette hypothèse grâce à une méthode qui quantifie de façon continue la distance entre le motif du mélange et ceux de ses composants.

### 8.1.2 Distance du mélange à chacun de ses composants

Pour vérifier le phénomène qui semble être mis en évidence par la comparaison probabiliste, nous étudions dans ce paragraphe les distances entre motifs, calculées de la même façon que pour établir la classification hiérarchique ascendante. Il s'agit de la distance  $d$  de Canberra :

$$d(X, Y) = \sum_i \frac{|X_i - Y_i|}{X_i + Y_i}$$

dont le choix est justifié dans les *Matériels et méthodes*. Pour connaître la position relative du mélange par rapport à ses deux composants, nous calculons les distances du mélange à chacun de ses composants :  $d(XY, X)$  et  $d(XY, Y)$ .

La figure 8.1 représente le rapport de la plus faible des distances sur leur somme :

$$r = \frac{\min(d(XY, X), d(XY, Y))}{d(XY, X) + d(XY, Y)}$$

Un rapport  $r$  proche de 0 signifie que le mélange est très proche de l'un des composants par rapport à l'autre, ce qui correspond aux cas de dominance définis plus haut, alors qu'un rapport proche de 1/2 signifie que le mélange se situe à égale distance des deux composants.

L'histogramme de gauche montre une répartition de  $r$  autour de 0.5 : lorsque les réponses aux deux composants sont proches, le mélange se trouve le plus souvent à égale distance des deux composants. En revanche, l'histogramme de droite montre que les rapports sont centrés sur 0.2 : dès que les réponses s'éloignent et se différencient, le mélange tend à répondre comme l'un ou l'autre des composants, plutôt que d'une façon qui leur soit intermédiaire.

L'utilisation des distances entre motifs confirme le phénomène de dominance observé par comparaison de motifs, mais ne permet pas d'établir la loi de composition des motifs dans un mélange. La projection va permettre d'obtenir les coefficients  $\alpha_X$  et  $\alpha_Y$  pour le calcul du motif du mélange  $\vec{V}_{XY} = \alpha_X \vec{V}_X + \alpha_Y \vec{V}_Y + \vec{R}$ .

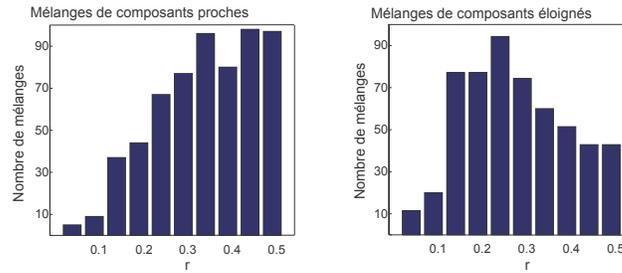


FIG. 8.1 : Histogrammes de répartition des rapports  $r = \min(d(XY, X), d(XY, Y)) / (d(XY, X) + d(XY, Y))$ , où  $d(XY, X)$  représente la distance de Camberra du motif du mélange  $XY$  à son composant  $X$ . À gauche pour les mélanges dont les motifs des composants sont proches ( $d(X, Y) \leq 6$ ), à droite pour les mélanges dont les motifs des composants sont assez éloignés ( $d(X, Y) > 6$ ).

## 8.2 Le motif de réponse au mélange est une moyenne pondérée des motifs évoqués par ses composants

### 8.2.1 Décomposition linéaire du mélange sur ses composants

Lorsque les deux composants d'un mélange évoquent des motifs qui ne sont pas colinéaires, ils définissent un plan dans l'espace de représentation du mélange. La projection orthogonale sur ce plan du motif évoqué par le mélange permet de séparer sa composante corrélée aux odeurs pures (le vecteur projeté) de sa composante indépendante (le résidu de projection). La projection du motif évoqué par le mélange est ensuite décomposée linéairement en fonction des motifs évoqués par les odeurs pures selon l'équation :  $\vec{V}_{XY} = \alpha_X \vec{V}_X + \alpha_Y \vec{V}_Y + \vec{R}$ .  $\alpha_X$  et  $\alpha_Y$  sont les deux coefficients de projection qui donnent la participation dans le motif du mélange des composants X et Y respectivement.

La figure 8.2 montre la répartition des valeurs des coefficients et des résidus de projection pour les 1145 mélanges, dans les cas où les vecteurs représentant les odeurs pures sont presque colinéaires (angle inférieur à  $\pi/4$ ) en tant que témoins, et dans les cas où ces vecteurs forment un angle supérieur à  $\pi/4$  et sont donc assez différents pour que la projection soit stable.

Lorsque l'angle entre les deux composants est faible (ligne du haut), c'est-à-dire lorsque les motifs sont fortement corrélés, la plan de projection est très peu stable : il peut changer considérablement d'inclinaison dans l'espace de représentation avec la variabilité des deux motifs qui le définissent. Les coefficients de projection se répartissent majoritairement autour de 0.5, ce qui signifie soit que le motif évoqué par le mélange est une moyenne équilibrée des motifs évoqués par ses composants, soit que la variabilité des motifs est du même ordre que leur différence. On commence aussi à voir apparaître le pic autour de 0 et celui autour de 1, correspondant aux cas où le motif d'un composant n'apparaît pas ou au contraire est totalement inclus dans le motif du mélange.

À partir du moment où l'angle entre les deux composants est assez important ( $\pi/4$

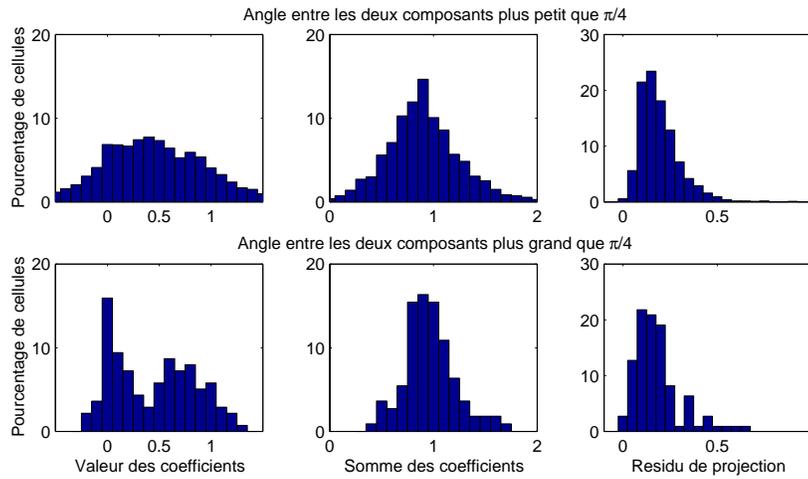


FIG. 8.2 : Répartition des valeurs des coefficients de projection  $\alpha_X$  et  $\alpha_Y$ , de leur somme  $\alpha_X + \alpha_Y$ , et de la norme du résidu  $R$  de la projection (rapportée à la norme du vecteur-mélange) pour tous les mélanges  $XY$  confondus. La ligne du haut représente les mélanges dont les composants forment un angle faible (inférieur à  $\pi/4$ ), et la ligne du bas les mélanges dont les composants forment un angle important (supérieur à  $\pi/4$ ).

environ), la répartition des coefficients et du résidu de projection ne dépendent plus de cet angle.

La ligne du bas de la figure 8.2 représente les cas où la projection a toute sa signification. L'angle entre les deux composants étant important (supérieur à  $\pi/4$ ), le plan de projection est bien défini.

Tandis que les deux coefficients peuvent prendre des valeurs comprises entre -0.2 et 1.3, leur somme est dans une grande majorité des cas comprise entre 0.8 et 1.1. Cela montre que plus le poids d'un composant est fort dans le motif du mélange, plus le poids de l'autre y est faible. Le motif évoqué par le mélange est donc proche d'une moyenne pondérée des motifs de ses composants, avec toutefois une somme des poids non centrée sur 1 mais sur 0.9 seulement.

La répartition des coefficients autour de 0 et de 0.8 montre que la majorité des mélanges évoquent des motifs qui sont des cas extrêmes de moyennes pondérées, l'un des coefficient de pondération devenant alors totalement nul. Cela confirme la prépondérance de la dominance sur les autres modes de combinaison.

La distribution de la norme du résidu de projection sur la norme du vecteur mélange montre qu'une proportion variable mais non négligeable (10 à 20%) du motif évoqué par le mélange est imprévisible à partir des motifs des deux composants. Ce résidu est par construction indépendant du motif évoqué par chacun des composants. L'étude de sa projection sur le vecteur spontané (non figurée) montre qu'il est aussi largement indépendant du motif spontané. Ce résidu est donc totalement imprévisible. Il est peut-être représentatif de la variabilité des motifs temporels.

Pour étudier plus précisément la répartition des paires de coefficients de projection, la figure 8.3 représente le plus petit des deux coefficients ( $\alpha_1 = \min(\alpha_X, \alpha_Y)$ ) en fonction du coefficient le plus grand ( $\alpha_2 = \max(\alpha_X, \alpha_Y)$ ) pour les paires d'odeurs pures dont l'angle est supérieur à  $\pi/4$ , et replace les différentes modalités de combinaison aux positions qui leur correspondent.

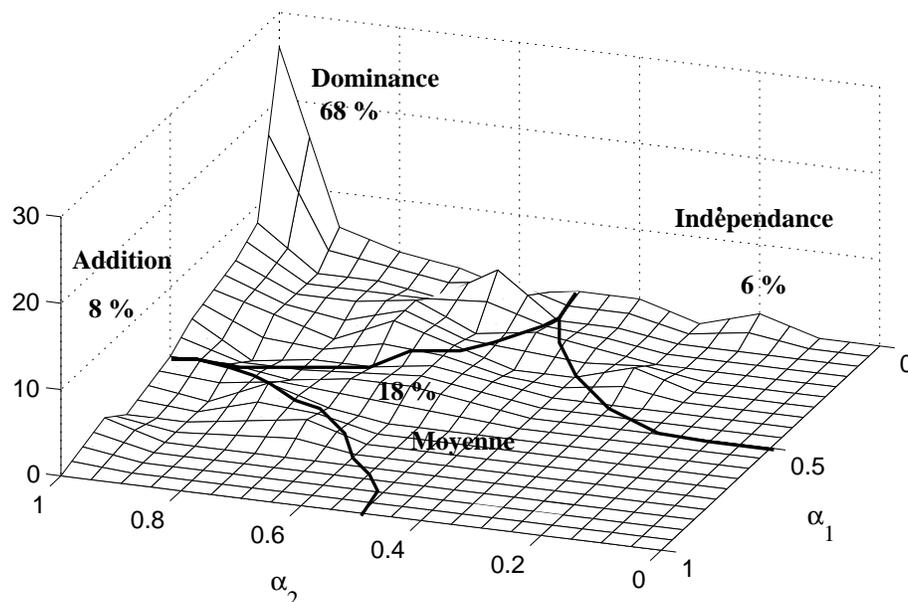


FIG. 8.3 : Répartition des paires de coefficients de projection  $(\alpha_X, \alpha_Y)$  de chaque mélange sur ses deux composants  $X$  et  $Y$ . Sur l'un des deux axes est représenté le plus petit des deux coefficients  $\alpha_1 = \min(\alpha_X, \alpha_Y)$ , et sur l'autre axe le plus grand des deux coefficients  $\alpha_2 = \max(\alpha_X, \alpha_Y)$ . Les paires ne se distribuent donc que sur le triangle  $\alpha_1 \leq \alpha_2$ . Pour la lisibilité de la représentation, la surface a été lissée par convolution avec un filtre  $[\frac{1}{4} \frac{1}{2} \frac{1}{4}]$ . C'est la raison pour laquelle la distribution mord légèrement sur le triangle  $\alpha_1 > \alpha_2$ . Les traits en gras représentent les limites approximatives des différentes hypothèses.

La figure 8.3 montre que les différentes modalités de combinaisons forment un continuum où tous les intermédiaires sont représentés. Elle permet aussi de vérifier que les couples  $(\alpha_1, \alpha_2)$  se répartissent majoritairement autour de  $(0,1)$ , ce qui correspond à la dominance du motif d'un composant sur l'autre dans le mélange.

Les coefficients de projection constituent un estimateur continu de l'influence de chaque composant sur le mélange, et permettent d'établir deux résultats :

- d'une part, la tendance mise en évidence par la méthode de classification est vérifiée. Lorsque deux composants évoquent des motifs de réponse sensiblement différents, le motif en réponse à leur mélange est dans la majorité des cas identique à l'un d'eux, et complètement indépendant de l'autre : c'est ce que nous avons appelé phénomène de dominance, et que nous retrouvons ici dans environ  $2/3$  des cas ;
- nous avons d'autre part mis en évidence un nombre non négligeable de cas où le motif du mélange est un intermédiaire entre les deux motifs, proche d'une moyenne pondérée dont les coefficients peuvent être variables, avec une composante (envi-

ron 20%) non prévisible à partir du motif spontané et des motifs évoqués par les composants.

### 8.2.2 Effet de la variabilité des motifs sur la projection

L'étude précédente montre que le motif évoqué par le mélange est très proche d'une moyenne pondérée des motifs évoqués par ses composants. En effet, la somme des coefficients est centrée sur 0.9 et non sur 1, et le résidu de projection n'est pas nul, mais de norme environ égale à 0.2 fois la norme du mélange. Nous cherchons à déterminer dans ce paragraphe si cette différence peut être uniquement due à la variabilité des motifs.

Pour cela, nous avons construit pour les 1145 mélanges des motifs artificiels  $EV'_{XY}$  qui sont les moyennes pondérées exactes des motifs de leurs composants :  $\vec{V}'_{XY} = \alpha'_X \vec{V}_X + \alpha'_Y \vec{V}_Y$ . Les coefficients  $\alpha'_X$  et  $\alpha'_Y$  ont été choisis les plus proches possible des coefficients réels, mais toujours de façon à ce que  $0 \leq \alpha'_X \leq 1$ ,  $0 \leq \alpha'_Y \leq 1$ , et  $\alpha'_X + \alpha'_Y = 1$ . Nous avons ensuite ajouté sur ces motifs artificiels un bruit poissonnien assez faible pour qu'il n'induisse pas de modifications significatives (selon la méthode de comparaison probabiliste,  $p < 0.05$ ). Nous avons enfin projeté ces motifs artificiels sur les motifs des odeurs pures.

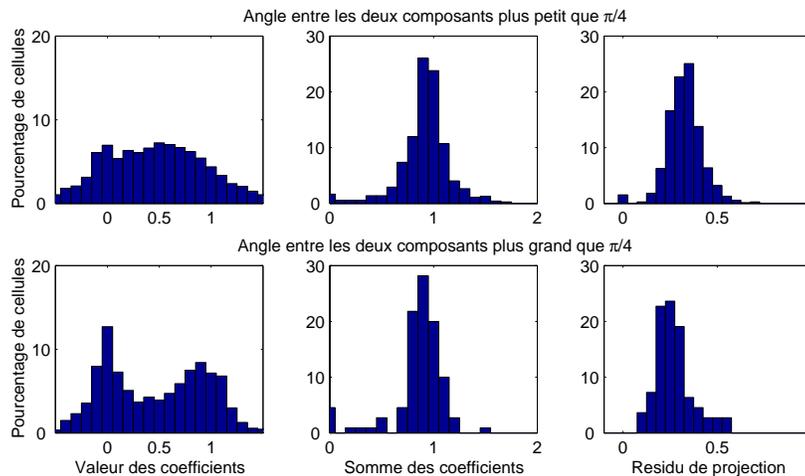


FIG. 8.4 : Répartition des valeurs des coefficients de projection  $\alpha_X$  et  $\alpha_Y$ , de leur somme  $\alpha_X + \alpha_Y$ , et de la norme du résidu  $R$  de la projection (rapportée à la norme du vecteur-mélange) pour tous les motifs artificiels obtenus par moyenne pondérée exacte des motifs des odeurs pures, puis bruitage poissonnien.

La figure 8.4 montre qu'avec ces motifs artificiels, on retrouve les différentes caractéristiques des coefficients de projection réels qui pouvaient paraître incompatibles avec l'hypothèse de moyenne pondérée (cf figure 8.3) dans le paragraphe précédent :

- une asymétrie entre 0 et 1,
- une somme des coefficients inférieure à 1,
- la présence d'un résidu de projection non négligeable.

Une faible variabilité des motifs temporels est donc suffisante pour expliquer ces trois caractéristiques. La variabilité ajoutée n'est en effet pas supérieure à la variabilité naturelle de l'activité spontanée, puisque l'on trouve régulièrement des paires de motifs spontanés classés significativement différents par la comparaison probabiliste. L'ajout de variabilité sur deux composants indépendants fait apparaître un résidu, mais ne modifie pas leur indépendance (les coefficients de projection nuls restent nuls); en revanche, la variabilité décorrèle les motifs fortement corrélés (les coefficients égaux à 1 diminuent significativement). Cela explique la somme des coefficients inférieure à 1, ainsi que l'asymétrie entre les faibles coefficients (centrés sur 0) et les forts coefficients (centrés sur une valeur légèrement inférieure à 1).

L'hypothèse selon laquelle le motif évoqué par un mélange est une moyenne pondérée des motifs évoqués par ses composants semble donc parfaitement en accord avec les résultats de décomposition linéaire, si on admet pour les motifs évoqués une variabilité environ égale à la variabilité spontanée.

### 8.3 Transitivité et ordre de dominance

Les résultats en termes de dominance sont présentés dans ce paragraphe cellule par cellule. Nous nous intéressons en particulier à la question de la transitivité de la relation de dominance, et à la question de l'ordre de dominance des cinq odeurs pures (si la relation est transitive). Dans la section suivante, nous considérerons le phénomène de dominance sur l'ensemble de la population cellulaire.

Pour une cellule donnée, la représentation d'un mélange  $XY$  peut être résumée par une des deux situations suivantes :

- soit on peut mettre en évidence la dominance d'un composant (disons  $X$ ) sur l'autre, que nous noterons  $X \triangleright Y$ , parce que les motifs évoqués par  $X$  et  $Y$  sont différents, et que le motif évoqué par le mélange est identique à celui évoqué par  $X$  ;
- soit on ne peut pas mettre en évidence la dominance d'un composant, situation que nous noterons  $X \diamond Y$ , parce que les motifs évoqués par  $X$  et  $Y$  sont identiques, ou parce que le motif évoqué par le mélange est intermédiaire entre les motifs évoqués par  $X$  et  $Y$ .

La première question qui se pose est celle de la transitivité de la relation de dominance. La relation de dominance est transitive si et seulement si :

$$\forall(W, X, Y), W \triangleright X \text{ et } X \triangleright Y \Rightarrow W \triangleright Y \quad (8.1)$$

La transitivité peut être testée à partir du moment où il existe au moins un triplet  $(W, X, Y)$  tel que les motifs évoqués par les trois odorants  $X$ ,  $Y$  et  $W$  et par les trois mélanges binaires  $WX$ ,  $WY$  et  $XY$  aient été enregistrés.

Sur les 149 cellules, 116 ont été enregistrées sous stimulation avec suffisamment de mélanges pour que la transitivité de la dominance puisse être testée. Sur ces 116 cellules, toutes vérifient la transitivité de la dominance, sauf une, pour laquelle  $A \triangleright I$  et  $I \triangleright P$ , et pourtant  $P \triangleright A$ .

Nous concluons donc que la dominance est une relation transitive au niveau cellulaire.

Puisque la dominance est transitive, la deuxième question qui se pose est celle de l'ordre de dominance des cinq odorants. Comme tous les mélanges ne sont pas forcément caractérisés par une relation de dominance, toutes les cellules ne permettent pas d'établir un ordre strict de dominance du type :  $U \triangleright V \triangleright W \triangleright X \triangleright Y$ . La majorité des cellules permettent d'établir une hiérarchie de dominance du type  $U \diamond V \triangleright W \diamond X \triangleright Y$ , par exemple. Sur les 115 cellules, nous n'observons jamais plus de deux cellules pour lesquelles l'ordre hiérarchique de dominance soit exactement identique.

Nous avons donc calculé le pourcentage de cellules dont l'ordre de dominance est compatible avec chacun des ordres stricts possibles. Comme avec cinq odeurs, il y a 120 ordres de dominance possibles, nous avons représenté dans le tableau 8.2 seulement les cas les plus fréquemment et les moins fréquemment rencontrés. La somme des pourcentages dépasse largement 100% puisque une cellule du type  $U \diamond V \triangleright W \diamond X \triangleright Y$  est compatible avec quatre ordres stricts.

Le tableau 8.2 montre que tous les ordres de dominance ne sont pas également représentés parmi les 115 cellules. Les ordres que l'on retrouve le plus fréquemment sont ceux où les deux premières positions sont occupées par I, P, ou M, et la dernière par A ou C. Les odeurs qui sont en moyenne plus efficaces (I, P et M) semblent être aussi en moyenne les plus dominantes. Nous vérifierons cette question dans la section suivante, consacrée aux facteurs corrélés avec la dominance.

Le tableau 8.2 montre d'autre part qu'aucun des 120 ordres de dominance stricte théoriquement possibles n'est incompatible avec les ordres de dominance propres aux différentes cellules. Comme tous les profils de réactivité étaient représentés par les 149 cellules, tous les ordres de dominance possibles sont aussi réalisés. Chaque cellule présente donc non seulement une spécificité de réactivité, mais aussi une spécificité de dominance.

## 8.4 Les facteurs corrélés avec la dominance

Lorsque deux odeurs pures évoquent des motifs de réponse différents, l'un d'entre eux domine dans 2/3 à 3/4 des cas sur l'autre dans le motif évoqué par le mélange. Nous nous intéressons ici aux facteurs corrélés avec cet effet de dominance, et qui permettraient éventuellement de prédire le motif dominant dans la réponse au mélange. Comme nous avons vu que la dominance est transitive, nous pouvons chercher à la corrélérer directement avec des facteurs caractéristiques de chaque composant.

### 8.4.1 La réactivité de la cellule aux deux composants du mélange

Le premier facteur ayant toutes les chances d'être corrélé avec la dominance est la réactivité de la cellule aux deux composants. Nous pouvons nous attendre en effet à ce que le mélange d'une molécule à laquelle la cellule n'est pas réactive, et d'une molécule qui évoque une réponse, évoque lui aussi une réponse, caractérisée par le même motif.

Cette corrélation a d'ailleurs déjà pu être relevée dans le tableau 8.1 page 115 qui croise les résultats de réactivité avec ceux de dominance.

Relation stricte de dominance								Cellules compatibles	
I	▷	P	▷	C	▷	M	▷	A	27%
M	▷	I	▷	C	▷	P	▷	A	27%
I	▷	M	▷	C	▷	P	▷	A	23%
M	▷	P	▷	C	▷	I	▷	A	23%
P	▷	I	▷	C	▷	M	▷	A	22%
I	▷	M	▷	A	▷	P	▷	C	21%
I	▷	P	▷	A	▷	M	▷	C	20%
P	▷	M	▷	C	▷	I	▷	A	18%
P	▷	I	▷	M	▷	C	▷	A	18%
I	▷	M	▷	P	▷	C	▷	A	18%
M	▷	I	▷	P	▷	C	▷	A	17%
P	▷	M	▷	I	▷	C	▷	A	17%
M	▷	I	▷	A	▷	P	▷	C	16%
P	▷	M	▷	A	▷	I	▷	C	16%
I	▷	P	▷	M	▷	C	▷	A	16%
I	▷	M	▷	A	▷	C	▷	P	15%
M	▷	P	▷	A	▷	I	▷	C	15%
I	▷	C	▷	P	▷	M	▷	A	14%
M	▷	C	▷	P	▷	I	▷	A	13%
M	▷	P	▷	I	▷	C	▷	A	13%
P	▷	I	▷	A	▷	M	▷	C	12%
M	▷	C	▷	I	▷	P	▷	A	11%
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
A	▷	C	▷	I	▷	P	▷	M	1%
A	▷	I	▷	C	▷	P	▷	M	1%
A	▷	I	▷	P	▷	C	▷	M	1%
A	▷	P	▷	I	▷	C	▷	M	1%
C	▷	I	▷	P	▷	A	▷	M	1%
P	▷	C	▷	I	▷	A	▷	M	1%
A	▷	C	▷	M	▷	I	▷	P	1%
A	▷	M	▷	C	▷	I	▷	P	1%
I	▷	C	▷	M	▷	A	▷	P	1%
A	▷	C	▷	M	▷	P	▷	I	1%
A	▷	M	▷	C	▷	P	▷	I	1%
A	▷	I	▷	P	▷	M	▷	C	1%
A	▷	P	▷	I	▷	M	▷	C	1%

TAB. 8.2 : *Ordre de dominance cellulaire. Chaque ligne indique un ordre de dominance strict, et le pourcentage de cellules dont l'ordre de dominance est compatible avec cet ordre strict. Par exemple, une cellule telle que  $U \triangleright V \triangleright W \diamond X \triangleright Y$  est compatible avec les deux ordres stricts  $U \triangleright V \triangleright W \triangleright X \triangleright Y$  et  $U \triangleright V \triangleright X \triangleright W \triangleright Y$ . Seuls les ordres de dominance les plus fréquemment et les moins fréquemment rencontrés parmi les 115 cellules sont représentés, et classés par fréquences d'apparition décroissantes.*

Le tableau 8.3 résume les résultats de la dominance en fonction de la réactivité aux composants. Pour une cellule et un mélange donnés, il y a trois cas de figure : soit aucun des deux composants n'évoque de réponse, soit un seul des deux composants évoque une réponse, soit les deux composants évoquent une réponse.

Odeurs pures		Mélanges		
Réactivité	Nb de paires	Dominance NR	R	Autres cas
NR-NR	204	82%	/	18%
NR-R	277	22%	62%	16%
R-R	664	/	74%	26%

TAB. 8.3 : Pourcentages de dominance dans les différentes situations de réactivité aux deux composants (résumé du tableau 8.1).

Le tableau 8.3 montre d'une part que le taux global de dominance est variable selon l'efficacité des composants du mélange : lorsque les deux composants évoquent une réponse, la probabilité de dominance est plus faible (74%) que lorsque l'un au moins des composants est inefficace (82 et 84%). D'autre part, en cas de mélange d'un composant efficace avec un composant inefficace (ligne NR-R), le composant efficace a une probabilité trois fois plus forte de dominer que le composant inefficace.

La réactivité de la cellule aux deux composants est corrélée à la fois avec la probabilité de dominance, et avec le composant dominant lorsque les deux composants ne provoquent pas la même réactivité.

## 8.4.2 La nature et l'efficacité de l'odorant

Le deuxième facteur testé est la nature moléculaire des composants. La corrélation entre dominance et nature de l'odorant était déjà partiellement visible dans le tableau 8.2 ; nous présentons ici les statistiques de dominance pour l'ensemble des 149 cellules. Les pourcentages de dominance des odeurs pures se répartissent ainsi : 12% pour A, 17% pour C, 37% pour P, 46% pour M, et 67% pour I. L'ordre de dominance observé statistiquement sur l'ensemble des cellules ne se retrouve toutefois pas pour toutes les cellules individuellement puisque toutes les possibilités théoriques de dominance ont été observées, même les moins probables, comme celle de ACE sur ISO.

Comme nous venons de voir que la réactivité de la cellule a une forte influence sur l'effet de dominance, et que toutes les odeurs n'ont pas la même efficacité, l'ordre de dominance constaté ici peut être la conséquence directe de ces deux dernières observations. Nous ne conserverons donc que les mélanges de deux composants réactifs (mélanges R/R). Les pourcentages de dominance sont alors légèrement différents, mais l'ordre de dominance reste le même : il est représenté par le premier histogramme de la figure 8.5.

Le deuxième histogramme de la figure rappelle, pour comparaison, les efficacités des mêmes odorants présentées dans le tableau 7.2. Au p-cymène près, l'ordre de dominance

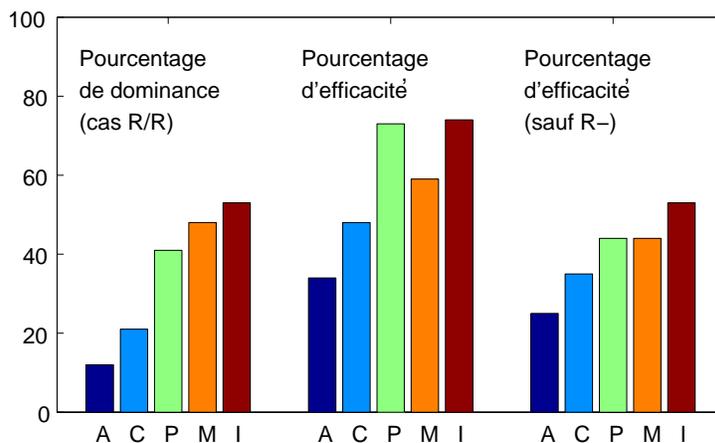


FIG. 8.5 : Pourcentages de dominance (dans les cas R/R) et d'efficacité, en termes de  $R^+$ ,  $R_0$ ,  $R^-$ , et en termes de  $R^+$  et  $R_0$  uniquement, des cinq odorants principaux.

correspond à l'ordre d'efficacité. Cet odorant étant celui qui évoque un maximum de réponses inhibitrices (40%), nous avons représenté dans le troisième histogramme la réactivité des odorants en termes de réponses activatrices et neutres uniquement (les inhibitions n'étant plus comptabilisées comme des réponses). L'ordre de dominance est alors identique à ce nouvel ordre d'efficacité. La proportion de cellules pour lesquelles un odorant est dominant est donc corrélée à la proportion de cellules réactives (hors inhibitions) à cet odorant.

### 8.4.3 La forme du motif

Le tableau 8.4 donne le pourcentage de dominance des motifs de chaque type (selon Buonviso *et al.*) lorsqu'ils sont associés en mélange avec des motifs de même type ou de chacun des autres types.

La forme du motif évoqué par chacun des composants est corrélée avec l'effet de dominance : bien qu'aucun type de motif ne domine systématiquement sur un autre, le type 1 (non synchronisé) domine moins fréquemment que les autres (synchronisés sur la respiration). Il semble donc qu'une réponse dont l'activité est synchronisée sur le cycle respiratoire ait tendance à dominer sur une réponse uniforme.

La figure 8.6 illustre les pourcentages de cas où un paramètre comme l'intensité moyenne, l'intensité maximale, ou l'écart-type, est plus élevé dans le motif dominant. Elle permet de vérifier que, dans 70% des cas, le motif dominant présente un écart-type plus fort que l'autre motif. Et ce n'est pas dû uniquement au fort taux de dominance de R sur NR, puisque ce taux se maintient dans les situations R/R.

Les autres paramètres décrivant le motif temporel sont moins corrélés avec la dominance. En effet, le seul pourcentage qui s'éloigne de 50% est celui de  $\bar{I}$  dans les cas NR/R, ce qui s'explique par la dominance des NR sur les réponses inhibitrices presque exclusivement.

		Type dominant			
		1ab	2ab	3	4abcd
Type dominé	1ab	74%	39%	64%	51%
	2ab	29%	69%	33%	27%
	3	26%	51%	90%	72%
	4abcd	26%	46%	16%	77%
Dominance moyenne		38%	52%	55%	56%

TAB. 8.4 : Pourcentage de dominance de chaque type de motif sur chacun des autres. Le pourcentage de dominance d'un type  $X$  sur un type  $Y$  est donné par le nombre de cas où  $X$  est dominant sur  $Y$ , ramené au nombre de cas où les types  $X$  et  $Y$  sont associés en mélange (entre 50 et 100 selon les paires de types). La somme des proportions de dominance de  $X$  sur  $Y$  et de  $Y$  sur  $X$  n'atteint pas 1 à cause des cas où la réponse au mélange n'est dominée par aucun des motifs de ses composants.

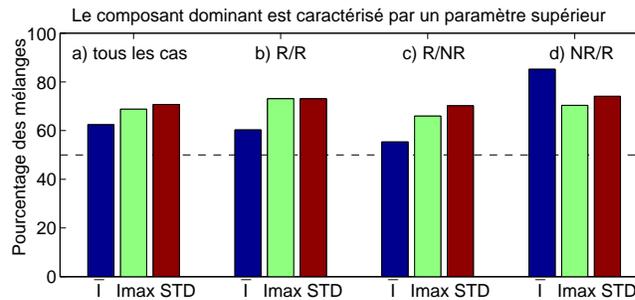


FIG. 8.6 : Corrélation de la forme du motif avec la dominance : les barres indiquent le pourcentage de cas où le motif dominant est caractérisé par un  $\bar{I}$ , un  $I_{max}$  ou un  $STD$  plus fort que l'autre motif, dans tous les cas, puis pour chacun des cas de dominance séparément (R/R, R/NR et NR/R). Plus ces pourcentages s'éloignent de 50% (ligne en pointillé), plus le paramètre est corrélé avec le phénomène de dominance.

### 8.4.4 La localisation antéropostérieure de la cellule

Les taux de réactivité et de dominance ont été calculés séparément pour les cellules enregistrées dans des régions plutôt postérieures, médianes ou antérieures du bulbe olfactif.

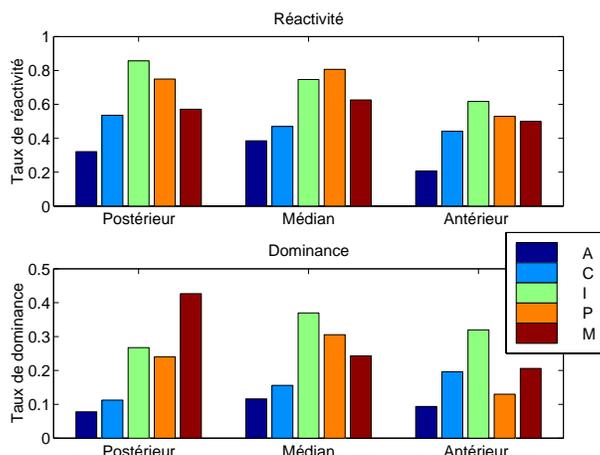


FIG. 8.7 : Influence de la localisation antéro-postérieure sur la réactivité et la dominance : 30 cellules ont été enregistrées dans une région postérieure du bulbe, 83 dans une région centrale et 36 dans une zone antérieure.

Bien que le taux de réactivité de chacune des cinq odeurs ne soit pas significativement différent d'une région du bulbe à l'autre, le taux de dominance de P et M varie significativement avec la zone du bulbe considérée.

## 8.5 Évolution de la dominance avec la concentration

L'efficacité d'une molécule dépend de sa concentration, et le taux de dominance d'une odeur dépend de son efficacité. Il est donc très probable que la dominance soit corrélée avec la concentration de l'odorant.

Toute la suite de ce chapitre est consacré à l'influence de la concentration relative des deux composants sur la loi de composition de leurs motifs. Elle présente les résultats de l'expérience à concentration variable. Dans cette section, nous décrivons la composition des motifs en termes de dominance; dans la suivante, nous la décrirons en termes de coefficients de pondération.

Nous présentons dans un premier temps l'évolution de taux de dominance des composants avec leur concentration relative dans les mélanges. Dans un deuxième temps l'évolution de la dominance avec la concentration sera détaillée cas par cas.

### 8.5.1 Évolution du taux de dominance

Pour tester l'influence de la concentration relative d'un composant d'un mélange sur sa capacité à dominer, nous étudions dans un premier temps le pourcentage de dominance d'un composant X de nature quelconque en fonction de sa concentration relative dans

un mélange. Cette concentration relative est exprimée par le logarithme en base 10 du rapport de sa concentration sur celle de l'autre composant du mélange :  $\log_{10}([X]/[Y])$ .

Les résultats de cette étude sont présentés dans la figure 8.8. L'origine de l'axe des abscisses représente donc des concentrations équilibrées, 1 représente une concentration en X dix fois plus forte que celle de l'autre composant, et -1 une concentration en X dix fois moins forte que celle de l'autre composant.

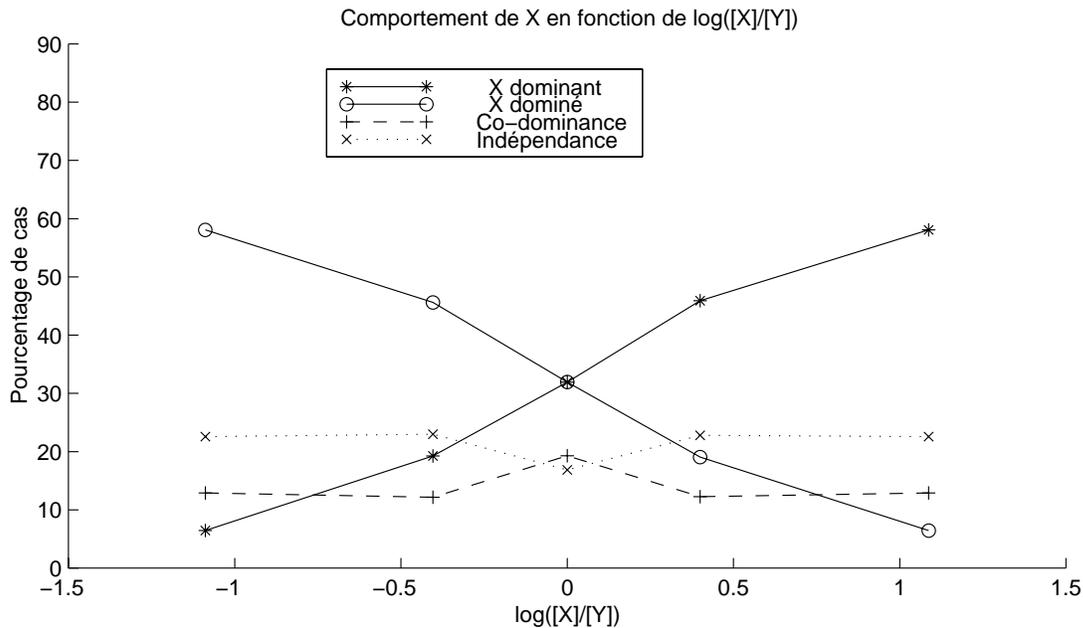


FIG. 8.8 : Taux moyens de dominance, de co-dominance (c'est-à-dire que le mélange évoque un motif intermédiaire entre les deux motifs évoqués par ses composants), et d'indépendance, pour l'ensemble des odorants en fonction de leur concentration relative dans le mélange.

Cette figure montre que le taux de dominance augmente régulièrement avec la concentration relative d'un composant dans un mélange. Le taux de co-dominance (lorsque le motif évoqué par le mélange est intermédiaire entre les deux motifs évoqués par ses composants) est pratiquement constant quelle que soit la concentration, avec une légère augmentation pour les concentrations équilibrées. De même, le taux d'indépendance reste constant lorsque la concentration varie, avec toutefois une légère baisse pour les concentrations équilibrées.

Comme toutes les odeurs n'ont pu être testées sur la même gamme de rapports de concentration à cause de leurs très fortes différences de pression de vapeur saturante, les pourcentages moyens de dominance n'ont pas été calculés avec les mêmes odorants d'un rapport à l'autre. Par exemple, on ne peut obtenir  $\log_{10}([X]/[Y]) < -1$  que pour X=A. Nous décomposons donc, dans la figure 8.9, le pourcentage de dominance moyen de la figure 8.8 en pourcentage de dominance pour chaque composant X séparément.

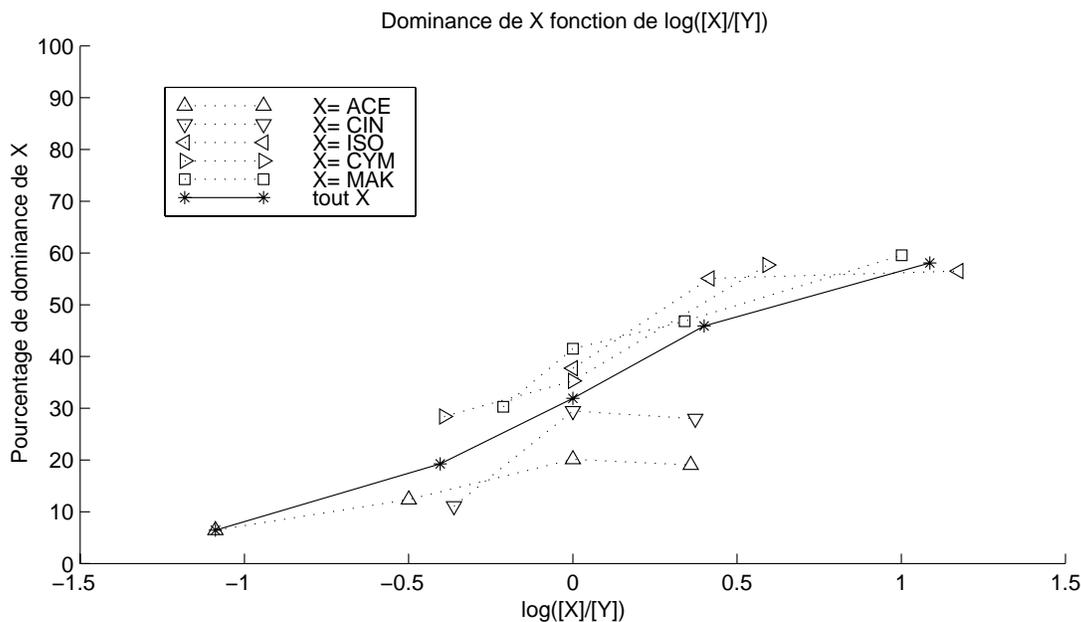


FIG. 8.9 : Taux de dominance de chaque odorant en fonction de sa concentration relative dans le mélange.

La figure 8.9 montre que l'augmentation du taux de dominance avec la concentration se retrouve odorant par odorant, avec toutefois l'apparition d'un plateau pour A et C au delà des concentrations équilibrées, et pour I dans les forts rapports de concentration.

Ces résultats confirment qu'il semble y avoir une augmentation du taux de dominance en fonction de la concentration relative. Il reste toutefois une distorsion dû au fait que chaque odorant X n'est pas associé au même odorant Y dans le mélange selon leurs rapports de concentration. Pour X=A par exemple, le rapport le plus faible correspond à des mélanges avec I et M, tandis que le rapport suivant correspond aux mélanges avec I, P et M, et le suivant (rapport équilibré) avec tous les odorants (C, I, P et M). L'augmentation du taux de dominance avec la concentration doit donc être vérifiée cas par cas.

### 8.5.2 Évolution de la dominance cas par cas

Pour 61 mélanges, dont les motifs évoqués ont été enregistrés dans 36 cellules de la seconde étude, nous avons appliqué une gamme de concentrations à l'un des deux odorants (noté X), aussi bien lorsqu'il était utilisé pur que lorsqu'il était utilisé en mélange avec un autre odorant (noté Y) dont la concentration reste constante (2.9 Pa).

Nous n'avons gardé des 61 mélanges que les 45 qui présentent au moins deux rapports de concentration pour lesquels les motifs évoqués par les composants sont différents. Sur ces 45 couples, nous avons observé le sens de variation de la dominance de chacun des deux odorants en fonction de la concentration de l'odorant X.

Quatre sens de variation de la dominance sont théoriquement possibles pour chacun des deux odorants :

- soit la dominance est croissante avec la concentration, c'est-à-dire que l'odorant

– passe de la position de dominé à celle de dominant lorsque sa concentration relative augmente ;

- soit la dominance est décroissante avec la concentration, l'odorant passant de la position de dominant à celle de dominé ;
- soit la dominance est stationnaire, c'est-à-dire que l'odorant garde la position de dominant ou de dominé sur toute la gamme de concentrations ;
- soit la dominance est non-monotone, c'est-à-dire que l'odorant passe alternativement de la position de dominé à celle de dominant selon les concentrations. Finalement, 16 cas de figure sont donc envisageables lorsqu'on considère le comportement des deux odorants.

Le tableau 8.5 donne le pourcentage de paires se trouvant dans chacun des cas possibles, et la figure 8.10 un exemple de paire se trouvant dans chacun des quatre cas de figure les plus fréquents (en gras dans le tableau 8.5).

Odeur variable à dominance :	Odeur fixe à dominance :				total
	décroissante	stationnaire	croissante	non-monotone	
décroissante	0 %	2 %	2 %	0 %	4 %
stationnaire	<b>16 %</b>	<b>31 %</b>	4 %	0 %	<b>51 %</b>
croissante	<b>13 %</b>	<b>16 %</b>	0 %	0 %	<b>29 %</b>
non-monotone	2 %	2 %	2 %	10 %	16 %
total	<b>31 %</b>	<b>51 %</b>	8 %	10 %	100 %

TAB. 8.5 : Répartition des 45 couples dans les 16 cas de figure pour l'évolution de la dominance des deux odorants avec le rapport de leur concentration.

Le tableau 8.5 montre, lorsque l'on compare les totaux par ligne avec ceux par colonne, qu'il y a autant de diminution de la dominance du composant à concentration fixe que d'augmentation de la dominance du composant à concentration variable. La dominance d'un composant sur un autre évolue donc avec le rapport de leur concentration, et non avec la valeur absolue de chaque concentration.

Le détail du tableau montre que 13% des mélanges présentent une augmentation de la dominance du composant à concentration relative croissante, accompagnée d'une diminution de la dominance du composant à concentration relative décroissante. On observe donc là une réelle transition de dominance d'un composant sur l'autre.

Plus généralement, 76 % des paires qui ont été soumises à une gamme de rapports de concentration présentent une augmentation ou une monotonie de la dominance du composant dont la concentration relative augmente, et une diminution ou une monotonie de la dominance du composant dont la concentration relative diminue (valeurs en gras). On peut supposer que la gamme des concentrations testés n'est pas assez large pour observer la transition de dominance. Ces 76 % des enregistrements sont donc compatibles avec l'hypothèse d'une augmentation de la dominance avec l'augmentation relative de la concentration d'un composant dans un mélange.

Les 24 % des cas restants présentent soit un comportement opposé (8% des cas), soit le plus souvent un comportement de dominance non monotone, un composant passant irrégulièrement de l'état de dominant à celui de dominé. Cela peut s'expliquer par une

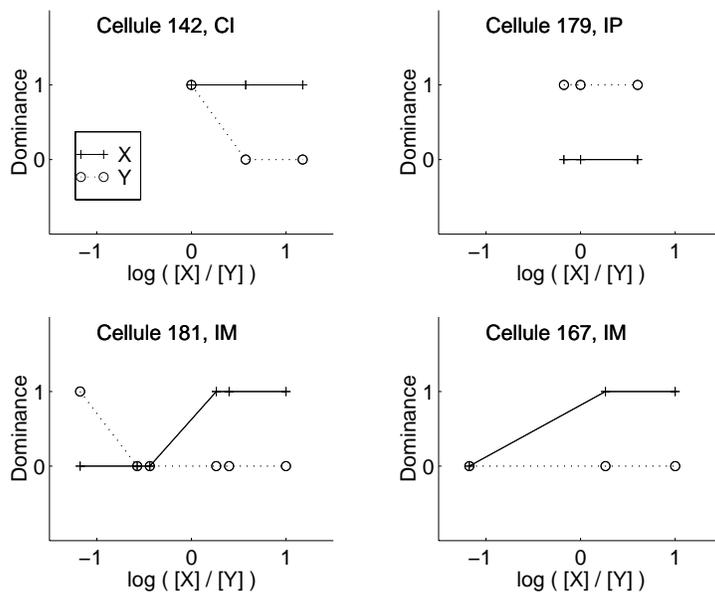


FIG. 8.10 : Quatre exemples d'évolution de la dominance avec le rapport des concentrations : la ligne du haut présente des exemples où la dominance de  $X$  est stationnaire, et la ligne du bas des exemples où elle est croissante; la colonne de gauche des exemples où la dominance de  $Y$  est décroissante, et la colonne de droite des exemples où elle est stationnaire. Ces quatre exemples correspondent à quatre des seize cas de figure les plus fréquents, notés en gras dans le tableau 8.5.

différence entre le motif évoqué par le mélange et celui évoqué par son composant qui se trouve à la limite du seuil de significativité de la méthode probabiliste, et passe alternativement de part et d'autre de ce seuil avec la variabilité des enregistrements.

Pour aller au delà de cette binarité, et éliminer l'éventuel effet de seuil que nous venons de mentionner, nous nous intéressons maintenant à l'évolution des coefficients de projection du mélange sur chacun des composants.

## 8.6 Évolution des coefficients de pondération avec la concentration

L'évolution de la composition des motifs temporels des composants en fonction de leur concentration relative est étudié ici en termes de coefficients de pondération. La présentation des résultats de cette étude est organisée selon la même logique que précédemment.

### 8.6.1 Évolution des coefficients de pondération moyens

La figure 8.11 montre que le coefficient de pondération moyen  $\bar{\alpha}_X$  du composant X d'un mélange augmente logarithmiquement avec sa concentration relative dans le mélange selon  $\bar{\alpha}_X = 0.5 + 0.3 \log_{10}([X]/[Y])$ , lorsque le rapport des concentrations est compris entre 0.1 et 10 environ. Lorsqu'un composant est dix fois plus concentré que l'autre dans un mélange, le coefficient du composant le plus concentré est 0.8 en moyenne, et celui du composant le moins concentré est de 0.2 en moyenne.

Cette augmentation moyenne peut être le reflet d'une augmentation progressive de chacun des coefficients de projection, ou bien de la transition rapide d'un nombre progressivement croissant de coefficients.

Pour trancher entre ces deux hypothèses, la figure 8.11 représente aussi les proportions de coefficients inférieurs à 1/3, compris entre 1/3 et 2/3, et supérieurs à 2/3. Selon la première hypothèse, le nombre de coefficients compris entre 1/3 et 2/3 devrait augmenter fortement pour les concentrations équilibrées, tandis que selon la deuxième, il devrait rester relativement constant pour toutes les concentrations.

La relativement faible variation de la proportion de coefficients compris entre 1/3 et 2/3 par rapport à la forte variation des coefficients aux valeurs plus extrêmes semble plutôt en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'augmentation du coefficient moyen est due à un nombre croissant de coefficients ayant effectué une transition relativement rapide d'une valeur faible à une valeur forte. Cette transition sera étudiée plus précisément cas par cas dans la section suivante.

Pour la même raison que dans le paragraphe précédent, nous avons étudié dans la figure 8.12 l'évolution du coefficient de projection moyen sur chacun des odorants en fonction de sa concentration relative dans le mélange.

Les résultats sont très proches de ceux observés à propos de la dominance : le coefficient de pondération de chaque odorant est d'autant plus important (en moyenne) que sa concentration relative est forte. Pour la gamme de concentrations réalisable, certains

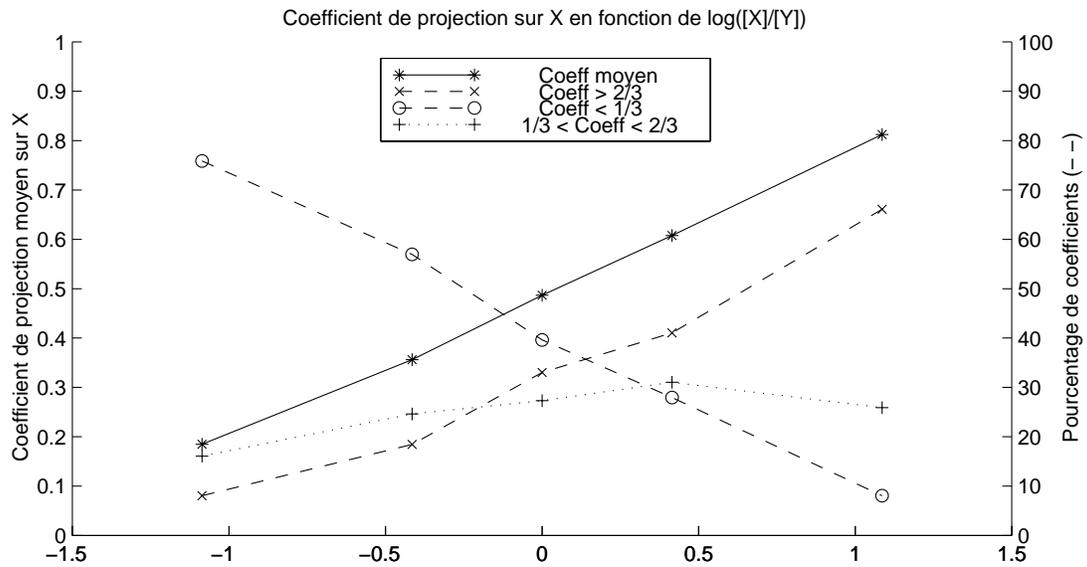


FIG. 8.11 : Trait plein : coefficient de projection moyen sur l'ensemble des odorants en fonction de leur concentration relative dans le mélange. Traits pointillés : proportion de coefficients de projection inférieurs à 1/3, compris entre 1/3 et 2/3 et supérieurs à 2/3 en fonction de la concentration relative de l'odorant sur lequel est faite la projection.

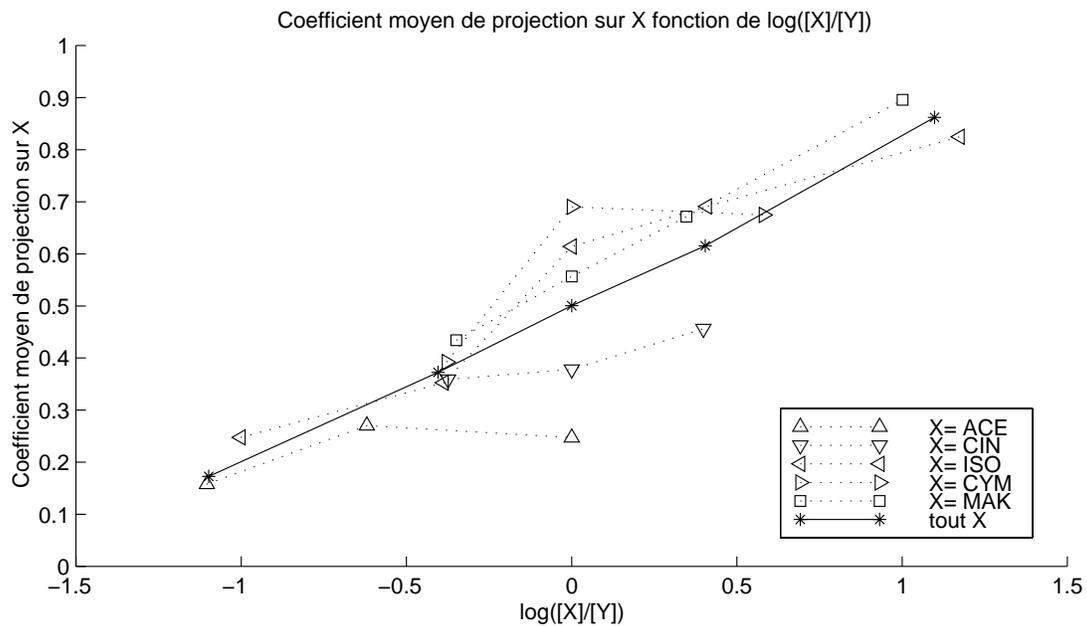


FIG. 8.12 : Coefficient de projection moyen sur chacun des odorants en fonction de sa concentration relative dans le mélange.

odorants semblent atteindre un plateau, comme l'ACE pour 0.2, et le CYM pour 0.7. Il est toutefois probable que la croissance de leur coefficient de pondération moyen se poursuive pour des concentrations relatives suffisamment élevées. En effet, en augmentant fortement la concentration relative d'un composant, on se rapproche de la condition où il est présenté pur.

### 8.6.2 Évolution des coefficients de pondération cas par cas

La figure 8.13 montre deux exemples d'évolution des motifs évoqués par un mélange et par ses composants en fonction de leurs concentrations relatives. Les coefficients de pondération correspondants sont aussi indiqués dans chacun des cas.

Dans l'exemple du haut, les deux odorants I et M sont efficaces à toutes les concentrations réalisées. Les motifs évoqués par I et M semblent proches visuellement, mais leurs représentations vectorielles forment tout de même un angle supérieur à  $\pi/4$ . Il ne faut pas chercher à distinguer ces motifs par la position du pic (qui est toujours centré sur le 7<sup>e</sup> ou 8<sup>e</sup> bin), mais par la forte inhibition au niveau des bins 12 et 13, évoquée spécifiquement par l'odorant M. Pour le premier rapport de concentration ( $[I]/[M]=1/2$ ), le motif évoqué par le mélange est parfaitement identique au motif évoqué par M, et  $(\alpha_I, \alpha_M) = (-0.1, 1.2)$ . Dans le deuxième rapport de concentration ( $[I]/[M]=3$ ), le motif évoqué par le mélange présente encore l'inhibition caractéristique de M, mais les coefficients de pondération sont moins contrastés :  $(\alpha_I, \alpha_M) = (0.4, 0.8)$ . Dès le troisième rapport de concentration ( $[I]/[M]=4$ ), la dominance est inversée, et le motif du mélange est identique à celui de I :  $(\alpha_I, \alpha_M) = (1, 0.2)$ . Cette dominance de I se maintient pour le quatrième rapport de concentration.

Dans l'exemple du bas, C n'évoque pas de réponse tandis que P est efficace pour toutes les concentrations testées. P est dominant pour les deux premiers rapports de concentration. Pour le troisième rapport de concentration ( $[C]/[P]=2$ ), il est intéressant de noter que le mélange CP est dominé par le composant C inefficace. P présenté isolément évoque une réponse, mais devient inefficace lorsqu'il est peu concentré et mélangé avec le composant C.

Dans ces deux exemples, les coefficients de pondération de chaque composant sont fonction croissante de sa concentration relative dans le mélange.

Le tableau 8.6 présente les statistiques sur le sens de variation des coefficients de projection sur chacun des composants d'un mélange. Sur les 61 paires d'odeurs enregistrées, 45 sont conservées car elles présentent au moins deux rapports de concentration où les vecteurs-composants sont séparés d'un angle assez important (supérieur à  $\pi/4$ ) pour que les coefficients de projection aient un sens.

Les totaux par ligne et par colonne du tableau 8.6 montre que les coefficients de pondération d'un composant évoluent dans la majorité des cas (61%) avec le même sens de variation que sa concentration relative, que cet odorant ait une concentration fixe ou variable. L'influence du motif de chaque composant dans un mélange est donc fonction de sa concentration relative et non absolue.

L'analyse plus détaillée du tableau montre que les mélanges dont les deux coefficients varient dans le même sens sont très peu nombreux (2%). Cette observation est à rapprocher d'un résultat précédent établissant que la somme des deux coefficients reste en général

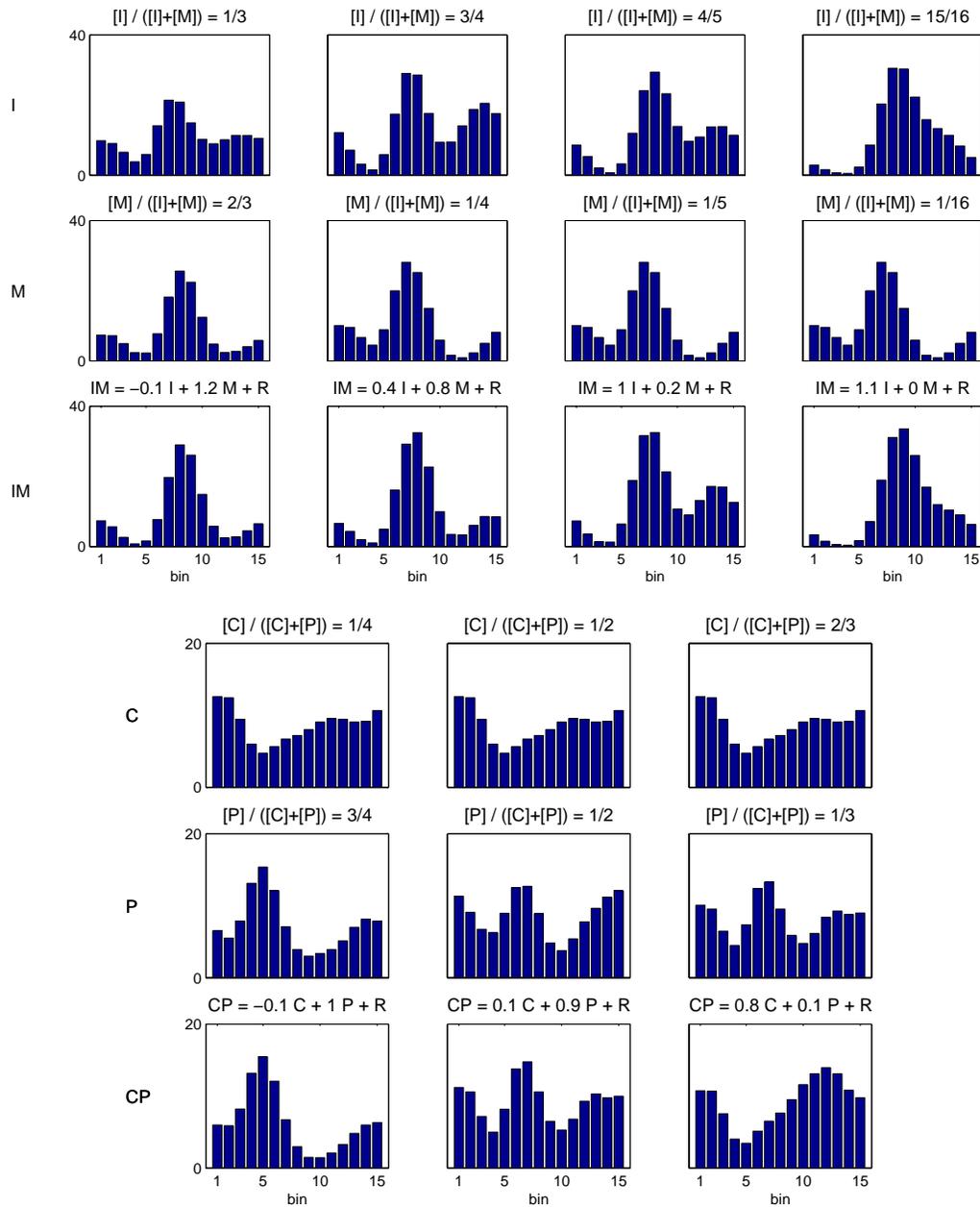


FIG. 8.13 : Deux exemples d'évolution du motif évoqué par un mélange avec la concentration relative de ses deux composants. L'exemple du haut correspond à l'activité de la cellule 134 en réponse au mélange IM. L'odorant sur lequel la gamme de concentrations a été appliqué est I. L'activité spontanée de cette cellule (non représentée) n'est pas modulée, et significativement différente de tous les motifs évoqués présentés. L'exemple du bas correspond à l'activité de la cellule 138 en réponse au mélange CP. L'odorant sur lequel la gamme de concentration a été appliqué est P. L'activité spontanée de cette cellule (non représentée) est identique à celle de l'odorant C, qui n'est donc pas efficace à la concentration utilisée.

Odeur variable à coefficients :	Odeur fixe à coefficients :				total
	décroissants	stationnaires	croissants	non-monotones	
décroissants	0 %	0 %	11 %	0 %	11 %
stationnaires	<b>4 %</b>	<b>15 %</b>	2 %	0 %	<b>21 %</b>
croissants	<b>57 %</b>	<b>0 %</b>	2 %	2 %	<b>61 %</b>
non-monotones	0 %	0 %	0 %	7 %	7 %
total	<b>61 %</b>	<b>15 %</b>	15 %	9 %	100 %

TAB. 8.6 : Répartition des 45 couples dans les 16 cas de figure pour l'évolution des coefficients de projection sur les deux odorants avec le rapport de leur concentration.

constante et proche de 1.

D'autre part, nous obtenons à nouveau 75 % de paires (en gras dans le tableau 8.6) dont les coefficients de pondération de chaque composant sont fonction croissante (au sens large) de leur concentration relative dans le mélange.

Dans 15% des cas, les deux coefficients restent constants : les gammes de concentrations ont peut-être été effectuées en dehors du domaine de variation.

Par contre dans 57% des cas, ce qui correspond à 25 mélanges, les coefficients de pondération des composants sont fonction croissante (au sens strict) de leur concentration relative. Ce pourcentage est beaucoup plus élevé que les 13% observés dans le cas de la dominance (*cf.* tableau 8.5). Le fort taux de dominance stationnaire observé précédemment correspondrait donc à une évolution croissante de l'influence relative de chaque composant avec sa concentration, mais insuffisante pour croiser le seuil de significativité.

Cinq exemples de transition du couple  $(\alpha_X, \alpha_Y)$  de valeurs proches de (0,1) à des valeurs proches de (1,0) sont représentés par la figure 8.14 : elles sont en général rapides et s'effectuent d'un rapport au suivant lorsqu'ils sont assez éloignés, ou sur plusieurs rapports mais en moins d'une demi-unité  $\log_{10}$  lorsque les rapports sont serrés. Le seuil autour duquel s'effectue la transition dépend du mélange et de la cellule. Nous n'avons pas observé suffisamment de transitions par mélange pour calculer un seuil d'inversion moyen par mélange.

### 8.6.3 Évolution conjointe de la réactivité

Pour les 25 mélanges dont on observe la transition de dominance d'un composant à l'autre, nous avons vérifié si le seuil autour duquel s'effectue cette transition était corrélé avec le seuil de réactivité cellulaire à l'odorant dont la concentration varie.

Le tableau 8.7 répertorie le nombre de mélanges se trouvant dans chacun des huit cas possibles de réactivité cellulaire vis-à-vis de chacun des deux composants. La figure 8.14 montre des exemples de transition représentatifs des quatre cas de figure les plus fréquents et d'un cas particulier où l'augmentation de la concentration d'un composant le rend inefficace.

Le tableau 8.7 montre que dans 12 cas sur 25, comme dans les exemples 1 et 2 de

Évolution de la réactivité à l'odeur variable :	Réactivité à l'odeur fixe :		total
	Non-réponse	Réponse	
NR → NR	1	0	1
NR → R	4	8	12
R → NR	0	1	1
R → R	4	7	11

TAB. 8.7 : Répartition des 25 mélanges présentant une transition de dominance dans les huit cas possibles de réactivité. Le composant à concentration fixe peut évoquer une réponse ou une non-réponse, et le composant à concentration variable peut n'évoquer que des NR ( $NR \rightarrow NR$ ), que des R ( $R \rightarrow R$ ), ou évoluer avec l'augmentation de la concentration de NR à R ( $NR \rightarrow R$ ) ou de R à NR ( $R \rightarrow NR$ ). Des exemples des cas indiqués en gras sont représentés dans la figure 8.14.

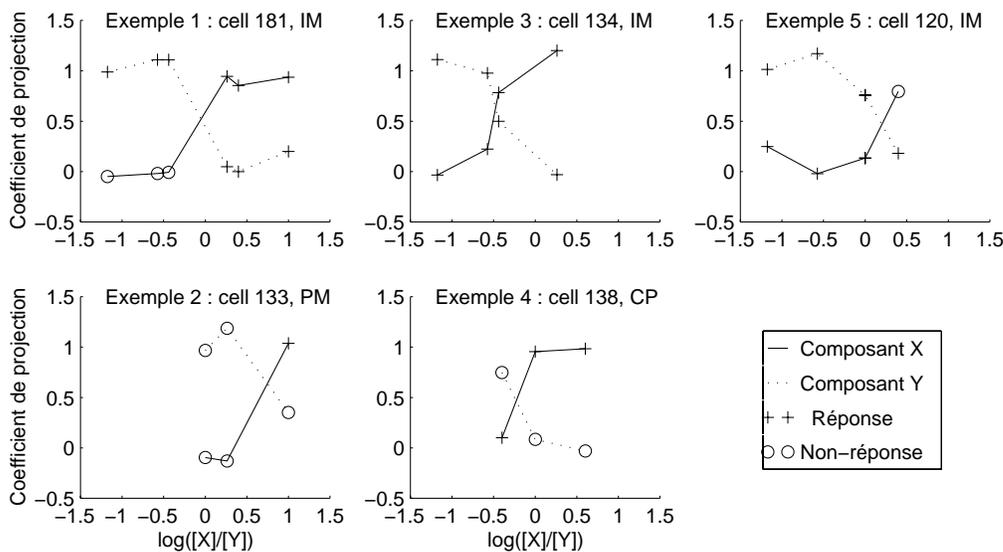


FIG. 8.14 : Exemples d'évolution de coefficients de projection.

la figure 8.14, la transition de dominance s'accompagne d'une transition de réactivité, c'est-à-dire qu'un composant inefficace et dominé à faible concentration devient efficace et dominant à forte concentration. Ces deux transitions peuvent avoir lieu entre les deux mêmes rapports de concentration comme c'est le cas dans les exemples 1 et 2 de la figure 8.14 (7 cas sur 12), ou bien être décalées : la dominance peut apparaître juste avant la détection de la réponse (4 cas sur 12) ou juste après (1 cas sur 12).

Nous observons aussi, dans le tableau 8.7, 11 cas sur 25, comme les exemples 3 et 4 de la figure 8.14, où le composant à concentration variable est efficace à toutes les concentrations testées : la transition de dominance s'effectue donc bien après la transition de réactivité, qui n'a pas pu être observée dans la gamme effectuée.

Le seuil de transition de dominance n'est donc pas strictement corrélé avec le seuil d'efficacité de l'odorant à concentration variable. Il est possible qu'il dépende des seuils d'efficacité des deux odorants.

## 8.7 Conclusion

Le motif évoqué par un mélange est donc une moyenne pondérée des motifs évoqués par ses composants. En général, le coefficient de pondération d'un composant est largement plus important que celui de l'autre, et le mélange évoque donc le même motif que ce composant dominant. Plusieurs facteurs sont corrélés avec les coefficients de pondération des deux composants, comme l'efficacité et la nature de l'odorant, la forme du motif, et la position de la cellule dans le bulbe.

La concentration relative des composants dans un mélange joue un rôle fondamental dans l'influence de leurs motifs évoqués respectifs sur le motif du mélange. Dans 75% des cas observés, l'influence augmente ou reste constante avec la concentration relative. Comme les gammes de concentrations applicables aux différents odorants étaient techniquement limitées, nous ne pouvons vérifier si, avec des concentrations relatives suffisamment élevés, tous les composants finissent par dominer dans un mélange. Mais cela est très vraisemblablement le cas, puisqu'en augmentant très fortement la concentration relative d'un composant dans un mélange, on se rapproche de la stimulation où il est présenté pur.

La transition de dominance d'un composant sur l'autre se réalise très rapidement avec l'évolution de leurs concentrations relatives, autour d'un seuil propre à chaque cellule et à chaque mélange. Ce seuil de transition n'est pas corrélé avec le seuil d'efficacité du composant dont on a fait varier la concentration. Il est toutefois possible qu'il soit corrélé avec le rapport des seuils d'efficacité des deux odorants. Il nous est impossible de répondre ici à cette question puisque l'un des deux odorants n'a été utilisé qu'à une seule concentration. Nous ne connaissons donc pas son seuil d'efficacité.

Les résultats de cette expérience à concentration variable nous permettent d'interpréter ce que nous avons observé dans les deux expériences à concentration fixe. Les 70% environ de dominance correspondent à des rapports de concentration qui se situent en dehors de la bande étroite de variation des coefficients de pondération, et les autres correspondent à des concentrations dont le rapport se situe dans cette bande.

# Cinquième partie

## Discussion



# Chapitre 9

## Considérations méthodologiques

### 9.1 Le choix d'une description temporelle

Pour caractériser l'activité d'un neurone, l'information temporelle est plus ou moins prise en compte par les différentes études d'électrophysiologie. Les deux descriptions extrêmes étant :

- l'intensité moyenne de décharge, largement utilisée, même pour décrire des activités modulées dans le temps ;
- la prise en compte de l'information temporelle fine contenue dans les trains de PA, qui peut être porteuse d'une signification biologique [132, 19, 91, 139, 86, 87]. L'organisation temporelle fine des trains de PA peut être à la base d'un code propre à chaque cellule, comme les intervalles interspikes, les triplets répétés, ainsi qu'à la base d'un codage corrélational des stimuli par l'intermédiaire de synchronisations et de désynchronisations précises des instants d'émission des PA d'une population de neurones.

En olfaction, ces deux descriptions extrêmes de l'activité neuronale sont utilisées. Si la majorité des travaux sont basés sur l'intensité moyenne de décharge (*cf.* Données bibliographiques), de plus en plus d'études s'intéressent au codage temporel fin des odeurs. Depuis Freeman [51], un mode de codage des odeurs est recherché dans les motifs spatiaux d'amplitude et de phase des électro-encéphalogrammes enregistrés en surface du bulbe olfactif. Des oscillations haute fréquence (20 Hz) de l'activité d'assemblées neuronales ont été montrées au niveau du lobe antennaire des insectes [85]. Chez les mammifères, l'activité populationnelle peut osciller dans différentes bandes de fréquences :  $\alpha$  (2 à 8 Hz),  $\beta$  (15 à 30 Hz), et  $\gamma$  (40 à 80 Hz) [74, 20]. Ces oscillations sont le reflet d'une synchronisation temporelle fine des activités unitaires d'une assemblée neuronale. Ces observations ont donné lieu à des modèles de codage populationnel des odeurs par la fréquence et l'intensité des oscillations qu'elles évoquent dans chacune des assemblées neuronales [90, 88, 89].

Ces oscillations à haute fréquence ne peuvent être repérées sur un neurone isolé, dont le taux de décharge n'est pas assez important, mais seulement sur des populations. Comme point de départ à cette étude sur l'activité unitaire des cellules mitrales, nous avons donc adopté une description temporelle moins précise : l'évolution de la fréquence instantanée de décharge au long du cycle respiratoire divisé en 45 segments.

### 9.1.1 Une hypothèse forte

Ce choix élimine donc dès le départ toute l'information temporelle fine contenue dans les trains de PA que nous avons enregistrés. Nous faisons l'hypothèse forte que cette information n'est pas indispensable à la représentation des odeurs dans le bulbe olfactif, et que l'activité d'une cellule mitrale en réponse à une stimulation odorante peut être décrite par l'évolution de son intensité de décharge au cours du cycle respiratoire.

Comme il existe des modes de description de l'activité neuronale plus sensibles que celui que nous avons choisi, les différences non significatives entre deux motifs temporels indiquent :

- soit que la cellule ne discrimine pas par son activité les deux conditions sous lesquelles elle a été enregistrée ;
- soit que son moyen de discrimination échappe à notre description.

Par conséquent, la mise en évidence d'un effet de dominance, basée sur une identité des motifs, est directement liée à la description choisie.

Dans l'hypothèse extrême selon laquelle la seule information bulbaire utile à l'établissement des représentations corticales serait portée par l'organisation temporelle fine des trains de PA, tous les phénomènes que nous observons ici ne seraient que des artefacts de ce mode de codage et n'auraient aucune signification en termes de codage. Mais il faudrait alors remettre en question l'intérêt de la plus grande majorité des études électrophysiologiques de l'olfaction.

### 9.1.2 La réduction de l'espace de description

La sélection d'une description extraite de ces 45 dimensions de départ est le fruit d'un compromis entre différentes contraintes :

- la minimisation de la dimension de l'espace de description des données ;
- la maximisation de la variabilité des données dans le nouvel espace de description ;
- la signification biologique ou descriptive des paramètres sélectionnés.

Un découpage du cycle respiratoire en 15 intervalles rend compte d'un maximum des phénomènes observés avec 45 dimensions. En revanche, les descriptions plus concises que nous avons testées réduisent la variabilité des données, ce que nous cherchons à éviter pour étudier le plus précisément possible l'activité évoquée par un mélange en comparaison avec celles évoquées par ses composants.

Toutes les descriptions issues de l'histogramme de départ n'ont pas été étudiées : seules les combinaisons linéaires des dimensions de départ, et les quelques combinaisons non linéaires dont la signification nous paraissait intéressante ont été testées. Il se peut donc qu'il existe une combinaison non linéaire des dimensions de départ aboutissant à un espace de description de faible dimension, et qui puisse rendre compte de toute la variabilité des données, mais dont les axes auraient perdu toute signification. Les résultats seraient alors plus difficilement interprétables.

C'est la raison pour laquelle nous avons choisi un espace de description où chaque dimension avait une signification claire (l'intensité de décharge à un moment donné du cycle respiratoire), quitte à ce qu'il ne soit pas le plus économique.

### 9.1.3 La représentation des stimuli dans l'espace choisi

Le choix du mode de description adopté est justifié par le fait qu'il rend compte de la corrélation de l'activité des cellules mitrales avec la stimulation odorante à laquelle est soumis l'animal.

Mis à part les travaux récents de Kay et Laurent [78] sur l'animal vigile et en activité, où il semble que l'activité des cellules mitrales soit davantage corrélée avec le contexte qu'avec les odeurs auxquelles est soumis l'animal, l'ensemble des travaux sur le bulbe olfactif considèrent que le codage des stimuli odorants est assuré par l'activité des cellules mitrales.

Les motifs évoqués par plusieurs répétitions du même stimulus sont très proches [22], et ceux évoqués par des stimuli différents sont discriminants dans 67% des cas. La répartition temporelle de l'activité d'une cellule mitrale au cours du cycle respiratoire semble donc bien représentative de la stimulation odorante.

D'autre part, une étude réalisée dans les mêmes conditions expérimentales et avec le même mode de description de l'activité [22] montre que c'est à la nature moléculaire et non à l'intensité de la stimulation que cette activité des cellules mitrales est corrélée. Ce résultat est à l'origine de la problématique de la représentation temporelle des mélanges en comparaison avec celle de leurs composants.

## 9.2 Complémentarité des méthodes d'étude associées

L'utilisation d'un motif à 15 dimensions pour caractériser la réponse d'une cellule à un stimulus a demandé la mise au point de méthodes d'analyse adaptées. Deux méthodes complémentaires ont été retenues ici pour comparer le motif de réponse évoqué par un mélange aux motifs de réponse évoqués par ses composants. La première tient compte du processus qui est supposé avoir généré les motifs pour délivrer une décision binaire quant à la significativité de leur différence. La deuxième donne un indice continu de la participation de chacun des motifs évoqués par les composants dans le motif évoqué par le mélange. Ces deux méthodes sont complémentaires car les limites de chacune sont compensées par l'autre :

### 9.2.1 La classification probabiliste

Cette méthode a l'avantage de tenir compte du processus qui est supposé avoir généré les motifs pour les comparer. Elle permet donc de choisir un seuil de significativité et d'obtenir une décision binaire quant à la différence observée entre deux motifs. Son utilisation est limitée par le fait qu'elle ne permet pas de démontrer le phénomène de dominance. En effet, comme toute méthode de catégorisation, elle peut créer de toutes pièces un phénomène de dominance en regroupant dans la même classe des objets différents. Dans notre cas, en imaginant que le seuil de sensibilité de la différence entre deux

motifs est à mi-chemin de la distance moyenne entre les motifs des odorants, on comprend que le motif du mélange se retrouvera systématiquement assez proche de l'un des deux composants pour que ce dernier soit considéré comme dominant. C'est pourquoi le phénomène de dominance a dû être confirmé par un paramètre continu.

### 9.2.2 La décomposition linéaire

La décomposition linéaire apporte un indice continu des poids respectifs des motifs évoqués par les deux composants dans le motif évoqué par le mélange. Elle permet donc de vérifier que le phénomène de dominance n'est pas un biais engendré par la méthode de comparaison. Elle ne permet pas en revanche de décider à partir de quand un composant est dominant. Cette méthode permet donc de démontrer la prépondérance de la dominance sur les autres modes de combinaison, et la classification probabiliste de la quantifier.

La décomposition linéaire est d'autre part particulièrement utile pour déterminer les lois de composition des motifs temporels dans les mélanges, en s'affranchissant de la variabilité des motifs qui se retrouve dans le résidu de projection orthogonal aux deux composants.

# Chapitre 10

## La représentation bulbaire des mélanges

### 10.1 Représentation spatiale des mélanges

L'utilisation des motifs temporels permet une meilleure détection de la réactivité cellulaire que l'intensité moyenne ; donc une meilleure définition spatiale de la réactivité bulbaire aux odorants. Nous n'avons pas réalisé un échantillonnage assez systématique pour étudier ici la forme des cartes de réactivité bulbaire des odorants que nous utilisons, mais nous pouvons caractériser la carte d'activation d'un mélange en fonction de celles de ses composants. Dans 90% des cas, une cellule répond à un mélange si et seulement si elle répond à un au moins de ses composants. Par rapport à ce modèle de composition de la réactivité, seulement 3% des cas correspondent à des interactions de mélanges "synergiques" (réponse non attendue) et 7% des cas à des interactions "suppressives" (absence de la réponse attendue). Si les 149 cellules mitrales que nous avons enregistrées sont représentatives de la population bulbaire, la carte d'activation d'un mélange binaire est, à 10% près, l'union des cartes d'activation de ses composants.

Ce résultat signifie qu'un mélange peut être codé spatialement par une superposition des représentations spatiales de ses composants. Mais les cellules mitrales étant très peu sélectives, et d'autant moins que l'intensité de stimulation est forte, ce principe serait vite à l'origine d'une activation de l'ensemble du bulbe olfactif pour des mélanges de concentration ou de complexité croissante (en termes de nombre de molécules). Par exemple, seulement 4% des cellules n'étaient réactives à aucune des cinq molécules principales que nous avons testées. Selon le modèle de l'union des cartes de réactivité, le mélange de ces cinq molécules devrait activer 96% des cellules mitrales. L'addition d'une sixième molécule ne pourrait donc pas changer considérablement la carte d'activation bulbaire (*cf.* schéma figure 10.1).

Il est donc difficilement imaginable que les odeurs naturelles, qui sont des mélanges de plusieurs centaines de molécules, puissent être discriminées par ce principe d'union des représentations spatiales de leurs composants dans le bulbe.

Deux hypothèses sont envisageables pour résoudre cette contradiction :

- soit le principe de superposition mis en évidence pour des mélanges binaires de molécules est mis en défaut avec des mélanges plus complexes. Dans ce cas, le

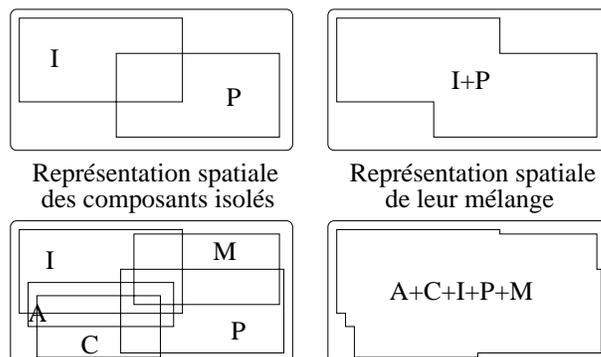


FIG. 10.1 : Principe du codage spatial des mélanges par superposition des représentations spatiales de leurs composants. La figure du haut schématise les cartes d'activation de deux odorants et leur mélange. L'aire des cartes est indicative du taux de cellules réactives à chaque stimulation. La figure du bas représente les cartes d'activation de cinq odorants et leur mélange selon le principe d'union (non vérifié expérimentalement) : ce principe devient responsable d'une très mauvaise discrimination spatiale des mélanges de plusieurs molécules.

pourcentage de suppression (7% pour deux molécules) augmenterait avec le nombre de molécules en mélange, ce qui réduirait d'autant la carte d'activation aux mélanges complexes et favoriserait leur discrimination. Cette hypothèse est très vraisemblable compte tenu de l'important réseau de connexions horizontales inhibitrices au niveau du bulbe, qui pourrait être responsable d'une quantité de suppressions augmentant conjointement avec la taille de la carte globale d'activation bulbaire ;

- soit la faible discrimination spatiale des mélanges complexes est compensée par un codage temporel du mélange par la large population cellulaire qui y est réactive.

La validité de chacune de ces deux hypothèses, qui ne sont pas exclusives, ne peut être testée qu'en étudiant la réponse du système olfactif à des mélanges d'un plus grand nombre de molécules.

## 10.2 La représentation temporelle des mélanges

### 10.2.1 Prédicibilité du motif temporel d'activité cellulaire

#### Mélanges dont les composants évoquent des motifs identiques

Lorsque les deux motifs sont identiques, le mélange évoque lui aussi dans 76% des cas un motif identique, et donc largement prévisible. Il n'y a donc en général pas d'augmentation de l'activité cellulaire lorsqu'on présente conjointement deux stimuli, contrairement à ce que l'on pourrait attendre (voir les corrélats neurophysiologiques de la représentation bulbaire des mélanges).

Les 28% des cas où la réponse au mélange est différente de celle évoquée par ses composants, en général un peu plus forte, peuvent être attribués à un début d'additivité

de l'effet des deux composants. Cela est corroboré par le plus grand nombre de cas où deux NR produisent une R que le contraire.

Une partie des cas où le mélange n'évoque pas le même motif que ses composants peut aussi être attribuée à la sensibilité au bruit du test de comparaison. Il existe forcément des cas où les différences entre composants et entre mélange et composants se trouvent juste de part et d'autre du seuil de significativité de la méthode. Les phénomènes qui se produisent dans un petit pourcentage de cas, comme les 2% des mélanges R/R qui donnent une NR, ont de grandes chances de ne pas avoir de signification biologique, et de provenir de la classification de valeurs continues et présentant une variabilité non négligeable.

### Mélanges dont les composants évoquent des motifs différents

Lorsque les composants évoquent des motifs différents, nous avons montré que la variabilité de l'activité des cellules mitrales pouvait à elle seule suffire à expliquer la différence entre le motif temporel évoqué par un mélange et la moyenne pondérée des motifs évoqués par ses composants. Nous admettons donc que :  $\vec{EP}_{XY} \simeq \alpha_X \vec{EP}_X + \alpha_Y \vec{EP}_Y$  avec  $\alpha_X + \alpha_Y \simeq 1$ . La prédiction du motif évoqué par le mélange revient alors à la prédiction de l'un des coefficients de pondération  $\alpha_X$  et  $\alpha_Y$ .

Le plus souvent, un des composants est largement prépondérant sur l'autre et  $\alpha_X \simeq 1$  tandis que  $\alpha_Y \simeq 0$ , ou *vice versa*. On observe alors un phénomène de dominance. C'est le cas dans 70% des mélanges dont les composants évoquent des motifs différents. La prédiction du motif évoqué par le mélange est alors ramenée à la prédiction binaire du composant dominant.

La dominance d'un composant sur un autre dépend d'un grand nombre de paramètres, comme la nature et la concentration de l'odorant, l'intensité et la forme du motif, et bien sûr de la sensibilité propre de la cellule. Sans la connaissance de la sensibilité propre de la cellule, on ne peut donc prévoir qu'une probabilité de dominance de chaque composant en fonction des paramètres précédents, qui sera plus ou moins tranchée selon qu'ils seront tous en faveur du même composant ou non. Par exemple, une réponse bien modulée à l'ISO a toutes les chances de dominer sur une absence de réponse à l'ACE.

### Le seuil d'inversion de la dominance

L'effet de dominance bascule en général très rapidement d'un composant à l'autre lorsque leurs concentrations relatives dans le mélange changent, mais pour un rapport de concentration spécifique de chaque cellule. Si la dynamique d'évolution des coefficients  $\alpha_X$  et  $\alpha_Y$  autour du seuil d'inversion de dominance  $s(XY) = \log([X]_i/[Y]_i)$  est bien représentée par celle observée dans cette étude, l'ensemble des coefficients de pondération d'une cellule est prédictible à partir des seuils d'inversion  $s(XY)$  de la dominance de tous les mélanges  $XY$ .

La statistique des seuils d'inversion de dominance n'a pas pu être étudiée en corrélation avec la nature du mélange car il n'a été observé que 25 cas en tout. Le recoupement de plusieurs observations permet toutefois de faire des hypothèses sur la valeur du seuil d'inversion  $s(XY)$  d'une cellule.

Comme la dominance est transitive, nous pouvons faire l'hypothèse que le seuil d'inversion n'est fonction que des composants du mélange :  $s(XY) = f(X, Y)$ .

D'autre part, nous avons vu que la dominance d'un composant est d'autant plus probable que son efficacité moyenne, donc sa concentration, est forte. On peut supposer qu'un composant est d'autant plus dominant qu'il est éloigné de son seuil d'efficacité pour la cellule considérée. Cette hypothèse est étayée par le fait que la dominance d'un composant est d'autant plus probable que le motif qu'il évoque est caractérisé par une intensité moyenne ou une modulation temporelle forte. Or l'intensité moyenne et la modulation temporelle augmentent en général avec la concentration au fur et à mesure que le motif évoqué s'éloigne du motif spontané. Par conséquent, un composant  $X$  est vraisemblablement d'autant plus dominant que sa concentration  $[X]$  est éloignée de son seuil d'efficacité  $[X]_e$ . Les coefficients de pondération d'un mélange sont donc probablement fonction de l'éloignement des deux composants de leurs seuils d'efficacité respectifs. Le seuil d'inversion de dominance serait alors directement fonction des seuils d'efficacité :  $s(XY) = f([X]_e, [Y]_e)$ . Il pourrait être particulièrement intéressant d'étudier les valeurs du rapport  $\frac{[X]_i \cdot [Y]_e}{[Y]_i \cdot [X]_e}$  par exemple.

## 10.2.2 Conséquences au niveau bulbaire

Le tableau 10.1 résume l'ensemble des résultats précédents avec l'exemple du mélange binaire des molécules I et P.

Caractéristiques de réactivité et de dominance de la population cellulaire		taille approximative	codage temporel de I	codage temporel de P	codage temporel de IP
Cellules réactives à I (17%)	dominance NR	5%	<b>I</b>	NR	NR
	dominance I	12%	<b>I</b>	NR	<b>I</b>
Cellules réactives à I et à P (57%)	dominance I	28%	<b>I</b>	<b>P</b>	<b>I</b>
	co-dominance	6%	<b>I</b>	<b>P</b>	<b>IP</b>
	dominance P	23%	<b>I</b>	<b>P</b>	<b>P</b>
Cellules réactives à P (18%)	dominance P	11%	NR	<b>P</b>	<b>P</b>
	dominance NR	7%	NR	<b>P</b>	NR
Autres cellules (8%)	NR+NR $\rightarrow$ R	2%	NR	NR	<b>IP</b>
	NR+NR $\rightarrow$ NR	6%	NR	NR	NR

TAB. 10.1 : Information temporelle portée par chaque cellule mitrale du bulbe olfactif dans l'exemple du mélange binaire des molécules I et P. NR signifie que le motif temporel de réponse est identique au spontané, I ou P qu'il est identique au motif évoqué par I ou P, et IP qu'il est intermédiaire entre les motifs évoqués par I et P et donc spécifique du mélange.

Pour cet exemple, on a donc globalement, 40% des cellules qui transmettent une information temporelle spécifique de I, 34% qui transmettent une information temporelle spécifique de P, et 8% qui transmettent une information intermédiaire. Les 18% de cellules restantes ne sont pas réactives au mélange.

Les proportions indiquées ici changent avec la nature moléculaire des composants en mélange, mais surtout avec leur concentration. L'augmentation de la concentration d'un composant augmente la taille de la population qui lui est réactive, et l'augmentation de

concentration relative d'un composant dans le mélange augmente la taille de la population où il est dominant.

Le tableau montre que la proportion de cellules qui codent chacun des composants dans le mélange est plus faible que celle réactive à chacun de ces composants. Le phénomène de dominance est donc un moyen d'augmenter la sélectivité cellulaire aux différents odorants lorsque ceux-ci sont présentés en mélange. En effet, une cellule qui participe à la représentation de deux odorants différents lorsqu'ils sont présentés isolément n'en représentera en général plus qu'un lorsqu'ils sont présentés en mélange.

Au niveau bulbaire, les mélanges odorants sont représentés majoritairement par un codage temporel parallèle de leurs composants. Seule une petite proportion des cellules transmet une information spécifique du mélange. Ce codage temporel des composants pourrait compenser le manque de spécificité du codage spatial évoqué dans la section précédente (*cf.* schéma figure 10.2).

La proportion de cellules représentant les différents composants d'un mélange donnerait d'autre part une information sur leur concentration relative dans le mélange. Les composants de trop faible concentration relative seraient alors représentés par un trop petit nombre de cellules pour être perçus dans le mélange.

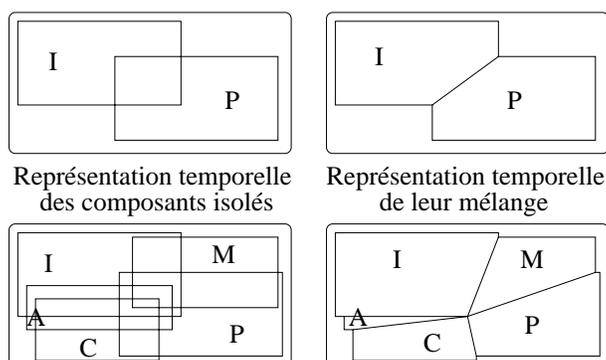


FIG. 10.2 : Principe du codage temporel des mélanges par dominance de l'un de leurs composants. Ce codage temporel des composants pourrait compenser le manque de spécificité du codage spatial illustré dans la figure précédente.

### 10.3 Concordance avec les études chez le poisson

Une seule étude similaire de représentation comparée des mélanges et de leurs composants dans le bulbe olfactif d'un vertébré a été réalisée chez le poisson-chat par Kang et Caprio [72]. Nous discutons ici la concordance des présents résultats avec les leurs, dans la mesure que nous permet la différence de description de l'activité neuronale adoptée.

### 10.3.1 En termes de réactivité

Kang et Caprio définissent la réactivité par une différence significative entre l'intensité moyenne de décharge avant et pendant stimulation. Ils ne distinguent donc que 3 classes : les réponses activatrices, inhibitrices, et les non-réponses en termes d'intensité moyenne. En ce qui concerne la réactivité, la synthèse de leur résultats est présentée dans le tableau 10.2 :

Chez le poisson-chat [72]				
Réactivité aux composants X et Y		nombre de paires	Réactivité au mélange XY	
			non-réponse	réponse
non réponse	non-réponse	56	84%	16%
non réponse	réponse	134	57%	43%
réponse	réponse	107	22%	78%

TAB. 10.2 : Réactivités comparées aux mélanges et à leurs composants dans le bulbe olfactif du poisson-chat (d'après Kang et Caprio [72]).

Leurs résultats sont en accord avec les nôtres dans les cas où les deux composants évoquent deux réponses ou deux non-réponses : la grande majorité des mélanges est alors responsable de la même réactivité. Une différence importante se révèle lorsqu'un composant efficace est proposé en mélange avec un composant inefficace : dans la moitié des cas, le mélange n'évoque alors pas de réponse chez le poisson-chat.

On peut attribuer ce dernier résultat à un masquage effectif d'une réponse par une non-réponse, comme nous en avons observé quelques-uns dans notre étude. Ce masquage serait alors beaucoup plus important chez le poisson que chez le mammifère, ce qui signifierait que la carte d'activité évoquée par un mélange serait moins étendue chez le poisson que chez le mammifère.

Mais on peut aussi attribuer cette différence entre les deux études aux méthodes de détermination de la réactivité. L'une est basée sur l'intensité moyenne uniquement, et l'autre sur le motif temporel de décharge. On peut donc imaginer que parmi les non-réponses de Kang et Caprio, il existe des réponses qui ne se manifestent que sous forme temporelle et peuvent être dominantes sur des réponses activatrices ou inhibitrices, donnant ainsi l'impression que le mélange n'évoque pas de réponse.

Pour vérifier cette dernière hypothèse, nous avons confondu volontairement dans notre étude les réponses sans changement d'activité moyenne et les non-réponses. Nous obtenons ainsi une définition de réactivité en termes d'intensité moyenne seulement, et des résultats comparables à ceux obtenus chez le poisson-chat, représentés dans le tableau 10.3.

Le tableau 10.3 montre que si nous confondons les réponses sans changement d'activité moyenne avec des non-réponses, nous obtenons des résultats très proches de ceux de Kang et Caprio dans le bulbe olfactif du poisson-chat. Il semble donc que les différences entre ces deux études dans la prédictibilité de la réactivité ne soient qu'une conséquence des différentes méthodes de description de l'activité adoptées.

Chez le rat				
Réactivité aux composants X et Y		nombre de paires	Réactivité au mélange XY	
non-réponse	non-réponse		non-réponse	réponse
non-réponse	non-réponse	560	75%	25%
non-réponse	réponse	398	46%	54%
réponse	réponse	187	25%	75%

TAB. 10.3 : Réactivités comparées (calculées en termes de  $\bar{I}$ ) aux mélanges et à leurs composants. Ce tableau est donné pour comparaison avec le tableau 10.2 précédent.

### 10.3.2 En termes d'intensité moyenne

Si nous comparons les réponses aux mélanges et à leurs composants en termes d'intensité moyenne uniquement, nos résultats ressemblent fort à ceux de Kang et Caprio.

		Chez le poisson-chat [72]				Chez le rat			
Réponse aux composants		nombre de paires	Réponse au mélange			nombre de paires	Réponse au mélange		
			NR	R+	R-		NR	R+	R-
NR	NR	56	84%	11%	5%	560	75%	7%	18%
NR	R+	63	37%	63%	0%	151	47%	48%	5%
NR	R-	71	49%	3%	48%	247	46%	3%	51%
R+	R+	37	27%	70%	3%	66	21%	77%	2%
R+	R-	32	25%	34%	40%	51	45%	33%	22%
R-	R-	36	8%	0%	92%	70	14%	3%	83%

TAB. 10.4 : Corrélation entre le type de réponse en termes d'intensité moyenne d'une cellule envers un mélange et envers chacun de ses composants. NR représente une non-réponse. R+ et R- représentent des réponses activatrices et inhibitrices respectivement.

Nous retrouvons que le type de réponse (en termes d'intensité moyenne) au mélange est largement prévisible lorsque les composants sont de même type, et que son degré de prévisibilité dépend autrement des types auxquels appartiennent les composants.

### 10.3.3 En termes de motif temporel

D'autre part, Kang et Caprio [72] ont étudié le motif temporel de réponse dans les 25 bins de 0.2 s qui constituent les 5 s de stimulation, et analysé le degré de corrélation du motif du mélange avec les motifs de ses composants en fonction du degré de corrélation des motifs des deux composants entre eux. Ils trouvent que 71% des mélanges évoquent un motif identique à celui de l'un au moins de leurs composants, et montrent que plus les motifs évoqués par les deux composants sont décorrélés, plus le motif du mélange tend à être dominé par l'un d'entre eux.

Il semble donc exister aussi une modulation temporelle du signal olfactif chez le poisson, avec un phénomène de dominance dans les mélanges qui ressemble beaucoup à celui

qui est rapporté dans cette étude. La dynamique a été observée chez le poisson avec une fréquence d'analyse 5 fois moins élevée que chez le rat, mais comme le signal est modulé sans intervention d'une rythmicité respiratoire, il est tout à fait possible que sa fréquence de modulation soit différente.

Nous pouvons faire l'hypothèse d'un codage temporel des odeurs même chez les animaux dont la stimulation odorante n'est pas liée au cycle respiratoire. La représentation des odeurs serait alors rythmée soit par un courant d'eau cyclique au niveau de l'organe olfactif du poisson [43], soit par un contrôle centrifuge modulé dans le temps [116, 113, 117, 11], soit par une dynamique locale d'oscillations mise en place par la connectivité complexe du bulbe olfactif [139].

## 10.4 Corrélats neurophysiologiques

Une simplification maximale des processus neurophysiologiques, conduisant indépendamment l'information concernant les différentes molécules odorantes jusqu'au bulbe, nous laisserait supposer que la réponse à un mélange est au moins égale à la plus importante des réponses à ses composants. En effet la courbe sigmoïde de l'intensité de la réponse d'un neurorécepteur en fonction de l'intensité de la stimulation [3, 70] impliquerait une réponse périphérique au mélange au moins égale à la plus importante des réponses à ses composants. Ensuite, les lois classiques de sommation des potentiels post-synaptiques excitateurs [70] par les neurones de deuxième ordre permettraient de prévoir que la réponse des cellules mitrales a le même sens de variation que celle des neurorécepteurs. Le fort taux de convergence des neurorécepteurs vers les cellules mitrales devrait même amplifier les plus faibles variations d'intensité de réponse des neurorécepteurs.

Or nous observons qu'un mélange évoque une réponse qui est soit égale à une des deux réponses évoquées par ses composants, soit intermédiaire entre les deux. La réponse au mélange est donc toujours inférieure ou égale à la plus importante des réponses à ses composants. L'information concernant les deux odeurs n'est donc pas acheminée par deux voies indépendantes jusqu'aux axones des cellules mitrales. Nous observons ce que les auteurs ont appelé des interactions de mélange, dans notre cas toujours suppressives par rapport au modèle d'indépendance des voies. Cette observation peut s'expliquer par l'intervention de deux phénomènes dont nous n'avons pas tenu compte ci-dessus :

- au niveau périphérique, il est vraisemblable que les deux odorants n'activent pas les mêmes voies de transduction des neurorécepteurs et que ces voies sont largement interdépendantes et interactives, pouvant s'inhiber l'une l'autre ;
- au niveau bulbaire, il existe une complexe connectivité horizontale inhibitrice à l'intérieur du bulbe.

### 10.4.1 Au niveau périphérique

Les interactions de mélange ont toutes les chances de prendre origine dès le niveau des neurorécepteurs. Nous n'avons malheureusement, à l'heure où nous concluons ces travaux, aucune donnée à propos de la réponse des neurorécepteurs du mammifère aux

mélanges odorants. Nous nous inspirerons donc des données disponibles chez le poisson-chat [18, 71, 73] et le homard [31]. Les derniers résultats sont tout à fait similaires pour ces deux espèces. Ils dépendent des voies de transduction activées par les composants du mélange :

- soit les deux composants activent la même voie de transduction, et il n’y a aucune interaction de mélange (indice MDI=1), l’intensité de la réponse étant une fonction sigmoïde de la concentration totale. La réponse au mélange est alors au moins égale à la plus importante des réponses à ses composants ;
- soit les deux composants activent des voies de transduction différentes, et les auteurs montrent alors que les interactions de mélange sont synergiques (indice MDI>1). C’est-à-dire que la réponse au mélange est plus forte que si les deux composants activaient la même voie de transduction. La réponse au mélange est donc là encore au moins égale à la plus importante des réponses à ses composants. Les auteurs montrent d’autre part que les voies de transduction sont largement interdépendantes (indice ICI<1), la réponse au mélange n’atteignant donc pas la somme des réponses à ses composants.

Les résultats disponibles au niveau périphérique ne permettent donc pas d’expliquer les interactions de mélange suppressives que nous observons au niveau du bulbe olfactif. Il faut donc admettre soit que les neurorécepteurs fonctionnent de manière radicalement différente chez les mammifères, ce qui est peu probable [46] ; soit que la suppression observée se réalise au niveau bulbaire.

## 10.4.2 Au niveau bulbaire

L’importante connectivité horizontale inhibitrice intra-bulbaire peut largement expliquer une réduction de la réponse unitaire à la sortie du bulbe [126]. Des études des interneurons du homard [1, 37, 38] et du doryphore [66] montrent qu’ils sont responsables de la suppression des réponses de neurones à certains composants lorsqu’ils sont associés en mélange à des composants qui n’évoquent pas de réponses de ces mêmes neurones.

En adaptant l’algorithme de séparation de sources de Héroult et Jutten [68, 69] à la discrimination qualitative des odeurs, Rospars et Fort [49, 49, 123, 124] montrent par la simulation quels peuvent être les rôles des inhibitions latérales dans le bulbe olfactif :

- d’une part, les inhibitions latérales renforcent le contraste spatial en augmentant les différences d’activité entre les cellules mitrales. Cela pourrait expliquer la réduction des cartes d’activation des mélanges par rapport à l’union de celles de leurs composants, ainsi que la réduction de la réponse unitaire à la sortie du bulbe ;
- d’autre part, les inhibitions latérales sont à l’origine d’une décorrélation des fluctuations temporelles du potentiel de membrane des cellules mitrales, ce qui pourrait augmenter aussi le contraste temporel du codage.

L’observation systématique d’interactions suppressives dans le bulbe signifie que toutes les cellules activées par un composant subissent l’inhibition des cellules activées par l’autre composant. Il faut donc admettre que :

- soit les cartes d’activation des différents odorants sont très largement étalées dans le bulbe, ce qui semble être vérifié pour les cinq odorants principaux de notre étude, puisque aucune localisation spécifique de la réactivité n’a été observée ;
- soit le réseau d’interneurones permet des inhibitions quelle que soit la distance entre les cellules, ce qui reste à vérifier.

## 10.5 Perspectives

Ce travail constitue la toute première approche de la représentation bulbaire des mélanges chez le mammifère. Beaucoup de questions restent donc en suspens et de nombreuses voies de recherche en électrophysiologie sont ouvertes :

- l’étude de la représentation périphérique des mélanges permettrait de répondre à de nombreuses interrogations sur l’origine des interactions de mélange, et les mécanismes de la dominance. Malheureusement, enregistrer l’activité unitaire dans l’épithélium olfactif sans perturber le flux respiratoire reste un gageure expérimentale ;
- au niveau bulbaire, l’étude des seuils d’inversion de dominance nous semble être l’étape suivante pour la compréhension de la représentation des mélanges. Toutes les cellules présentent-elles une inversion de dominance ? Les seuils des différentes cellules au même mélange peuvent-ils être très différents ? Le seuil moyen pour un mélange correspond-il à des concentrations pour lesquelles les deux odorants ont la même efficacité moyenne ? Le seuil d’une cellule est-il fonction de l’éloignement de chaque composant de son seuil d’efficacité ?

D’autre part, pour simplifier cette première approche, la représentation des mélanges a été abordée par l’étude des mélanges binaires. Il reste donc à tester la validité de nos conclusions et de nos hypothèses avec des mélanges plus complexes. Le principe de la représentation spatiale d’un mélange par l’union des représentations de ses composants est-elle toujours valable ? Le motif évoqué par un mélange est-il encore une moyenne pondérée des motifs évoqués par ses composants ? La dominance est-elle aussi fréquente ?

Enfin, de précieux renseignements pourraient être apportés par la modélisation du système olfactif.

Le niveau périphérique est particulièrement inaccessible à l’expérimentation sur l’animal respirant librement. Nous ne savons donc rien des lois de composition des motifs temporels évoqués par les composants dans le motif temporel évoqué par le mélange. Or la composition périphérique des signaux temporels est particulièrement importante pour comprendre l’origine de la dominance bulbaire. Une modélisation des voies de transduction activées par deux molécules en compétition sur un même récepteur, ou agissant sur deux récepteurs différents peuvent donner des indications sur l’aspect temporel des signaux entrant dans le bulbe olfactif.

Le niveau bulbaire a quant à lui une connectivité trop complexe pour que l’enregistrement de cellules isolées puisse donner une vue intégrée de son fonctionnement. Une modélisation connexionniste du bulbe olfactif pourrait apporter un élément de réponse sur l’origine du phénomène de dominance observé dans les mélanges binaires, et tester

la validité de différentes hypothèses à propos de mélanges d'un plus grand nombre de molécules odorantes.



# Chapitre 11

## Contribution à l'analyse de scènes

Nous aimerions, pour conclure, positionner nos résultats dans le cadre plus large de l'analyse de scènes en tentant un parallèle entre représentation neuronale et perception sensorielle.

### 11.1 Perception des mélanges odorants

Aucune étude couplée de la perception des mélanges odorants et de leur représentation neuronale n'ayant été réalisée, le parallèle présenté ici entre les résultats de ces deux approches ne peut être qu'hypothétique.

#### 11.1.1 Intensité perçue

La taille de la carte d'activation bulbaire et l'intensité perçue d'une molécule odorante augmentent avec la concentration. On peut donc supposer que la perception de l'intensité d'une odeur dépend de la taille de sa carte d'activation bulbaire, c'est-à-dire du nombre de cellules mitrales réactives à cette odeur. Dans ce cas, la relation entre intensité perçue d'un mélange et intensité perçue de ses composants doit être similaire à la relation entre carte d'activation d'un mélange et carte d'activation de ses composants.

Les observations de Berglund [10] et de Laing [81] permettent de prédire l'intensité perçue d'un mélange binaire  $\Psi_{XY}$  en fonction des intensités perçues de ses composants  $\Psi_X$  et  $\Psi_Y$  grâce aux équations (3.1) et (3.2) qui peuvent se résumer par :

$$\Psi_{XY}^2 = \Psi_X^2 + \Psi_Y^2 + 2\Psi_X\Psi_Y \cos \alpha_{XY} \quad \text{avec} \quad -\frac{1}{2} \leq \cos \alpha_{XY} \leq 1 \quad (11.1)$$

où  $\alpha_{XY}$  est un angle constant dépendant du mélange  $XY$ , calculé pour des intensités perçues  $\Psi_X$  et  $\Psi_Y$  équilibrées, et supposé relativement indépendant de ces intensités.

D'autre part, nous avons vu que la carte d'activation bulbaire d'un mélange est l'union des cartes d'activation de ses composants. En termes de proportion de cellules réactives (ou probabilité de réponse) à un mélange binaire  $p(XY)$  et à ses composants  $p(X)$  et  $p(Y)$ , cela signifie que :

$$p(XY) = p(X \cup Y) = p(X) + p(Y) - p(X \cap Y)$$

donc

$$\begin{aligned}
 p^2(XY) &= p^2(X) + p^2(Y) + p^2(X \cap Y) + 2p(X)p(Y) - 2p(X)p(X \cap Y) - 2p(Y)p(X \cap Y) \\
 &= p^2(X) + p^2(Y) + 2p(X)p(Y) \left( 1 + \frac{p^2(X \cap Y)}{2p(X)p(Y)} - \frac{p(X \cap Y)}{p(X)} - \frac{p(X \cap Y)}{p(Y)} \right) \\
 &= p^2(X) + p^2(Y) + 2p(X)p(Y) \left( 1 + \frac{1}{2}p(X|Y)p(Y|X) - p(X|Y) - p(Y|X) \right)
 \end{aligned}$$

Or

$$\forall (p(X|Y), p(Y|X)) \in [0, 1]^2, \quad -\frac{1}{2} < \left( 1 + \frac{1}{2}p(X|Y)p(Y|X) - p(X|Y) - p(Y|X) \right) < 1$$

donc :

$$p^2(XY) = p^2(X) + p^2(Y) + 2p(X)p(Y) \cos a_{XY} \quad \text{avec} \quad -\frac{1}{2} \leq \cos a_{XY} \leq 1 \quad (11.2)$$

où  $a_{XY} = f(p(X|Y), p(Y|X))$  est un angle dépendant du mélange  $XY$ .

Les résultats (11.1) et (11.2) montrent qu'il existe un parallèle entre intensité perçue et taille de la carte d'activation. Toutefois,  $f$  étant une fonction croissante de  $p(X|Y)$  et de  $p(Y|X)$ , il est très peu probable que  $a_{XY}$  soit indépendant des concentrations des odorants  $X$  et  $Y$  lorsqu'elles varient fortement. Pour confirmer ce parallèle, il faudrait vérifier que  $a_{XY}$  n'est pas plus fortement variable avec les concentrations de  $X$  et  $Y$  que l'angle  $\alpha_{XY}$  de Berglund.

Ce parallèle entre intensité perçue et carte d'activation d'un mélange en fonction de celles de ses composants renforce l'hypothèse d'un codage de l'intensité perçue d'un mélange par la taille de sa carte d'activation. Dans cette hypothèse, on peut expliquer que l'équation de Berglund ne soit plus valable pour des mélanges plus complexes que les mélanges binaires par l'intervention de plus en plus marquée des inhibitions bulbaires qui réduiraient la carte d'activation du mélange par rapport à l'union des cartes d'activation de ses composants.

### 11.1.2 Qualité perçue

Les études de psychophysique montrent que lorsque les intensités perçues des deux composants d'un mélange binaire sont équilibrées, il est possible de les reconnaître. En revanche, dès que les intensités perçues des deux composants sont suffisamment différentes, le mélange n'est plus distingué de son composant le plus intense, qui devient donc perceptivement dominant.

Ce phénomène se retrouve au niveau cellulaire avec un seuil d'inversion de la dominance variable pour un même mélange selon les cellules. Bien que nous n'ayons pas recueilli assez de données par mélange (25 en tout) pour que les résultats soient significatifs, il semble que le seuil d'inversion varie autour d'une valeur  $\log([X]/[Y])$  positive lorsque  $p(X) > p(Y)$  et négative lorsque  $p(X) < p(Y)$ . Il est donc possible que les seuils d'inversion des différentes

cellules à un même mélange soient centrés sur le rapport de concentration pour lequel l'efficacité des deux composants est identique.

On peut alors supposer que les deux composants d'un mélange sont identifiables lorsque suffisamment de cellules mitrales transmettent vers le cortex des représentations temporelles de chacun des composants, c'est-à-dire lorsqu'on se trouve dans la zone de variabilité du seuil d'inversion. Lorsque les concentrations relatives des deux composants d'un mélange sont trop éloignées du seuil d'inversion, un nombre trop faible de cellules transmet un signal spécifique de l'odorant le moins réactif, et ce dernier n'est plus perçu.

## 11.2 Un équivalent en audition ?

Le concept d'analyse de scènes auditives a été créé pour décrire les performances du système auditif mises en œuvre dans des situations correspondant à un environnement naturel dans lequel des sons complexes interfèrent [13]. Un paradigme expérimental classique pour étudier la ségrégation de signaux auditifs est celui des "voyelles doubles" [6]. Il s'agit de fabriquer des mélanges sonores par addition de deux signaux synthétiques, correspondant à deux voyelles différentes, et dont chaque paramètre est contrôlé (intensité, fréquence fondamentale, instant de début et de fin de chaque signal). La reconnaissance des deux voyelles est ensuite évaluée en fonction de ces différents paramètres. Ce paradigme pourrait être considéré, à première vue, comme un équivalent auditif des mélanges binaires que nous avons réalisés.

Une différence fondamentale semble toutefois distinguer le traitement de l'information olfactive du traitement des autres informations sensorielles.

En effet, la plupart des systèmes sensoriels décomposent les informations provenant d'une même source en différentes composantes qui sont traitées dans des canaux parallèles distincts. Par exemple dans le système visuel, on peut distinguer des sous-systèmes analysant les informations de couleur, de forme, de mouvement, et les informations stéréoscopiques provenant des différentes sources. Pour le système auditif, il semble aussi que la hauteur de timbre (fréquence fondamentale), l'intensité du signal, et la localisation de la source soient des indices primitifs traités parallèlement par différents sous-systèmes [70].

En revanche, pour le système olfactif, il est plus difficile de définir les différentes composantes du stimulus, si ce n'est sa composition moléculaire. Par analogie avec les autres systèmes sensoriels, on peut supposer que le système olfactif décompose l'information transmise par chaque molécule odorante en ses propriétés physico-chimiques fondamentales comme son poids moléculaire, sa densité électronique, sa polarisabilité, ou la présence de groupes fonctionnels spécifiques. Mais aucune étude n'a pu mettre en évidence, dans le système olfactif des mammifères, de propriétés physico-chimiques communes à toutes les molécules odorantes auxquelles est réactif un même neurorécepteur, ou une même cellule mitrale. Si une molécule odorante subit effectivement une décomposition pour sa représentation, au delà de sa composition moléculaire, nous n'en connaissons pas à l'heure actuelle les composantes.

Dans le cas des voyelles doubles, la séparation de sources s'appuie sur des indices dits

primitifs, c'est-à-dire qu'elle utilise des informations temporelles propres à chaque signal (comme leur instant de début, leur fréquence fondamentale, ou leur localisation spatiale).

Lorsque l'on prive le système des informations fournies par les indices primitifs en les égalisant dans les deux signaux, la ségrégation des sources ne peut s'appuyer que sur la mémorisation de la structure des éléments à reconnaître. L'étude de la perception du mélange devient alors un peu plus comparable à notre étude. Le taux de reconnaissance de chaque voyelle est d'ailleurs une fonction croissante de son intensité relative qui ressemble fort à celle de la reconnaissance de deux odeurs connues dans un mélange binaire [82].

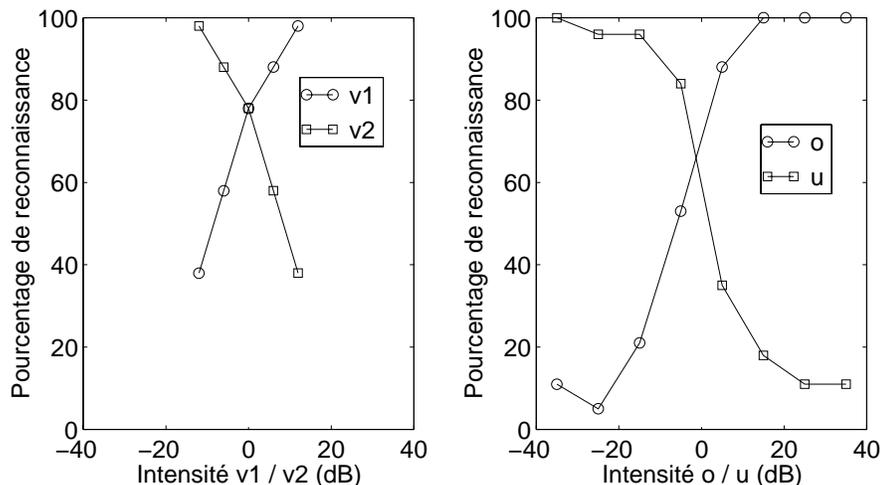


FIG. 11.1 : Taux de reconnaissance de chacune des voyelles dans le protocole des voyelles doubles en fonction de l'intensité relative de chacun des signaux. Les temps d'attaque des deux signaux sont identiques. À gauche, taux de reconnaissance moyen sur toutes les paires de voyelles ( $v1, v2$ ) tirées de : /a/, /e/, /i/, /o/, /u/ et /y/, toutes différences de fréquence fondamentale confondues (d'après Berthommier et Meyer, communication personnelle). À droite, pour les voyelles /o/ et /u/, avec une différence de fréquence fondamentale nulle (d'après de Cheveigné [36]).

Lorsqu'aucun indice primitif n'est utilisable, la décroissance rapide du taux de double reconnaissance en fonction des variations d'intensité relative, peut être expliquée par un codage spatial des voyelles. En effet, il existe une tonotopie à tous les niveaux du système auditif, et une voyelle est représentée spatialement par ses caractéristiques spectrales (ses formants). Dans ce cas, les structures formantiques propres à l'élément le moins intense sont masquées par celles de l'autre.

Une robustesse supplémentaire permettant la reconnaissance de l'élément le moins intense est conférée lorsque l'un au moins des indices primitifs temporels n'est pas égalisé dans les deux signaux. Par exemple, une différence de fréquence fondamentale entre les deux voyelles augmente les scores de double reconnaissance même lorsque leur différence d'intensités relatives est forte.

La première interprétation qui a été faite de ce phénomène est celle du regroupement perceptif des structures formantiques de chaque voyelle par un étiquetage grâce à leur fréquence fondamentale propre. Les représentations spatiales superposées des deux voyelles

seraient donc séparées par une dimension supplémentaire, par exemple temporelle, qui permettrait de représenter un indice primitif de chaque voyelle (comme sa fréquence fondamentale), et donc de les séparer. Mais la perception d'une voyelle isolée n'étant pas perturbée par des différences de fréquence fondamentale de ses différents formants [32], cette hypothèse n'est plus retenue à l'heure actuelle.

La deuxième interprétation fait intervenir, pour des différences de fréquence fondamentale faibles, un effet de battement qui se manifesterait par une représentation dominée alternativement par les caractéristiques formantiques de l'une puis de l'autre des deux voyelles [33]. Le masquage serait alors résolu par l'alternance temporelle du codage spatial des deux objets. Dans notre étude, nous avons supposé une alternance spatiale du codage temporel des composants. La dimension temporelle apporte donc une solution duale permettant de compenser l'imprécision de la superposition spatiale.

Dans ces deux modalités sensorielles, le codage spatial semble suffisant pour représenter des objets perceptifs isolés mais son manque de spécificité le met en défaut pour représenter des scènes sensorielles complexes sans ambiguïté. Les hypothèses émises pour expliquer les performances psychophysiques à partir de nos connaissances des représentations neuronales des stimuli font alors appel à un codage temporel. Y aurait-il un mécanisme commun aux modalités sensorielles, où la représentation temporelle viendrait suppléer la représentation spatiale lorsque celle-ci est insuffisante pour conférer une unité perceptive aux différentes composantes de chaque objet d'une scène sensorielle ?



# Annexes



# Annexe A

## Estimations et calculs de probabilités

### A.1 Estimations de probabilités de réponse

Soient un ensemble de cellules numérotées de 1 à  $N$ , et  $R_X(n)$  la variable binaire indiquant la réactivité de la cellule  $n$  à l'odeur  $X$  :  $R_X(n) = 0$  si la cellule  $n$  n'est pas réactive à  $X$ , et  $R_X(n) = 1$  si elle est réactive à  $X$ .

#### A.1.1 Probabilités et probabilités conditionnelles de réponse

La probabilité  $p(R_X = 1)$  de réponse à  $X$  (ou efficacité de  $X$ ), notée  $p(X)$ , est estimée par la proportion de cellules réactives à  $X$  parmi les  $N$  cellules :

$$p(X) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N R_X(n) \quad (\text{A.1})$$

La probabilité  $p(X \cap Y)$  pour qu'une cellule réponde à  $X$  et à  $Y$  est estimée par la proportion de cellules réactives à  $X$  et à  $Y$  parmi les  $N$  cellules :

$$p(X \cap Y) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N R_X(n) R_Y(n) \quad (\text{A.2})$$

La probabilité conditionnelle  $p(X|Y)$  pour qu'une cellule réponde à  $X$  sachant qu'elle répond à  $Y$  est estimée par la proportion de cellules réactives à  $X$  parmi les cellules réactives à  $Y$  :

$$p(X|Y) = \frac{p(X \cap Y)}{p(Y)} = \frac{\sum_{n=1}^N R_X(n) R_Y(n)}{\sum_{n=1}^N R_Y(n)} \quad (\text{A.3})$$

Si les variables  $R_X$  et  $R_Y$  sont indépendantes, alors  $p(X|Y) = p(X)$ , et  $p(Y|X) = p(Y)$  pour une population de cellules de taille infinie. Dans notre cas où l'ensemble des cellules est fini, nous considérerons que si  $p(X|Y) = p(X)$  et  $p(Y|X) = p(Y)$  sont significativement différents (test du  $\chi^2$ ,  $p < 0.05$ ), alors  $R_X$  et  $R_Y$  ne sont pas indépendantes.

### A.1.2 Probabilité pour qu'une cellule réponde à $x$ odeurs sur 5

La probabilité pour qu'une cellule réponde à exactement  $x$  odeurs parmi les 5 odeurs A, C, I, P, M est estimée par la proportion de cellules réactives à  $x$  odeurs sur les 5 parmi les  $N$  cellules :

$$p(\text{"}x \text{ réponses"}) = \frac{1}{N} \text{Card}(\{n \in \{1..N\} / R_A(n)+R_C(n)+R_I(n)+R_P(n)+R_M(n)=x\}) \quad (\text{A.4})$$

## A.2 Calculs de probabilités de réponse

### A.2.1 Probabilité pour qu'une cellule réponde à $x$ odeurs sur 5

Sous l'hypothèse d'indépendance des variables  $R_X$  et  $R_Y$  pour tout  $X$  et pour tout  $Y$ , on peut calculer la probabilité pour qu'une cellule réponde à exactement  $x$  odeurs parmi les cinq à partir des probabilités de réponse à chacun des odorants  $(p(X))_{X \in \{A,C,I,P,M\}}$ .

Cette probabilité est égale à la somme des probabilités pour qu'une cellule ait un profil de réactivité  $(R_A, R_C, R_I, R_P, R_M)$  tel que  $R_A + R_C + R_I + R_P + R_M = x$ . Par exemple pour  $x = 0$ , le seul profil de réactivité possible est  $(R_A, R_C, R_I, R_P, R_M) = (0, 0, 0, 0, 0)$ , tandis que pour  $x = 1$ , il y a cinq profils de réactivité possibles :  $(0, 0, 0, 0, 1)$ ,  $(0, 0, 0, 1, 0)$ ,  $(0, 0, 1, 0, 0)$ ,  $(0, 1, 0, 0, 0)$ , et  $(1, 0, 0, 0, 0)$ .

La probabilité de chaque profil de réactivité  $(R_A, R_C, R_I, R_P, R_M)$  est le produit des  $p(X)$  tels que  $R_X = 1$  et des  $(1 - p(X))$  tels que  $R_X = 0$ . Elle vaut donc :

$$\prod_{X \in \{A,C,I,P,M\}} p(X)^{R_X} (1 - p(X))^{1-R_X}.$$

Finalemment :

$$p(\text{"}x \text{ réponses"}) = \sum_{\substack{(R_A, R_C, R_I, R_P, R_M) \in \{0,1\}^5 \\ R_A + R_C + R_I + R_P + R_M = x}} \left( \prod_{X \in \{A,C,I,P,M\}} p(X)^{R_X} (1 - p(X))^{1-R_X} \right) \quad (\text{A.5})$$

### A.2.2 Probabilité pour qu'une cellule réponde à un mélange

Sous l'hypothèse :

Le mélange  $XY$  évoque une réponse  $\Leftrightarrow X$  ou  $Y$  évoque une réponse,

la probabilité  $p(XY)$  de réponse à un mélange se calcule à partir des probabilités  $p(X)$  et  $p(Y)$  de réponse à ses composants et de l'une des probabilités conditionnelles  $p(X|Y)$  ou  $p(Y|X)$  selon la formule :

$$\begin{aligned} p(XY) &= p(X \cup Y) \\ &= p(X) + p(Y) - p(X \cap Y) \\ &= p(X) + p(Y) - p(X|Y)p(Y) \\ &= p(X) + p(Y) - p(Y|X)p(X) \end{aligned}$$

# Annexe B

## Principe d'évaluation de tests de décision

Les motifs temporels sont comparés deux à deux et classés en catégories à l'aide de différents tests. Il est nécessaire d'évaluer ces tests de décision les uns par rapport aux autres, ou bien par rapport à une méthode de référence. Cette évaluation est utile :

- d'une part, pour justifier l'utilisation des méthodes de comparaison que nous retenons ;
- d'autre part, pour juger de l'efficacité de différents paramètres à discriminer les motifs temporels desquels ils sont extraits.

Le principe de cette évaluation est présenté dans cette annexe.

### B.1 Comparaison de deux tests de décision

Pour comparer deux tests responsables d'une décision binaire (appartenance d'un motif à une classe, ou significativité de la différence entre deux motifs), nous croisons les résultats de chacun de ces tests, comme illustré dans le tableau B.1.

		Résultat du test 1		
		Négatif	Positif	Taux d'accord
Résultat du test 2	Négatif	$N_{0,0}$	$N_{1,0}$	$N_{0,0}/N_{.,0}$
	Positif	$N_{0,1}$	$N_{1,1}$	$N_{1,1}/N_{.,1}$
Taux d'accord		$N_{0,0}/N_{0,.}$	$N_{1,1}/N_{1,.}$	$(N_{0,0} + N_{1,1})/N$

TAB. B.1 : Principe de comparaison de deux tests de décision.  $N_{i,j}$  indique le nombre de cas où le test 1 a donné la décision  $i$  et le test 2 la décision  $j$ .  $N_{.,j}$  est la somme sur  $i$  des  $N_{i,j}$ . Les quatre taux d'accord relatifs sont donnés par les  $N_{i,i}/N_{i,.}$ , et les  $N_{i,i}/N_{.,i}$ . La taux d'accord global est le nombre de réponses identiques sur le nombre total de réponses  $(N_{0,0} + N_{1,1})/N$ .

Nous obtenons ainsi le taux d'accord global des deux tests (nombre de réponses identiques sur nombre total de décisions), ainsi que quatre taux d'accord relatifs limités aux

cas où un des deux tests donne un des deux résultats possibles.

Nous comparons les tests que nous utilisons par l'intermédiaire des quatre taux d'accord relatifs présentés ici. Il est impossible de se contenter du taux d'accord global, car il peut être très élevé alors que les deux tests ont un comportement très différent. Le tableau B.2 illustre trois cas de figure où le taux d'accord global entre deux tests est élevé et identique (0.82) alors que l'adéquation entre les deux tests est très différente.

Exemple 1		Résultat du test 1		
		Négatif (90%)	Positif (10%)	Taux d'accord
Résultat du test	Négatif (90%)	81	9	0.9
	Positif (10%)	9	1	0.1
2	Taux d'accord	0.9	0.1	0.82

Exemple 2		Résultat du test 1		
		Négatif (50%)	Positif (50%)	Taux d'accord
Résultat du test	Négatif (50%)	41	9	0.82
	Positif (50%)	9	41	0.82
2	Taux d'accord	0.82	0.82	0.82

Exemple 3		Résultat du test 1		
		Négatif (80%)	Positif (20%)	Taux d'accord
Résultat du test	Négatif (98%)	80	18	0.82
	Positif (2%)	0	2	1
2	Taux d'accord	1	0.1	0.82

TAB. B.2 : Trois exemples de comparaison de deux tests de décision. L'égalité du taux d'accord global dans les trois cas (0.82) montre qu'il est insuffisant pour comparer les tests.

Dans le premier exemple, les deux tests ont un faible taux de réponses positives (10%), et le fort taux d'accord global vient uniquement de l'accord sur les réponses négatives. Malgré le fort taux d'accord global, ces deux tests pourraient donner des réponses indépendantes. Cela est visible dans les taux d'accord relatifs, certains étant très forts et d'autres très faibles.

Dans le deuxième exemple, tous les taux d'accord relatifs sont élevés : les deux tests sont donc à peu près équivalents.

Dans le troisième exemple, un des deux tests présente un taux de réponses positives dix fois plus faible que l'autre (20% pour le test 1 contre 2% pour le test 2). Ils ont donc un comportement très différent alors que le taux d'accord global est toujours aussi élevé.

## B.2 Évaluation d'un test

Pour évaluer les décisions d'un test par rapport à une connaissance *a priori* ou par rapport aux résultats d'un autre test choisi comme référence, les réponses sont croisées comme précédemment, et les taux d'accord relatifs sont établis uniquement par rapport à la référence. On appelle alors sensibilité du test la proportion de réponses positives parmi les références positives, et spécificité la proportion de réponses négatives parmi les références négatives (*cf.* tableau B.3).

Résultat du test	Référence	
	Négatif	Positif
Négatif	Vrais-Négatifs (VN)	Faux-Négatifs (FN)
Positif	Faux-Positifs (FP)	Vrais-Positifs (VP)
Évaluation	Spécificité = $VN/(VN+FP)$	Sensibilité = $VP/(VP+FN)$

TAB. B.3 : Principe d'évaluation d'un test de décision

L'évaluation des tests décrits dans le chapitre suivant se fera donc par l'intermédiaire de leur sensibilité et de leur spécificité par rapport à une référence.

### Évaluation d'un test à seuil variable

Lorsque le résultat du test à évaluer est obtenu par seuillage d'une valeur numérique, sensibilité et spécificité varient avec le seuil (*cf.* figure B.1).

L'évaluation du test sera alors basée sur l'évolution de la sensibilité et de la spécificité avec le seuil. La courbe ROC (Receiver Operating Characteristics) est la représentation de la relation (monotone mais non linéaire) entre sensibilité et spécificité pour tous les seuils possibles (*cf.* figure B.2).

Plus la courbe est proche de la diagonale principale, plus les résultats du test sont indépendants de la référence, et plus la courbe est incurvée vers le point (0,1), plus le test peut donner des résultats en adéquation avec la référence (sensibilité et spécificité élevées pour un même seuil). L'aire sous la courbe ROC donne donc une indication globale sur l'adéquation du test aux valeurs de référence. Plus elle est proche de 1, mieux le test peut séparer les valeurs de référence. Un autre indicateur plus classique en théorie de la détection du signal de la qualité de la détection d'un test est le  $d'$  (distance en unités normales réduites entre les moyennes des distributions sur l'axe considéré des négatifs et des positifs de référence). Mais cet indicateur repose sur l'hypothèse de distributions normales stables, tandis que l'aire sous la courbe ROC ne dépend pas de la forme des distributions [58].

Nous utilisons donc l'aire sous la courbe ROC pour évaluer l'efficacité de différents paramètres à discriminer les motifs temporels desquels ils sont extraits.

### Choix d'un seuil

Nous utilisons plusieurs tests dont la décision est générée par seuillage d'une valeur numérique. Nous devons donc trouver un compromis entre sensibilité et spécificité pour dé-

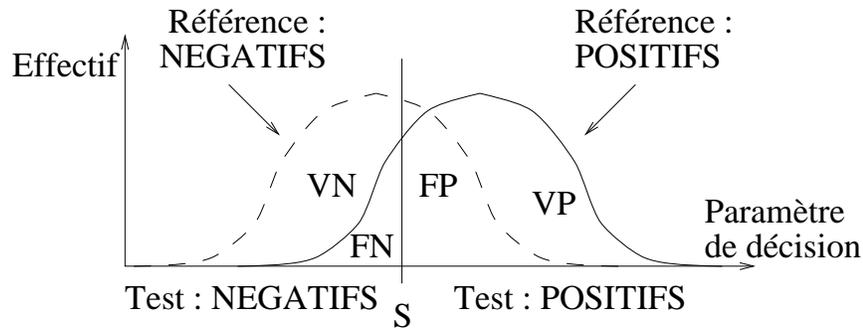


FIG. B.1 : Évolution conjointe de la sensibilité et de la spécificité avec le seuil de décision. Le résultat du test est obtenu par seuillage du paramètre de décision. Lorsque le seuil  $S$  est inférieur à la plus faible valeur que peut prendre ce paramètre,  $FN = VN = 0$ , donc la spécificité est nulle et la sensibilité maximale. Lorsque le seuil augmente,  $FN$  et  $VN$  augmentent tandis que  $FP$  et  $VP$  diminuent, donc la spécificité augmente et la sensibilité diminue. Lorsque le seuil est plus fort que la valeur maximale du paramètre de décision, la sensibilité est nulle et la spécificité maximale.

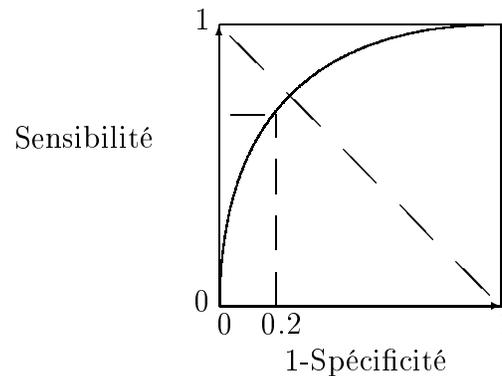


FIG. B.2 : La courbe ROC (Receiver Operating Characteristics) : principe de représentation de l'évolution conjointe de la sensibilité et de la spécificité avec le seuil. Lorsque le seuil augmente, la spécificité augmente et la sensibilité diminue (cf. figure B.1). Au niveau de l'intersection de la courbe ROC avec la diagonale en pointillé, la sensibilité est égale à la spécificité : le minimum de ces deux valeurs est donc maximal.

cider du seuil qui rend les réponses du test le plus en adéquation possible avec la référence.

Lorsque nous n'avons aucun *a priori* sur les valeurs que doivent prendre sensibilité ou spécificité, nous choisissons le seuil de manière à maximiser le minimum de ces deux valeurs. Comme sensibilité et spécificité varient en sens opposés, ce seuil est la valeur pour laquelle la sensibilité est égale à la spécificité (intersection de la courbe ROC avec la diagonale en pointillé sur la figure B.2).

Lorsque le test de comparaison utilise un paramètre extrait de la description qui sert de référence à son évaluation, nous considérons *a priori* que sa spécificité ne doit pas être inférieure à 0.8. En effet, si les motifs de référence sont considérés comme identiques, les paramètres extraits de ces motifs doivent être majoritairement considérés comme identiques. Nous choisissons alors le seuil du test de manière à ce que la spécificité soit supérieure ou égale à 0.8. La sensibilité correspondante est alors parfois utilisée pour juger de la sensibilité du paramètre par rapport à la description de référence.



# Annexe C

## Le processus de Poisson

### C.1 Définition

Le processus de Poisson est un des processus stochastiques les plus simples. Il peut être défini de plusieurs manières qui sont équivalentes. La définition suivante semble la plus appropriée à nos besoins.

Considérons un processus stochastique  $(t_n)_{n \in \mathbb{N}^*}$  où  $\forall n \in \mathbb{N}^*, 0 \leq t_n < t_{n+1}$ . La variable aléatoire réelle  $t_n$  enregistre la date d'occurrence du  $n$ -ième événement dans une expérience. Dans notre cas,  $t_n$  sera la date d'arrivée du  $n$ -ième PA du train de PA.

Ce processus stochastique est un processus de Poisson avec taux (ou encore d'intensité)  $\lambda > 0$  si :

- la probabilité pour qu'un événement exactement appartienne à un intervalle de durée  $h$  est égale à  $\lambda h + o(h)$  ;
- la probabilité pour que plus d'un événement appartiennent à un intervalle de durée  $h$  est égale à  $o(h)$  ;
- les nombres d'événements qui arrivent dans des intervalles de temps qui ne se recouvrent pas sont indépendants entre eux.

### C.2 Résultats

#### C.2.1 Loi de probabilité du nombre d'événements dans un intervalle

Soit  $N$  la variable aléatoire qui consigne le nombre d'événements dans un intervalle de longueur  $t$ , et  $P_\lambda(N = n)$  la probabilité que exactement  $n$  événements arrivent dans cet intervalle. De la définition précédente et des axiomes des probabilités, nous tirons que pour tout  $n \in \mathbb{N}$  :

$$P_\lambda(N = n) = \frac{(\lambda t)^n}{n!} e^{-\lambda t} \quad (\text{C.1})$$

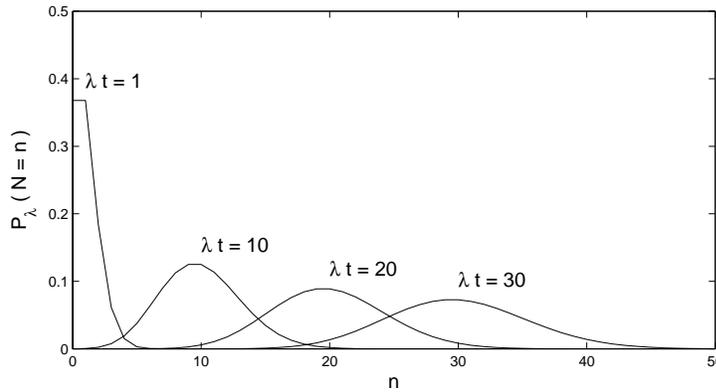


FIG. C.1 : Représentation des lois de probabilité  $P_\lambda(N = n) = (\lambda t)^n * e^{-\lambda t}/n!$  de quatre processus de Poisson avec  $\lambda t = 1$ ,  $\lambda t = 10$ ,  $\lambda t = 20$ , et  $\lambda t = 30$ .

Par conséquent,  $\forall (n_1, n_2) \in \mathbb{N}^2/n_1 < n_2$  :

$$P_\lambda(n_1 \leq N \leq n_2) = \sum_{n=n_1}^{n_2} \frac{(\lambda t)^n}{n!} e^{-\lambda t} \quad (\text{C.2})$$

### C.2.2 Zone de rejet de l'hypothèse “ $n$ provient d'une loi $\mathcal{P}(\lambda)$ ”

Soit  $p \in [0, 1]$ . Soit  $b_1 \in \mathbb{N}$  tel que  $b_1$  maximal et  $P_\lambda(N < b_1) < p/2$ . Soit  $b_2 \in \mathbb{N}$  tel que  $b_2$  minimal et  $P_\lambda(N > b_2) < p/2$ . Alors :

$$P_\lambda(N \notin [b_1, b_2]) < p \quad (\text{C.3})$$

Soit  $n \in \mathbb{N}$  un nombre d'événements observés dans un intervalle, et  $H_0$  l'hypothèse “ $n$  provient d'une loi  $\mathcal{P}(\lambda)$ ”. D'après (C.3), on pourra rejeter l'hypothèse  $H_0$  lorsque  $n$  sort de l'intervalle  $I = [b_1, b_2]$  avec un risque de première espèce (c'est-à-dire une probabilité de rejeter  $H_0$  sachant que  $H_0$  est vraie) inférieur à  $p$ .

### C.2.3 Zone de rejet de “ $n_1$ et $n_2$ proviennent d'une même loi”

Soient  $N_1$  et  $N_2$  deux variables aléatoires issues d'un même processus de Poisson  $\mathcal{P}(\lambda)$ . Soit  $Z$  la variable aléatoire réelle définie par :

$$Z = \frac{N_2 + 1}{N_1 + 1} \quad (\text{C.4})$$

Pour tout  $z > 1$ , on a :

$$\begin{aligned} P_\lambda(Z > z) &= \sum_{n \geq 0} P_\lambda(N_1 = n) P_\lambda(Z > z | N_1 = n) \\ &= \sum_{n \geq 0} P_\lambda(N_1 = n) P_\lambda(N_2 > z(n+1) - 1) \\ &= \sum_{n \geq 0} P_\lambda(N_1 = n) \sum_{k > z(n+1) - 1} P_\lambda(N_2 = k) \end{aligned}$$

Donc pour tout  $z \geq 2$  entier, on a :

$$\begin{aligned} P_\lambda(Z \notin [1/z z]) &= 2P_\lambda(Z > z) \\ &= 2 \sum_{n \geq 0} P_\lambda(N_1 = n) \sum_{k \geq z(n+1)} P_\lambda(N_2 = k) \end{aligned}$$

Soit  $p \in [0 1]$ . Soit  $b_\lambda \geq 2$  entier tel que  $b_\lambda$  minimal et  $P_\lambda(Z \notin [1/b_\lambda b_\lambda]) < p$ . La loi de  $b_\lambda$  en fonction de  $\lambda t$  est donnée dans la figure C.2 pour  $p = 0.01$ .

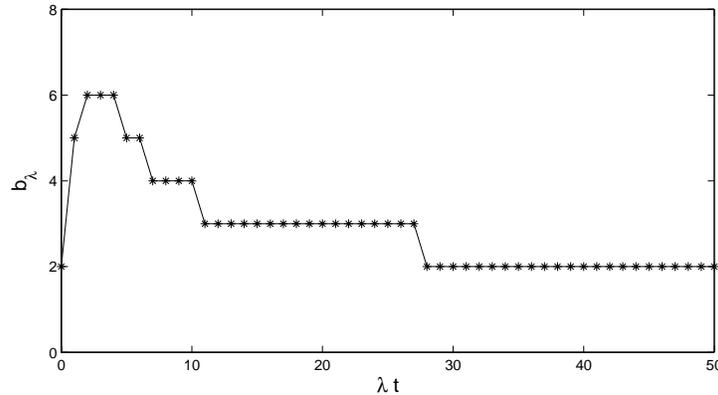


FIG. C.2 : Représentation en fonction de  $\lambda t$  de  $b_\lambda \geq 2$  entier tel que  $b_\lambda$  minimal et  $P_\lambda(Z \notin [1/b_\lambda b_\lambda]) < p$  pour  $p = 0.01$ .

Soient  $n_1 \in \mathbb{N}$  et  $n_2 \in \mathbb{N}$  deux nombres d'événements observés dans un intervalle, et  $H_0$  l'hypothèse “ $n_1$  et  $n_2$  proviennent d'une même loi de Poisson  $\mathcal{P}(\lambda)$ ”. On rejettera donc l'hypothèse  $H_0$  lorsque  $z = (n_2 + 1)/(n_1 + 1)$  sort de l'intervalle  $I_\lambda = [b_\lambda 1/b_\lambda]$  avec un risque de première espèce inférieur à  $p$ .

Pour rejeter l'hypothèse “ $n_1$  et  $n_2$  proviennent d'une même loi de Poisson d'intensité quelconque” avec un risque de première espèce inférieur à  $p$ , il faut choisir l'intervalle  $I_\lambda$  le plus large parmi ceux correspondant aux processus  $\mathcal{P}(\lambda)$  ayant pu générer  $n_1$  et  $n_2$ .

Pratiquement, nous considérerons que pour  $\frac{n_1+n_2}{2} > 10$ , la probabilité pour que  $n_1$  et  $n_2$  aient été générés par un processus de taux  $\lambda t \leq \frac{n_1+n_2}{6}$  est nul. Nous choisirons donc un intervalle  $I$  égal à l'intervalle  $I_\lambda$  le plus large parmi ceux correspondant aux processus de taux  $\lambda t > \frac{n_1+n_2}{6}$ . La figure C.3 représente, pour chaque valeur de  $\frac{n_1+n_2}{2}$ , la valeur de  $b$  choisie pour définir l'intervalle  $I = [1/b b]$ .

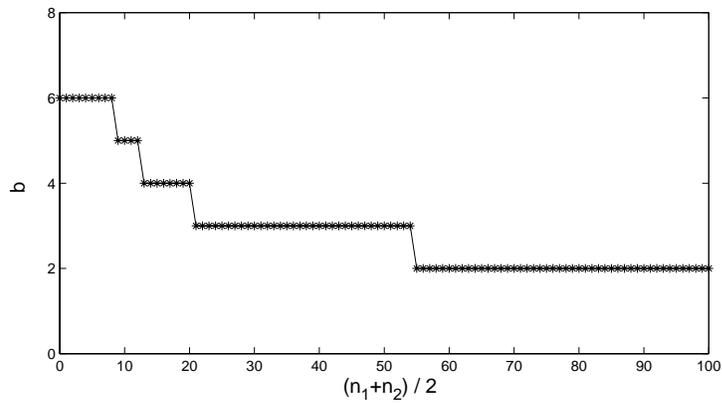


FIG. C.3 : Représentation en fonction de  $\frac{n_1+n_2}{2}$  de  $b$  tel qu'on puisse rejeter l'hypothèse " $n_1$  et  $n_2$  proviennent d'une même loi de Poisson d'intensité quelconque" lorsque  $z = \frac{n_2+1}{n_1+1} \notin I = [1/b \ b]$  avec un risque de première espèce inférieur à  $p$ .

# Annexe D

## Le test du $\chi^2$

Le test du  $\chi^2$  a été régulièrement utilisé dans cette étude pour comparer :

- une répartition observée à une répartition théorique (ou un pourcentage observé à un pourcentage théorique),
- deux répartitions observées (ou deux pourcentages observés).

### D.1 Comparaison répartition observée *vs* théorique

Soit la distribution en  $k$  classes  $(O_i)_{i \in \{1..k\}}$  des  $N$  valeurs d'une variable aléatoire qualitative ; et la distribution théorique  $(C_i)_{i \in \{1..k\}}$  du même nombre  $N$  de valeurs dans ces  $k$  classes.

$H_0$  est l'hypothèse "la répartition observée est conforme à la répartition théorique". À condition que  $\forall i, O_i > 5$  (condition de validité du test), nous rejetterons  $H_0$  pour :

$$\chi_{cal}^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(O_i - C_i)^2}{C_i} > \chi_{(k-1)ddl,5\%}^2 \quad (D.1)$$

avec :

n	1	2	3	4	5	6
$\chi_{n\,ddl,5\%}^2$	3.84	5.99	7.81	9.49	11.07	12.59

La comparaison d'un pourcentage observé et d'un pourcentage théorique revient à la comparaison répartition observée / répartition théorique, avec  $k = 2$  et 1 degré de liberté (ddl). Le test du  $\chi_{1ddl,5\%}^2$  est identique au test classique de comparaison de pourcentages  $\varepsilon_{5\%}$ .

### D.2 Comparaison de deux répartitions observées

Soient deux distributions en  $k$  classes  $(O_{i,1})_{i \in \{1..k\}}$  et  $(O_{i,2})_{i \in \{1..k\}}$ .

$H_0$  est l'hypothèse "les deux répartitions observées sont conformes à la même répartition théorique". À condition que  $\forall i, \forall j, O_{i,j} > 5$  (condition de validité du test), nous

rejeterons  $H_0$  pour :

$$\chi_{cal}^2 = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^2 \frac{(O_{i,j} - C_{i,j})^2}{C_{i,j}} > \chi_{(k-1)ddl,5\%}^2 \quad (D.2)$$

avec :

$$C_{i,j} = \frac{\sum_{i=1}^k O_{i,j} \sum_{j=1}^2 O_{i,j}}{\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^2 O_{i,j}} \quad (D.3)$$

La comparaison de deux pourcentages observés revient à la comparaison de deux répartitions observées, avec un nombre de classes  $k = 2$  et un degré de liberté.

# Annexe E

## Quelques motifs temporels

Les neuf figures suivantes représentent les motifs temporels de réponse des 96 cellules qui ont été soumises à un protocole complet de stimulation à concentration fixe (ACE, CIN, ISO, CYM, MAK, et leurs dix mélanges binaires). Les réponses des 53 cellules qui n'ont pas été enregistrées sous toutes les stimulations, ainsi que les réponses aux concentrations variables des odorants, ne sont pas représentées.

Chaque colonne représente une condition de stimulation. La première colonne illustre les motifs spontanés de décharge, les cinq suivantes les motifs évoqués par les cinq odeurs pures principales (A=ACE, C=CIN, I=ISO, P=p-CYM, M=MAK), et les dix dernières colonnes par les dix mélange binaires.

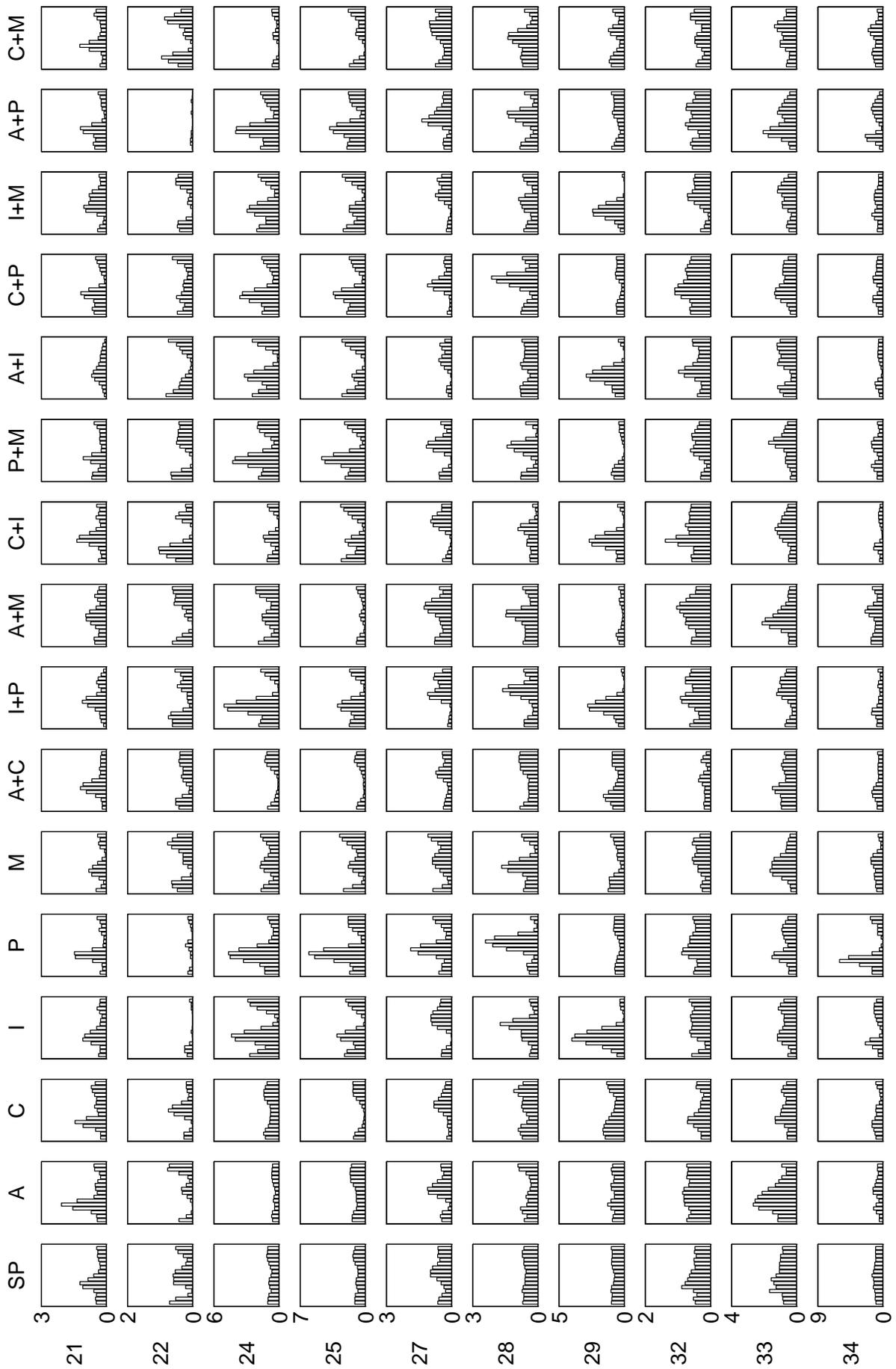
Chaque ligne représente une cellule, dont le numéro est indiqué en début de ligne. Chaque motif est donné en 15 dimensions, tel qu'il a été utilisé pour obtenir les résultats des chapitres 8 et 9. L'axe des ordonnées, en nombre moyen de PA par bin et par cycle respiratoire, est le même pour tous les motifs d'une même cellule. Il est gradué sur le premier graphique de chaque ligne.

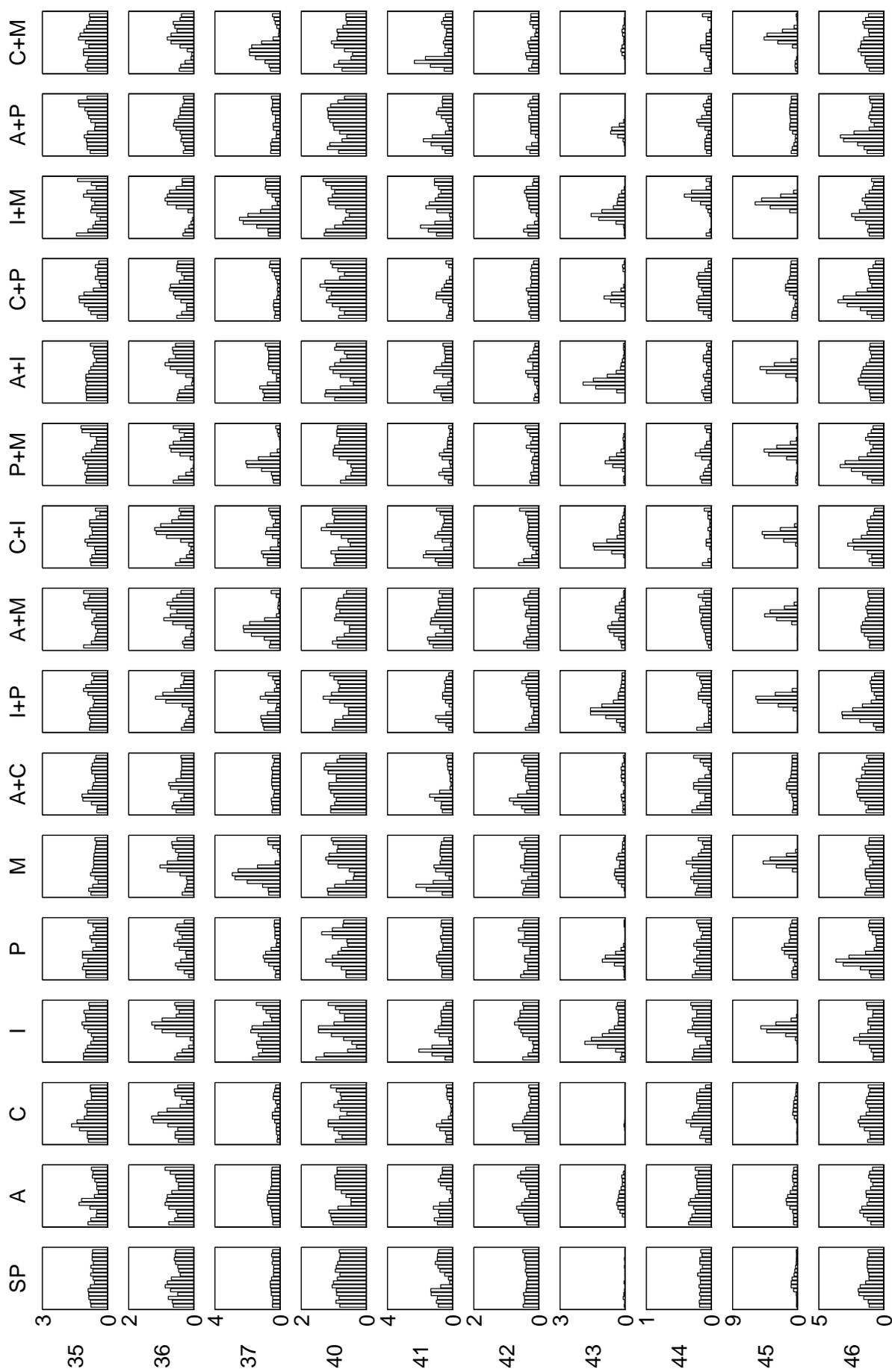
### E.1 Cellules 1 à 76

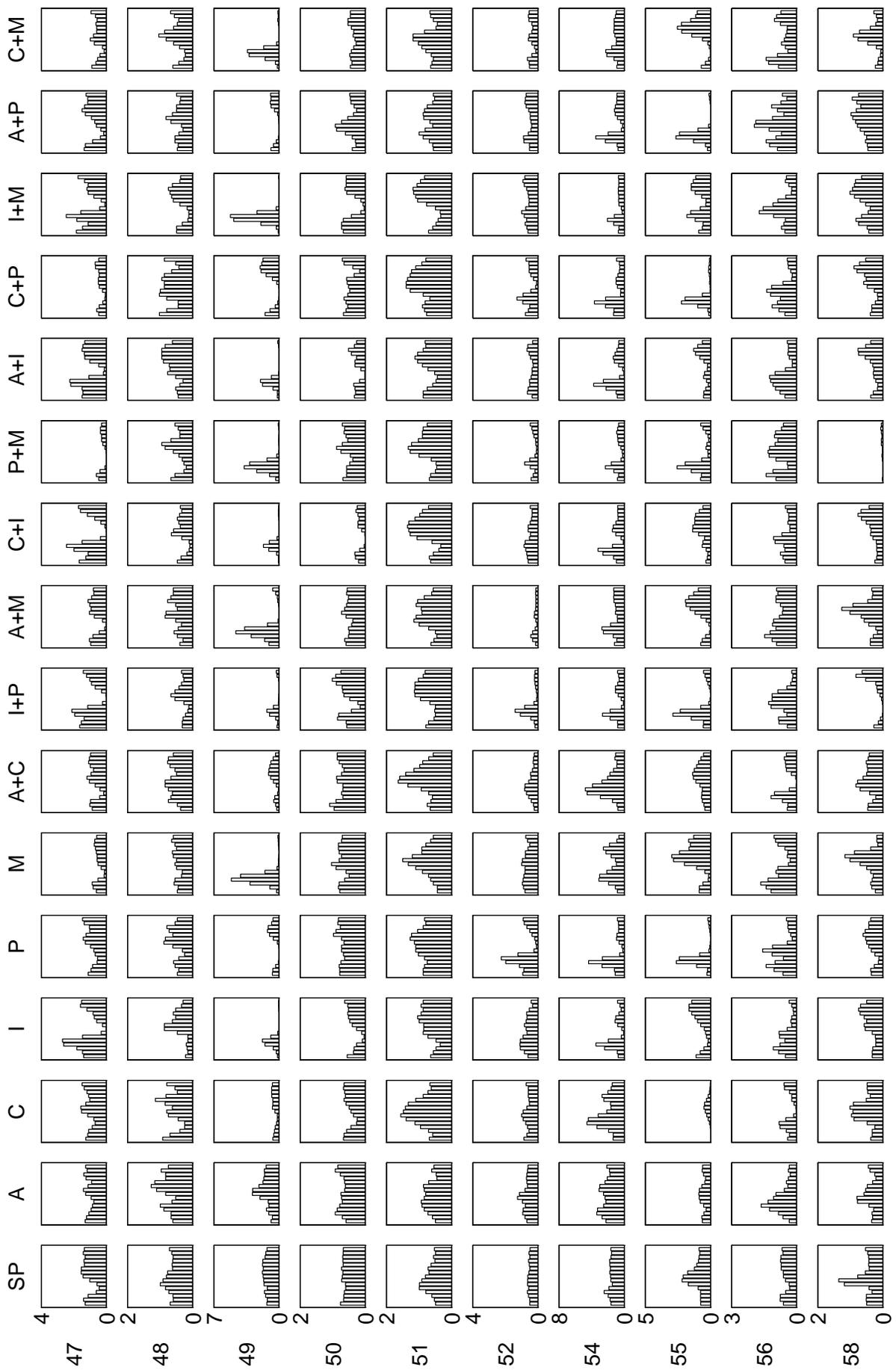
Les cellules 1 à 76 ont été soumises à l'expérience 1, c'est-à-dire que tous les odorants ont été délivrés à une même fraction de leur vapeur saturante. Les mélanges sont donc des mélanges de deux odorants dont la concentration moléculaire est différente. Les réponses de 40 de ces cellules sont représentées sur les quatre pages suivantes.

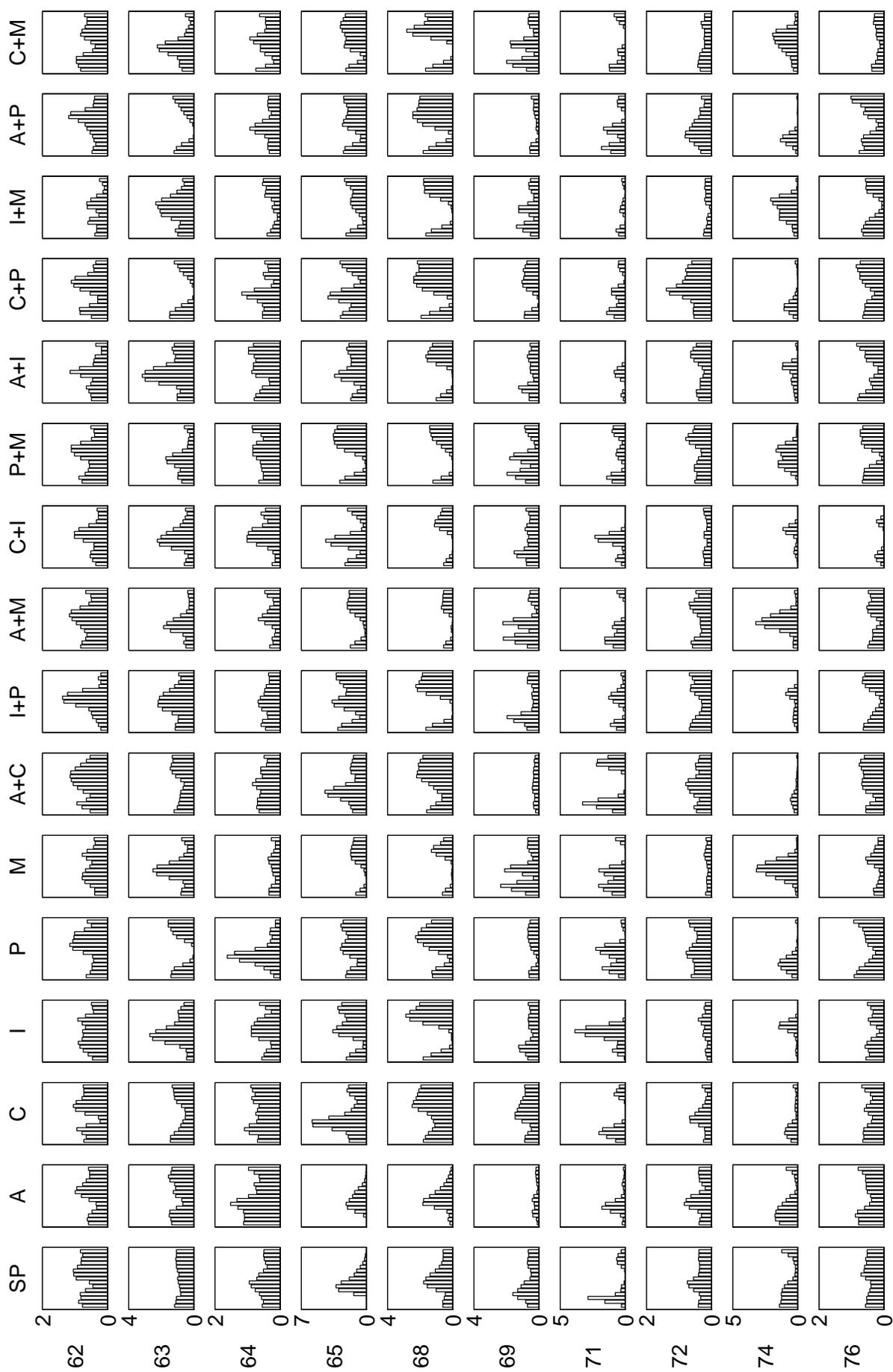
### E.2 Cellules 101 à 186

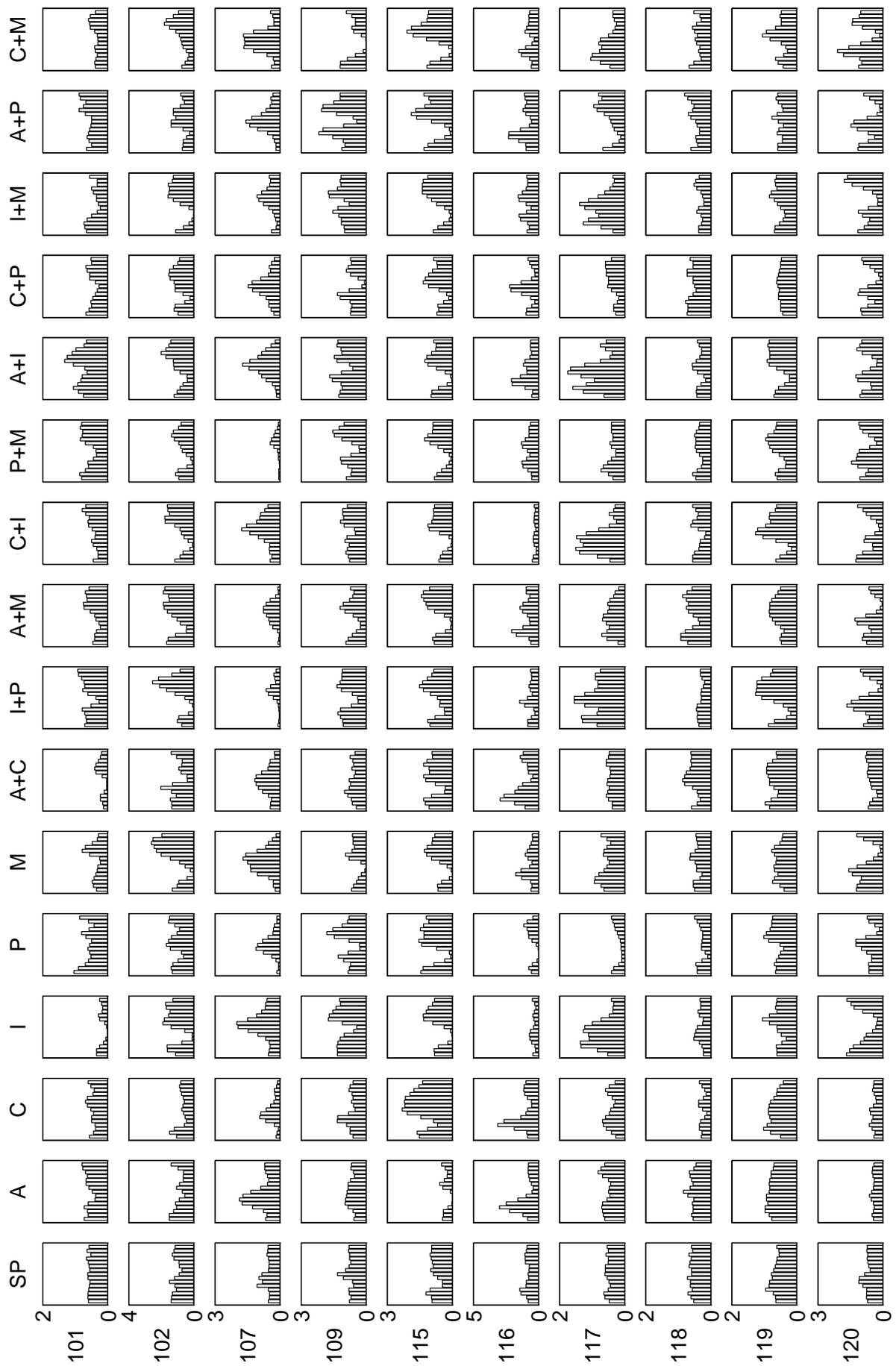
Les cellules 101 à 186 ont été soumises à l'expérience 2, c'est-à-dire que tous les odorants ont été délivrés à une même concentration. Les mélanges sont donc équimolaires. Les réponses de 46 de ces cellules sont représentées sur les pages 184 et suivantes.



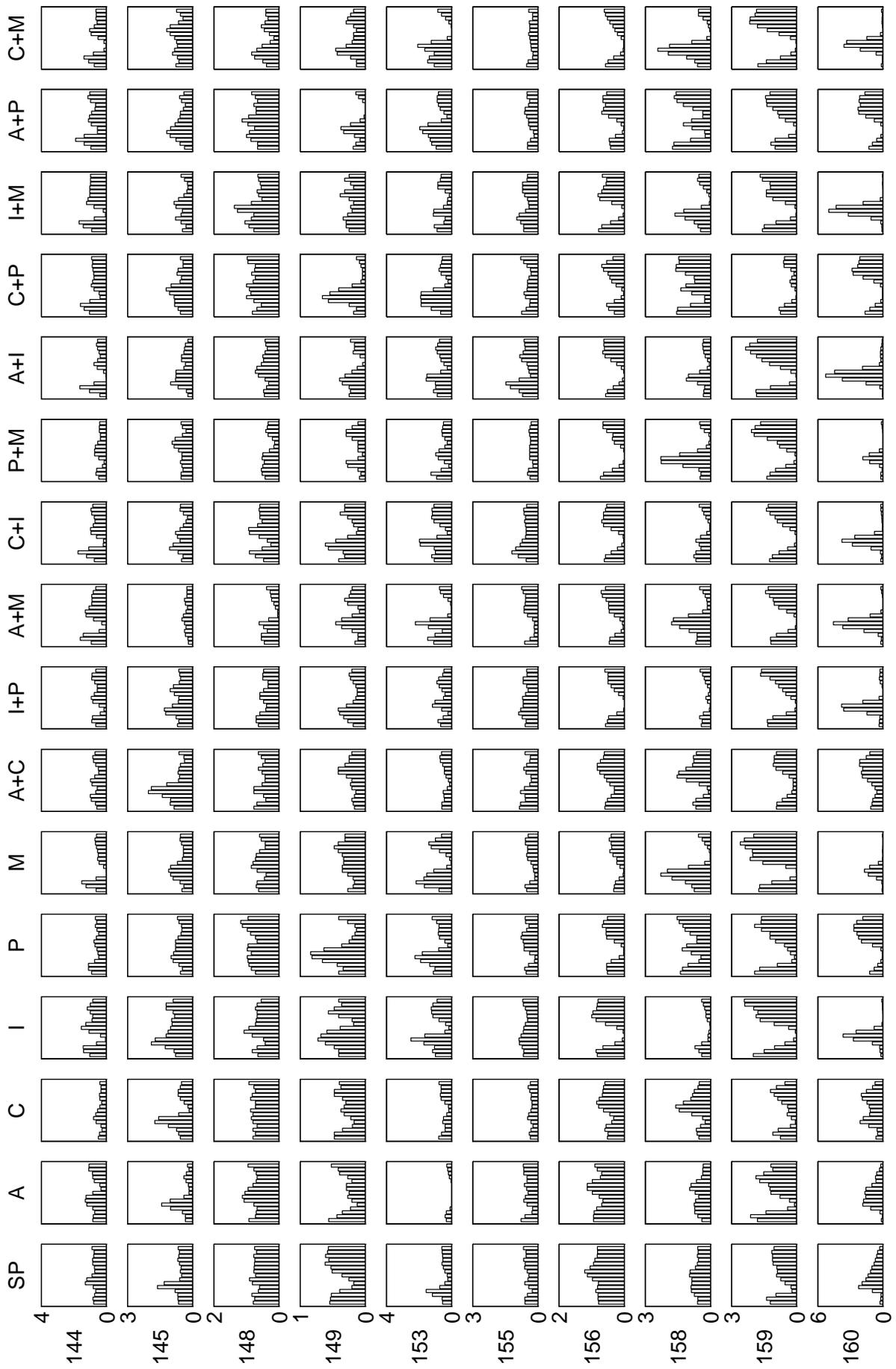




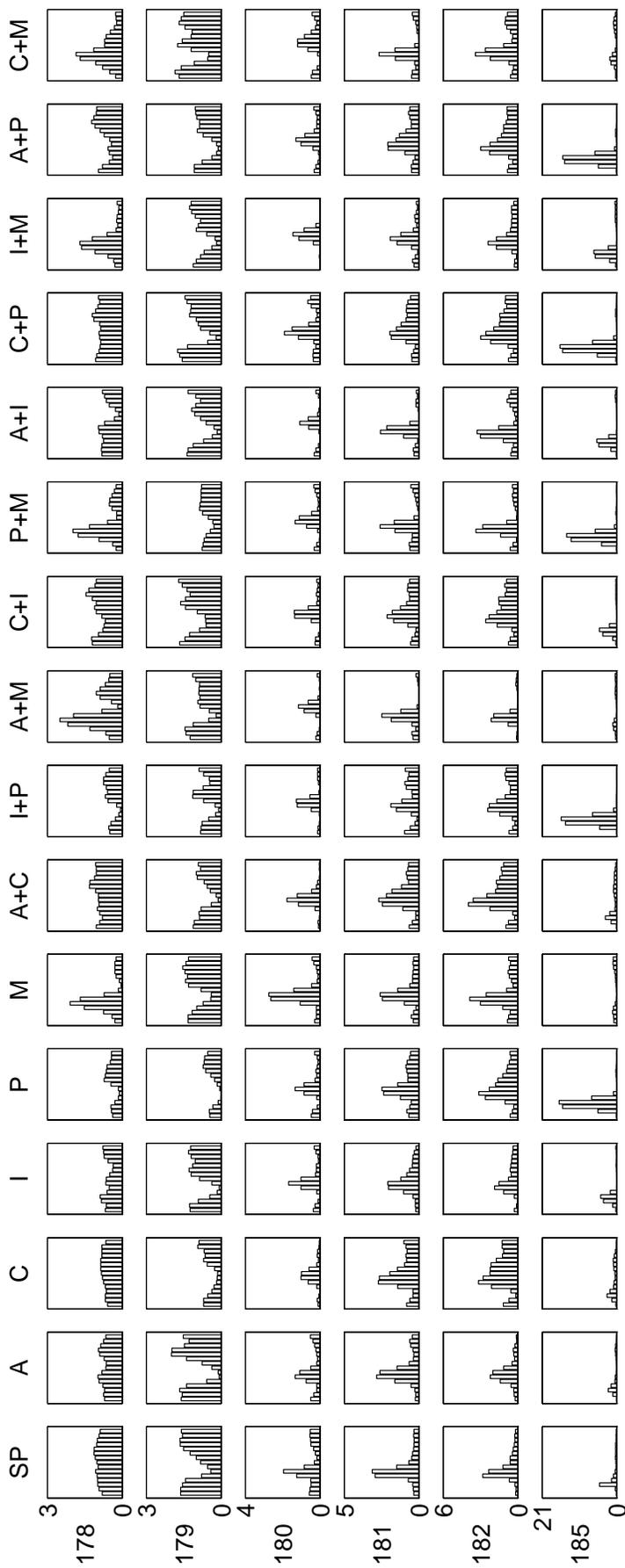












# Bibliographie



# Bibliographie

- [1] B.W. Ache. Central and peripheral bases for mixture suppression in olfaction : a crustacean model. In D.G. Laing, W.S. Cain, R.L. McBride, and B.W. Ache, editors, *Perception of Complex Smells and Tastes*, pages 101–114. Academic Press, San Diego, 1989.
- [2] B.W. Ache, R.A. Gleeson, and H.A. Thomson. Mechanisms for mixture suppression in olfactory receptors of the spiny lobster. *Chem. Senses*, 13 :425–434, 1988.
- [3] E.D. Adrian. *The Basis of Sensation*. Christophers, London, 1928.
- [4] E.D. Adrian. The electrical activity of the mammalian olfactory bulb. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 2 :377–388, 1950.
- [5] R.P. Akers and W.M. Getz. Response of olfactory receptor neurons in honeybees to odorants and their binary mixtures. *J. Comp. Physiol. A.*, 173 :169–185, 1993.
- [6] P.F. Assmann and Q. Summerfield. Modeling the perception of concurrent vowels : vowels with different fundamental frequencies. *J. Acoust. Soc. Am.*, 88 :680–697, 1990.
- [7] L. Astic and D. Saucier. Anatomical mapping of the neuroepithelial projection to the olfactory bulb the rat. *Brain Res. Bull.*, 16 :445–454, 1986.
- [8] L. Astic, D. Saucier, and A. Holley. Topographical relationship between olfactory receptor cells and glomerular foci in the rat olfactory bulb. *Brain Res.*, 424 :144–152, 1987.
- [9] H.B. Barlow. Single units and sensations : a neuron doctrine for perceptual psychology. *Perception*, 1 :371–392, 1972.
- [10] B. Berglund, U. Berglund, T. Lindvall, and L.T. Svensson. A quantitative principle of perceived intensity in odor mixtures. *J. Exp. Psychol.*, 100 :29–38, 1973.
- [11] F. Berthommier, N. Buonviso, and M. Chaput. A probabilistic model of temporal processing in the olfactory bulb. In *Le Neuromimétisme : Epistémologie, Neurobiologie, Informatique*, pages 107–123. Hermès, 1995.
- [12] H. Breer, I. Boekhoff, and E. Tareilus. Rapid kinetics of second messenger formation in olfactory transduction. *Nature*, 345 :65–68, 1990.
- [13] A.S. Bregman. *Auditory Scene Analysis*. MIT Press, London, 1990.
- [14] L.B. Buck and R. Axel. A novel multigene family may encode odorant receptors : a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65 :175–187, 1991.
- [15] N. Buonviso and M.A. Chaput. Response similarity to odors in olfactory output cells presumed to be connected to the same glomerulus : Electrophysiological study using simultaneous single-unit recordings. *J. Neurophysiol.*, 63 :447–454, 1990.

- [16] N. Buonviso, M.A. Chaput, and F. Berthommier. Temporal pattern analyses in pairs of neighboring mitral cells. *J. Neurophysiol.*, 68 :417–424, 1992.
- [17] W.S. Cain. Odor intensity : Mixtures and masking. *Chem. Senses Flav.*, 1 :339–352, 1975.
- [18] J. Caprio, J. Dudek, and J.J. Robinson. II. Electro-olfactogram and multiunit olfactory receptor responses to binary and ternary mixtures of amino acids in the channel catfish, *Ictalurus punctatus*. *J. Gen. Physiol.*, 93 :245–262, 1989.
- [19] P. Cariani. As if time really mattered : temporal strategies for neural coding of sensory information. *Communication and Cognition - Artificial Intelligence*, 12 :157–219, 1995.
- [20] P. Chabaud, N. Ravel, D.A. Wilson, A.M. Mouly, M. Vigouroux, V. Farget, and R. Gervais. Exposure to behaviourally relevant odour reveals differential characteristics in central rat olfactory pathways as studied through oscillatory activities. *Chemical Senses*, 25 :561–573, 2000.
- [21] M. Chalansonnet. *Composantes périphérique et bulbaire de l'adaptation olfactive chez le rat respirant librement*. PhD thesis, Université Claude Bernard - Lyon 1, 1998.
- [22] M. Chalansonnet and M.A. Chaput. Olfactory bulb output cell temporal response patterns to increasing odor concentrations in freely breathing rats. *Chem. Senses*, 23 :1–9, 1998.
- [23] M.A. Chaput. Effects of olfactory peduncle sectioning on the single unit responses of the olfactory bulb neurons to odour presentation in awake rabbits. *Chem. Senses*, 8 :161–177, 1983.
- [24] M.A. Chaput. Respiratory-phase-related coding of olfactory information in the olfactory bulb of awake freely-breathing rabbits. *Physiol. Behav.*, 36 :319–324, 1986.
- [25] M.A. Chaput, N. Buonviso, and F. Berthommier. Temporal patterns in spontaneous and odor-evoked mitral cell discharges recorded in anaesthetized freely breathing animals. *Eur. J. Neurosci.*, 4 :813–822, 1992.
- [26] M.A. Chaput and M. Chalansonnet. Recording the slow potentials evoked by odors in the olfactory mucosa of awake animals. *J. Neurosci. Meth.*, 75 :193–198, 1997.
- [27] M.A. Chaput and A. Holley. Single unit responses of olfactory bulb neurons to odor presentation in awake rabbits. *J. Physiol. (Paris)*, 76 :551–558, 1980.
- [28] M.A. Chaput and A. Holley. Responses of olfactory bulb neurons to repeated odor stimulations in awake freely-breathing rabbits. *Physiol. Behav.*, 34 :249–258, 1985.
- [29] M.A. Chaput and M.J. Lankheet. Influence of stimulus intensity on the categories of single-unit responses recorded from olfactory bulb neurons in awake freely-breathing rabbits. *Physiol. Behav.*, 40 :453–462, 1987.
- [30] P.S. Churchland and T.J. Sejnowski. *The Computational Brain*. Cambridge MIT Press, 1992.
- [31] S.I. Cromarty and C.D. Derby. Multiple excitatory receptor types on individual olfactory neurons : implications for coding of mixtures in the spiny lobster. *J. Comp. Physiol. A.*, 180 :481–491, 1997.

- [32] J.F. Culling and C.J. Darwin. Perceptual separation of simultaneous vowels : within and across-formant grouping by F0. *J. Acoust. Soc. Am.*, 93 :3454–3467, 1993.
- [33] J.F. Culling and C.J. Darwin. Perceptual and computational separation of simultaneous vowels : cues arising from low frequency beating. *J. Acoust. Soc. Am.*, 95 :1559–1569, 1994.
- [34] P.C. Daniel and C.D. Derby. Mixture suppression in behavior : the antennular flick response in the spiny lobster toward binary odorant mixtures. *Physiol. Behav.*, 49 :591–601, 1991.
- [35] G. Daval and J. Leveteau. Réponses unitaires des cellules mitrales du bulbe olfactif de lapin à une stimulation odorante d'intensité variable. *C.R. Acad. Sc. Paris III*, pages 637–640, 1982.
- [36] A. de Cheveigné. Analyse de scène auditive et parole. In *Actes des XXIIIèmes Journées d'Étude sur la Parole, Aussois*, 2000.
- [37] C.D. Derby and B.W. Ache. Electrophysiological identification of the stimulatory and interactive components of a complex odorant. *Chem. Senses*, 9 :201–218, 1984.
- [38] C.D. Derby, B.W. Ache, and E.W. Kennel. Mixture suppression in olfaction : electrophysiological evaluation of the contribution of peripheral and central neural components. *Chem. Senses*, 10 :301–316, 1985.
- [39] C.D. Derby, M.N. Girardot, and P.C. Daniel. Responses of olfactory receptor cells of spiny lobsters to binary mixtures. I. Intensity mixture interactions. *J. Neurophysiol.*, 66 :112–130, 1991.
- [40] C.D. Derby, M.N. Girardot, and P.C. Daniel. Responses of olfactory receptor cells of spiny lobsters to binary mixtures. II. Pattern mixture interactions. *J. Neurophysiol.*, 66 :131–139, 1991.
- [41] K.B. Døving. Studies of the relation between the frog's electroolfactogram (EOG) and the single unit activity in the olfactory bulb. *Acta Physiol. Scand.*, 60 :150–163, 1964.
- [42] K.B. Døving. Response properties of neurons in the rat olfactory bulb to various parameters of odor stimulation. *Acta Physiol. Scand.*, 130 :285–298, 1987.
- [43] K.B. Døving and G. Thommesen. Some properties of the fish olfactory system. In *Proc. of 6th Olfaction and Taste, Paris*, pages 175–183, 1977.
- [44] A. Duchamp and G. Sicard. Influence of stimulus intensity on odor discrimination by olfactory bulb neurons as compared with receptor cells. *Chem. Senses*, 8 :355–366, 1984.
- [45] P. Duchamp-Viret, M.A. Chaput, and A. Duchamp. Odor response properties of the rat olfactory receptor neurons. *Science*, 284 :2171–2174, 1999.
- [46] P. Duchamp-Viret, A. Duchamp, and M.A. Chaput. Peripheral odor coding in the rat and frog : quality and intensity specification. *J. Neurosci.*, 20 :2383–2390, 2000.
- [47] J.A. Feldman. Computational constraints on higher neural representations. In E.L. Schwartz, editor, *Computational Neuroscience*, pages 133–150. Cambridge MIT press, 1990.

- [48] S. Firestein and F. Zufall. Membrane currents and mechanisms in olfactory transduction. *Ciba Foundation Symp.*, 179 :115–130, 1993.
- [49] J.C. Fort and J.P. Rospars. Modélisation de la discrimination qualitative des odeurs dans les deux premières couches du système olfactif par l’algorithme de Jutten-Hérault. *C.R. Acad. Sc. Paris III*, 315 :331–336, 1992.
- [50] W.J. Freeman. Topographic organization of primary olfactory nerve in cat and rabbit as shown by evoked potentials. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 36 :33–45, 1974.
- [51] W.J. Freeman. Spatial properties of an eeg event in the olfactory bulb and cortex. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 44 :586–605, 1978.
- [52] L.S. Gentilcore and C.D. Derby. Complex binding interactions between multicomponent mixture and odorant receptors in the olfactory organ of the caribbean spiny lobster *Panulirus argus*. *Chem. Senses*, 23 :269–281, 1998.
- [53] R. Gervais, A. Holley, and E.B. Keverne. The importance of central noradrenergic influences on the rat olfactory bulb in the processing of learned olfactory cues. *Chem. Senses*, 13 :3–12, 1988.
- [54] W.M. Getz and R.P. Akers. Coding properties of peak and average response rates in American cockroach olfactory sensory cells. *BioSystems*, 40 :55–63, 1997.
- [55] R.A. Gleeson and B.W. Ache. Amino acid suppression of taurine-sensitive chemosensory neurons. *Brain Res.*, 335 :99–107, 1985.
- [56] C.M. Gray, W.J. Freeman, and J.E. Skinner. Chemical dependencies of learning in the rabbit olfactory bulb : acquisition of the transient spatial pattern change depends on norepinephrine. *Behav. Neurosc.*, 100 :585–96, 1986.
- [57] P.P.C. Graziadei and G.A. Monti-Graziadei. Continuous nerve cell renewal in the olfactory system. In M. Jacobson, editor, *Handbook of Sensory Physiology, IX : Development of Sensory Systems*, pages 55–83. Springer-Verlag, Berlin, 1978.
- [58] D. Green and J. Swets. *Signal Detection Theory and Psychophysics*. New York : John Wiley and Sons, Inc., 1966.
- [59] K.A. Hamilton and J.S. Kauer. Patterns of intracellular potentials in salamander mitral/tufted cells in response to odor stimulation. *Neurophysiol.*, 62 :609–625, 1989.
- [60] T.A. Harrison and J.W. Scott. Olfactory bulb responses to odor stimulation : Analysis of response pattern and intensity relationships. *J. Neurophysiol.*, 56 :1571–1589, 1986.
- [61] A. Holley and G. Sicard. Les récepteurs olfactifs et le codage neuronal de l’odeur. *Médecine/Sciences*, 10 :1091–1098, 1994.
- [62] K. Imamura, N. Mataga, and K. Mori. Coding of odor molecules by mitral/tufted cells in rabbit olfactory bulb. I. Aliphatic compounds. *J. Neurophysiol.*, 68 :1986–2002, 1992.
- [63] J. Joerges, A. Küttner, C.G. Galizia, and R. Menzel. Representations of odours and odour mixtures visualized in the honeybee brain. *Nature*, 387 :285–288, 1997.
- [64] B.R. Johnson, C.C. Woo, and M. Leon. Spatial coding of odorant features in the glomerular layer of the rat olfactory bulb. *J. Comp. Neurol.*, 393 :457–471, 1998.

- [65] F.N. Jones and M.H. Woskow. On the intensity of odor mixtures. *Ann. NY Acad. Sci.*, 116 :484–494, 1964.
- [66] R. De Jong. Integration of olfactory information in the colorado potato beetle brain. *Brain Res.*, 447 :10–17, 1988.
- [67] F. Jourdan, A. Duveau, L. Astic, and A. Holley. Spatial distribution of (14C)2-deoxyglucose uptake in the olfactory bulbs of rat stimulated with two different odours. *Brain Res.*, 188 :139–154, 1980.
- [68] C. Jutten and J. Héroult. Une solution neuromimétique au problème de la séparation de sources. *Traitement du signal*, 5 :389–403, 1988.
- [69] C. Jutten and J. Héroult. Blind separation of sources part I : An adaptive algorithm based on a neuromimetic architecture. *Signal Processing*, 24 :1–10, 1991.
- [70] E.R. Kandel, J.H. Schwartz, and T.M. Jessel. *Principles of Neural Science*. Appleton and Lange, 3rd edition, 1991.
- [71] J. Kang and J. Caprio. Electro-olfactogram and multiunit olfactory receptor responses to complex mixtures of amino acids in the channel catfish, *Ictalurus punctatus*. *J. Gen. Physiol.*, 98 :699–721, 1991.
- [72] J. Kang and J. Caprio. Electrophysiological responses of single olfactory bulb neurons to binary mixtures of amino acids in the channel catfish, *Ictalurus punctatus*. *J. Neurophysiol.*, 74 :1435–1443, 1995.
- [73] J. Kang and J. Caprio. In vivo responses of single olfactory receptor neurons of channel catfish to binary mixtures of amino acids. *J. Neurophysiol.*, 77 :1–8, 1997.
- [74] H. Kashiwadani, Y. F. Sasaki, N. Uchida, and K. Mori. Synchronized oscillatory discharges of mitral/tufted cells with different molecular ranges in the rabbit olfactory bulb. *J. Neurophysiol.*, 83 :1786–1792, 1999.
- [75] K. Katoh, H. Koshimoto, A. Tani, and K. Mori. Coding of odor molecules by mitral/tufted cells in rabbit olfactory bulb. II. Aromatic compounds. *J. Neurophysiol.*, 70 :2161–2175, 1993.
- [76] J.S. Kauer. Response patterns of amphibian olfactory bulb neurons to odour stimulation. *J. Physiol. Lond.*, 243 :695–715, 1974.
- [77] J.S. Kauer and G.M. Shepherd. Analysis of the onset phase of the olfactory bulb unit responses to odor pulses in the salamander. *J. Physiol. Lond.*, 272 :495–516, 1977.
- [78] L.M. Kay and G. Laurent. Odor- and context-dependent modulation of mitral cell activity in behaving rats. *Nat. Neurosci.*, 2 :1003–1009, 1999.
- [79] P. Laffort. Structuration graphique de la qualité odorante sur la base de paramètres moléculaires. Cas des données expérimentales du groupe de André Holley. *C.R. Acad. Sc. Paris III*, pages 105–111, 1993.
- [80] D.G. Laing and G.W. Francis. The capacity of humans to identify odors in mixtures. *Physiol. Behav.*, 46 :809–814, 1989.
- [81] D.G. Laing, H. Panhuber, M.E. Willcox, and F. Pittman. Quality and intensity of binary odor mixtures. *Physiol. Behav.*, 33 :303–319, 1984.

- [82] D.G. Laing and M.E. Willcox. Perception of components in binary odour mixtures. *Chem. Senses*, 7 :249–264, 1983.
- [83] D. Lancet and N. Ben-Arie. Olfactory receptors. *Curr. Biol.*, 3 :668–674, 1993.
- [84] D. Lancet, J.S. Kauer, C.A. Greer, and G.M. Shepherd. High resolution 2-deoxyglucose localization in the olfactory epithelium. *Chem. Senses*, 6 :343–349, 1981.
- [85] G. Laurent. Olfactory processing : Maps, time and codes. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 7 :547–553, 1997.
- [86] R. Lestienne and H.C. Tuckwell. The significance of precisely replicating patterns in mammalian CNS spike trains. *Neuroscience*, 82 :315–336, 1998.
- [87] R. Lestienne, H.C Tuckwell, M. Chalansonnet, and M.A. Chaput. Repeating triplets of spikes and oscillations in the mitral cell discharges of freely breathing rats. *Eur. J. Neurophysiol.*, In press.
- [88] Z. Li. A model of olfactory adaptation and sensitivity enhancement in the olfactory bulb. *Biological Cybernetics*, 62 :349–361, 1990.
- [89] Z. Li and J. Hertz. Odour recognition and segmentation by a model olfactory bulb and cortex. *Network : Comput. Neural Syst.*, 11 :83–102, 2000.
- [90] Z. Li and J.J. Hopfield. Modeling the olfactory bulb and its neural oscillatory processings. *Biological Cybernetics*, 61 :379–392, 1989.
- [91] K. MacLeod and G. Laurent. Distinct mechanisms for synchronization and temporal patterning of odor-encoding neural assemblies. *Science*, 274 :976–979, 1996.
- [92] N.K. Macleod, W. Reinhardt, and F. Ellendorff. Olfactory bulb neurons of the pig respond to an identified steroidal pheromone and testosterone. *Brain Res.*, 164 :323–327, 1979.
- [93] F. Macrides and S.L. Chorover. Olfactory bulb units : Activity correlated with inhalation cycles and odor quality. *Science*, 175 :84–87, 1972.
- [94] R.G. Mair. Response properties of olfactory bulb neurones. *J. Physiol. Lond.*, 326 :341–359, 1982.
- [95] R.G. Mair and R.C. Gesteland. Response properties of mitral cells in the olfactory bulb of the neonatal rat. *Neuroscience*, 7 :3117–3125, 1982.
- [96] B. Malnic, J. Hirono, and L.B. Buck. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, 96 :713, 1999.
- [97] L.M. Masukawa, B. Hedlund, and G.M. Shepherd. Electrophysiological properties of identified cells in the *in vitro* olfactory epithelium of the tiger salamander. *J. Neurosci.*, 5 :128–135, 1985.
- [98] D.F. Mathews. Response patterns of single units in the olfactory bulb of the rat to odor. *Brain Res.*, 47 :389–400, 1972.
- [99] J. Max and J.L. Lacoume. *Méthodes et techniques de traitement du signal et applications aux mesures physiques*. Masson, 1996.
- [100] E. Meisami and M. Shafa. Postnatal structural development of the rat olfactory bulb and its functional significance. In J. Le Magnen and P. Mac Leod, editors, *Olfaction and taste VI*, page 198. IRL Press, London, 1977.

- [101] M. Meredith. Pattern response to odor in mammalian olfactory bulb : The influence of intensity. *J. Neurophysiol.*, 56 :572–597, 1986.
- [102] M. Meredith. Sensory processing in the main and accessory olfactory systems : Comparisons and contrasts. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, 39 :601–614, 1991.
- [103] K. Mori. Molecular and cellular properties of mammalian primary olfactory axons. *Microscop. Res. Tech.*, 24 :131–141, 1993.
- [104] K. Mori, N. Mataka, and K. Imamura. Differential specificities of single mitral cells in rabbit olfactory bulb for a homologous series of fatty acid odor molecules. *J. Neurophysiol.*, 67 :786–789, 1992.
- [105] H.R. Moskowitz. Multidimensional scaling of odorants and mixtures. *Lebensm.-Wiss. Technol.*, 9 :232–238, 1976.
- [106] H.R. Moskowitz and C.D. Barbe. Profiling of odor components and their mixtures. *Sensory Process.*, 1 :212–226, 1977.
- [107] F. Motokizawa. Odor representation and discrimination in mitral/tufted cells of the rat olfactory bulb. *Exp. Brain Res.*, 112 :24–34, 1996.
- [108] D.G. Moulton. Electrical activity recorded by means of chronically implanted electrodes in the olfactory bulb of the rabbit. *Physiologist*, 4 :77, 1961.
- [109] D.G. Moulton. Electrical activity in the olfactory system of rabbits with indwelling electrodes. In Zotterman, editor, *Olfaction and Taste*, pages 71–84. Pergamon Press, Oxford, 1963.
- [110] A.M. Mouly, U. Kindermann, R. Gervais, and A. Holley. Involvement of the olfactory bulb in consolidation processes associated with long-term memory in rats. *Behav. Neurosc.*, 107 :451–457, 1993.
- [111] P. Nef, S. Heineniann, and V.E. Dionne. Spatial distribution of OR3, a putative seven-transmembrane domain olfactory receptor, reveals an olfactory map. *Chem. Senses*, 16 :562, 1991.
- [112] N. Onoda and K. Mori. Depth distribution of temporal firing patterns in olfactory bulb related to air-intake cycle. *J. Neurophysiol.*, 44 :29–39, 1980.
- [113] J. Pager. Une modulation respiratoire centrifuge mise en évidence dans le bulbe olfactif du Rat. *C.R. Acad. Sc. Paris III*, 290 :251–254, 1980.
- [114] J. Pager. Respiration and olfactory bulb unit activity in the unrestrained rat : statements and reappraisals. *Behav. Brain Res.*, 16 :81–94, 1985.
- [115] M. Parmentier, F. Libert, S. Schurmans, S. Schiffmann, A. Lefort, D. Eggerickx, C. Ledent, C. Mollereau, C. Gerard, J. Perret, A. Grootegoed, and G. Vassart. Members of the putative olfactory receptor gene family are expressed in mammalian germ cells. *Nature*, 355 :453–455, 1992.
- [116] H. Potter and S.L. Chorover. Response plasticity in hamster olfactory bulb : peripheral and central processes. *Brain Res.*, 116 :417–429, 1976.
- [117] N. Ravel, D. Caille, and J. Paget. A centrifugal respiratory modulation of olfactory bulb unit activity : a study on acute rat preparation. *Exp. Brain Res.*, 65 :623–628, 1987.

- [118] N. Ravel, A. Elaagouby, and R. Gervais. Scopolamin injection into the olfactory bulb impairs short-term olfactory memory in rats. *Behav. Neurosc.*, 108 :317–324, 1994.
- [119] U. Reinken and U. Schmidt. Reactions of olfactory bulb neurons to different stimulus intensities in laboratory mice. *Exp. Brain Res.*, 63 :151–157, 1986.
- [120] K.J. Ressler, S.S. Sullivan, and L.B. Buck. A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. *Cell*, 73 :597–609, 1993.
- [121] K.J. Ressler, S.S. Sullivan, and L.B. Buck. Information coding in the olfactory system : evidence for a stereotyped and highly organized epitope map in the olfactory bulb. *Cell*, 79 :1245–1255, 1994.
- [122] M.F. Revial, A. Duchamp, and A. Holley. Odour discrimination by frog olfactory receptors : a second study. *Chem. Senses*, 3 :7–21, 1978.
- [123] J.P. Rospars and J.C. Fort. Modélisation de la discrimination qualitative des odeurs par l'algorithme de Jutten-Hérault. In *Neurosciences et Sciences de l'Ingénieur VI (NSI'92)*, page 11, 1992.
- [124] J.P. Rospars and J.C. Fort. Coding of odour quality : roles of convergence and inhibition. *Network : Computation in Neural Systems*, 5 :121–145, 1994.
- [125] J.P. Royer, F. Jourdan, H. Ploye, and C. Souchier. Morphometric modifications associated with early sensory experience in the rat olfactory bulb. *J. Comp. Neurol.*, 289 :594–609, 1989.
- [126] M. Satou. Synaptic organization, local neuronal circuitry, and functional segregation of the teleost olfactory bulb. *Prog. Neurobiol.*, 34 :115–142, 1990.
- [127] D. Saucier and L. Astic. Analysis of the topographical organisation of the olfactory epithelium projections in rat. *Brain Res. Bull.*, 16 :455–462, 1986.
- [128] J.W. Scott. A measure of extracellular unit responses to repeated stimulation applied to observations of the time course of olfactory responses. *Brain Res.*, 132 :247–258, 1977.
- [129] G.M. Shepherd. Synaptic organisation of the mammalian olfactory bulb. *Physiol. Rev.*, 52 :864–917, 1972.
- [130] G. Sicard, A. Duchamp, M.F. Revial, and A. Holley. Odour discrimination by frog olfactory receptor cells : a recapitulative study. In *Proc. of 7th Olfaction and Taste, Noordwijkerhout, Netherlands*, pages 171–174, 1980.
- [131] G. Sicard and A. Holley. Receptor cell responses to odorants : similarities and differences among odorants. *Brain Res*, 292 :283–296, 1984.
- [132] W. Singer. Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Ann. Rev. Physiol.*, 55 :349–374, 1993.
- [133] E.C. Sobel and D.W. Tank. Timing of odor stimulation does not alter patterning of olfactory bulb unit activity in freely breathing rats. *J. Neurophysiol.*, 69 :1331–1337, 1993.
- [134] W.B. Stewart, J.S. Kauer, and G.M. Shepherd. Functional organisation of rat olfactory bulb analysed by the 2-desoxyglucose method. *J. Comp. Neurol.*, 185 :715–734, 1979.

- [135] G. Thommesen and K.B. Døving. Spatial distribution of the eog in the rat : a variation with odour quality. *Acta Physiol. Scand.*, 99 :270–280, 1977.
- [136] R. Vassar, J. Ngai, and R. Axel. Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium. *Cell*, 74 :309–318, 1993.
- [137] M. Vigouroux and M.A. Chaput. A simple and flexible device to odorize large stimulation areas. *Chem. Senses*, 13 :587–596, 1988.
- [138] R.R. Walsh. Single cell spike activity in the olfactory bulb. *Amer. J. Physiol.*, 186 :255–257, 1956.
- [139] M. Wehr and G. Laurent. Odour encoding by temporal sequences of firing in oscillating neural assemblies. *Nature*, 384 :162–166, 1996.
- [140] D.P. Wellis and J.W. Scott. Intracellular responses of identified rat olfactory bulb interneurons to electrical and odor stimulation. *J. Neurophysiol.*, 64 :932–947, 1990.
- [141] D.P. Wellis, J.W. Scott, and T.A. Harrison. Discrimination among odorants by single neurons in the rat olfactory bulb. *J. Neurophysiol.*, 61 :1161–1177, 1989.