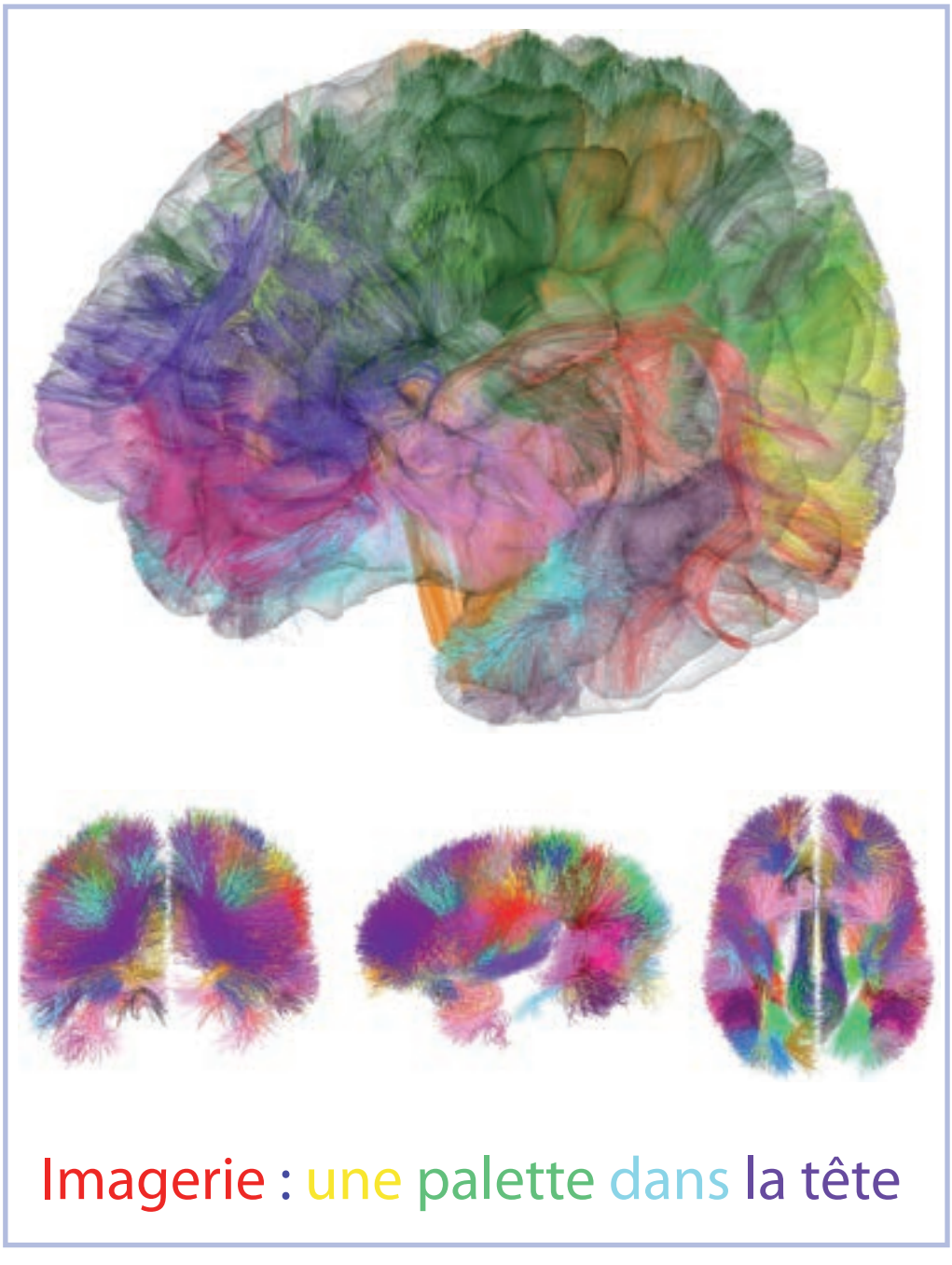
la Lettre

LA LETTRE DES NEUROSCIENCES / **AUTOMNE HIVER 2016**

NUMÉRO
51



Imagerie : une palette dans la tête

Editorial 3

Histoire des Neurosciences 4
René Couteaux
& la cytologie de la synapse
neuromusculaire

Dossier 10
L'olfaction : de la molécule
au comportement (suite)

Tribune libre 33
Être conscient de sa conscience

Nouveautés en neurosciences 36
Cartographier le cerveau, le grand
défi du XXIe siècle

Journées thématiques Tours
mai 2016 42

Lecture Alfred Fessard 43
Geneviève Rougon

Assemblée Générale 44

Semaine du Cerveau 48

Vie de la Société 49

Société des Neurosciences

NUMÉRO
51

ISSN 2117-5535

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

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

Directeur de la publication-Rédacteur en Chef :

Yves Tillet
INRA, PRC, CNRS UMR 7247, Université de Tours
IFCE, Centre de Recherche INRA Val de Loire
37380 Nouzilly, Fax : +(0)2 47 42 77 43
yves.tillet@societe-neurosciences.fr

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

Concept maquette : Mazarine communication

Comité de rédaction :

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

Ont participé à ce numéro : S. Anton, D. Aunis, J. Beaujoin, M. Bensafi, A. Bertin, F. Bonadonna, E. Chaillou, C. Destrieu, P. Durbec, C. Ferdenzi, F. Feron, J. Gascuel, G. Gheusi, J.-A. Girault, P. Guevara, M. Hamon, C. Léna, P.-M. Lledo, P. Lucas, N. Mandairon, J.-F. Mangin, O. Menant, E. Pajot, S. Palfi, S. Potier, C. Poupon, F. Poupon, C. Rouby, R. Salesse, Y.S. Senova, S. Sultan, J. Taxi, A. Teillac.

Photographie de couverture : Atlas des faisceaux longs (en haut) et des faisceaux courts sous-corticaux (en bas) de la substance blanche construits à partir de la base de données CONNECT/Archi (Projet européen CONNECT). Voir les détails dans l'article de Cyril Poupon et collaborateurs, page 36.

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

Édito

Les neurosciences moléculaires récompensées !

PAR YVES TILLET

Il y a quelques jours, la prestigieuse fondation Balzan a décerné son Prix 2016 à Reinhard Jahn de l'Institut Max-Planck de chimie et biophysique à Göttingen en Allemagne, pour ses travaux sur la caractérisation moléculaire des vésicules synaptiques et le rôle des protéines SNARE dans le processus d'exocytose. Ce prix prestigieux considéré parfois comme l'équivalent du Nobel distingue un neurobiologiste comme l'avaient été René Couteaux en 1994 et Jean-Pierre Changeux en 2001. Dans ce numéro, René Couteaux est encore à l'honneur dans l'histoire des Neurosciences, où Jacques Taxi et Jean-Gaël Barbara reviennent sur ses travaux concernant la cytologie de la synapse neuromusculaire. Plus de 40 années après, les travaux de Reinhard Jahn sur les processus d'exocytose viennent compléter ceux de René Couteaux, et la synapse n'a toujours pas livré tous ses secrets. Jean-Gaël Barbara et Jacques Taxi, dignes successeurs de René Couteaux à l'université Paris VI – Pierre et Marie Curie, retracent ici le parcours scientifique de ce dernier.

Dans ce numéro, nous poursuivons également notre voyage dans le système olfactif et je vous invite à lire le second volet de ce Dossier. Vous saurez tout sur les cellules-souches olfactives mais aussi sur les capacités olfactives d'autres espèces comme celle des oiseaux auxquels on prête habituellement des performances plutôt modestes, l'olfaction des batraciens un modèle de choix pour l'étude de cette fonction, celle des insectes où les enjeux sont importants pour lutter contre les ravageurs de cultures ou les vecteurs de maladies graves. Dans cette seconde partie, vous lirez également que la perception des odeurs n'est pas uniquement une question de nez mais aussi une question de culture, et aussi comment on peut fabriquer un nez artificiel, bref ne manquez sous aucun prétexte la suite de ce Dossier !

Les Nouveautés en neurosciences remettent de la couleur à la neuroanatomie trop souvent considérée comme une discipline du passé. Cyril Poupon, spécialiste de l'imagerie IRM nous présente les derniers développements basés sur l'imagerie de diffusion, permettant d'identifier le trajet des fibres nerveuses à travers le cheminement des molécules d'eau dans les membranes des neurones. La puissance des traitements mathématiques appliquée à ces données permet d'observer, *in vivo*, tous les trajets nerveux quels que soient les espèces et les modèles, sous un déluge de couleurs. Cyril Poupon nous montre aussi qu'avec cette modalité, l'IRM va beaucoup plus loin que la simple neuroanatomie, puisqu'elle permet d'apprécier des variations de densités dendritiques au niveau du cortex en fonction de son activation. Ces méthodes offrent des perspectives considérables pour l'exploration du fonctionnement cérébral par des approches non invasives, notamment chez l'homme. Laissez-vous porter pour un voyage sur les réseaux de communications du cerveau.

Comprendre la structure fine de la synapse que René Couteaux a si bien décrite, voir le cortex en action avec l'imagerie par IRM, nous permettent d'analyser le rôle du cerveau dans l'expression de certains comportements. Mais le défi est bien plus important. Le cerveau est-il capable de comprendre son propre fonctionnement ? Dans la Tribune libre, Dominique Aunis va plus loin et pose la question de savoir, si à partir des connaissances de plus en plus importantes que l'on acquiert en neuroscience, nous parviendrons à comprendre comment les signaux cellulaires, les activations de réseaux neuronaux se transforment en conscience. Il attire notre attention sur la complexité des phénomènes qui accompagnent des événements simples comme la perception de notre environnement, de notre conscience. Ne ratez pas son analyse et ses réflexions très pertinentes sur ce sujet !

Bien d'autres informations sont à découvrir dans cette Lettre et bien sûr, le rendez-vous incontournable :

NeuroFrance 2017
BORDEAUX 17.19 MAI
Colloque international

Voilà autant d'occasions pour vous souhaiter une très belle année 2017 autour des neurosciences, beaucoup de succès dans vos projets. Bonne lecture !

René Couteaux & la cytologie de la synapse neuromusculaire*

| JACQUES TAXI, JEAN-GAËL BARBARA

Cet article est une version courte d'un travail plus long de J. Taxi qui apparaîtra en 2017 dans l'ouvrage, Le Cerveau au Microscope, la Neuroanatomie française aux XIXe et XXe siècles, Jean-Gaël Barbara & François Clarac, éds., Paris, Hermann.

René Couteaux (1909-1999) a été professeur titulaire de la chaire de cytologie de la faculté des sciences de Paris, puis de l'université Paris VI - Pierre et Marie Curie. Il a d'abord mené de front ses études en faculté de Médecine et une licence de Sciences naturelles en faculté des sciences, avec la ferme intention de consacrer sa vie professionnelle à la recherche en biologie.

Dès 1933, il entra au laboratoire de biologie expérimentale de la Sorbonne et se polarisa rapidement sur l'étude histocytologique des relations entre tissus musculaire et nerveux. Ce laboratoire était alors dirigé par Étienne Rabaud, connu pour son rationalisme intransigeant, et c'est sans doute cela qui attira Couteaux, en un temps où persistaient encore des relents de finalisme chez certains biologistes. Mais, aux dires de Couteaux lui-même, celui qui l'a le plus influencé, c'est Jean Nageotte qui, devenu sourd, venait de prendre sa retraite du Collège de France, quand Couteaux, admirateur de son œuvre, l'a rencontré à plusieurs reprises. Malgré les difficultés de communication liées à son infirmité, Couteaux a tiré un réel parti des échanges avec lui, appréciant son esprit critique particulièrement aigu tout en restant constructif.

Pour bien comprendre les raisons du choix et la portée des contributions de René Couteaux, il faut rappeler la situation en histocytologie nerveuse dans les années 1930-1940, sur la nature des connexions entre neurones, ainsi qu'avec leur effecteur le plus commun, les muscles striés. Une controverse fondamentale née au cours du XIXe siècle continuait à diviser les « neuronistes » et les « réticularistes ». Or, le point de vue réticulariste connaissait dans les années 1930 un regain d'actualité, sous l'impulsion de Stöhr en Allemagne et de Boeke en Hollande. En particulier, Boeke avait décrit dans la plaque motrice des Mammifères un « *réseau périterminal* » (periterminal netzwerk) de fibrilles établissant une continuité entre la terminaison nerveuse et le système fibrillaire de la fibre musculaire striée. La qualité des préparations de Boeke était unanimement reconnue. Cependant, l'interprétation qu'il en donnait pouvait être contestée en raison de l'électivité incertaine des imprégnations argentiques utilisées et aux limites de leurs possibilités pour la mise en évidence du réseau périterminal.
De leur côté, les physiologistes étaient divisés sur la question du mécanisme de la transmission synaptique, entre ceux qui y voyaient un mécanisme électro-ionique, tandis que d'autres penchaient pour l'intervention d'un médiateur chimique.

Ce sont ces controverses qui ont incité Couteaux à reprendre l'étude des jonctions neuromusculaires, modèle plus accessible à l'expérimentation que les connexions interneuronales dans les centres nerveux.

La synapse neuromusculaire : constituants de la plaque motrice et son développement

Après une courte période de tâtonnements consacrée à la recherche du matériel le plus favorable, Couteaux fixa son choix sur la jonction neuromusculaire de vertébrés.
La première étape de cette recherche fut l'étude du développement de la plaque motrice des Mammifères, dans l'idée que la mise en place de ses divers constituants devrait apporter des informations sur l'origine du cytoplasme formant la sole de la plaque motrice, structure au sein de laquelle se trouve située l'arborisation terminale de la fibre nerveuse motrice.

Cette étude, très minutieuse, fut menée principalement à l'aide de méthodes d'imprégnation argentique[1]. Dans ces conditions, il a observé que la plaque motrice se développe au contact d'une fibre nerveuse dite exploratrice avec une fibre musculaire embryonnaire, de faible diamètre. Au moment où le contact s'établit, ce qui deviendra la sole comporte toujours au moins un noyau musculaire, relativement gros, peu colorable, avec un ou plusieurs gros nucléoles, eux très colorables ; le nombre des noyaux de ce type augmentera rapidement au cours du développement : ce sont les noyaux fondamentaux de la sole. À la fibre nerveuse est généralement associé un noyau schwannien, souvent plus petit et toujours plus colorable que les noyaux fondamentaux. Par la suite, le rameau nerveux va donner naissance à plusieurs courtes ramifications plus ou moins contournées, formant l'arborisation terminale, elle-même accompagnée de sa gaine de Schwann, représentée essentiellement par ses noyaux, peu nombreux[2]. Il s'y ajoute, un peu plus tard, un troisième type de noyaux, allongés et très chromophiles, appliqués à la surface de la sole, qui avaient été reconnus de longue date par Louis Ranvier, comme noyaux vaginaux, de nature conjonctive, représentant la gaine de Henle qui entoure chaque fibre nerveuse myélinisée. Cette mince gaine conjonctive se développe également à la surface de la fibre musculaire, mais elle n'est pas encore présente au moment où s'établit le contact neuromusculaire. Au début du développement, il est assez facile de distinguer dans la sole la partie musculaire de la partie neuro-schwannienne qui est plaquée sur elle et présente une colorabilité un peu différente. L'enfoncement progressif de la partie neuro-schwannienne dans la partie musculaire rend cette distinction beaucoup plus délicate, voire impossible chez l'adulte. Même la distinction entre les divers types de noyaux devient plus difficile, l'enchevêtrement des structures entraînant des juxtapositions trompeuses. L'ensemble de ces observations fut présenté dans sa thèse de médecine en 1941.

La synapse neuromusculaire : l'appareil sous-neural

De ce travail approfondi, ce qui s'imposa à Couteaux fut que la plaque motrice résultait bien de l'intrication étroite de l'arborisation neuro-schwannienne avec le cytoplasme musculaire de la sole. Mais le problème essentiel des rapports entre les cytoplasmes de ces deux constituants ne pouvait être résolu par la seule utilisation des imprégnations argentiques, puisque ces méthodes ne mettent pas en évidence les membranes, mais seulement des structures fibrillaires intracellulaires. C'est pourquoi, il entreprit en 1942 de tester sur les plaques motrices adultes toute la gamme de colorants disponibles au laboratoire pour tenter de visualiser d'autres structures. Après bien des essais décevants, c'est avec le Vert Janus B, habituellement utilisé comme colorant vital des mitochondries, qu'il vit apparaître au sein de la sole, dans des conditions très précises de coloration, un ensemble de gouttières délimitées par une fine membrane et portant chacune une série de lamelles régulièrement espacées et disposées perpendiculairement à l'axe des gouttières (Fig. 1). Dans ces gouttières sont logés les rameaux de l'arborisation nerveuse, eux-mêmes non colorés. Ces images, observées d'abord sur du tissu frais, peuvent être stabilisées par le molybdate d'ammonium et définitivement fixées par le formol, ce qui permet de les inclure à la paraffine et d'en faire des coupes transversales, où les gouttières, les lamelles associées et souvent la fine membrane qui les unit sont particulièrement bien visibles.

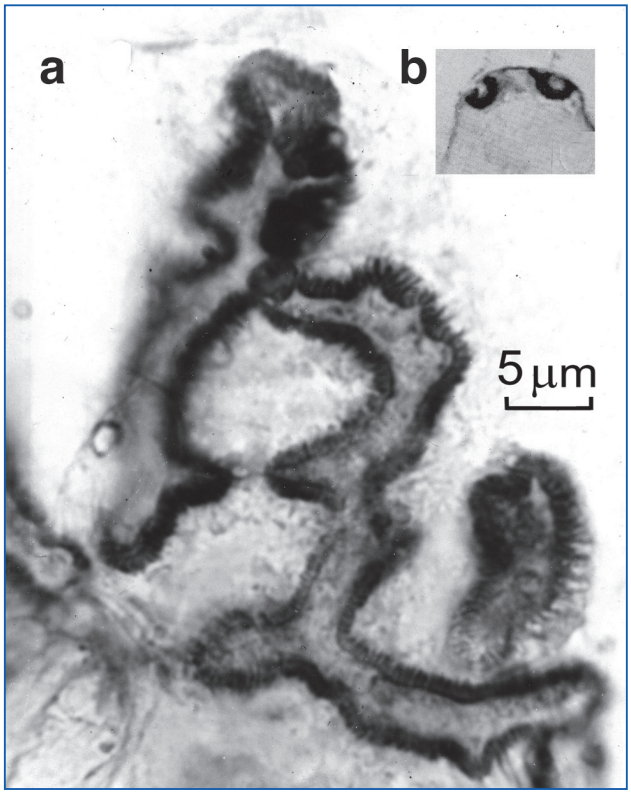


Figure 1 **- a)** *Appareil sous-neural coloré par le Vert Janus B et fixé par le molybdate d'ammonium. Muscle de la plaque pelvienne du Lézard gris (x1900). L'appareil sous-neural est seul coloré. Les rameaux nerveux (non visibles) occupent l'axe des gouttières synaptiques, plus clair. Les lamelles de l'appareil sous-neural n'affleurent que par leur bord à la surface de la sole. Disposées parallèlement les unes aux autres et très serrées, elles donnent au premier abord l'impression d'une couche continue ;* **b)** *une coupe transversale du même matériel montre la continuité des lamelles sous la gouttière sous-neurale (x 1900).*

Couteaux a donné à cet ensemble, observé d'abord chez la souris et le lézard, le nom d'*appareil sous-neural* en raison de sa position sous le rameau nerveux. Sa nature musculaire est attestée par sa persistance après section et dégénérescence wallérienne du nerf moteur. L'existence de cet appareil membranaire au sein de la sole démontrait la discontinuité entre cytoplasmes neuro-schwannien et musculaire et écartait donc la conception réticulariste. Cependant, la question demeurant pendante était celle de la position exacte du cytoplasme schwannien (téloglie) par rapport à l'appareil sous-

[1] *Méthodes en principe électives des neurofibrilles, mais qui, dans certaines conditions, colorent également les noyaux.*
[2] *C'est peut-être la raison pour laquelle leur existence n'avait pas été reconnue dans certains des travaux qui avaient précédé ceux de Couteaux.*

neural. Le nom de téloglie fut introduit par Couteaux parce que certains auteurs, et en particulier le dernier élève de Ramón y Cajal, de Castro, défendaient l'idée qu'une couche gliale était interposée entre la terminaison nerveuse et l'effecteur, jouant un rôle actif dans la transmission synaptique, ce qui impliquait que cette glie était douée de propriétés particulières. En fait, en l'absence de coloration spécifique du cytoplasme schwannien et vu l'extrême minceur de cette couche gliale supposée, la preuve irréfutable de son existence n'avait pu être démontrée, et seule la microscopie électronique pouvait apporter une réponse définitive.
La découverte de l'appareil sous-neural ne mit cependant pas fin à la controverse sur la continuité des cytoplasmes au sein de la plaque motrice, car la coloration de l'appareil sous-neural ne peut être obtenue que dans des conditions très précises, que divers auteurs ne sont pas parvenus à reproduire, jetant le doute sur son existence même. C'est ainsi que Boeke défendit l'idée en 1948 que l'appareil sous-neural était sans doute constitué de mitochondries, très nombreuses dans la sole, qui pouvaient se trouver régulièrement disposées autour des rameaux nerveux.

C'est en 1949 que le pharmacologue Koelle, associé au chimiste Friedenwald, publia une méthode de localisation histochimique des activités cholinestérasiques basée sur l'utilisation d'un substrat synthétique, l'acétylthiocholine, chimiquement très voisin du substrat physiologique de cet enzyme qu'est l'acétylcholine. Dans sa version initiale, la méthode pratiquée sur du tissu frais, montrait que le précipité de cuprothiocholine est localisé au niveau de zones très restreintes de la fibre musculaire correspondant aux plaques motrices, mais essentiellement dans les noyaux, ce qui ne manqua pas de surprendre. D'ailleurs des contrôles biochimiques effectués par Koelle montrèrent qu'effectivement la fraction noyaux de broyats musculaires était dépourvue d'activité cholinestérasique.

Avant même que cette dernière donnée soit connue, tout à fait indépendamment, Koelle d'une part, Couteaux d'autre part, qui avait associé à ce travail Jacques Taxi, entreprirent de modifier la technique pour obtenir des résultats cytologiquement plus convaincants. C'est ainsi que furent réalisées

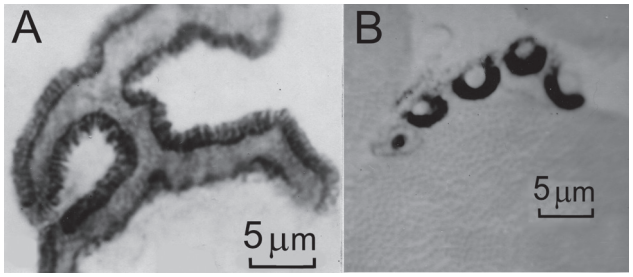


***Figure 2** - Activité cholinestérasique (méthode à l'acétylthiocholine).* **A** *: plaque motrice de muscle intercostal de souris vue de face : l'activité siège au niveau de l'appareil sous-neural.* **B** *: coupe transversale d'une plaque motrice ; les lamelles sous-neurales sont ici vues de face autour de la gouttière synaptique.*

des images de localisation d'une activité cholinestérasique dans l'appareil sous-neural tout à fait superposables à celles fournies par le Vert Janus B, mais bien plus faciles à obtenir (Fig. 2). Ceci fut bientôt fait par plusieurs auteurs, confirmant ainsi totalement les images obtenues par Couteaux avec le Vert Janus, avec cette donnée supplémentaire d'importance que l'appareil sous-neural est le lieu d'une forte concentration de cholinestérase. Cette fois la conception réticulariste était bien mise hors jeu, et d'ailleurs le coup de grâce allait lui être porté peu après avec l'avènement de la microscopie électronique.

Ces contributions de Couteaux et les schémas auxquels elles ont abouti ont inauguré la phase moderne de nos connaissances sur la jonction neuromusculaire (Fig. 3).

Les cholinestérases et la jonction neuromusculaire : données biochimiques initiales

Parallèlement à ses recherches purement morphologiques, Couteaux s'est toujours préoccupé de l'histophysiologie de la transmission synaptique au niveau de la jonction neuromusculaire. L'hypothèse faite par Dale et ses collaborateurs (1934, 1936) selon laquelle la transmission de l'excitation du nerf au muscle se faisait par une libération d'acétylcholine agissant sur un récepteur musculaire supposait un mécanisme très rapide d'inactivation de l'acétylcholine après son action. C'est à la recherche de ce mécanisme que le biochimiste David Nachmansohn s'était attaché lorsqu'il vint s'installer à Paris, fuyant la barbarie antisémite de son pays. Son hypothèse était que le mécanisme d'inactivation faisait intervenir l'enzyme cholinestérase. Un premier pas venait d'être franchi dans cette voie par Marnay et Nachmansohn (1937) lorsqu'ils établirent par dosage biochimique chez la grenouille une corrélation entre la présence des terminaisons nerveuses dans un segment de muscle et une haute teneur en cholinestérase, alors que la teneur en cholinestérase est très faible dans le muscle pris dans son entier comme dans le nerf moteur isolé. Couteaux et Nachmansohn (1938, 1942) allaient bientôt étendre cette démonstration au cas des Mammifères, en pratiquant alternativement dosage de cholinestérase et coloration histologique des plaques motrices sur le gastrocnémien du cobaye. Ils montrèrent en outre qu'après section de l'innervation entraînant la dégénérescence wallérienne des terminaisons, l'activité cholinestérasique n'était que peu affectée, et en déduisirent qu'elle était localisée essentiellement en dehors de l'élément nerveux. La découverte de l'appareil sous-neural, suivie un peu plus tard de l'avènement de la méthode de localisation histochimique des activités cholinestérasiques de Koelle et Friedenwald allaient remarquablement compléter ces données initiales en montrant que la cholinestérase était en fait localisée au niveau de l'appareil sous-neural. La localisation sous-neurale de la cholinestérase allait être également démontrée au niveau des électroplaques de l'organe électrique chez la raie et la torpille (Couteaux et Taxi, 1952 ; Couteaux, 1963), ainsi que dans les électroplaques pédicellées du malaptérure et de divers Mormyridés.

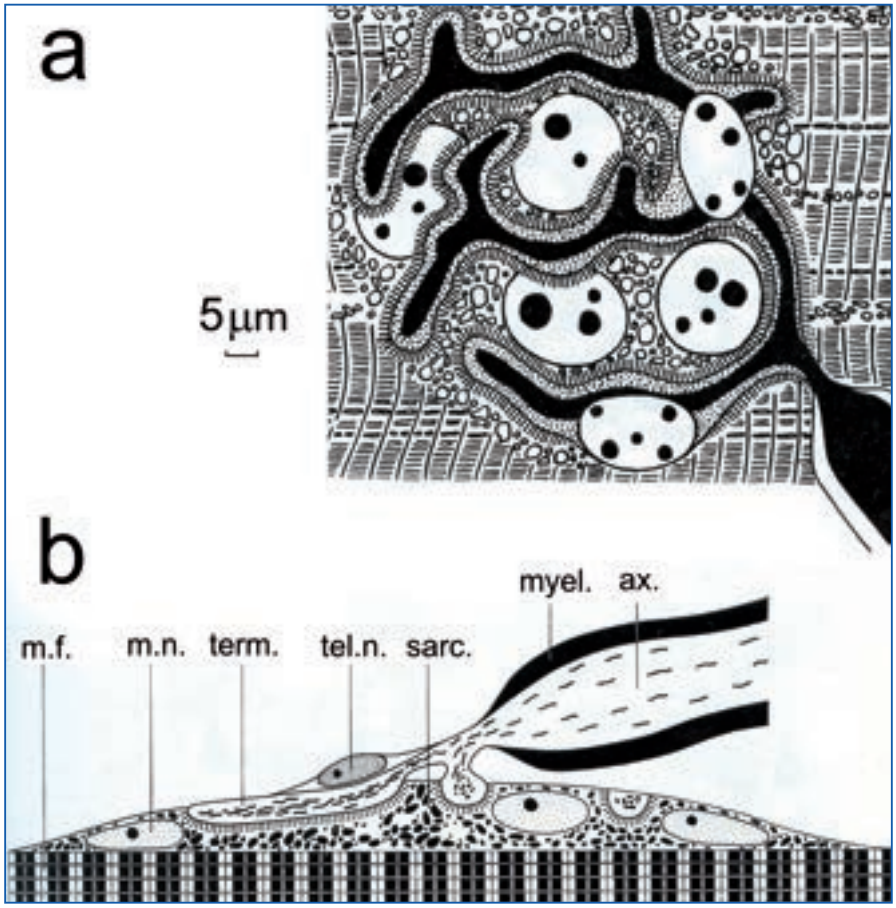


Figure 3 *- Schémas originaux (1947) ;* **a)** *plaque motrice de Mammifère vue de face. Le cytoplasme axonal figuré en noir occupe l'axe des gouttières synaptiques ; le cytoplasme de la téloglie est représenté conventionnellement par une fine ponctuation qui borde la gouttière. Les lamelles de l'appareil sous-neural affleurent sur le bord de la gouttière synaptique. Les quatre noyaux à gros nucléoles sont des noyaux fondamentaux de la sole. Les deux autres sont des noyaux schwanniens (téloglie) ;* **b)** *coupe transversale.* **ax.**, *axoplasme avec ses mitochondries allongées ;* **myel**, *gaine de myéline du rameau nerveux moteur ;* **tel.n.**, *noyau d'une cellule de Schwann terminale (téloglie) ;* **term.**, *terminaison de l'axone moteur dans sa gouttière synaptique; les lamelles de l'appareil sous-neural coupées transversalement apparaissent comme des bâtonnets attachés à la membrane musculaire ;* **sarc.**, *sarcoplasme de la sole avec ses mitochondries ;* **m.n.**, *noyaux fondamentaux (musculaires) de la sole ;* **m.f.**, *myofibrilles.*

Les recherches en microscopie électronique

L'avènement de la microscopie électronique comme technique courante en biologie dans la décennie 1950-1960 a été largement due à l'utilisation de matériaux d'inclusion nouveaux – les résines polymérisables – et à la mise au point d'ultramicrotomes capables de faire des coupes ultraminces, c'est-à-dire de l'ordre du dixième de micron, dans les petits blocs relativement durs de tissu inclus dans une résine. La technique utilisée pour la préparation des pièces avait en outre l'intérêt particulier pour les questions qui nous intéressent ici de mettre bien en évidence les membranes biologiques. Les premières observations sur les jonctions neuromusculaires furent publiées en 1954 indépendamment et presque simultanément par Palade et Palay, d'une part, et par Reger et Robertson, d'autre part, auteurs américains qui avaient tous plus ou moins participé aux progrès techniques indiqués ci-dessus. Leurs données confirmèrent pleinement le schéma d'organisation proposé par Couteaux à partir des observations faites avec le Vert Janus, en y ajoutant les compléments que permettait seul le pouvoir de résolution de cette nouvelle microscopie.

L'un de ces acquis fut la réponse à la question de la position du cytoplasme schwannien (*téloglie*) dans la plaque motrice. La microscopie électronique montra d'emblée qu'il n'y a pas d'élément schwannien régulièrement interposé entre le rameaux nerveux et la fibre musculaire et donc pas d'intervention directe possible de la cellule de Schwann dans la transmission synaptique. En outre, les auteurs précités virent que, comme dans le système nerveux central, les terminaisons présynaptiques contiennent des vésicules synaptiques de 45 nm environ de diamètre, sans contenu figuré. Enfin les lamelles de l'appareil sous-neural sont en réalité des invaginations de la membrane musculaire dont la lumière s'ouvre dans la fente synaptique, espace de 50 nm de largeur, partiellement occupé par une lame basale dont les expansions occupent l'axe des plis sous-neuraux. Des observations comparées faites dans les diverses classes de vertébrés ont montré que le plan général d'organisation des synapses neuromusculaires est partout le même, avec cependant d'importantes variations concernant la forme et l'étendue de l'arborisation terminale ou la disposition et la longueur des plis de l'appareil sous-neural. Les plis sous-neuraux peuvent même être absents chez certains poissons téléostéens ou certains oiseaux.

À partir des années 1960, Couteaux et Pécot-Dechavassine se sont attachés à compléter les données sur l'ultrastructure de la jonction neuromusculaire et à établir des corrélations structure-fonction dans la transmission synaptique. Ils ont choisi pour cela la jonction neuromusculaire de la grenouille, en raison de la disposition particulière de l'arborisation nerveuse terminale, connue de longue date sous le nom de buisson de Kühne. En effet les rameaux nerveux sont rectilignes, appliqués longitudinalement sur la fibre musculaire et parallèles les uns aux autres. Ceci permet l'orientation facile des coupes, ce qui n'est pas le cas chez les Mammifères, où les rameaux nerveux ont un parcours très contourné.

Couteaux (1961) avait proposé le terme de « zones actives » pour les différenciations présynatiques décrites par Palay (1956) dans les synapses interneuronales et retrouvées dans les synapses neuromusculaires. Cette appellation suggestive, mais purement hypothétique à l'époque, allait faire fortune. Par l'observation de coupes diversement orientées, Couteaux

et Pécot-Dechavassine ont montré que ces différenciations présynaptiques se retrouvent très régulièrement en face de l'ouverture de chaque pli de l'appareil sous-neural dans l'espace synaptique. Chacune de ces différenciations apparaît comme un ruban triangulaire dense collé par sa base à la face interne de la membrane présynaptique ; situé dans une légère saillie du rameau nerveux dans l'espace synaptique, il s'étend d'un bord à l'autre de la gouttière synaptique et est flanqué de chaque côté d'une rangée régulière de vésicules synaptiques.

Du côté postsynaptique, la membrane plasmique (*plasmalemme*) musculaire est doublée entre les plis sous-neuraux et dans la partie initiale de ceux-ci d'une couche dense, que Couteaux a nommé la « strate adhérente ». Ceci l'amène à distinguer dans les plis sous-neuraux une « zone vestibulaire » pourvue d'une strate adhérente, et une « zone profonde », où se situent des invaginations du plasmalemme ou *caveolae*, généralement considérées comme liées à l'endo-exocytose. Chez certains Mammifères, et en particulier chez l'Homme, les plis sous-neuraux, qui s'enfoncent plus profondément dans la fibre musculaire que chez la grenouille, peuvent s'anastomoser par leur partie profonde pour former un véritable labyrinthe ; en outre, ils peuvent se prolonger en tubules transversaux participant aux triades de la région sous-synaptique, montrant ainsi que les relations du plasmalemme avec le système T ne sont pas fondamentalement différentes au niveau de la synapse de ce qu'elles sont dans les autres parties de la fibre musculaire.

Entre les plis sous-neuraux, dans des conditions de fixation et d'usage de contrastants appropriés, on peut observer au-delà de la strate adhérente et tangentiellement à elle un feutrage de filaments ; plus profondément, dans l'axe de chaque interpli, on trouve un « cylindre sous-neural » formé d'un ruban central dense à partir duquel rayonnent de fins trabécules zigzagant entre le ruban et le feutrage des filaments sous-neuraux. Ces cylindres sont raccordés à la membrane plasmique musculaire par leurs extrémités ; ils sont traversés par places par des diverticules du reticulum sarcoplasmique contournant le ruban central (Couteaux et Pécot-Dechavassine, 1974 ; Couteaux, 1980) Au point d'attache du ruban à la membrane de l'interpli sous-neural, la strate adhérente est interrompue. Enfin, il faut souligner l'existence de grandes différences dans la structure des cylindres sous-neuraux et leurs rapports avec le reticulum sarcoplasmique selon le type fonctionnel de la fibre musculaire, lent, rapide ou intermédiaire.

Cytophysiologie de la transmission cholinergique à la jonction neuro-musculaire de la grenouille

La démonstration de la nature « quantique » de la libération de l'acétylcholine à la synapse neuromusculaire par la découverte des potentiels de plaque miniatures (Fatt et Katz, 1952), suivie peu après de celle des vésicules synaptiques, amenèrent à la formulation de l'hypothèse vésiculaire, selon laquelle un quantum d'acétylcholine correspondrait au contenu d'une vésicule synaptique libéré par exocytose dans l'espace synaptique (Del Castillo et Katz, 1955).

Cette hypothèse avait été rapidement confortée par la démonstration de la présence d'acétylcholine dans une fraction de « synaptosomes » du cerveau et un peu plus tard dans une fraction vésiculaire bien plus riche en acétylcholine obtenue à partir de l'organe électrique de torpille (Israël et al., 1968). Cependant, aucune corrélation claire n'avait pu être apportée entre une excitation de la fibre nerveuse motrice et le nombre de vésicules présentes dans les terminaisons nerveuses, et les images d'exocytose étaient rares et erratiques, sans doute en raison du fait que les paramètres temporels de l'exocytose sont d'un autre ordre de grandeur que ceux de la fixation chimique imposée pour l'observation en microscopie électronique, du moins jusqu'à la mise au point des techniques de congélation ultra-rapide.

Couteaux et Pécot-Dechavassine allaient apporter une importante contribution en faveur de l'hypothèse vésiculaire (1970, 1974) par l'observation, sur des muscles fixés aux aldéhydes, d'images d'ouverture de vésicules synaptiques dans la fente synaptique au niveau des « zones actives » du buisson de Kühne. Ces images justifiaient aussi l'appellation « zones actives », puisqu'il s'avérait que l'ouverture des vésicules n'avait lieu qu'à ce niveau, à l'exclusion de toute autre région du contact neuromusculaire. Cette observation allait être confirmée par la cryofracture après congélation ultrarapide de muscle non fixé par Heuser et Reese en 1974.

Un nouvel argument à l'appui de l'hypothèse vésiculaire allait bientôt être apporté par Couteaux et Pécot-Dechavassine (1972) par la démonstration d'une corrélation entre l'existence de potentiels miniatures « géants », correspondant à la libération simultanée de plusieurs quanta d'acétylcholine, et la présence dans les terminaisons de vésicules synaptiques géantes disséminées au sein de la population des vésicules habituelles. Ceci a pu être obtenu dans diverses conditions expérimentales, en particulier sous l'effet de concentrations adéquates de vinblastine. Au cours de ce travail, s'est également imposée l'idée d'une hétérogénéité des vésicules synaptiques, certaines se révélant plus sensibles que d'autres à la fixation chimique.

Ces importantes observations n'ont pas empêché Couteaux de souligner que des zones d'ombre subsistaient dans le tableau des mécanismes de la transmission cholinergique. En particulier le fait que l'acétylcholine est synthétisée par une choline-acétyltransférase cytoplasmique entraîne qu'il existe un pool d'acétylcholine non vésiculaire, dont une partie peut avoir un devenir fonctionnel ne passant pas par les vésicules synaptiques, selon un mécanisme non encore élucidé.

En conclusion, il apparaît que les contributions originales de Couteaux à la cytologie de la jonction neuromusculaire ont porté sur (1) la démonstration de l'existence d'une discontinuité entre fibre nerveuse et musculaire au niveau de la jonction neuromusculaire, marquée par la présence d'un appareil sous-neural, différenciation de la membrane plasmique de la fibre musculaire ; (2) la démonstration en microscopie électronique d'un ensemble de différenciations tant présynaptiques que postsynaptiques, dont certaines avaient déjà été observées par d'autres dans les synapses interneuronales et sur l'interprétation cytophysiologique

d'images obtenues sous l'action de substances pharmacologiquement actives.

René Couteaux a disparu quelques jours après un buffet organisé par M. Ugrumov et les étudiants russes du laboratoire d'André Calas, auquel participèrent entre autres également Jacques Taxi et Yves Tillet. Comme ce dernier s'en souvient encore, il y avait de la musique, de la vodka et des spécialités russes ; personne n'imaginait l'issue prochaine. D'une courtoisie jamais en défaut, toujours accessible, René Couteaux alliait à une rigueur intellectuelle intraitable une grande bienveillance, en particulier pour les jeunes chercheurs. Il abhorrait par-dessus tout la confusion des genres : il lui importait toujours de bien distinguer les sentiments pour les personnes, positifs ou négatifs, et les jugements sur leur production scientifique, ce qui n'était pas toujours compris des intéressés. Cette attitude était basée sur un rationalisme exigeant qui l'obligeait au contrôle constant d'une vivacité de réaction spontanée. À cela, s'ajoutait le souci permanent d'objectivité. Quand il défendait une conception, c'est qu'il avait un fort faisceau d'arguments pour la soutenir, mais il n'avait garde d'oublier les difficultés qui pouvaient subsister, et surtout d'imposer à des collaborateurs ses propres vues. Cette ouverture d'esprit, associée à sa vaste culture, était certainement l'une des composantes du charme qu'ont ressenti tous ceux qui ont eu le privilège de le côtoyer.

jacques.taxi@upmc.fr
jean-gael.barbara@ upmc.fr

Références

Couteaux R. Recherches sur l'histogenèse du muscle strié des Mammifères et la formation des plaques motrices. *Bull. Biol. France Belgique*, 75, 1941, 101-239.

Couteaux R. Nouvelles observations sur la structure de la plaque motrice et interprétation des rapports myo-neuraux. *C. R. Soc. Biol.*, 138, 1944, 976-979.

Couteaux R., Nachmansohn D. Cholinesterase at the end-plates of voluntary muscles after nerve degeneration. *Nature*, 142, 1938, 1481.

Couteaux R. Sur le mode de terminaison des myofibrilles et leurs connexions avec la membrane sarcoplasmique au niveau de la jonction musculo-tendineuse. *C. R. Acad. Sci.*, 246, 1958, 307-309.

Couteaux R. Observations sur l'ultrastructure de la jonction muusculo-tendineuse. *C. R. Acad. Sci.*, 249, 1959, 964-966.

Pécot-Dechavassine M., Couteaux R. Potentiels miniatures d'amplitude anormale obtenus dans des conditions expérimentales et changements concomitants des structures présynaptiques. *C. R. Acad. Sci*, 275, 1972, 983-986.

Couteaux R., Pécot-dechavassine M. Les zones spécialisées des membranes présynaptiques. *C. R. Acad. Sci.*, 279, 1974, 291-293.

En savoir plus…

Couteaux R. The differentiation of synaptic areas. *Proc. Roy. Soc.*, B, 158, 1963; 457-480.

Couteaux, R. *Recherches morphologiques et cytochimiques sur l'organisation des tissus excitables*, 225 p., Robin et Mareuge, Paris, 1978.

Couteaux R., Mira J.C., d'Alb A. Regeneration of muscles after cardiotoxin injury. I. Cytological aspects. *Biology of the Cell*, 62, 1988, 171-182.

Dossier

L'olfaction : de la molécule au comportement (suite)

| COORDONNÉ PAR ANNE DIDIER ET YVES TILLET

AVEC LA COLLABORATION DE ROLAND SALESSE

Continuons notre voyage dans le monde de l'olfaction, en commençant par les cellules-souches olfactives et les capacités du système olfactif à se régénérer perpétuellement.
Ce Dossier aborde également les performances olfactives surprenantes d'autres espèces comme les oiseaux, les batraciens et les insectes, la diversité des préférences olfactives entre les sociétés humaines, et pour terminer vous découvrirez l'olfaction « *in vitro* » des nez artificiels.
Sur tous ces aspects, nous avons demandé aux meilleures spécialistes de faire le point.
Bonne lecture, accompagnée des parfums de l'encre et du papier…

LES DÉCOUVREURS DE LA NEUROGENÈSE ADULTE

SÉBASTIEN SULTAN ET NATHALIE MANDAIRON
(NEUROPOP - Neuroplasticité et Neuropathologie de la Perception Olfactive, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon Inserm U1028 - CNRS UMR5292 Université Claude-Bernard Lyon1, Lyon)

« *Le cerveau adulte est un organe immuable, tout peut mourir, rien ne peut régénérer* ». Au début du XX^{e} siècle, la notion d'un cerveau « figé » à la fin de sa formation, n'évoluant que dans le sens de la dégradation, a longtemps été un dogme central influencé par les observations et les idées du père de la neurobiologie et Prix Nobel espagnol, Santiago Ramón y Cajal.
Nous savons aujourd'hui que cette notion est dépassée et que le cerveau est un organe dynamique capable d'une incroyable plasticité. Cette plasticité cérébrale s'illustre notamment par l'existence d'une restructuration illimitée des connexions synaptiques, mais également par le fait que des milliers de nouveaux neurones sont produits chaque jour, à partir de cellules-souches neurales. L'existence d'une neurogenèse adulte fut décrite pour la première fois dans les années 1960 et allait provoquer quelques années plus tard, un séisme dans le monde des Neurosciences.

Le premier à proposer l'existence d'une activité mitotique dans un cerveau de mammifère adulte fut le neurobiologiste Josef Altman. Dans une série d'études publiées entre 1962 et 1969, Altman utilisa de la thymidine tritiée ([3H] thymidine), un isotope radioactif de la thymidine, capable d'intégrer l'ADN des cellules au cours de sa synthèse. Cette technique permettait de mettre en évidence, après révélation de l'isotope, les cellules en division dans les heures suivant l'administration de [3H] thymidine (1). Josef Altman observa ainsi un nombre non négligeable de cellules ayant intégré l'isotope radioactif dans l'hippocampe de cerveaux de rats adultes suggérant l'existence de neurones nouvellement formés dans un cerveau adulte.
À l'époque, ses travaux se heurtèrent au scepticisme de la communauté scientifique encore très influencée par les dogmes imposés par les travaux et écrits de S. Ramón y Cajal. De plus, la technique utilisée dans ces premières études ne permettait pas de préciser de manière convaincante le phénotype neuronal des cellules identifiées. En effet, la présence de cellules-souches neurales dans un cerveau adulte n'ayant pas encore été démontrée, l'existence d'une neurogenèse adulte sous-entendant une activité mitotique neuronale, allait à l'encontre des bases mêmes de la neurobiologie de l'époque. De plus, bien qu'il ait été démontré que la [3H] thymidine intégrait principalement l'ADN des cellules en division, il ne pouvait pas être exclu que les cellules observées par Altman aient été marquées au cours d'un cycle de réparation de l'ADN. Dans ce contexte, les observations d'Altman furent considérées comme un simple artefact et furent ignorées.

Un peu plus tard, dans les années 1970, les données obtenues par Fernando Nottebohm, de l'Université Rockefeller, relancèrent le débat. Au cours de leurs travaux sur l'étude du dimorphisme sexuel du cerveau des canaris adultes, Nottebohm et son équipe observèrent des modifications du volume de certaines régions cérébrales en fonction des saisons et du sexe chez l'oiseau. En effet, les canaris mâles, présentaient une augmentation significative du volume d'une région impliquée dans le traitement et l'élaboration du chant (high vocal center, HVC) au moment de leur maturité sexuelle. Pour comprendre les mécanismes sous-jacents à ces modifi-

cations anatomiques, ils traitèrent des canaris femelles avec de la testostérone dans le but de mimer les changements hormonaux opérant chez les canaris mâles. En utilisant de la [3H] thymidine comme marqueur de synthèse d'ADN, ils mirent en évidence un nombre important de cellules marquées dans la HVC, indiquant une production massive de nouveaux neurones (2). Ils proposèrent même que cette production importante de cellules neuronales soit indispensable aux canaris mâles pour apprendre et élaborer des chants relativement complexes, indispensables pour leur comportement reproductif. Ils observèrent également un nombre important de neurones marqués par la [3H] thymidine dans l'hippocampe au moment de la nidation. L'hippocampe étant une structure cérébrale indispensable dans les processus mnésiques, notamment pour la mémoire spatiale, l'idée d'une création de neurones pour faciliter et accélérer la mise en mémoire d'informations commença à émerger.
Les travaux de Nottebohm relancèrent le débat autour de l'existence d'une neurogenèse dans le cerveau adulte. Ces travaux, ainsi que d'autres utilisant des reptiles adultes commençaient à être acceptables pour la communauté, pour autant que cette neurogenèse adulte restait un épiphénomène observé chez certaines espèces peu évoluées (3).

Parallèlement aux recherches de Nottebohm, Michael Kaplan, alors étudiant à l'Université américaine de Tulane, travaillait en collaboration avec J. Wade Harper sur l'existence d'une neurogenèse dans le cortex visuel de rats adultes en réponse à un enrichissement visuel. Leurs travaux étaient alors inspirés par les observations récentes de Josef Altman. Ils constatèrent un grand nombre de cellules marquées par la [3H] thymidine dans la couche IV du cortex visuel de rats adultes en réponse à un enrichissement spatial. Cependant, par manque de soutiens scientifiques, leurs travaux ne furent pas publiés. Plus tard, Kaplan intégra l'équipe de James Hinds à l'Université de Boston. Hinds, séduit par la détermination de Kaplan à faire accepter ses recherches, lui proposa d'étudier la prolifération gliale dans le cerveau de mammifère adulte, notion récemment admise par la communauté neuroscientifique. Grâce à l'utilisation de la microscopie électronique, Kaplan et Hinds furent les premiers à mettre en évidence l'existence d'une gliogenèse dans la substance grise corticale. Au cours de ces études, Kaplan observa aussi à nouveau des « neurones mitotiques » dans le cortex visuel mais également dans le bulbe olfactif des animaux traités avec la [3H] thymidine. Hinds n'étant pas convaincu par l'observation faite dans le cortex visuel refusa de soutenir cette découverte en n'y associant pas son nom. Elle fut publiée plus tard sous le seul nom de Kaplan. Par contre, étant un expert du bulbe olfactif, Hinds soutenait la découverte d'une neurogenèse dans le bulbe olfactif. Entre 1977 et 1983, ils publièrent une série d'études caractérisant cette neurogenèse proposant une estimation du nombre de nouveaux neurones formés et l'existence d'un équilibre entre la survie des nouveaux neurones et la mort de neurones plus anciens (4) (Figure 1).
Plus tard, Kaplan observa à son tour la présence de cellules nouvellement formées dans l'hippocampe de rats adultes. Toujours contraint de lutter contre le scepticisme de la communauté scientifique, Kaplan décida de frapper un grand coup en démontrant l'existence d'une neurogenèse chez le primate. Il apporta alors la première évidence ultra-structurale de l'existence de cellules-souches prolifératives dans la couche sub-ependymale et de neurones néoformés dans le cerveau d'un primate adulte posant alors la question de l'existence d'un tel phénomène chez l'humain (5). Ces travaux furent vivement critiqués. L'un des plus sceptiques était un scientifique déjà très influent, Pasko Rakic du Centre Médical de Yale. Dans un article publié en 1985 dans le journal Science et intitulé « Limits of Neurogenesis in Primates », P. Rakic remet en question l'existence d'une neurogenèse chez le primate adulte. Pour lui, le manque de caractérisation morphologique des cellules ayant incorporé la [3H] thymidine, ne permettait pas d'apporter la preuve de la formation de nouveaux neurones. Ces cellules étaient plus vraisemblablement des cellules gliales (6). De plus, en admettant que ce soit des neurones, leur nombre était bien trop faible pour imaginer un quelconque rôle fonctionnel de ces neurones. Pour Rakic, la neurogenèse adulte n'était rien d'autre qu'un épiphénomène limité à certaines espèces peu évoluées, comme certains rongeurs, oiseaux ou reptiles et n'était en aucun cas pertinent pour les primates et encore moins les humains. Cette vision était appuyée par l'idée que la capacité d'adaptation, donc d'apprentissage qui sous-tend l'avantage évolutif du primate nécessitait une permanence des réseaux neuronaux support de la mémoire, incompatibles avec un hypothétique renouvellement neuronal. La publication de ce rapport eu un impact fort sur le domaine et mit un coup d'arrêt aux travaux étudiant la neurogenèse adulte.

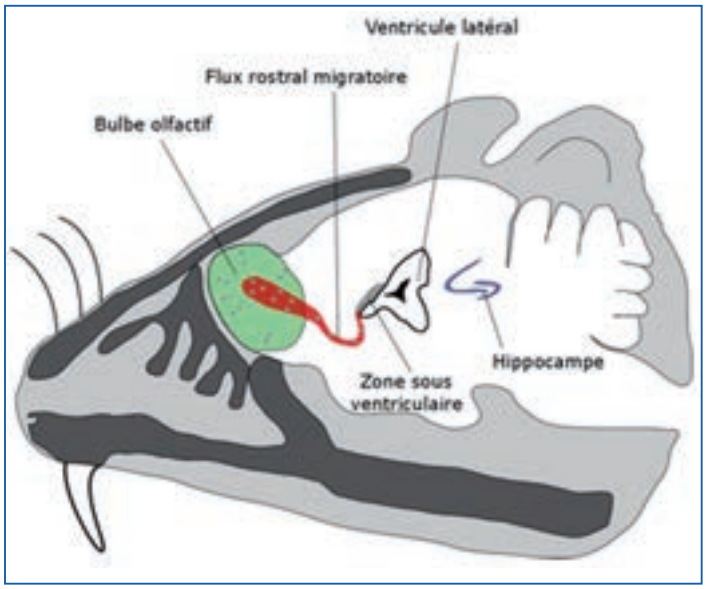


***Figure 1** - Les nouveaux neurones olfactifs ont pour origine des cellules-souches situées dans la zone sous-ventriculaire, le long des ventricules latéraux. Ces cellules souches se différencient en neurones immatures (neuroblastes) qui migrent le long du flux rostral migratoire jusqu'au centre du bulbe olfactif. Ensuite, au sein du bulbe olfactif, ces neurones immatures migrent pour rejoindre leur destination finale et se différencier en interneurones granulaires ou péri-glomérulaires.*

Il fallut attendre plus d'une décennie pour que, dans les années 1990, B.A. Reynolds et S. Weiss mettent en évidence les cellules-souches neurales (7). F. Doetsch identifie les cellules-souches (8) comme étant des cellules GFAP+ et C. Lois et A. Alvarez-Buylla décrivent précisément la neurogenèse bulbaire (9). Puis, Elizabeth Gould (10), Fred Gage et Peter Eriksson s'intéressent aussi à l'existence et au rôle fonctionnel de la neurogenèse adulte. Dans un premier temps chez les rongeurs puis chez le primate et enfin chez l'homme, l'évolution des outils et des techniques de recherche permit l'identification et la caractérisation des cellules nouvellement formées, identifiées grâce à l'utilisation de la [3H] thymidine, puis surtout grâce à l'utilisation d'un nouveau marqueur, la bromodeoxyuridine (BrdU). La BrdU est un analogue de la thymidine, capable d'intégrer spécifiquement l'ADN des cellules en division *in vivo* et pouvant être mis en évidence par immunohistochimie. Elle fut utilisée en remplacement de la [3H] thymidine. Bien plus facile à mettre en évidence et marquant un plus grand nombre de cellules, la BrdU permit de faire une avancée considérable dans l'identification des neurones nés dans le cerveau adulte. L'utilisation de l'immunohistochimie contre la BrdU couplée à d'autres marqueurs cellulaires a permis de suivre les cellules identifiées

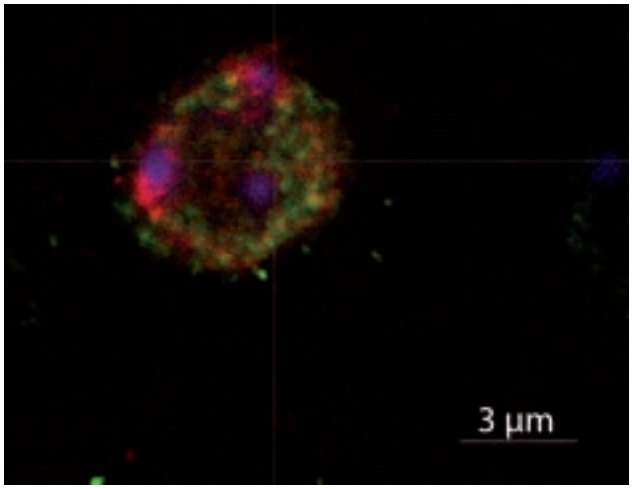


***Figure 2** - La BrdU (en rouge) permet la mise en évidence d'une nouvelle cellule née chez l'adulte co-localisant avec le NeuN (en vert), marqueur permettant l'identification du phénotype neuronal de la cellule marquée (photo Neuropop; CRNL).*

depuis leur naissance jusqu'à leur maturation et ainsi de déterminer, avec précision, leur phénotype neuronal (80 %), astrocytaire (15 %) et oligodendrocytaire (5 %) (Figure 2).

Dans les années 2000, l'utilisation d'outils viraux, comme les rétrovirus, capables de cibler spécifiquement les cellules en division, couplés à l'immunohistochimie et l'électrophysiologie ont révélé la cinétique et les modalités de l'intégration synaptique de ces nouveaux neurones (Figure 3). Puis, vinrent les modèles d'animaux transgéniques qui permirent de moduler, augmenter ou supprimer la neurogenèse adulte, en ciblant spécifiquement les cellules-souches, pour en étudier l'implication fonctionnelle lors de tâches comportementales (11).

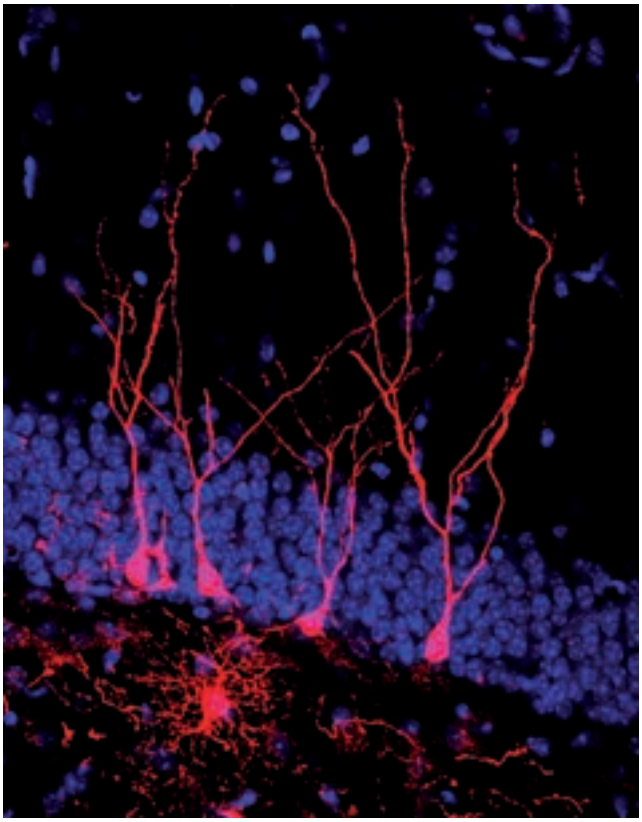


***Figure 3** - Neurones et astrocytes issus de la neurogenèse adulte dans le gyrus denté de l'hippocampe d'une souris adulte. L'utilisation d'un rétrovirus exprimant une protéine fluorescente rouge (RFP) permet d'infecter les cellules-souches au moment de leur division et de suivre la morphologie des cellules filles. Trois semaines après l'injection de virus, les nouveaux neurones présentent une morphologie proche des neurones matures (photo S. Sultan et N. Toni).*

Grâce à l'ensemble de ces travaux et à la conviction de certains scientifiques, nous avons aujourd'hui une bonne connaissance du processus de neurogenèse adulte et de son l'implication fonctionnelle. La présence de neurones formés chez l'adulte a pu être démontrée dans le cerveau de nombreux mammifères adultes, y compris l'humain (même si la question de la neurogenèse olfactive chez l'Homme est discutée par certains auteurs) (12,13). Il est maintenant établi que la neurogenèse adulte est principalement localisée dans deux régions cérébrales ; le bulbe olfactif et le gyrus denté de l'hippocampe. Le maintien de cette neurogenèse à l'âge adulte n'est possible que grâce à la persistance de cellules souches neurales dans deux régions du cerveau, la zone sous-ventriculaire des ventricules latéraux et la zone sous granulaire du gyrus denté de l'hippocampe (Figure 1). Ces régions forment un environnement cellulaire et moléculaire particulier, appelé niche neurogénique, indispensable pour la survie et la prolifération de cellules-souches neurales. Ainsi, les cellules produites dans le gyrus denté de l'hippocampe restent dans la couche granulaire du gyrus denté, se différencient en cellules granulaires et intègrent le réseau neuronal hippocampique. Les progéniteurs issus de la prolifération des cellules-souches présentes dans la zone sous-ventriculaire vont entamer une migration tangentielle depuis la zone sous-ventriculaire en direction du bulbe olfactif. Cette migration se fait le long d'un « tube » de cellules gliales, le flux rostral migratoire. Arrivées au centre du bulbe olfactif, les nouvelles cellules vont alors entamer une migration radiale en direction des deux couches de neurones cibles de cette neu-

rogenèse, la couche granulaire et la couche péri-glomérulaire (Figure 1). Ce n'est qu'au moment où ces neuroblastes vont atteindre leur destination finale qu'ils vont pouvoir se différencier en interneurones bulbaires. À la fin du processus de maturation, ces nouveaux neurones ne sont plus différenciables des neurones matures préexistants.

Après des décennies de recherches sur la neurogenèse adulte, il reste encore à explorer plus en profondeur certains aspects du phénomène, tels que les bases moléculaires de la neurogenèse, son rôle dans l'apprentissage et la mémoire ainsi que son implication dans les maladies neurodégénératives (maladies d'Alzheimer et de Parkinson) ou dans la dépression. Ces études permettront une meilleure compréhension de la plasticité cérébrale et pourront ouvrir des pistes thérapeutiques.

sebastien.sultan@unil.ch
nathalie.mandairon@cnrs.fr

Bibliographie

(1) Altman, J. (1962) Science 135, 1127-8.
(2) Goldman, S.A. & Nottebohm, F. (1983) Proc Natl Acad Sci U S A 80, 2390-4.
(3) Perez-Canellas, M.M. & Garcia-Verdugo, J.M. (1996) Brain Res Dev Brain Res 93, 49-61.
(4) Kaplan, M.S. & Hinds, J.W (1983) Neuroscience Abst
(5) Kaplan, M.S. (1983) J. fur Hirnforshcung 24.
(6) Rakic, P. L. (1985) Science 227, 1054-6.
(7) Reynolds, B.A. & Weiss, S. (1992) Science 255, 1707-10.
(8) Doetsch, F. et al. (1999) Cell 97, 703-16.
(9) Lois, C. & Alvarez-Buylla, (1994) Science 264, 1145-8.
(10) Cameron, H.A., et al. (1993) Neuroscience 56, 337-44.
(11) Imayoshi, I. et al. (2008) Nat Neurosci 11, 1153-61.
(12) Spalding, K.L. et al. (2013) Cell 153, 1219-27.
(13) Curtis, M.A. et al. (2007) Science 315, 1243-9.

NEZ, NEURONES, NEUROGENÈSE

FRANÇOIS PIERRE FERON, Olfactory plasticity and brain repair, Aix-Marseille Université - Faculté de Médecine Nord, Marseille

La muqueuse olfactive, c'est-à-dire l'organe sensoriel qui a pour fonction principale de reconnaître les odeurs, présente des caractéristiques exceptionnelles qui en font un outil de choix pour l'étude du système nerveux et ses pathologies. En effet, la muqueuse olfactive est :

• *le siège d'une neurogenèse permanente*. Chez le mammifère adulte, y compris chez l'homme, c'est le seul tissu nerveux capable d'auto-renouvellement. Quand un neurone meurt, il est remplacé par une nouvelle cellule nerveuse ; quand l'épithélium est lésé, il ne lui faut que quelques jours pour retrouver son intégrité. Il s'agit donc d'un excellent modèle d'étude de la neurogenèse et de la plasticité neuronale puisque la naissance, la différenciation, la maturation, la survie, l'élongation axonale, la reconnaissance de la cible, la formation de synapses et la mort des neurones peuvent être observées dans le tissu adulte (1).

• *une aire de collecte de cellules-souches adultes*. La plasticité de la muqueuse olfactive est en partie assurée par des cellules-souches situées dans les deux strates – épithélium et *lamina propria* – qui composent ce tissu. Les cellules-souches de la *lamina propria* sont multipotentes. Selon les conditions, elles peuvent donner naissance à des cellules

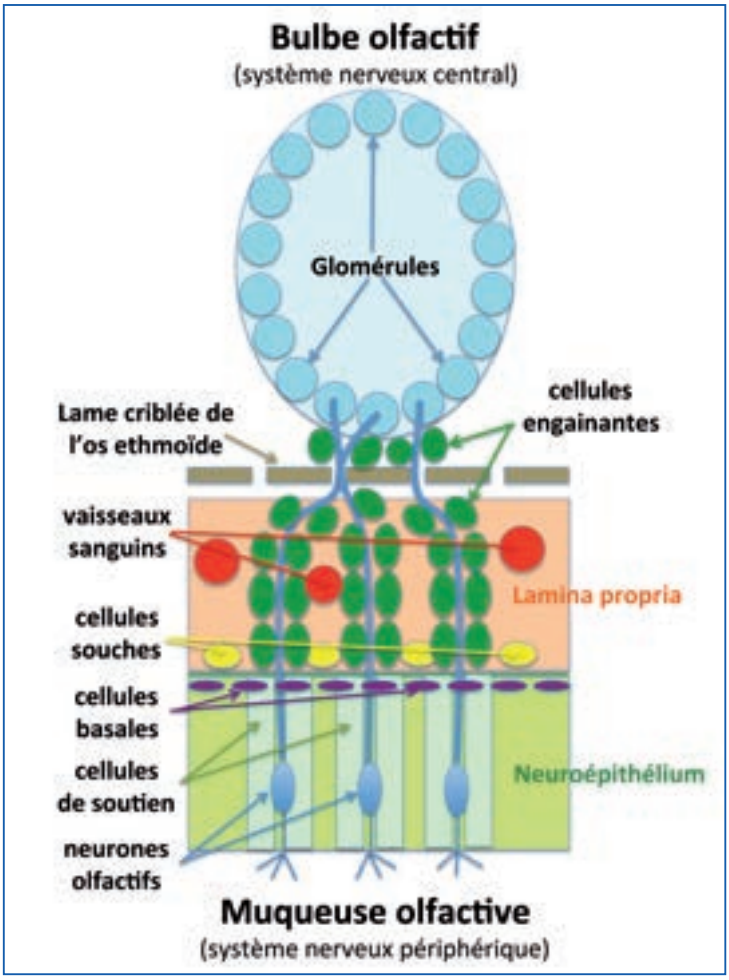


***Figure 1** - La muqueuse olfactive est un tissu composé de deux strates : le neuro-épithélium et la* lamina propria. *L'épithélium abrite trois types cellulaires principaux : i) les cellules de soutien, piliers de cet épithélium pseudo-stratifié, ii) les cellules basales, classées en cellules basales horizontales et cellules basales globulaires, iii) les neurones sensoriels, immatures et matures. Lorsque l'axone d'un neurone traverse la lame basale, située à l'interface epithélium/*lamina propria, *il rejoint un faisceau qui est gainé par des cellules engainantes (vert foncé). Ces dernières nourrissent et guident les axones. Les neurones qui expriment le même récepteur aux odeurs se regroupent dans un glomérule, à la périphérie du bulbe olfactif. Outre les cellules engainantes et les faisceaux d'axones, la* lamina propria *est composée de vaisseaux sanguins, de glandes de Bowman (sécrétrices de mucus), non représentées sur le schéma, et de cellules-souches ecto-mésenchymateuses (jaune). La lame criblée de l'os ethmoïde sépare le système olfactif périphérique (muqueuse olfactive) du système olfactif central (bulbe olfactif).*

neurales (neurones, astrocytes, oligodendrocytes) mais aussi à des cellules non nerveuses (cœur, foie, muscle). Elles ont été utilisées avec succès dans des modèles animaux de paraplégie, de surdité et de maladies neurodégénératives (2).

• *le berceau des cellules engainantes olfactives*. Lors de leur maturation, les nouveaux neurones émettent un axone qui doit se frayer un chemin dans la *lamina propria*, traverser la lame criblée de l'os ethmoïde avant de faire synapse avec des cellules mitrales et des cellules à panache du bulbe olfactif. Tout au long du trajet, les axones des neurones olfactifs sont accompagnés par des cellules gliales, appelées cellules engainantes, qui ont pour rôle de les guider et de les nourrir (3) (figure 1). Ces mêmes cellules, greffées dans des moelles épinières sectionnées, ont permis à des rats paraplégiques de recouvrer une partie de leur locomotion. Du fait de leur grande accessibilité, il a été possible de les prélever chez des humains et de réaliser des autogreffes chez des patients paraplégiques (4).

• *une fenêtre ouverte sur le cerveau*. Les anomalies moléculaires des maladies du système nerveux central sont généralement étudiées en utilisant des échantillons de cerveau prélevés *post mortem*. Ce matériel d'étude a toutefois de nombreuses limitations. La mort induit des changements cellulaires et moléculaires rapides et l'inévitable variation interindividuelle du délai entre la mort et l'extraction du tissu introduit un biais important. De plus, les données cliniques et personnelles de chacun des patients, auxquels des médicaments ont été généralement administrés sur de longues périodes, sont souvent limitées, voire inexistantes. Enfin, il est très rare qu'un échantillon puisse être prélevé en parallèle chez des membres de la famille non atteints par la maladie (par exemple, chez les deux représentants d'une paire de vrais jumeaux discordants). L'utilisation de la muqueuse olfactive permet de surmonter tout ou partie de ces difficultés (5).

Régulation de la neurogenèse olfactive par les facteurs de croissance

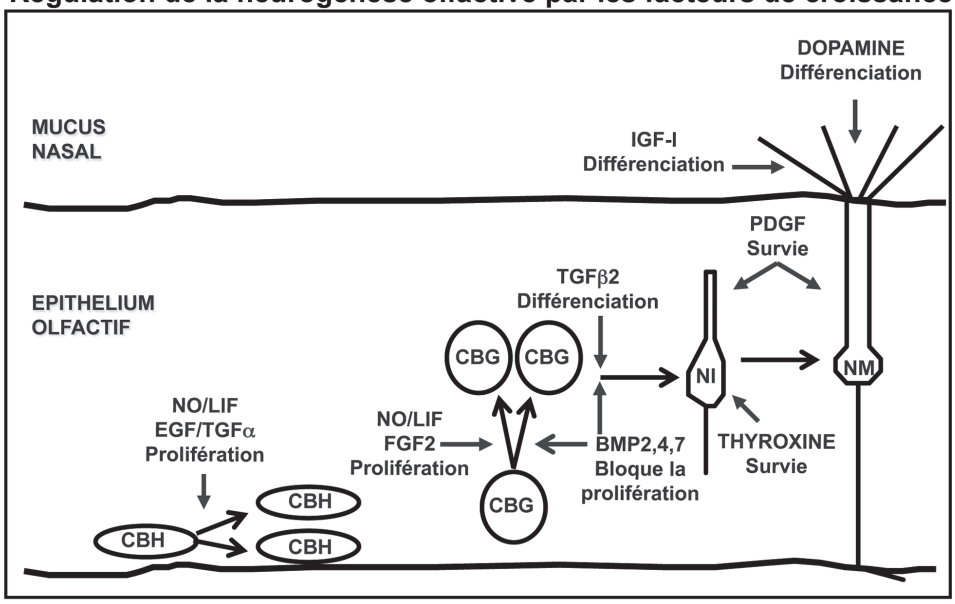


Figure 2 *- Représentation schématique des facteurs de croissance influençant la neurogenèse olfactive.* **CBH***:cellules basales horizontales ;* **CBG** *: cellules basales globulaires ;* **NI** *: neurones immatures ;* **NM** *: neurones matures.*

La régulation de la neurogenèse adulte

L'épithélium olfactif est un neuro-épithélium pseudo-stratifié en colonnes, abritant plusieurs types cellulaires : des neurones sensoriels à différents stades de maturation, des cellules de soutien, des cellules basales globulaires et des cellules basales horizontales. Tout comme dans l'embryon, la neurogenèse adulte est un processus hautement régulé par des signaux autocrines et paracrines, tels que les facteurs de croissance. Ces derniers participent au contrôle de 1) la prolifération des précurseurs, 2) la différenciation et la survie des cellules filles, 3) la migration cellulaire et la formation des axones et dendrites (Figure 2).

Il est aujourd'hui établi que la prolifération des cellules basales horizontales est stimulée par l'EGF (Epidermal Growth Factor) et le TGFα (Transforming Growth Factor alpha) et celle des cellules basales globulaires par le FGF2 (Fibroblast Growth Factor 2). L'homéostasie tissulaire est également maintenue par les neurones mourants qui libèrent du LIF (Leukemia Inhibitory Factor), lequel dope la prolifération et la survie des cellules basales. De même, l'oxyde nitrique (NO), résultant d'un état inflammatoire, accroît la mitose des cellules basales. À l'inverse, BMP 2,4,7 (Bone Morphogenetic Protein 2,4 ou 7) agit de manière négative sur la prolifération des cellules basales. La différenciation des neurones sensoriels est induite par TGFß2 (Transforming Growth Factor beta2), IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) et la dopamine. Précisons enfin que la survie des neurones olfactifs est renforcée par le PDGF (Platelet Derived Growth Factor), la thyroxine et, dans une moindre mesure, le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) (6).

Les cellules-souches olfactives nasales, outil de thérapie cellulaire

Il est actuellement admis qu'il existe deux types de cellules-souches au sein de la muqueuse olfactive. Les premières résident dans l'épithélium olfactif, la partie apicale de la muqueuse. Il s'agit des cellules basales horizontales, situées au contact de la lame basale qui sépare le neuro-épithélium de la *lamina propria* olfactive. Quiescentes en situation physiologique, elles seraient capables de régénérer l'ensemble des cellules de l'épithélium olfactif après une lésion importante (7). Cependant, même si ces cellules présentent au sein de leur niche des capacités d'auto-renouvellement et de multipotentialité, elles prolifèrent faiblement et ont un potentiel de différenciation relativement restreint.

Le deuxième type de cellules-souches adultes est localisé dans la *lamina propria*. Elles présentent des capacités prolifératives très importantes ainsi que la possibilité de se différencier en de très nombreux types cellulaires, de lignages neural et non-neural. Grâce à un travail de caractérisation poussé, il a été démontré que les cellules-souches de la *lamina propria* peuvent être considérées comme un membre de la famille des cellules-souches mésenchymateuses. Étant issues de l'ectoderme et présentant des propriétés neurogéniques plus marquées, ces cellules ont été nommées cellules-souches olfactives ecto-mésenchymateuses (8). Leur potentiel thérapeutique a été testé avec succès dans différents modèles animaux de paraplégie, de la maladie de Parkinson, de surdité et d'amnésie (9).

Les cellules engainantes olfactives, autre outil de thérapie cellulaire

Décrites pour la première fois par les histologistes Golgi et Blanes à la fin du XIXe siècle, les cellules engainantes olfactives (CEO) ont une origine ectodermique. Localisées exclusivement dans la *lamina propria*, elles « engainent » sans les myéliniser les axones de neurones olfactifs. Lors du renouvellement physiologique des neurones olfactifs ou en cas de lésion de l'épithélium olfactif, les cellules engainantes accompagnent les axones des neurones nouvellement formés, de la lame basale jusqu'au bulbe olfactif où ils vont se reconnecter. Elles sont donc retrouvées à la fois dans les systèmes nerveux central et périphérique et partagent des propriétés à la fois avec les cellules de Schwann périphériques et les astrocytes centraux, ce qui en fait un type de cellule gliale unique.

De très nombreuses études provenant de différents laboratoires ont montré que les cellules engainantes transplantées dans des modèles de lésion de la moelle épinière réduisent le développement de la lésion et remyélinisent les axones démyélinisés. Elles favorisent également la régénérescence et la croissance des axones au niveau du système nerveux central lésé. Chez l'homme, il est possible d'obtenir des cellules engainantes à partir de biopsies de la *lamina propria* olfactive. Un premier essai clinique de phase I/IIa, ayant pour but de tester l'innocuité et la faisabilité de transplantations autologues de CEOs dans la moelle épinière humaine, a été mis en œuvre au milieu des années 2000 (Féron et al, 2005). Plus récemment, une équipe polonaise a obtenu des résultats spectaculaires avec des greffes de cellules engainantes, d'origine nasale ou bulbaire. Le cas d'un patient souffrant d'une paralysie complète et qui a retrouvé une partie de sa locomotion a notamment défrayé la chronique (10).

À la recherche de biomarqueurs

Une fois excisée, la biopsie olfactive peut être fixée, congelée, broyée ou utilisée pour générer *in vitro* des neurones, des cellules engainantes ou encore des cellules-souches qui peuvent être utilisées comme outil de diagnostic ou de modélisation. L'une des démonstrations les plus marquantes de l'utilité de la muqueuse olfactive a été faite par l'équipe de Gabriele Ronnett. Utilisant des biopsies nasales d'enfants atteints du syndrome de Rett, elle a montré qu'une mutation du gène codant pour la protéine MeCP2 (methyl CpG binding protein 2) induisait un défaut de maturation des neurones olfactifs. Cette même équipe, utilisant des modèles animaux, a également observé que MeCP2 est essentielle au processus de développement des neurones mais également au maintien ou à la modulation fonctionnelle des synapses (11).

Par la suite, plusieurs études se sont intéressées aux cellules-souches issues de la muqueuse olfactive chez des patients atteints de schizophrénie, de la maladie de Parkinson, de dysautonomie familiale ou encore de désordres du spectre autistique. Par comparaison avec des cellules de témoins sains, il a été observé des altérations spécifiques dans l'expression génique et les fonctions cellulaires, notamment I) un cycle plus court et une prolifération cellulaire plus rapide chez les schizophrènes, 2) un stress oxydatif plus prononcé dans la maladie de Parkinson, 3) une migration cellulaire altérée chez les enfants souffrant de dysautonomie familiale et 4) une diminution d'expression de plusieurs microARNs et de l'enzyme MOCOS pour les désordres du spectre autistique (6,12).

Conclusion

La muqueuse olfactive est un modèle unique pour comprendre le développement et la régénérescence du système nerveux. Ce tissu, accessible chez chaque individu vigile, sans restriction d'âge ou de condition, est une source quasi inépuisable de cellules-souches, de cellules engainantes, de neurones matures et de progéniteurs. Il permet des investigations poussées sur 1) les rôles des molécules impliquées dans la neurogenèse, 2) le potentiel thérapeutique de cellules – engainantes et/ou souches – transplantées chez des patients souffrant de traumatismes ou de pathologies cérébrales ou encore 3) les mécanismes moléculaires qui sous tendent certains désordres nerveux.

La neurogenèse olfactive périphérique permet également de s'interroger sur les mécanismes moléculaires qui maintiennent intacte la carte d'activation bulbaire et l'évolution du sens olfactif au cours de la vie. Il a été découvert que chaque neurone n'exprime qu'un seul des quelques 1200 récepteurs aux odeurs et que les neurones qui expriment le même récepteur font synapse dans un seul et même glomérule bulbaire. Ce phénomène exceptionnel est en partie dû au fait que le récepteur aux odeurs est produit au niveau des cils olfactifs, situés dans la lumière de la cavité nasale, mais également à l'extrémité de l'axone. Selon toute vraisemblance, les récepteurs aux odeurs axonaux participent à la fasciculation des fibres nerveuses et à leur projection dans le glomérule idoine. En revanche, chez l'homme, les capacités de renouvellement neuronal tendent à s'amoindrir avec le temps et la surface occupée par la muqueuse olfactive diminue. Combiné à la réduction de la taille des bulbes, ce phénomène participe à la baisse de l'acuité olfactive (hyposmie), observée chez les personnes âgées.

francois.feron@univ-amu.fr

Références

(1) Brann JH, Firestein SJ (2014). Front Neurosci. 8:182.
(2) Girard SD et al. (2011). J Vis Exp. PMID: 21876529
(3) Roet KC, Verhaagen J (2014). Exp Neurol. 261:594-609.
(4) Féron F, et al. (2005) Brain, 128(Pt 12):2951-60.
(5) Féron F, et al. (2016) Mol Psychiatry. 21(9):1215-24.
(6) Mackay-Sim A (2012) Stem Cells. 30(11):2361-5.
(7) Mackay-Sim A (2010) Arch Ital Biol. 148(2):47-58.
(8) Delorme B et al. (2010) Stem Cells Dev. 19(6):853-66.
(9) Nivet E, Devèze A, (2011) Med Sci 27(11):932-934.
(10) Tabakow P, et al. (2014) Cell Transplant. 23(12):1631-55.
(11) Cohen DR, et al. (2003) Mol Cell Neurosci. 22(4):417-29.
(12) Nguyen LS, et al. (2016) Mol Autism. 7:1.

IMPLICATIONS FONCTIONNELLES DE LA NEUROGENESE ADULTE

GILLES GHEUSI ET PIERRE-MARIE LLEDO (Unité Perception et Mémoire – CNRS UMR 3571 - Institut Pasteur Paris)

En reconnaissant l'existence d'une neurogenèse dans le cerveau adulte des mammifères, les neurosciences ont vu naître ces dernières années une manière supplémentaire d'appréhender les processus de plasticité cérébrale. Les spécialistes du domaine s'accordent aujourd'hui pour considérer qu'il existe au sein du cerveau adulte au moins deux régions germinatives principales qui fournissent en permanence de nouveaux neurones. Il s'agit de la zone sous-ventriculaire (ZSV) située autour des parois des ventricules latéraux et de la zone sous-granulaire (ZSG) du gyrus denté de l'hippocampe. Les avancées dans l'étude de l'architecture, de l'organisation et du fonctionnement de ces zones germinatives ont permis d'établir que ces régions particulières tirent leurs propriétés uniques du micro-environnement cellulaire et moléculaire local dans lequel les cellules-souches sont abritées. Dans ce bref chapitre nous nous attacherons à donner un résumé non exhaustif des connaissances actuelles sur les processus de maturation, d'intégration des neurones nouvellement générés dans le cerveau adulte et leurs probables fonctions. Les connaissances acquises et présentées ici reposent sur des données obtenues pour l'essentiel chez les rongeurs de laboratoire.

Les processus de maturation et de survie des neurones nouvellement générés dans le bulbe olfactif

La neurogenèse adulte olfactive est à l'origine d'une production d'interneurones parmi les plus abondants dans le bulbe olfactif, les cellules granulaires et les cellules périglomérulaires. Les premières représentent la majorité de la totalité des neurones nouvellement formés (~ 95 %). Depuis leur niche d'origine, la ZSV, les cellules progénitrices forment des chaînes homotypiques isolées par une gaine astrocytaire (figure 1). Chez les rongeurs, ces neuroblastes migrent le long d'un courant dirigé vers le bulbe olfactif (BO). Lorsqu'ils atteignent leur destination, ils se détachent et amorcent une migration radiaire leur permettant d'atteindre les couches granulaire et périglomérulaire du BO. L'intégration des néo-neurones dans le BO fait suite à un processus de sélection qui conduit à la disparition de près de 50 % d'entre eux sur une période de temps comprise entre 2 et 3 semaines après leur naissance (1). La plupart des néo-neurones achèvent leur maturation au bout d'une trentaine de jours. Leur connectivité synaptique est largement dépendante de l'activité présente au sein de leur réseau d'accueil. Ces nouveaux interneurones reçoivent des informations excitatrices et inhibitrices bien avant qu'ils ne soient capables d'exercer leur propre fonction inhibitrice. Leurs dendrites sont la cible d'afférences glutamatergiques provenant de différentes régions (cortex piriforme, noyau olfactif antérieur, amygdale). De manière intéressante, la période durant laquelle les nouveaux neurones reçoivent leurs premières afférences glutamatergiques correspond à celle durant laquelle 50 % d'entre eux sont éliminés (2). Ces entrées excitatrices contribueraient de manière sélective à la stabilisation des néo-neurones sélectionnés.
L'enrichissement et les apprentissages olfactifs augmentent le taux de survie des neurones olfactifs nouvellement générés (3, 4). À l'inverse, une privation sensorielle olfactive réduit de manière significative la probabilité de survie des neurones nouvellement générés dans le bulbe olfactif. Les mécanismes de signalisation impliqués dans la survie et l'apoptose des néo-neurones sont encore mal connus. Ils représentent sur le plan clinique un domaine de recherche pertinent dans la perspective de restaurer les populations neuronales de régions non neurogéniques déficientes associées à certaines maladies neurodégénératives.

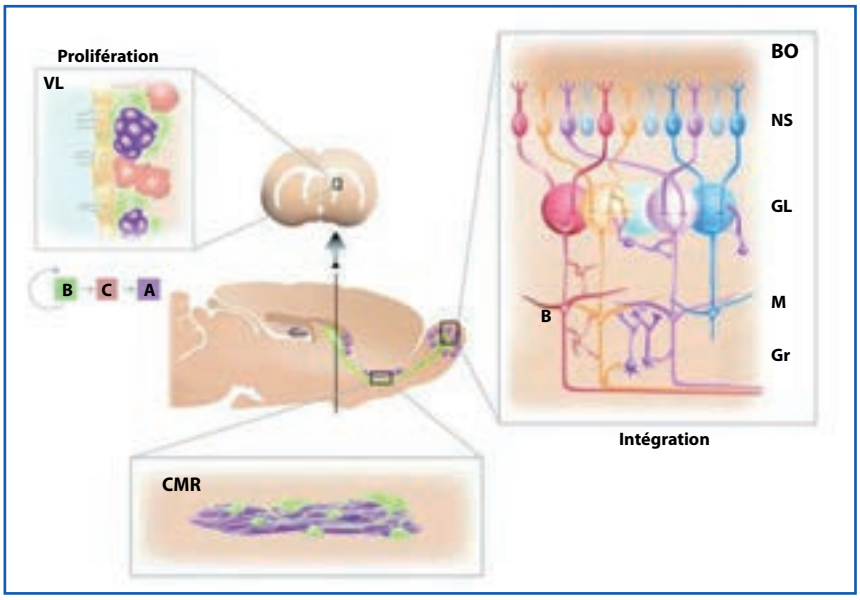


Figure 1 *- Coupe sagittale de cerveau de rongeur adulte illustrant les processus de prolifération, migration et intégration des neurones nouvellement générés dans le bulbe olfactif. La zone sous-ventriculaire (ZSV) borde la paroi des ventricules latéraux 1) prolifération : par division asymétrique, les cellules-souches astrocytaires B (violet) sont capables de s'auto-renouveler et donnent naissance à des progéniteurs neuronaux à division rapide, les cellules de type C (orange) qui à leur tour produisent des neuroblastes ou cellules de type A (vert). 2) Migration : les neuroblastes forment des chaînes homotypiques et migrent tangentiellement en direction du bulbe olfactif (BO) au sein d'un tunnel formé par des cellules de type B. 3) Intégration : dans la partie bulbaire du courant de migration rostral (CMR), les neuroblastes s'individualisent, achèvent leur différenciation et migrent radiairement pour atteindre leur position finale au sein de la couche des cellules granulaires (Gr) ou au sein de la couche glomérulaire (GL). NS : Neurones sensoriels olfactifs ; M : couche des cellules mitrales. (D'après Lledo et Gheusi, 2006)*

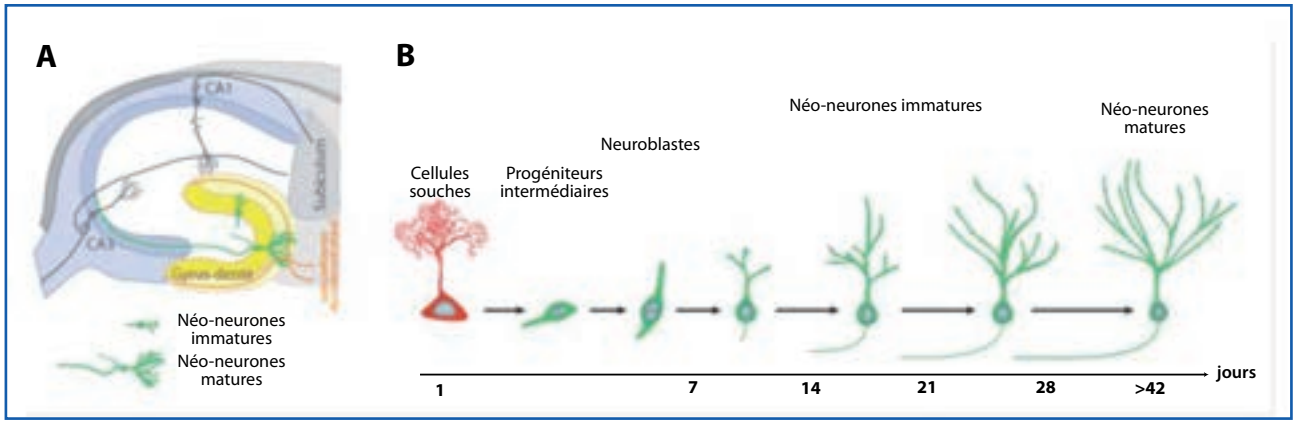


Figure 2 **- A** *: schéma illustrant la localisation des neurones nouvellement générés (en vert) dans le gyrus denté de l'hippocampe.* **B** *: résumé des principales étapes de développement des néo-neurones dans le gyrus denté. (D'après Christian et al. (2014) Ann Rev Neurosci 37:243-262).*

Les processus de maturation et de survie des neurones nouvellement générés dans le gyrus denté

Les neurones du gyrus denté sont de nature excitatrice, reçoivent des afférences du cortex entorhinal et projettent leurs axones sur la région CA3 de l'hippocampe. Les néo-neurones résident dans une couche étroite, la ZSG située entre la couche granulaire et le hile (figure 2). Au cours de leur première semaine, ils entament leur différentiation et migrent sur une courte distance dans la zone sous-granulaire. Une forte proportion d'entre eux est également éliminée au cours de leurs deux premières semaines de vie. Les premières afférences dont ils font l'objet sont gabaergiques et de nature excitatrice à ce stade de développement. Elles conditionnent de manière critique leur maturation et leur survie. Au cours de leur 3e semaine de développement, les neurones nouvellement générés du gyrus denté reçoivent des afférences glutamatergiques de la voie perforante en provenance du cortex entorhinal. Alors âgés de 4 à 5 semaines, c'est à partir de ces événements qu'ils connaissent une période transitoire d'hyper-excitabilité. Chez la souris les néo-neurones achèvent leur développement dans les 7 à 8 semaines après leur naissance. À ce stade de différentiation, leur degré de plasticité est en tout point comparable à celui des cellules granulaires pré-existantes (5).

L'enrichissement du milieu de vie, l'exercice et l'apprentissage spatial favorisent la survie d'un plus grand nombre de néo-neurones. Contrairement aux apprentissages qui ne nécessitent pas la contribution de l'hippocampe, les apprentissages hippocampe-dépendants constituent de puissants régulateurs de la neurogenèse du gyrus denté. De manière intéressante, les performances de rats dans une tâche d'apprentissage spatial sont également associées à une élimination des néo-neurones du gyrus denté lors des derniers stades de l'apprentissage (6). Un blocage de l'apoptose des neurones destinés à être éliminés diminue les performances des animaux, suggérant que les processus de sélection des neurones immatures du gyrus denté ont aussi un rôle clé dans l'acquisition des performances cognitives. L'ensemble des processus qui définissent la neurogenèse hippocampique résident spécifiquement au sein d'une seule région : le gyrus denté. Concernant la neurogenèse olfactive, ils s'étendent sur deux régions : la ZSV et le BO. Cette ségrégation des lieux où prennent place les processus de prolifération et de survie des interneurones olfactifs suppose des modes de régulation différents. La ZSG est richement régulée par des projections de nature variée (cholinergique, sérotoninergique et dopaminergique) provenant de différentes régions du cerveau (respectivement, la bande diagonale de Broca, le noyau du raphé et l'aire tegmentale ventrale), alors que la densité du réseau neuronal qui entoure la ZSV est moins importante et que l'origine des projections n'est pas entièrement caractérisée (sérotonine depuis le noyau du raphé, dopamine depuis la substance noire).

Les recherches sur la contribution fonctionnelle de la neurogenèse adulte

Bien que restreinte à un nombre réduit de régions cérébrales, la démonstration définitive d'une neurogenèse adulte à partir des années 90 a naturellement conduit à s'interroger sur la contribution fonctionnelle d'un tel phénomène. Une des stratégies classiquement utilisées pour rendre compte des fonctions d'un phénomène biologique est d'en prévenir son apparition. À ce titre, différentes méthodes ont été utilisées pour empêcher la production de nouveaux neurones dans le bulbe olfactif : l'utilisation d'agents anti-mitotiques, l'irradiation des zones germinatives ou encore l'ablation génétique des progéniteurs neuronaux. Une approche complémentaire aux trois précédentes consiste à rendre compte du niveau de recrutement des neurones nouvellement générés lors de certaines tâches comportementales à travers l'expression de gènes immédiats précoces (c-Fos, Zif, Arc). On doit reconnaître que beaucoup d'études ont à ce jour apporté des résultats contradictoires en partie imputables à la variété des méthodes d'ablation des progéniteurs neuronaux et des tâches comportementales utilisées. C'est ainsi que l'administration d'un agent anti-mitotique comme la cytosine arabinoside (AraC) conduit à une perte de la sensibilité olfactive dans une tâche d'exploration spontanée chez la souris (7), alors qu'une irradiation spécifique de la ZSV n'induit aucune conséquence sur les seuils de perception olfactive dans une tâche

d'apprentissage opérant chez la même espèce (8). Une des fonctions attribuées aux neurones nouvellement générés dans le système olfactif serait de contribuer chez la souris à de meilleures performances dans la discrimination des objets olfactifs similaires et à augmenter la vitesse d'acquisition de ce type de performance (4). Diverses manipulations, directes ou indirectes, de la neurogenèse olfactive adulte conduisent à des résultats suggérant également un rôle des néo-neurones dans l'apprentissage et la mémoire des odeurs. Suite à l'apprentissage d'une association odeur-récompense, les neurones nouvellement générés s'avèrent ainsi préférentiellement activés lors d'une épreuve de rappel (9), et l'ablation par traitement pharmacologique ou irradiation des néo-neurones olfactif altère la mémoire à long terme pour des composés odorants (8, 9). De manière intéressante, l'effacement d'une trace mnésique acquise lors d'une première association odeur-récompense s'accompagne d'une diminution de la survie des néo-neurones spécifiquement recrutés lors de cet apprentissage. De plus, un blocage pharmacologique de l'apoptose de ces mêmes néo-neurones prévient la perte de la trace acquise (10). L'ensemble de ces résultats conforte l'idée d'une contribution fonctionnelle de la neurogenèse adulte dans la modulation et la consolidation des informations mnésiques. Par ailleurs, le développement et l'activité des neurones olfactifs nouvellement générés ne dépendent pas simplement des messages chimiques présents dans l'environnement. Leur contribution fonctionnelle paraît pour une large partie déterminée également par l'état interne des individus (état émotionnel, vigilance, statut nutritionnel, état motivationnel). En effet, leur position au sein du réseau bulbaire les conduisent à recevoir aussi bien des informations du milieu extérieur (neurones sensoriels et cellules mitrales) qu'interne (afférences cortico-bulbaires) leur conférant un statut privilégié de détecteur de coïncidence entre le contenu des messages odorants et le contexte physiologique dans lequel ils sont perçus (11).

Tout comme les travaux sur les implications fonctionnelles de la neurogenèse adulte olfactive, les études qui ont cherché à déterminer par des approches de type « perte de fonction » la contribution fonctionnelle de la neurogenèse adulte dans le gyrus denté ont donné lieu à des résultats divergents dans des tâches hippocampes-dépendantes (conditionnement de peur au contexte, labyrinthe aquatique), et ceci quelle que soit la méthode d'ablation utilisée. À la diversité des méthodes et des procédures comportementales s'ajoute le fait que les études réalisées n'ont pas toutes examiné le rôle fonctionnel des nouveaux neurones à un même stade de développement. Ainsi, il a récemment été montré que l'inhibition physiologique de nouveaux-neurones de 4 semaines du gyrus denté conduit à un déficit de la restitution de traces mnésiques hippocampe-dépendantes (12). Il est possible qu'en fonction de leur degré de maturité, les nouveaux neurones soient recrutés selon le type de tâche, l'intégration temporelle des informations acquises et la charge cognitive associée.

Ces dernières années ont vu émerger des travaux attribuant aux neurones nouvellement générés des propriétés en accord avec les fonctions du gyrus denté et permettant une séparation des entrées sensorielles similaires pour produire des sorties distinctes selon la nature des informations et leur contexte (pattern separation). C'est ainsi que l'ablation des néo-neurones hippocampiques altère les performances de souris soumises à une discrimination spatio-temporelle dans des contextes similaires et ambigus (13). Dans ce cas, une des contributions des nouveaux neurones du gyrus denté serait de réduire la probabilité qu'un nouvel épisode mnésique ne vienne interférer avec le contenu d'informations préalablement acquises.

Au final, l'intégration de néo-neurones représente un phénomène contribuant à la formation et à la restitution de la mémoire à long terme, à l'indexation et à la discrimination des dimensions spatiale et temporelle des informations acquises.

La neurogenèse adulte chez l'homme

Jonas Frizen et son équipe ont tiré profit du fait que notre atmosphère terrestre ait connu des niveaux variables de carbone radioactif depuis les premiers essais nucléaires aériens. Les taux de carbone 14 atmosphériques ont en effet fortement augmenté entre la moitié des années 50 et le début des années 60 pour diminuer régulièrement suite aux accords internationaux visant à mettre fin à ce type d'essais. Une fois dans le sang, le carbone 14 est intégré dans la molécule d'ADN de tout être vivant au même titre que n'importe quel marqueur mitotique et de manière proportionnelle au taux de carbone 14 présent dans l'atmosphère à un instant donné. La mesure du rapport carbone 14/carbone 12 permet alors d'établir la dynamique de division des cellules de différents organes et dater de manière rétrospective l'âge des cellules. Au final, la présence de progéniteurs neuronaux a été rapportée dans la ZSV chez l'homme mais une très faible proportion de neuroblastes semble intégrer le bulbe olfactif. En revanche, la production de néo-neurones dans le gyrus denté adulte demeure importante (estimée à près de 700 nouveaux neurones par jour) et régulière tout au long de la vie. Selon la même technique, l'équipe de Jonas Frizen a révélé la présence significative de nouveaux neurones dans le striatum de notre cerveau à l'âge adulte (14). De par la proximité de cette structure avec la ZSV et compte tenu que le bulbe olfactif ne semble pas représenter chez notre espèce une destination privilégiée des progéniteurs issus de la ZSV, il est envisageable que les néo-neurones présents dans le striatum chez l'homme aient pour origine la ZSV. Dans ce cas, sur le plan neurogénique, notre cerveau adulte diffèrerait de celui des rongeurs par le fait que les neuroblastes issus de la ZSV emprunteraient des routes différentes. Il est possible que des facteurs chimiques de nature différente entre l'homme et les rongeurs puissent être à l'origine de ces différences d'orientation et de destination. L'absence de neurogenèse dans le striatum de sujets présentant un stade avancé de la maladie de Huntington conduit à s'interroger sur l'identité des mécanismes qui affectent cette neurogenèse. Ce type d'études permettrait de cibler des facteurs susceptibles de la promouvoir et conduire au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques de

la maladie et d'autres pathologies neurologiques comme la maladie de Parkinson.
Ces dernières années témoignent d'avancées substantielles dans le domaine de la neurogenèse du cerveau adulte tant au niveau de la compréhension de leur intégration dans les circuits dans lesquels ils s'insèrent qu'au niveau des activités comportementales auxquelles ils contribuent. Une meilleure compréhension de leurs fonctions devrait bénéficier d'études permettant l'enregistrement de leur activité à différents stades de différentiation chez l'animal éveillé et placé dans de multiples situations comportementales. L'utilisation de nouveaux outils disponibles (optogénétique et pharmacogénétique) dotés d'une meilleure résolution spatiale et temporelle est également destinée à apporter un savoir plus précis à travers le contrôle de l'activité de différentes cohortes de neurones nouvellement générés. Enfin, les études de type « approche comparée » s'avèrent plus que nécessaires pour comprendre les implications fonctionnelles de notre propre neurogenèse adulte.

ggheusi@pasteur.fr
pierre-marie.lledo@pasteur.fr

Références

(1) Petreanu S et Alvarez-Buylla A (2002) J Neurosci 22:6106-6113.
(2) Whitman M et Greer C (2007) J Neurosci 27:9951-9961.
(3) Rochefort et al (2002) J Neurosci 22:2679-2689.
(4) Moreno et al (2009) Proc Nat Acad Sci USA 106:17980-17985.
(5) Christian K et al (2014) Ann Rev Neurosci 37:243-262.
(6) Döbrössy M et al (2003) Mol Psychiatry 8:974-982.
(7) Breton-Provencher et al (2009) J Neurosci 29:15245-15257.
(8) Lazarini et al (2009) PLoS ONE 4:e7017.
(9) Sultan S et al (2010) FASEB J 24:2355-2363.
(10) Sultan S et al (2011) 31:14893-13898.
(11) Yokoyama T et al (2011) Neuron 71:883-897.
(12) Gu Y et al (2012) Nat Neurosci 15:1700-1706.
(13) Tronel et al (2012) Hippocampus 22:292-298.
(14) Bergmann O (2015) Cold Spring Harbor Persp Biol 7:a018994.

L'OLFACTION CHEZ LES INSECTES

SYLVIA ANTON (Équipe Neuroéthologie USC INRA 1330, Angers), PHILIPPE LUCAS (Équipe Neuroéthologie de l'olfaction, iEES-Paris, INRA Versailles)

Introduction

Les insectes utilisent l'olfaction dans une multitude de contextes tant dans la communication intra- que inter-spécifique. Les substances volatiles détectées sont aussi variables que le mode de vie des insectes les utilisant (1). Les phéromones sont impliquées dans une grande diversité de modes de communication intra-spécifique. Pensons par exemple aux femelles de papillons de nuit qui attirent les mâles à grande distance par l'émission des phéromones sexuelles. Chez les abeilles, les phéromones de la reine inhibent le développement ovarien des ouvrières, conditionnent leur comportement et assurent la cohésion de la colonie. Les fourmis communiquent l'appartenance à une communauté par des hydrocarbures cuticulaires pour reconnaître des intrus potentiels et informent leurs congénères de la localisation d'une ressource nutritive par des phéromones de piste. Dans la communication inter-spécifique, les odeurs émises par les plantes-hôtes attirent les insectes phytophages, et les odeurs émises par les hôtes animaux attirent les insectes hématophages ou parasitoïdes. Souvent ces odeurs sont constituées d'un mélange de composés dans des proportions bien spécifiques (1).

Caractéristiques morphologiques et mécanismes mis en jeu dans l'olfaction

Un panache odorant présente un caractère très discontinu en raison des turbulences de l'air. L'objectif du système olfactif de l'insecte est de suivre la dynamique spatiotemporelle du stimulus dans le panache pour y répondre par des changements de trajectoire rapides afin d'en localiser la source. L'efficacité du système olfactif des insectes repose à la fois sur ses caractéristiques morphologiques et les mécanismes mis en jeu. Il est organisé en 3 niveaux.

1er niveau : l'antenne, le nez de l'insecte

Les signaux olfactifs sont détectés par des neurones récepteurs olfactifs (NRO), essentiellement localisés dans les antennes au sein de soies cuticulaires appelées sensilles (Fig. 1A, B). La forme de ces soies varie selon les espèces d'insectes mais leur structure reste constante (Fig. 1C) (2). Le nombre de sensilles dédiées à la détection phéromonale

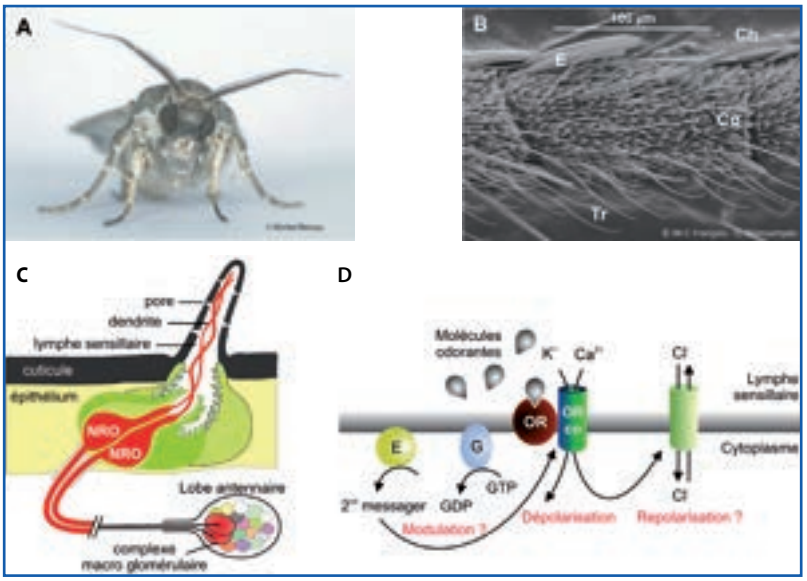


Figure 1 - Réception et transduction olfactive chez l'insecte
A *: mâle du papillon de nuit Agrotis ipsilon avec des antennes bipectinées.* **B** *: détail d'une antenne de la noctuelle égyptienne du coton, Spodoptera littoralis, au microscope à balayage. La face ventrale de l'antenne porte de très nombreuses sensilles olfactives (Tr : sensille trichoïde. Elles abritent les NRO exprimant des OR ; Co : sensille coeloconique. Elles abritent les NRO exprimant des IR (Récepteurs ionotropes ; « Ionotropic receptor » en anglais). De grandes sensilles dites chaétiques (Ch) sont mécanosensorielles. La face dorsale est couverte d'écailles (E) et porte peu de sensilles.*
C *: structure d'une sensille olfactive.*
D *: transduction olfactive. NRO : neurones récepteurs olfactifs. G : protéine G.* **E** *: enzyme responsable de la production de seconds messagers. OR : récepteur olfactif. ORco : co-récepteur.*

est souvent très élevé, atteignant 15000 chez le papillon du ver à soie *Bomby mori*, et dépassant 60000 chez le sphinx du tabac *Manduca sexta*. Les molécules odorantes entrent dans les sensilles par des pores puis elles interagissent avec plusieurs classes de protéines (3) : i) elles sont solubilisées par les OBP (Odorant Binding Proteins) dans la lymphe sensillaire, ii) elles se lient avec les récepteurs olfactifs (OR) de la membrane dendritique des NRO, iii) elles sont rapidement dégradées par les ODE (Odorant Degrading Enzyme), ce qui contribue à la dynamique des réponses.
Les NRO expriment en général un seul type d'OR qui détermine le profil d'odeurs qu'ils détectent. Le spectre de sensibilité des NRO phéromonaux est très étroit. Les NRO expriment ORco, un co-récepteur essentiel à la localisation subcellulaire des OR et à leur fonction. Le complexe OR-ORco fonctionne *in vitro* comme un récepteur-canal (4). L'interaction des molécules odorantes avec leurs OR ouvre ORco, un canal cationique perméable au Ca^{2+} (Fig. 1D). Par ailleurs, de même que les vertébrés possèdent plusieurs sous-systèmes olfactifs indépendants, les insectes ont des NRO d'un deuxième type qui expriment des récepteurs ionotropes (IR) homologues des récepteurs ionotropes au glutamate des vertébrés. Les NRO exprimant les IR sont présents dans des sensilles différentes (Fig. 1B) et détectent des gammes d'odeurs distinctes des NRO exprimant les OR (4). Le fonctionnement des OR et IR d'insectes, ionotropes, diverge fondamentalement de celui des OR de vertébrés, métabotropes. La transduction olfactive métabotrope des vertébrés fournit une grande diversité de sites de régulation positive et négative, alors que la transduction ionotrope des insectes favorise la vitesse de détection. De plus, les NRO des mammifères sont séparés de l'environnement par la cavité nasale et l'arrivée des odorants est contrôlée par la fréquence de reniflement. À l'inverse, le nez des insectes est tourné vers l'extérieur : la membrane qui porte les OR, séparée de l'environnement par moins d'un micron, est pratiquement directement exposée aux flux d'air odorisés. Ces caractéristiques anatomiques et fonctionnelles confèrent aux NRO des insectes une meilleure dynamique de réponse. De nombreuses questions demeurent. Le rôle des protéines G et seconds messagers en aval des OR a longtemps été étudié mais reste débattu. Il reste à démontrer *in vivo* si dans les NRO à OR la transduction est purement ionotrope ou si elle s'accompagne d'une cascade métabotrope, par exemple pour moduler le complexe OR-ORco (Fig. 1D). Les NRO d'insectes sont très sensibles, une molécule de phéromone pouvant activer l'émission d'un potentiel d'action dans un NRO (4). Quels sont les mécanismes d'amplification de la réponse en l'absence d'une transduction métabotrope ? Est-ce que l'entrée de Ca^{2+} contrôle l'achèvement de la réponse comme chez les vertébrés ?

2e niveau - Lobes antennaires

Les axones des NRO se projettent dans le centre olfactif primaire, le lobe antennaire (l'équivalent du bulbe olfactif des vertébrés), et font des connexions synaptiques avec des neurones centraux dans des structures sphériques, les glomérules. Les axones des NRO exprimant le même récepteur (OR ou IR) se terminent dans un même glomérule et le nombre des glomérules correspond au nombre d'OR et IR de l'espèce. Chez les insectes utilisant des phéromones, les macroglomérules (des glomérules dont la grande taille correspond au grand nombre de NRO s'y projetant) servent au traitement spécifique de l'information phéromonale chez les individus du sexe concerné (Fig. 1C) (5).
Les glomérules sont interconnectés par des interneurones locaux, qui sont en majorité, mais pas exclusivement, GABAergiques et ont une fonction inhibitrice. Une grande proportion des neurones locaux contient également des neuropeptides et amines biogènes impliqués dans la modulation des réponses olfactives sous le contrôle de neurones modulateurs centrifuges (6). L'information intégrée dans le lobe antennaire est ensuite transmise aux centres olfactifs supérieurs par des neurones de projection (NP) excitateurs, passant par différents tractus selon l'espèce (5). Le rôle des voies parallèles de transmission de l'information olfactive chez les insectes sociaux ainsi que la modulation différentielle entre le système phéromonal et non-phéromonal restent débattus (5).

3e niveau - Corps pédonculés et protocérébron latéral

Il existe deux voies de sortie du lobe antennaire, l'une vers le protocérébron latéral (analogue de l'amygdale des vertébrés) et l'autre passe par les corps pédonculés (analogue du cortex olfactif). Le protocérébron latéral est responsable des réponses comportementales innées à des stimuli particuliers. L'arborisation des neurones qui viennent des lobes antennaires y est stéréotypée. Ainsi les zones d'intégration des odeurs phéromonales et végétales sont séparées. On y trouve des neurones commandant des motoneurones. Les corps pédonculés sont impliqués dans l'apprentissage et l'intégration multi-sensorielle (par exemple olfaction et vision). Les corps pédonculés sont composés d'un très grand nombre de neurones (cellules de Kenyon). Le codage est dit « clairsemé » (sparse coding) à cause de connexions synaptiques faibles et des inhibitions provoquées par la stimulation. On ne trouve pas de représentation spatiale ou temporelle des odeurs dans les corps pédonculés (7).

Une organisation pour un codage optimal de l'information

L'architecture du système olfactif de l'insecte favorise le meilleur compromis entre vitesse et exactitude. C'est chez la drosophile, sur le circuit neuronal responsable des réponses au cis-vaccényl acétate (cVA), un composé phéromonal, que son organisation est la mieux comprise (Fig. 2)(8).
- Les NRO délivrent des réponses asynchrones et bruitées
- Tous les NRO convergent sur chaque NP. Les connexions synaptiques NRO-NP sont fortes et les NP ont un seuil de réponse bas. Il en résulte que les réponses des NP sont rapides mais bruitées en raison des niveaux élevés d'émission de potentiels d'action.
- Chaque neurone du protocérébron latéral (NPL) reçoit des afférences de plusieurs, voire de tous les NP. Les réponses des NP impliqués dans la réponse à un même composé

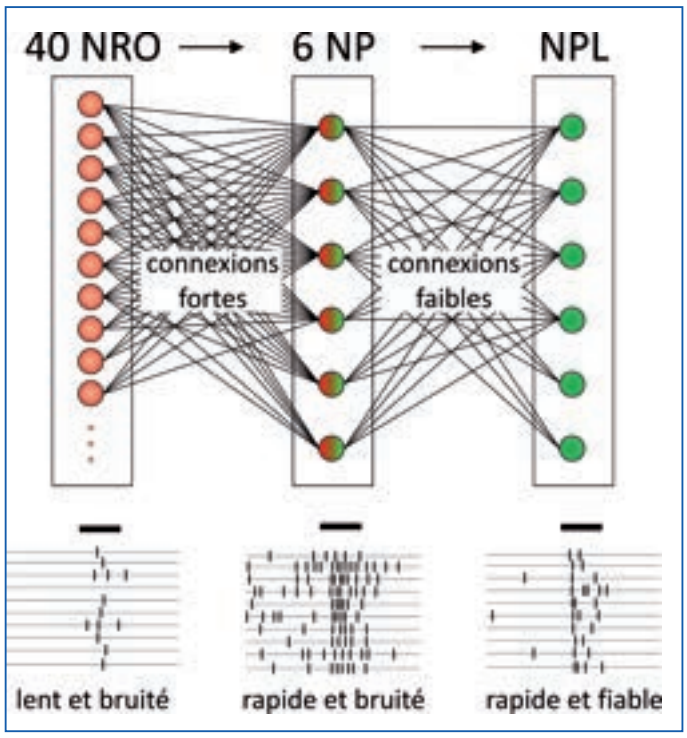


***Figure 2** - Circuits impliqués dans les réponses au cVA chez la drosophile. Les signaux bruités et asynchrones délivrés par les neurones récepteurs olfactifs (NRO) sont intégrés par les neurones de projection (NP), pour produire un signal sortant du protocérébron latéral (NPL) qui est à la fois rapide et fiable (d'après (8)).*

sont très synchronisées, tout comme les réponses des NPL. Le couplage synaptique NP-NPL est faible et les NPL ont un seuil d'émission de potentiels d'action élevé et dynamique. Les NPL se dépolarisent plus vite quand l'activité des NP est synchronisée (lors d'une réponse) que désynchronisée (activité spontanée). Il en résulte que les réponses des NPL sont rapides et fiables en raison de leur activité spontanée faible. Ainsi, les signaux bruités et asynchrones délivrés par les NRO sont intégrés pour produire un signal sortant du protocérébron latéral qui est à la fois rapide et fiable.

Plasticité du système olfactif

Le système olfactif des insectes, bien que moins complexe que celui des vertébrés, garde une grande flexibilité et adaptabilité à leur environnement changeant. Chez des insectes modèles, comme l'abeille, les papillons de nuit ou la drosophile, différentes formes de plasticité du système olfactif ont été mises en évidence. L'état physiologique de l'insecte (âge, statut vierge ou accouplé) mais aussi l'expérience olfactive (habituation, sensibilisation ou apprentissage par association) changent les réponses comportementales des insectes aux signaux olfactifs. Ces modifications induisent, par l'intermédiaire d'hormones et amines biogènes, des changements anatomiques et physiologiques dans les centres olfactifs cérébraux primaires et secondaires, et plus rarement aussi au niveau des NRO (9,10). Les mécanismes cellulaires et moléculaires de ces changements sont étudiés en détail, surtout chez l'abeille et la drosophile.

Conclusions

La compréhension du système olfactif des insectes et de sa plasticité permet le développement d'applications dans plusieurs domaines. En agronomie, les pièges olfactifs pour lutter contre les ravageurs des cultures sont déjà utilisés ; en santé humaine des méthodes de perturbation des vecteurs de maladies dans leur recherche d'hôtes ou sites de reproduction sont en plein essor et, en olfaction artificielle, des solutions biomimétiques des stratégies d'orientation des insectes sont testées sur des robots traqueurs d'odeur.

sylvia.anton@inra.fr
philippe.lucas@inra.fr

Bibliographie

(1) Martin J.P., et al. (2011) Prog Neurobiol 95(3):427-447.
(2) Keil T.A., in Insect olfaction, B.S. Hansson, Editor. 1999, Springer: Berlin. p. 5-47.
(3) Leal W.S. (2013) Annu Rev Entomol 58:373-391.
(4) Kaupp U.B. (2010) Nat Rev Neurosci 11(3):188-200.
(5) Galizia C.G. et Rossler W. (2010) Annu Rev Entomol 55:399-420.
(6) Schachtner J., Schmidt M., et Homberg U. (2005) Arthropod Struct Dev 34(3): 257-299.
(7) Masse N.Y., Turner G.C., and Jefferis G.S. (2009) Curr Biol 19(16):R700-R713.
(8) Jeanne J.M. et Wilson R.I. (2015) Neuron 88(5):1014-1026.
(9) Busto G.U., Cervantes-Sandoval I., et Davis R.L. (2010) Physiology (Bethesda) 25(6):338-346.
(10) Gadenne C., Barrozo R., et Anton S. (2016) Annu Rev Entomol 61:317-333.

L'OLFACTION CHEZ LES AMPHIBIENS

JEAN GASCUEL (Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, CNRS UMR 6265, Dijon)

Chez la plupart des espèces, depuis les insectes jusqu'aux mammifères, l'organisation générale du système olfactif présente de nombreuses similarités (1, 2). Ces dernières suggèrent que l'organisation du système olfactif est largement conservée au cours de la phylogenèse. En conséquence, en olfaction comme dans d'autres domaines, la plupart des recherches sont actuellement concentrées sur un nombre très réduit de modèles : la souris, le poisson zèbre, la drosophile et le vers *Caenorhabditis*.
Sans douter de l'utilité et d'une forme de représentativité de ces modèles, il s'avère qu'à côté des traits généraux - et largement partagés - qui caractérisent l'organisation et la physiologie des systèmes olfactifs, une incroyable diversité est évidente lorsqu'on analyse un panel d'espèces plus large (3). Si l'on accepte de prendre en compte cette diversité, certains modèles offrent des particularités d'organisation ou de physiologie tout à fait étonnantes, qui permettent de poser un certain nombre d'hypothèses fonctionnelles de manière très pertinente. C'est justement le cas des amphibiens.
Chez les amphibiens, l'olfaction intervient dans tous les comportements tels que la reproduction, la recherche de nourriture, le comportement d'agrégation, le marquage territorial. La physiologie de la détection olfactive au niveau périphérique et central a largement été étudiée chez la grenouille (4) et chez le xénope (pour revue, 5). Ce dernier modèle offre la caractéristique, sans doute unique dans le

règne animal, de posséder juxtaposés et fonctionnels, un système olfactif « aquatique » (c'est-à-dire percevant les molécules odorantes en solution dans l'eau) et un système olfactif « aérien » (permettant la détection des molécules odorantes volatiles). Cette particularité, permet d'étudier les différences et les similarités entre les processus de perception olfactive dans différents milieux (aquatique vs aérien) *chez une même espèce*. Cela signifie que les biais liés à des appartenances phylogénétiques différentes, qui existent lorsque l'on compare un mécanisme olfactif quel qu'il soit chez un rongeur et chez une espèce aquatique, n'existent plus avec ce modèle. Le xénope permet également, comme nous allons le voir, d'étudier de manière originale le rôle des facteurs hormonaux dans le développement postnatal et dans la plasticité du système olfactif.

Le Xénope : une chimère de poisson zèbre et de souris

Le système olfactif périphérique du xénope est dit « tripartite ». À côté d'un système voméronasal bien identifié, on trouve en effet un système olfactif généraliste qui est à son tour divisé en deux : une chambre principale et une chambre médiane. Chacune de ces chambres est spécialisée dans la perception olfactive « aérienne » lorsque l'animal nage ou « aquatique » lorsqu'il plonge. Ces deux chambres sont séparées par une valve qui oriente l'air et l'eau de manière appropriée. (Fig 1C).

D'un point de vue évolutif, lors du passage de la vie aquatique à la vie aérienne, l'environnement olfactif des espèces a changé de manière drastique posant aux espèces un problème d'adaptation majeur. Les neurones olfactifs, par définition en contact direct avec le milieu extérieur pour pouvoir y détecter les odorants, se trouvent confrontés à un risque majeur de dessiccation. La production d'un mucus les a protégés, mais aussi isolés de l'interaction avec les molécules odorantes. Des protéines, les OBP (Olfactory Binding Proteins) sont supposées – parce qu'elles sont présentes chez les espèces aériennes et absentes chez les aquatiques - constituer une des adaptations de l'olfaction au milieu aérien en permettant la solubilisation des molécules odorantes volatiles et leur liaison avec les récepteurs olfactifs des neurones sensoriels. Nos travaux, en utilisant ce double système olfactif et en nous affranchissant donc de biais phylogénétique, nous ont permis de montrer l'expression stricte des OBP dans la chambre aérienne et non dans la chambre aquatique, et de valider ainsi l'hypothèse du rôle adaptatif des OBP à l'olfaction en milieu aérien (6).
De nombreux arguments supplémentaires soutiennent l'idée d'une spécialisation fonctionnelle des deux chambres du système olfactif généraliste du xénope :
(i) les deux chambres sont couvertes d'épithéliums composés de neurones différents, les neurones ciliés dans la chambre principale qui sont typiques de l'épithélium olfactif de mammifères aériens, alors que la chambre médiane aquatique comporte des neurones à microvillosités caractéristiques des épithéliums des espèces aquatiques ;
(ii) les deux chambres s'expriment de manière différentielle

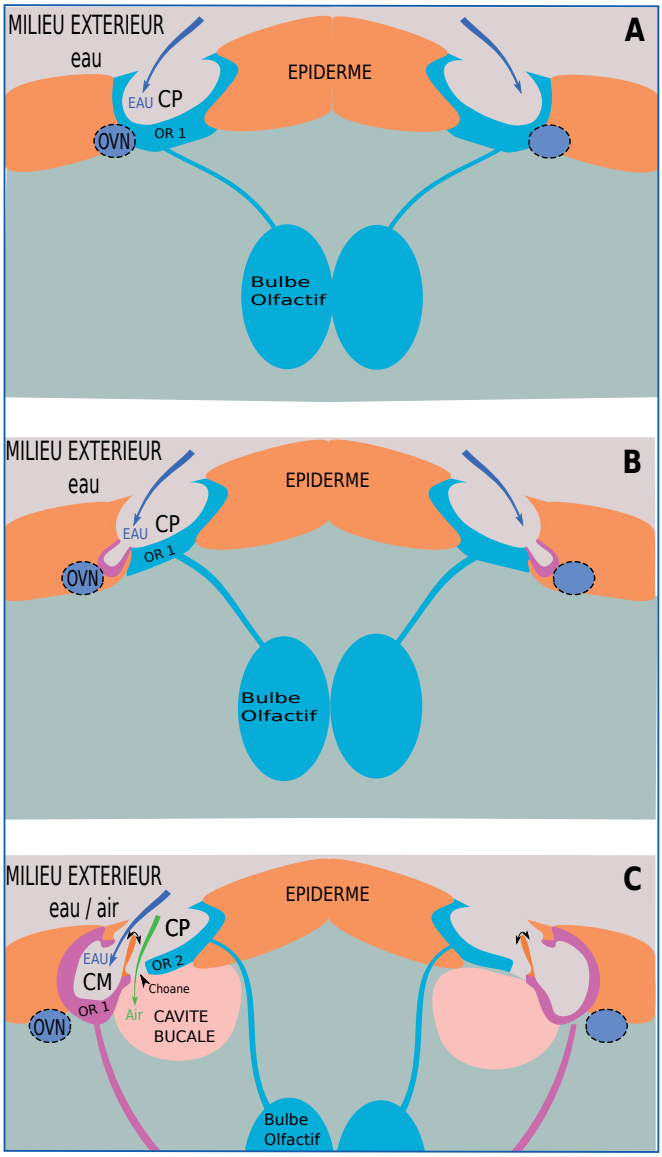


***Figure 1* - A, B, C** : *évolution anatomique du système olfactif du xénope au cours de la métamorphose. Chez le têtard,* (A) *seule la chambre principale (CP) impliquée dans la perception olfactive en milieu aquatique et l'orgwane voméronasal (OVN) sont présents (projections de l'OVN non représentées). Les neurones olfactifs de la chambre principale expriment les récepteurs olfactifs de classe 1 (OR1) que l'on retrouve chez les autres vertébrés aquatiques alors que chez l'adulte* (C) *on retrouve dans cette chambre les neurones olfactifs exprimant les récepteurs de classe 2 (OR2) majoritairement présents chez les mammifères aériens.*

Au cours de la métamorphose (B) *la chambre médiane se forme comme décrit dans le texte.*

Chez l'adulte (C) *les chambres principales (CP) et médiane (CM) sont formées et séparées par une valve qui oriente les flux d'air ou d'eau en fonction du milieu dans lequel évolue l'animal. La chambre principale impliquée dans la perception olfactive en milieu aquatique chez le têtard devient impliquée dans la perception des odorants en milieu aérien chez l'adulte. Cette transformation fonctionnelle est en partie due à une intense neurogenèse et à des modifications de patrons d'expression de récepteurs olfactifs. Chez le têtard, les neurones olfactifs « aquatiques » se projettent dans la totalité du bulbe olfactif* (A)*, tandis que chez l'adulte* (C) *les projections des neurones olfactifs « aériens » occupent la partie dorsale du bulbe olfactif tandis que les zones de projections des neurones olfactifs « aquatiques » se trouvent repoussées dans la région ventrale.*

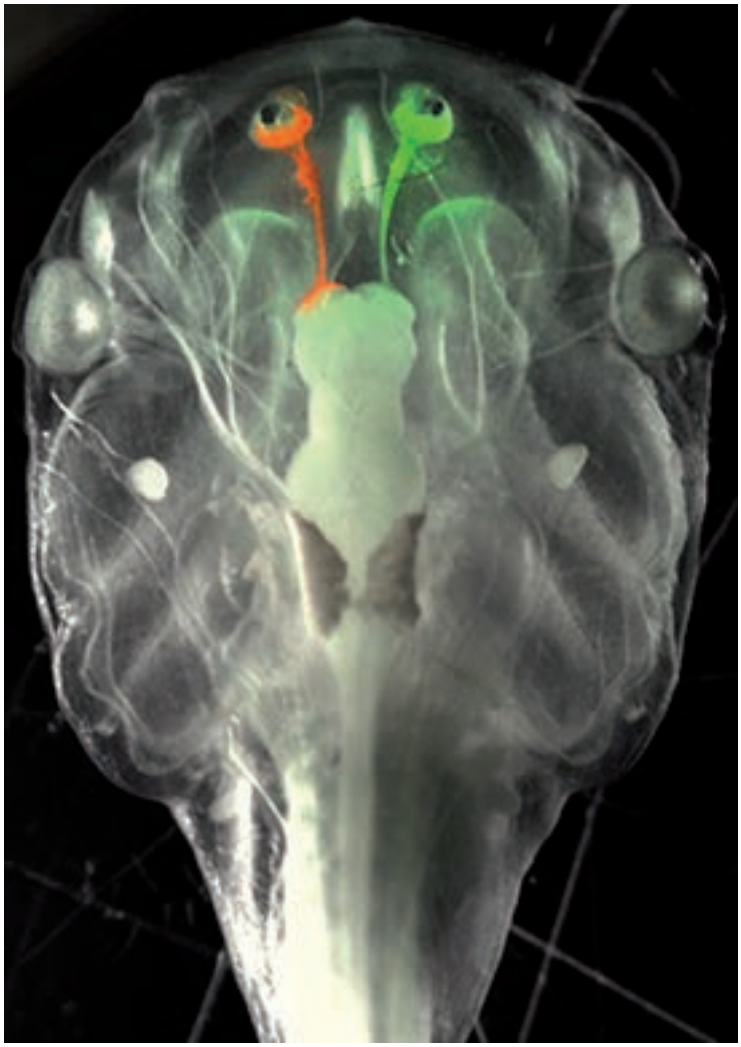
toute une série de marqueurs tels que les OMP (Olfactory Marker Protein), des lectines, ou les protéines G (6) ;
(iii) les neurones de la chambre principale répondent aux odorants volatiles (généralement insolubles) alors que ceux de la chambre médiane répondent aux odorants solubles ;
(iv) les récepteurs olfactifs de classe I (famille de récepteurs trouvés chez les vertébrés aquatiques) sont exprimés dans la chambre médiane tandis que ceux de classe II (famille de récepteurs trouvés chez les rongeurs) le sont dans la chambre principale,
(v) récemment,nous avons revisité l'expression spatiale des récepteurs olfactifs (RO) et confirmé l'hypothèse d'une spécialisation des deux chambres (7).

Le xénope : un modèle d'étude du contrôle hormonal de la plasticité neuronale

La métamorphose est une forme de développement postnatal étonnante qui se caractérise par des modifications drastiques à tous les niveaux de la biologie de l'animal. Ce dernier va changer de milieu de vie (aquatique /aérien), d'alimentation (herbivore/carnivore), de morphologie (têtard/ tétrapode), de mode respiratoire (aquatique/aérien), de comportement et de mode de locomotion. À la différence d'autres espèces à métamorphose (insectes) qui entrent dans une sorte de repos pendant cette période, les xénopes poursuivent leur activité normalement. Ainsi, à titre d'exemple, alors que les pattes se forment, que les muscles et leur innervation se développent, que les régions cérébrales motrices se réorganisent de fond en comble, le têtard conserve un mode de locomotion ondulatoire en parallèle de l'émergence de la locomotion terrestre.

Il en est de même concernant le développement du système olfactif. Durant la métamorphose, une intense activité neurogénétique a lieu. Chez le têtard, seule la chambre olfactive aquatique existe (Fig. 1A) et l'ensemble de l'épithélium larvaire va subir une intense mort neuronale, tandis que se superpose une neurogenèse qui va donner naissance à de nouveaux neurones olfactifs dans chacune des nouvelles chambres formées (8). Il est admis qu'il existe deux classes de récepteurs olfactifs, les classes 2 exprimées par les vertébrés aériens et les classes 1 par les vertébrés aquatiques. Chez le têtard nous avons donc une seule chambre olfactive qui exprime des récepteurs olfactifs de classe 1 (Fig 1A) alors que chez l'adulte nous avons deux cavités, une exprimant des récepteurs de classe 1 et l'autre des récepteurs de classe 2 (Fig 1C). Nous avons montré que les neurones olfactifs de chacune de ces chambres vont se projeter dans des territoires séparés au niveau du bulbe olfactif induisant à ce niveau une réorganisation progressive mais complète de ce territoire en termes de circuiterie neuronale (Fig 1C) (9). Ces phénomènes sont contrôlés par l'hormone thyroxine.

La variation de la perception olfactive, en fonction de modifications développementales contrôlées par des hormones, étant connue chez l'humain (adolescence, maternité, ménopause), mais plus difficile à analyser car plus ténue, le xénope constitue un modèle d'étude de choix des mécanismes cellulaires et moléculaires contrôlant la réorganisation fonctionnelle du système olfactif sous l'effet de facteurs hormonaux telle que la thyroxine.
Ce dernier point renforce, s'il le fallait, l'intérêt de ce modèle exotique. D'autant que de nombreux outils expérimentaux sont également disponibles sur ce modèle pour lequel (i) il est possible d'obtenir des animaux transgéniques, (ii) les cultures cellulaires se développent à même la paillasse



© Arnaud Gaudin (CSGA)

Figure 2 *-Vue dorsale du têtard de xénope sous anesthésie sans aucune dissection préalable. La totale transparence de l'épiderme donne accès à l'observation directe de la majorité des organes internes. Cette accessibilité en fait un modèle de choix pour les approches d'imageries* in vivo. *Ici l'épithélium olfactif gauche a été marqué à l'aide de DiI un colorant fluorescent vital qui migre le long des membranes neuronales traçant ainsi les projections des neurones olfactifs vers le bulbe olfactif. De manière similaire l'épithélium olfactif droit a été marqué par du DiO similaire au DiI mais fluorescent dans le vert. Il est ainsi possible de marquer les neurones sous anesthésie et de suivre la progression du marquage au cours du développement sur plusieurs jours.*

de laboratoire, (iii) la transparence de certains stades de développement et la résistance des animaux permettent des approches d'imagerie *in vivo* dans des conditions de facilité étonnante (Fig. 2).

jean.gascuel@u-bourgogne.fr

Références

(1) Hildebrand JG et Shepherd GM. (1997) Annu Rev Neurosci 20:595-631.
(2) Holley A et Mac Leod P. (1977) J Physiol 73(6):725-848.
(3) Eisthen H et Polese G. (2006) In Evolution of Nervous Systems, Vol 2: Non-mammalian Vertebrates (JH Kaas, ed), Academic Press, Oxford, pp. 355-406.
(4) Duchamp-Viret P et al. J. Neurophysiol. 61(5):1085-1094.
(5) Manzini I, et Schild D. (2010) In: Menini A, editor. The Neurobiology of Olfaction. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis. Chapter 4.
(6) Millery J, et al. (2005) Eur J Neurosci. 22(6):1389-1399.
(7) Amano T, et Gascuel J. (2012). PLoS One. 2012;7(4):e33922.
(8) Dittrich K, et al. (2016) J Comp Neurol. 524(5):986-98.
(9) Gaudin A, et Gascuel J. (2005) J Comp Neurol 489(4):403-424.

L'OLFACTION CHEZ LES OISEAUX

ALINE BERTIN (INRA, UMR85 PRC, CNRS, UMR 7247, Université F. Rabelais, IFCE, Nouzilly), SIMON POTIER & FRANCESCO BONADONNA (CNRS, UMR 5175, Université de Montpellier, Centre d'Ecologie Fonctionnelle et Evolutive, Montpellier)

Introduction

Les oiseaux sont connus pour être un groupe extrêmement diversifié, présentant des capacités visuelles et auditives des plus variées. À ce titre, les ornithologistes et scientifiques se sont souvent intéressés aux capacités visuelles et auditives qui paraissaient évidentes (pour l'œil et l'oreille humains), oubliant ainsi l'existence possible d'un sens olfactif fonctionnel chez les oiseaux. Néanmoins, les oiseaux possèdent un bulbe et un répertoire génétique olfactif conséquent supposant l'utilisation de l'olfaction dans de nombreuses tâches journalières. Comme nous allons le voir, le sens olfactif est utilisé très précocement et il revêt de nombreuses fonctions.

1. L'olfaction *in ovo*

Bien protégé dans un œuf, l'embryon d'oiseau n'en est pas moins exposé à de multiples stimulations sensorielles tout au long de son développement. Ces stimulations ont une importance certaine notamment chez les oiseaux nidifuges - c'est-à-dire capables de quitter le nid quelques heures après l'éclosion - puisque leurs systèmes sensoriels sont fonctionnels à l'éclosion. Bien que d'apparence opaque, la coquille d'œuf d'un oiseau est constituée de milliers de pores. Ces pores vont permettre les échanges gazeux mais également la pénétration de nombreux composés odorants volatiles à l'intérieur de l'œuf.
L'embryon d'oiseau est en mesure de percevoir ces stimulations puisque le système olfactif est fonctionnel relativement précocement. Par exemple, le système olfactif de l'embryon de poule domestique est fonctionnel dès le 13^{e} jour de développement alors que l'éclosion se produit au 21^{e} jour. Si une odeur est présente dans l'environnement, l'embryon va être en mesure de mémoriser cette information olfactive et cette expérience précoce va orienter ses préférences olfactives après éclosion. Un poussin exposé *in ovo* à un stimulus olfactif (mélange d'orange et de vanilline) à faible concentration va présenter une orientation positive vers des aliments portant cette odeur familière. À l'inverse, un poussin naïf va éviter cette odeur inconnue. Une aversion pour le stimulus olfactif peut être observée même si celui-ci est présent *in ovo* à une forte concentration (1). Cette influence de l'environnement olfactif est observable même si l'embryon de poule est encore baigné dans le liquide amniotique (jusqu'au 18^{e} jour environ). En effet, des poussins exposés *in ovo* à un stimulus olfactif entre les 13^{e} et 16^{e} jour de développement vont exprimer une orientation plus marquée vers des aliments portant ce stimulus par rapport à des animaux naïfs. L'environnement olfactif a toutefois une influence plus marquée en fin d'incubation, lorsque le bec de l'oiseau passe dans la chambre à air de l'œuf et que la respiration pulmonaire se met en place. Une préférence pour un aliment portant le stimulus olfactif familier peut-être observée jusqu'à deux semaines après l'éclosion chez des poussins exposés à ce stimulus olfactif entre le 17^{e} et le 20^{e} jour de développement embryonnaire (2).
L'environnement olfactif des embryons d'oiseaux ne dépend pas seulement des signaux extérieurs à l'œuf. En effet, l'alimentation de la mère peut conférer des propriétés odorantes au vitellus (jaune) de l'œuf. Ce transfert d'informations olfactives se fait notamment par les acides gras polyinsaturés de type oméga-3 ou oméga-6, qui passent directement de l'alimentation maternelle au jaune de l'œuf. Lors de leur dégradation, ces composés sont connus pour conférer une odeur de poisson à l'œuf. Ce phénomène bien décrit chez la poule domestique a permis de montrer que les jeunes oiseaux peuvent également mémoriser les propriétés olfactives de l'environnement *in ovo*. En ajoutant 2 % d'huile de hareng (riche en oméga-3) dans l'alimentation de poules, il a ainsi été montré que les poussins issus de ces œufs s'orientaient préférentiellement vers un aliment nouveau portant l'odeur de hareng. Cette préférence ne s'observe pas chez des poussins dont les mères n'ont pas été nourries avec ce composé (3). De manière générale, cette capacité des embryons d'oiseaux à mémoriser des informations chimiosensorielles pourrait prédisposer les jeunes à s'orienter vers des stimuli olfactifs familiers. Ce mécanisme pourrait ainsi favoriser leur adaptation dans un environnement riche d'informations olfactives.

2. L'olfaction pour s'orienter

La recherche de nourriture

Certains oiseaux vivent et se déplacent dans un milieu où l'utilisation du sens visuel paraît difficile. Dans le milieu marin, la détection des proies apparaît peu évidente au vu de l'absence de repères visuels. Ainsi, il a été montré que les procellariiformes (oiseaux marins comme les albatros, les puffins et les pétrels) pouvaient utiliser des indices indirects tels que le diméthylsulfure (DMS) afin de détecter la présence de

krills ou de poissons, leurs principales sources alimentaires (4). En effet, le DMS est un composé (modifié par l'environnement) émis par le phytoplancton lors de l'ingestion par le zooplancton. Il témoigne ainsi de la présence du zooplancton et indirectement de poissons se nourrissant de celui-ci.
Tout comme le milieu marin ouvert, un milieu dense en végétation peut diminuer l'intérêt de l'utilisation de la vision. Ainsi, les rapaces vivant notamment au sein de la forêt amazonienne, tels que les vautours urubus à tête rouge *Cathartes aura* et le caracara huppé *Caracara plancus* peuvent utiliser leur sens olfactif pour détecter la présence de carcasses (S. Potier, observation personnelle). Pour le vautour urubu à tête rouge, il semblerait d'ailleurs que le sens olfactif prévale au sens visuel.
Il n'est cependant pas nécessaire aux oiseaux de vivre dans un milieu non propice à l'utilisation de la vision pour posséder un sens olfactif fonctionnel. En effet, il apparaît qu'un grand nombre d'espèces d'oiseaux est capable d'utiliser l'olfaction pour trouver la nourriture, à l'instar des mésanges charbonnières *Parus major* qui peuvent discriminer entre un arbre sain et un arbre infecté par les chenilles d'un papillon par la seule émission de composés olfactifs émis suite à la consommation de feuilles par ces lépidoptères (5).

La navigation

La navigation par l'olfaction chez les pigeons voyageurs dans les années 70 a été en réalité la première découverte à montrer l'utilisation fonctionnelle de l'odorat chez les oiseaux. Ainsi, bien qu'ils puissent utiliser l'environnement magnétique et visuel pour s'orienter, l'olfaction serait le sens utilisé préférentiellement à longue distance. En effet, le Professeur F. Papi après avoir sectionné le nerf olfactif (les rendant anosmiques) et relâché les individus à plus de 150 km de leur volière, observa que moins de 10 % des pigeons anosmiques (ayant pour autant déjà effectué le trajet) arrivèrent à rentrer à la volière alors qu'environ 90 % des pigeons avec un sens olfactif fonctionnel rentrèrent. Suite à cette première découverte, trente ans d'expériences aussi diversifiées qu'on puisse l'imaginer sur cette espèce modèle ont confirmé que c'est bel et bien l'odorat qui guide les pigeons voyageurs à leur gîte (6).
Si l'orientation olfactive était certaine pour les pigeons, chez les oiseaux sauvages beaucoup de doutes persistaient. Cependant, les capacités olfactives des pétrels stimulaient la recherche sur ces espèces. En particulier, les pétrels nichant sous terre ont un comportement de navigation nocturne afin d'éviter les prédateurs au sein de la colonie. La reconnaissance du nid au retour des individus ne peut donc pas se faire par le biais d'indices visuels et ces pétrels utilisent l'olfaction pour retrouver et reconnaître leur nid souterrain dans l'obscurité (7). Mais les capacités de navigation olfactive des procellariiformes vont plus loin. Le puffin cendré *Calonectris borealis* semblerait utiliser l'olfaction pour s'orienter et retrouver son île de nidification à des distances exceptionnelles. En effet, une fois déplacés artificiellement à plus de 800 km de la colonie d'origine, alors que l'incapacité à utiliser le magnétisme n'affecte pas l'aptitude à rentrer, l'absence de capacités olfactives désoriente totalement les individus qui finissent par se perdre et ne sont plus capables de retourner à leur île (8).

© Aline Bertin INRA-PRC

Poussin d'un jour de poule domestique.

3. L'olfaction dans la vie sociale

Outre l'utilisation de l'odorat dans le but de s'orienter, les oiseaux sont capables d'utiliser des signaux olfactifs pour communiquer. L'olfaction paraît donc être utilisée dans divers contextes sociaux chez les oiseaux. La source des odeurs impliquées dans la communication entre individus est issue probablement des sécrétions de la glande uropygienne (glande cutanée principale des oiseaux située à la base de la queue), ou glande de la toilette. Cette glande produit une substance huileuse que les oiseaux répandent sur leurs plumes. L'analyse chimique des secrétions de la glande et des plumes a permis de montrer que l'odeur émanée de l'oiseau contient des informations sur l'espèce d'appartenance, le sexe et l'identité d'un individu (9). Il apparaît donc que chaque individu possède une signature olfactive qui lui est propre permettant d'utiliser ces informations lors de la communication, notamment dans la reconnaissance individuelle et le choix du partenaire.
Ainsi, l'information olfactive pourrait permettre aux mouettes tridactyles *Rissa tridactyla* de s'apparier préférentiellement avec des individus génétiquement distants car elle reflète le degré d'apparentement des individus mâles (10). De surcroît, les poussins de pétrels possèdent des caractéristiques olfactives proches de celle de leurs parents (9). Cette information semble essentielle et le bouquet d'odeurs émis par un individu pourrait donc être un signal permettant de faire un choix tout en évitant la consanguinité. C'est le cas de l'Océanite tempête *Hydrobates pelagius* qui est capable de reconnaître et d'éviter l'odeur des parents, frères et sœurs (11). Une fois le partenaire choisi, sa signature olfactive individuelle permet aussi de le reconnaître tout au long de la vie, notamment dans l'obscurité du terrier chez les pétrels (7).
Enfin, l'émission de composés chimiques permettrait aussi aux partenaires sexuels de potentiellement se synchroniser durant la période de reproduction. En effet, le bouquet d'odeurs émis par les femelles d'étourneaux unicolores *Sturnus unicolor* est différent en et hors période de reproduction (9) et pourrait donc témoigner de son aptitude à se reproduire.

Conclusion

Longtemps ignoré, ce bref aperçu montre pourtant à quel point la capacité des oiseaux à traiter les informations olfactives leur permet, au même titre que leurs capacités visuelles ou auditives, de s'adapter à leur environnement physique ou social. Qu'en est-il du sens du goût et de l'interaction entre ces systèmes ? Encore bien des questions restent à élucider sur le traitement des informations chimiosensorielles chez les oiseaux.

aline.bertin@inra.fr
simon.potier@cefe.cnrs.fr
Francesco.bonadonna@cefe.cnrs.fr

Références

(1) Bertin A, et al. (2010) Ethology 116, 1027-1037.
(2) Bertin A, et al. (2012) Chem Senses 37, 253-261
(3) Aigueperse N, et al. (2013) Plos One 8, e77583.
(4) Bonadonna F, et al. (2006) J Exp Biol 209, 2165-2169.
(5) Amo L, et al. (2013) Ecology Letters 16, 1348-1355.
(6) Wallraff H (2005) Connection Science, 17, 91-106.
(7) Bonadonna F et Nevitt GA (2004) Science 306, 835-835.
(8) Gagliardo A (2013) J Exp Biol 216, 2165-2171.
(9) Caro SP, et al. (2015) Horm Behav 68, 25-42.
(10) Leclaire S, et al. (2012) Proc R Soc Lond B Biol Sc 279, 1185-1193.
(11) Bonadonna F et Sanz-Aguilar A (2012) Anim Behav 84, 509-513.

OLFACTION ET CULTURE

MOUSTAFA BENSAFI, CAMILLE FERDENZI, CATHERINE ROUBY
Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, CNRS UMR 5292, INSERM U1028, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon

De fortes différences entre individus caractérisent la perception olfactive : chacun de nous répond différemment aux composants chimiques qui l'environnent. Notre individualité s'exprime dès le niveau des récepteurs olfactifs ; l'odeur perçue résulte de l'activation d'une combinaison de récepteurs, chaque récepteur étant le produit d'expression d'un des 400 gènes olfactifs qui sont fonctionnels chez l'humain[1]. Chez les mammifères, cette famille de gènes est très nombreuse et très polymorphique (1), ce qui implique pour une même odeur des différences individuelles de pattern de récepteurs activés et par conséquent de perception. Dans le cas de la molécule d'androsténone, deux individus porteurs de deux profils différents d'allèles du récepteur à cette molécule la jugent différemment en intensité, en qualité et selon ce profil, très déplaisante ou neutre (2). Mais le répertoire de gènes olfactifs n'explique pas à lui seul toute la variation : il existe d'autres facteurs que l'héritabilité, individuels et environnementaux, qui y contribuent fortement comme le montrent des études sur des jumeaux. L'âge, le sexe, la personnalité et certaines pathologies influencent non seulement nos seuils de détection, mais aussi nos réponses affectives et cognitives aux odeurs. Le contexte a aussi son importance : ce que nous savons ou croyons sur les odeurs perçues, notre profession ou encore notre appartenance culturelle sont déterminants.

[1]Chez l'humain, 51% des gènes dédiés à l'odorat sont non fonctionnels, contre 33 % chez les grands singes et moins de 20 % chez des primates plus éloignés ou encore chez la souris.

Culture et exposition précoce

La plasticité du système olfactif et son modelage par l'environnement précoce sont bien démontrés chez l'animal. Les travaux chez l'humain vont dans le même sens, et montrent que les préférences olfactives sont déjà modulées *in utero* par les substances provenant de l'environnement maternel et celles présentes dans le liquide amniotique. Une équipe de recherche française l'a montré chez des nouveau-nés dont la mère avait ou non consommé de l'anis pendant la grossesse : le groupe de nouveau-nés dont la mère en avait consommé montrait une préférence stable pour l'arôme d'anis, mais pas celui dont la mère n'en avait pas consommé (3). On a aussi des preuves indirectes de l'influence périnatale des flaveurs : une équipe allemande a montré que des sujets nourris au biberon avec du lait aromatisé à la vanille montraient à l'âge adulte une préférence pour cet arôme, qui n'existait pas chez les adultes du même âge nourris au sein, donc moins exposés à la vanille (4). Autre preuve de l'importance de l'environnement de l'enfant pour assigner une valeur affective aux odeurs : des enfants dont les parents consomment de l'alcool du fait de tendances dépressives sont plus enclins à déprécier l'odeur de bière que des enfants dont les parents en consomment de façon conviviale (5).

Compte tenu de ces influences précoces, il n'est donc pas étonnant que les préférences olfactives changent selon la culture, puisque celle-ci propose des expériences chimiosensorielles qualitativement et quantitativement différentes autour du monde. Il est cependant remarquable que la variation semble réduite pour les odorants déplaisants : en comparant des enfants de 6 à 12 ans de trois groupes culturellement contrastés, Indonésiens, Syriens et Canadiens francophones, qui devaient évaluer 14 odorants, une étude a montré un consensus entre les trois cultures pour les odeurs déplaisantes, mais une divergence entre elles sur l'évaluation de ce qui est plaisant (6). Tout se passe comme si le système d'alarme que constitue notre odorat répondait de façon moins variable aux mauvaises odeurs (celles des sources à éviter) qu'aux odeurs plaisantes (celles des sources qu'on peut approcher, et apprendre à apprécier).

Cette variation culturelle concernant ce qui est agréable – comestible, bénéfique ou simplement sans danger – est bien connue mais on en sait moins sur son inscription neurobiologique ; en combinant une approche psychologique et neurophysiologique, une étude a examiné la modulation de l'activité perceptive et cérébrale selon l'expérience et la culture d'origine (7). La comparaison portait sur deux groupes de participants vivant en France et originaires soit d'Europe, soit d'Afrique du Nord. En comparant les réponses à l'odeur de menthe, supposée familière dès l'enfance en Afrique du Nord, et l'odeur de rose supposée aussi familière aux deux groupes, les chercheurs ont confirmé que le groupe originaire d'Afrique du Nord associait beaucoup plus l'odeur de menthe à des expériences vécues que le groupe d'origine européenne, du fait de la consommation de thé à la menthe depuis l'enfance. Parallèlement, les réponses

neurophysiologiques de ces participants, à savoir les potentiels chimio-sensoriels évoqués par l'odeur de menthe, présentaient une latence plus longue pour l'onde positive P2 (une composante tardive qui apparaît 500 ms après la présentation stimulus et traduit un traitement cognitif de l'odeur) ; cette différence par rapport au groupe d'origine Européenne n'a pas été observée pour l'odeur de rose.

Ces résultats confirment la plasticité du système olfactif déjà démontrée chez l'animal : à une exposition différente correspondent des traitements cérébraux différents. D'autres études transculturelles ont confirmé que l'appréciation d'une odeur dépend de la fréquence d'exposition. L'exposition, source de familiarité, n'est cependant pas le seul moyen par lequel la culture façonne notre univers olfactif : le langage et la cognition y jouent un rôle crucial, ainsi que le contexte dans lequel les odeurs nous parviennent.

© Dessin : Simon Rouby

Cognition olfactive, langage et culture

Un exemple qui illustre l'effet du contexte et de l'usage sur la perception olfactive est fourni par la molécule de salicylate de méthyle. Cet odorant est présent en Amérique du Nord dans les bonbons et les boissons (wintergreen) alors qu'en Europe on le rencontre plutôt en contexte médicinal, dans les baumes musculaires par exemple : ceci explique que son odeur soit jugée beaucoup plus agréable en Amérique du Nord. Les pratiques culturelles d'usage des odeurs (cuisine, hygiène, esthétique) peuvent aussi se transmettre entre groupes ; ainsi, deux populations géographiquement très éloignées mais qui ont une histoire commune, l'Europe et une de ses anciennes colonies britanniques, Singapour, ont des réponses affectives aux odeurs plus semblables que deux populations asiatiques entre elles, Singapour et la Chine (8). L'information sémantique disponible quand nous sentons une odeur est elle aussi déterminante pour notre évaluation affective. Une étude où les participants devaient évaluer cinq odeurs associées à un label verbal soit positif, soit négatif (par exemple pour l'odeur de patchouli, « encens » ou « cave humide ») a montré que cet étiquetage influence le jugement affectif (9). Récemment, des chercheurs français et canadiens (10) ont étudié l'effet combiné de la culture et des connaissances sémantiques (présence ou absence de dénomination de l'odeur), dans deux populations qui diffèrent culturellement mais partagent la langue française : des participants français et québécois ont senti quatre odorants spécifiques à chaque culture et deux odorants non spécifiques, dans deux conditions, avec ou sans label. Ils devaient juger l'intensité, la familiarité, la comestibilité et la valence hédonique des odeurs ; en parallèle leurs réponses psychophysiologiques étaient enregistrées. Les résultats ont montré des effets significatifs de la culture (variation inter-individuelle) et de l'information sémantique (variation intra-individuelle), aussi bien sur les réponses verbales que sur la physiologie : par exemple, l'odeur de wintergreen était plus appréciée au Québec tandis que l'odeur de lavande était plus familière en France, et la présence du nom de l'odeur augmentait son caractère agréable, ralentissait le rythme cardiaque et diminuait le flairage de l'odeur. La combinaison des facteurs culture et langage a montré que la présence du nom de l'odeur tendait à diminuer les différences culturelles et à uniformiser les réponses tant perceptives que physiologiques.

Conclusions

En résumé, les travaux dans le domaine indiquent que le développement olfactif humain est fortement influencé par l'environnement, de la vie fœtale à l'âge mûr, ce qui explique une bonne part des différences culturelles observées. Ils confortent l'idée que le contexte et la transmission des pratiques peuvent être à la racine des différences entre groupes et entre cultures. Le langage lui-même a un rôle important parce qu'il peut avoir une action unificatrice sur des perceptions provenant d'arrière-plans culturels distincts : il pourrait à lui seul réduire la variation inter- et intra-individuelle. Les représentations mentales activées par de l'information sensorielle ou par des souvenirs individuels liés aux odeurs ont des chances d'être plus hétérogènes que celles activées par des noms, qui permettent de fixer, de résumer et de mémoriser des situations complexes. Il nous faut cependant signaler une ligne de recherche encore peu explorée : quelle est la part de la génétique dans l'hétérogénéité des perceptions ? Dans la plupart des études, rien ne permet d'écarter l'idée qu'en plus de l'environnement, le génome de chaque population contribue à sa différenciation et explique ainsi une partie des différences dites culturelles. On peut tenter de répondre à cette question en comparant des personnes ayant des caractéristiques génétiques communes mais qui vivent dans des cultures ou des pays différents.

moustafa.bensafi@cnrs.fr
camille.ferdenzi@inserm.fr
catherine.rouby@univ-lyon1.fr

Références

(1) Mainland JD. et al (2014). Nat Neurosci. 17(1):114–20.
(2) Keller A. et al. (2007) Nature. 449(7161):468–72.
(3) Schaal B. et al. (2000) Chem Senses. 25(6):729–37.
(4) Haller R. et al. (1999) Chem Senses. 24(4):465–7.
(5) Mennella JA. et Garcia PL. (2000) Alcohol Clin Exp Res. 24(8):1167–71.
(6) Schaal B. et al. (1997) Chem Senses. 1997;22(2):181–236.
(7) Poncelet J. et al. (2010) Behav Brain Res. 208(2):458–65.
(8) Ferdenzi C. et al. (2013) Chem Senses. 38(2):175–86.
(9) Herz RS. et von Clef J. (2001) Perception. 30(3):381–91.
(10) Ferdenzi C. et al. (2016) Chem Senses. Sous presse.

QUELLE PLACE POUR LE NEZ DANS LE MONDE DE DEMAIN ?

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

Nuit de la St-Sylvestre, 2013 : le tout-Londres se presse comme tous les ans au feu d'artifice de « New year's eve », un des plus grands spectacles pyrotechniques du monde. Mais celui-ci possède un « goût » aussi particulier que novateur : les confettis, les bulles et la neige sont comestibles et aromatisés à la banane, à l'orange ou à la pêche, tandis que les explosions des fusées répandent un parfum de fraise (1). Peut-être ce spectacle préfigure-t-il l'avènement de l'odorat qui, serait « le sens du futur » selon Annick Le Guérer[1]. Mais ne l'est-il pas déjà ?

Promenade olfactive dans notre vie quotidienne

D'après Alain Corbin (2), jusqu'au début du 19e siècle, sans égouts, sans ramassage d'ordure, sans hygiène quotidienne, vraisemblablement les gens puaient, les rues puaient, les maisons puaient. La révolution hygiéniste a balayé tout cela. À partir du moment où les microbes ont été accusés de tous les maux -dont celui de générer des pestilences- on les a chassés de notre vie.

Une sorte d'anosmie collective se serait-elle installée au 20e siècle, au moins dans les pays riches ? Mais voilà que le marketing et la publicité, après avoir saturé notre vision et notre ouïe, se sont tournés vers ce sens encore peu exploité : l'odorat. Si l'on réfléchit bien, qu'est-ce qui, désormais, n'est pas odorisé dans notre vie quotidienne ?

Commençons donc notre journée avec le réveil olfactif dont l'auteur, un jeune Français, aurait séduit le géant Google[2]. Ensuite, passons au petit-déjeuner et à son inévitable arôme de café. Puis, allons dans la salle de bain où c'est un véritable déchaînement : savon parfumé, produits de toilette ou de maquillage, shampooing, linge lavé aux produits odorisés, après-rasage, déodorant (parfumé !) et, … on ajoute encore une touche de parfum. Parfum qui va se mêler à celui de l'habitacle de notre véhicule, lui aussi odorisé… à l'odeur de voiture ! Dans la rue, on respire les gaz d'échappement et, dans les transports en communs, le bouquet des autres voyageurs. Vers midi, les rues près des restaurants sentiront le graillon et le soir, le remugle des poubelles, voire des urinoirs sauvages, nous rappellera que les villes sont vivantes et que les microbes subsistent ! Au passage, nous aurons sans doute croisé des émanations de produits d'entretien et des magasins pourvus de logos olfactifs. Enfin, nous irons nous réfugier à la maison « ambiancée » par des diffuseurs d'arôme dont les associations de consommateurs dénoncent les dangers potentiels, responsables qu'ils sont de la pollution intérieure. Bref, notre vie est un théâtre olfactif mais nous n'avons pas l'impression d'être les auteurs de la pièce ; est-ce que nous nous y « sentons » bien ?

Il faut croire que non puisqu'on voit deux mouvements antagonistes : l'un qui réclame la suppression des odeurs, et l'autre qui recherche les fragrances « naturelles », les parfums « bien-être » et qui va jusqu'à l'aromathérapie.

Bien-être et aromathérapie

En effet, certains parfums possèdent des vertus apaisantes (lavande), énergisantes (menthe), stimulantes (agrumes). Mais dans le détail, l'important semble résider dans la relation entre praticien et client (3). En France, l'association CEW (Cosmetic Executive Women) prodigue aux personnes hospitalisées des soins cosmétiques très appréciés ; les équipes soignantes mettent en œuvre des protocoles multi-sensoriels (dont l'olfaction) pour stimuler des patients dans le coma ou victimes de maladies neurodégénératives. À Singapour, Givaudan, le plus grand producteur mondial de matières premières pour la parfumerie, participe à la création d'un hôpital dédié à l'aromathérapie. On n'en est sans doute qu'au tout début.

Si la pratique est riche, la littérature scientifique est pauvre. De son analyse, Rachel Herz (4) ne retient que 18 articles dont elle conclut que l'effet psychologique des odorants est vraisemblable, les quantités inhalées ne pouvant justifier une action pharmacologique.

Dans cette lignée, on voit déjà des jeunes entreprises proposer des sortes de cocons relaxants multisensoriels où l'on diffuse des couleurs, de la musique, des stimulations tactiles et, bien sûr, des odorants.

Diagnostic et surveillance olfactifs

Si la « vieille » médecine n'ignorait pas le diagnostic olfacto-gustatif, son enseignement s'est interrompu dans les années 1970. On assiste cependant à son renouveau, notamment à la suite d'un article paru dans The Lancet (5) : une chienne reniflait sans arrêt la jambe de sa maîtresse. Après exérèse d'un mélanome, l'animal n'a plus manifesté d'inquiétude. Depuis, les publications se sont multipliées. Outre les chiens, des rats peuvent être éduqués à reconnaître la tuberculose dans les crachats[3]. Les chiens sont aussi utilisés dans la recherche et l'identification des personnes : l'entraînement et la sélection individuelle des animaux sont cruciaux, mais les résultats sont probants : 90 % de résultats positifs, et surtout sans faux-positifs (6).

Les nez électroniques, déjà bien implantés depuis plus de 30 ans dans le contrôle des matières premières et des processus industriels, notamment en agro-alimentaire, mais aussi dans la surveillance environnementale, ont été mobilisés pour détecter aussi bien des maladies somatiques que psychologiques (7). Ils sont basés sur des capteurs semi-conducteurs dont les propriétés électriques se modifient lors de l'adsorption de produits chimiques. Ils n'effectuent pas d'analyse chimique comme les systèmes GC-MS[4], mais le profil des cinétiques d'adsorption-désorption est caracté-

[1] *Annick Le Guérer, anthropologue, historienne et philosophe, a beaucoup contribué au renouveau de l'intérêt pour l'odorat : https://annickleguerer.wordpress.com/2016/04/25/institut-francais-a-amsterdam-lodorat-sens-du-futur/*

[2] *https://sensorwake.com/fr/*

[3] *https://www.apopo.org/en/*

ristique du mélange à identifier, si bien qu'on peut distinguer un lait de plaine d'un lait de montagne, mais aussi identifier une pathologie, de façon non invasive, à partir de l'haleine, de la sueur ou des urines d'un malade.
Les « derniers-nez » s'appellent « nez bioélectroniques ». Cette fois, des micro-électrodes sont recouvertes de récepteurs olfactifs (fig. 1). Ces dispositifs seraient à la fois hautement spécifiques et très bon marché, connectés et éventuellement implantables, ce qui permettrait non seulement le suivi des patients mais aussi la prévention. Initiées en Europe, ces recherches sont activement poursuivies en Corée (8).

Arts

En art, on pense d'abord à la parfumerie, puis éventuellement à la gastronomie et à l'œnologie. Mais les arts vivants et plastiques ne sont pas en reste.
Lors de l'exposition « Belle Haleine » en 2015 au Musée Tinguely à Bâle[5], on a pu respirer du papier peint à l'odeur de peur humaine, proposé par Sissel Tolaas, une parfumeuse qui n'en est pas à son coup d'essai. Ernesto Neto, un plasticien brésilien, propose depuis quelques années des installations monumentales où des sortes de bas pendant du plafond, et/ou des sacs de toile au sol, contiennent des épices aromatiques et colorés : on évolue à travers ces œuvres en sentant le changement d'odeur apparié au changement de couleur. Un jeune plasticien français, Boris Raux, plein d'inventivité, propose les portraits olfactifs de ses amis montrant leurs produits de toilette sur une étagère, ou encore une piscine de Soupline, ou bien un véritable escalier, mais réalisé en savon de Marseille[6].
L'odorisation des arts de la scène remonte sans doute aux anciens Grecs (9) mais le 20e siècle a connu quelques tentatives que je ne peux toutes recenser ici. En 1952, Yuri Gutsatz, à la demande de Serge Lifar, conçut trois odeurs pour Les Indes Galantes de Rameau à l'Opéra de Paris. La compagnie « Royal de Luxe » odorise ses défilés dans les rues de Nantes. Au 21e siècle, la compagnie « Le TIR et la Lyre » propose des visites olfactives de lieux patrimoniaux et trois pièces où les fragrances sont intégrées au scénario. Une de ces pièces s'est même révélée prémonitoire.

Figure 1 *- Le « nez bioélectronique » conçu par un consortium de laboratoires européens dans le cadre du projet « Spot-Nosed » (2006). L'électrode recouverte de récepteurs olfactifs est logée dans le boîtier blanc au premier plan.* **À gauche** *(coffret noir, façade blanche), le dispositif électronique de préamplification et derrière, l'ordinateur qui traite les signaux (photo Laboratoire de Neurobiologie de l'Olfaction, INRA, Jouy-en-Josas).*

[4] *GC-MS : gas chromatography-mass spectrometry. Ces appareils séparent (GC) et identifient (MS) les composés chimiques volatils issus d'une matière première ou d'un produit.*
[5] *http://tinguely.ch/fr/ausstellungen_events/ausstellungen/2015/6Belle-Haleine.html*
[6] *http://www.borisraux.com/*

Figure 2
« Les Parfums de l'âme », une pièce odorisée de Violaine de Carné (compagnie Le TIR et la Lyre). Scène finale : le testament olfactif (photo MiSa).

« Les Parfums de l'âme », jouée en 2012-2013, mettait en scène « six personnages en quête d'odeur » venant chercher, dans une usine du futur, un flacon contenant le parfum de leurs chers disparus (fig. 2). En 2015, une entreprise, Kalain, s'est créée précisément dans ce but. Leurs clients peuvent retrouver l'odeur de l'être aimé, des parents désirent conserver la signature olfactive de leur bébé, ou encore des maîtres veulent garder une trace de leur animal de compagnie.
Mais le « clou » fut la représentation de « Green Aria: A scent Opera » au Musée Guggenheim de New York, une pièce de 14 minutes, jouée dans le noir, avec seulement de la musique et trente-trois (!) parfums conçus par Christophe Laudamiel. Sur la trame d'une lutte entre la technique et la nature, des personnages aussi abstraits (mais néanmoins parfumés) que le « Zéro absolu » ou « Le Chaos » ou « Le Vert Evangélique » s'affrontent jusqu'à la réconciliation finale. Les spectateurs que nous avons interrogés, s'ils n'ont pas tout suivi précisément, ont néanmoins compris les grandes lignes de l'action sans se plaindre de migraine. Ces tentatives sont cependant limitées par des raisons techniques et financières, sans compter d'éventuels risques d'allergie ou de malaise. Cependant, vu l'effervescence actuelle, on peut s'attendre, si des dispositifs bon marché et de qualité émergent, à un développement rapide de la dimension olfactive dans les arts vivants, et pourquoi pas un téléphone olfactif (10) qui permettrait d'envoyer à ses amis des selfies parfumés.

roland.salesse@inra.fr

Références

(1) Hohenadel, K. (2013) The First-Ever Fireworks Show You Can Taste and Smell. Sur le site Slate.com : http://www.slate.com/blogs/the_eye/2013/12/27/london_new_years_eve_2013_bompas_p arr_design_the_world_s_first_edible_scented.html.
(2) Corbin, A. (1982) Le miasme et la jonquille. Flammarion, Paris, collection « Champs », 342 p.
(3) Canac, P. (2012) Le nez, ouverture à la vie : expérience de terrain. In « Odorat et goût. De la neurobiologie des sens chimiques aux applications ». Ed. Salesse, R. et Gervais, R., Éditions Quae (Versailles-Paris), p 499-503.
(4) Herz, R. (2009) International Journal of Neuroscience, 119,2, 263-290.
(5) Williams, H. et Pembroke, A. (1989) Lancet, 333, 8640, p 734.
(6) Marchal, S. et al.(2016) Plos One, 11, 2, e0146963.
(7) Pajot, E. (2012) In « Odorat et goût. De la neurobiologie des sens chimiques aux applications ». Ed. Salesse, R. et Gervais, R., Éditions Quae (Versailles-Paris), p 401-411
(8) Park, T.H. (2014) Bioelectronic Nose. Integration of biotechnology and nanotechnology. Springer (Heidelberg, New York, London), 290 p.
(9) Paquet, D. (2004) La dimension olfactive dans le théâtre contemporain. L'Harmattan, Paris.
(10) Edwards; D. (2013) Ophone and the virtual coffee. Le Laboratoire, Paris, du 17/05/2013 au 15/09/2013.

BIOSENSEURS OLFACTIFS

EDITH PAJOT-AUGY (INRA UR1197 NeuroBiologie de l'Olfaction (NBO) – Jouy-en-Josas)

Le concept de senseur olfactif désigne un dispositif de détection d'une ou de quelques molécules odorantes cibles au sein d'une odeur ou bouquet odorant. Les caractéristiques recherchées concernent essentiellement la spécificité, la sensibilité, voire la dose-dépendance de leurs réponses pour quantifier leur présence. Ces dispositifs sont utilisés dans des domaines aussi variés que l'agro-alimentaire, la surveillance environnementale, le contrôle qualité, la sécurité, la sûreté, les cosmétiques et parfums, le diagnostic médical...

Des senseurs olfactifs vivants

Les senseurs olfactifs les plus performants sont sans conteste les animaux eux-mêmes, aux capacités olfactives très développées, tant du point de vue de la sensibilité de la détection des odeurs que de sa spécificité. Ainsi, des chiens bergers belges malinois ou bergers allemands peuvent être spécialement éduqués pour diagnostiquer le cancer du sein, de la prostate, ou d'autres cancers, en reniflant la sueur, l'urine, ou l'haleine, ou pour détecter des stupéfiants ou des explosifs. Quant à l'abeille *Apis mellifera*, son entraînement est facile et rapide, avec un apprentissage de quelques minutes au lieu de plusieurs mois pour les chiens, et la détection de l'odeur cible provoque l'extension du proboscis (langue). Cet insecte serait un détecteur plus furtif que les chiens, pour la reconnaissance spécifique de drogues (héroïne et cocaïne, différenciées du cannabis), et serait aussi efficace qu'eux pour le repérage d'explosifs, que ce soit dans les aéroports ou pour la localisation de mines dans les zones de conflits. En Afrique et en Asie, des escadrons de « rats démineurs » participent à la décontamination des terres des mines anti-personnel (figure 1), mais peuvent aussi être formés à déceler le bacille de la tuberculose dans des expectorations, pour un dépistage initial rapide et efficace (https://www.apopo.org/en/). En ce qui concerne le nématode *C. elegans*, il est attiré de façon spécifique par l'urine de divers patients cancéreux, même à un stade précoce. Parmi les mammifères, l'homme n'est pas le piètre « senteur » que l'on pourrait croire: en mettant le nez sur la source odorante, et en mobilisant nos capacités cognitives, ses performances sensorielles sont loin d'être ridicules par rapport à celles d'un chien !

Figure 1 - *Rat chercheur de mines. Photo © Xavier Rossi / Apopo*

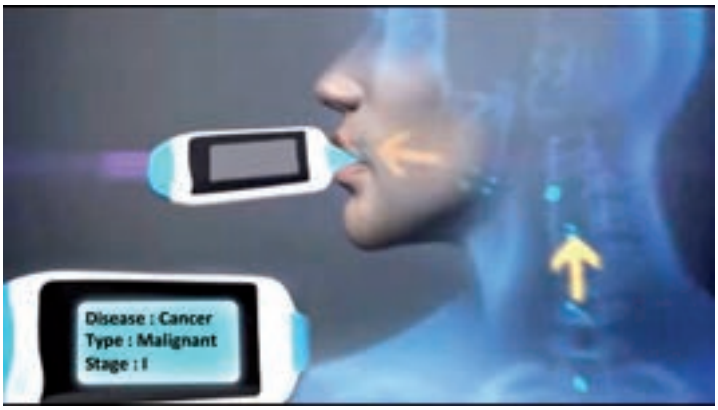


Figure 2 - *Sniffphone : un nez électronique capable de détecter les prémices d'un cancer.*

Les nez électroniques

Un senseur olfactif est composé d'une surface dont certaines propriétés physicochimiques (électrochimiques, électriques, optiques, thermiques, gravimétriques, ...) sont modifiées en présence de composés organiques volatils, couplée à un système de mesure. Le système de détection peut ainsi utiliser des capteurs à oxydes métalliques, à polymères conducteurs, des capteurs à quartz piézoélectrique, des capteurs à effet de champ, ou se composer d'un chromatographe en phase gazeuse ou d'un spectromètre de masse. Un nez électronique (ou e-nose) est constitué d'un réseau de senseurs, qui génère une « signature olfactive » caractéristique des odorants en présence. Un logiciel permet l'analyse de la réponse générée, selon divers modèles qualitatifs et quantitatifs, qui permettent d'identifier, comparer, et quantifier des odeurs, par rapport à des bases de données de signatures odorantes, de façon similaire à l'olfaction animale. Des sociétés d'instrumentation sont spécialisées dans ce domaine, comme l'entreprise française et leader mondial Alpha MOS. La tendance est à la miniaturisation avec des capteurs nanométriques. Ainsi, le Na-Nose (nano-nez électronique) conçu par Hossam Haick à l'Institut Technion en Israël à partir de capteurs en nanotubes de carbone, permet de diagnostiquer par les composés organiques volatiles présents dans leur haleine, des patients porteurs de différents types de cancers ou de maladies neurodégénératives à des stades précoces, avec 90 % de fiabilité. Le Sniffphone, combinaison du Na-Nose avec un Smartphone permettrait l'affichage direct du diagnostic (figure 2). Quant à la start-up grenobloise Aryballe, elle a développé un dispositif portable NeOse basé sur la détection par résonance plasmonique de surface de l'interaction de composés organiques volatils avec des molécules organiques déposées sur des nanocapteurs, pour des applications domestiques de détection de dangers potentiels, ou industrielles.
Les nez électroniques atteignent à l'heure actuelle des performances tout à fait intéressantes, mais présentent toutefois des limitations critiques, en particulier en présence

d'humidité. Leur sensibilité peut s'avérer insuffisante selon les applications ciblées, et la discrimination d'un odorant au sein d'un mélange délicate, par rapport à celles de l'olfaction animale.

Les derniers-nez : les nez bioélectroniques, ou biosenseurs olfactifs

Le système olfactif animal a été optimisé au cours de l'évolution pour détecter, discriminer, et identifier des odorants même présents en infime quantité, parmi les centaines de milliers d'odorants existants. Ses capacités intrinsèques en font donc un processus biologique pertinent à mimer ou utiliser pour concevoir de nouveaux dispositifs hybrides bioélectroniques. Il paraît donc très intéressant de remplacer les éléments sensibles artificiels des nez électroniques, dont la stratégie de discrimination des odeurs est basée exclusivement sur une reconnaissance de tendances d'un réseau de senseurs, par des protéines de liaison aux odeurs, des cellules exprimant des récepteurs olfactifs (RO) à leur membrane, ou même des RO eux-mêmes. Ces protéines, codées par l'une des plus grandes familles de gènes, ont été mises en évidence par Axel et Buck (prix Nobel de physiologie et médecine en 2004), et leur rôle premier est de lier les odorants pour transduire leur message chimique en un signal électrique décodé dans les aires cérébrales en une information olfactive. Le développement de « nez bioélectroniques » permettrait de bénéficier de leur reconnaissance moléculaire naturellement optimisée, et de leur sensibilité intrinsèque, pour pallier les limites des dispositifs actuels.
Toutefois plusieurs défis doivent être relevés pour l'élaboration de ces biosenseurs olfactifs, depuis la préparation des RO, leur immobilisation, et le suivi de leur réponse fonctionnelle, par des méthodes électrochimiques, électroniques, optiques, ou de résonance (voir compilation dans (1)).

Stratégies d'obtention des récepteurs olfactifs

La dispersion dans la muqueuse olfactive des neurones portant les mêmes RO rend impossible la purification de ces récepteurs à partir de ce tissu.
Les RO, protéines membranaires présentant une ceinture très hydrophobe, sont de manipulation délicate, et leur expression reste une tâche difficile. Pour optimiser leur repliement et leur adressage membranaire, différentes stratégies de production en systèmes hétérologues sont mises en œuvre, en cellules de mammifères, d'insectes, levures, ou bactéries (2). La synthèse en système acellulaire (transcription/traduction *in vitro*), se révèle également un outil efficace (3). Les RO peuvent ensuite être préparés sous forme de nanoliposomes naturels ou de nanovésicules, en tant que fractions membranaires, micelles ou nanodisques, ou purifiés en présence de surfactants (revue dans (4)).

Évolution des techniques d'immobilisation des RO sur différents nano-supports, et méthodes de détection de leur réponse

Les nanoliposomes ou nanovésicules porteurs de RO peuvent être immobilisés directement sur des surfaces hydrophobes, mais de façon non spécifique et avec une stabilité limitée. L'immobilisation spécifique et efficace des RO à la surface de transducteurs est une étape-clé encore délicate. Un environnement hydrophobe est requis pour préserver leur structure et leur fonction. Différents supports de taille nanométrique sont utilisés, associés à des méthodes de mesure des signaux générés lors de la détection de ligands odorants.
Des nanovésicules porteuses de RO peuvent être greffées sur des nanotubes de carbone à simple paroi, à la base de transistors à effet de champ (FET pour Field Effect Transistor) ou sur des nanotubes de polymère conducteur, la conductance de ces dispositifs étant modifiée lors de la détection spécifique de l'odorant ligand du RO, avec une sensibilité de l'ordre du femtomolaire (10^{-15}M) (5). Récemment, l'expression de RO fusionnés à un canal s'ouvrant lors de la stimulation odorante, de façon à modifier directement le potentiel électrique membranaire a permis de suivre la réponse des RO en temps réel en améliorant la stabilité du biosenseur, toujours avec une forte sensibilité (6).
Le greffage des RO portés par des nanoliposomes peut également s'effectuer via des anticorps ciblant spécifiquement le RO ou une étiquette portée par le RO pour leur capture spécifique, sur des électrodes d'or fonctionnalisées (figure 3), des méthodes électrochimiques comme la spectroscopie d'impédance chimique (7, figure 4), ou optiques comme la résonance plasmonique de surface permettant de détecter la liaison d'un ligand odorant sur les RO, autour de 10^{-11}M. La liaison d'un ligand odorant sur un RO déposé sur des cristaux de quartz modifie sa fréquence d'oscillation.
Alternativement, une étiquette 6-His a permis de greffer des RO portés par des nanoliposomes sur des électrodes en or préalablement modifiées avec un complexe NTA (acide nitrilotriacétique)-cuivre, sans anticorps intermédiaire. L'ion cuivre peut servir de sonde redox en voltamétrie, technique rapide, efficace, et miniaturisable (8), avec une limite de détection autour du picomolaire (10^{-12}M).
Les RO porteurs d'étiquette 6-His peuvent aussi être purifiés par affinité sur des billes magnétiques de nickel, puis

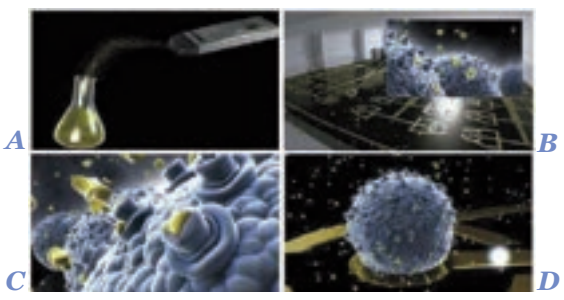


Figure 3 - *Représentation du prototype de nez bioélectronique du projet européen BOND (A). Des odorants portés par l'air atteignent les électrodes d'un dispositif bioélectronique (B), sur lesquelles sont déposées des vésicules de taille nanométrique portant à leur surface des RO (C). Les RO activés par des odorants adéquats initient un signal (D) dont l'analyse indique la présence d'odorants cibles (de http://bondproject.org/).*

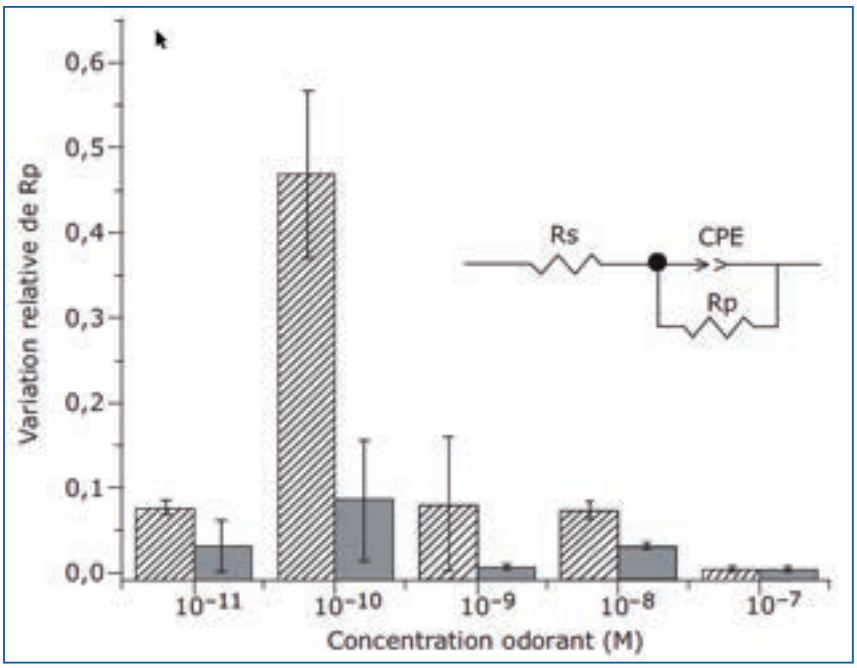


***Figure 4** - Mesure impédancemétrique d'une interaction ligand odorant - RO, interprétée selon un circuit électrique équivalent (Rs résistance de la solution, CPE capacitance de la couche immobilisée). La réponse fonctionnelle (variation relative de la résistance de polarisation interfaciale Rp) est observée uniquement avec l'odorant ligand spécifique du RO (en hachuré), mais pas avec un odorant sans rapport (en grisé) (reproduit de (7) avec permission).*

préparés sous forme de micelles de digitonine, de nanodisques solubilisés, déposés sur des FET à nanotubes de carbone fonctionnalisés par un complexe NTA-Nickel et utilisés en phase liquide ou gazeuse (9), ou sur des nanotubes carboxylés de polypyrrole, permettant de suivre les changements de conductivité en présence de ligand odorant, avec une sensibilité allant du picomolaire au femtomolaire d'odorant (10^{-12} à 10^{-15}M).

D'autres FET, basés sur des monocouches de graphène (10) ou des bicouches de graphène flexible et transparent, conjuguées avec un RO, constituent des dispositifs ultrasensibles à l'échelle du femtomolaire, liant le ligand odorant du RO avec spécificité et une très haute sélectivité (11). Les propriétés mécaniques durables de ces biosenseurs permettraient de les insérer dans des textiles en contact avec la sueur, où ils pourraient détecter des pathologies par des odeurs spécifiques.

Plus récemment, une excellente immobilisation de RO recombinants solubilisés ou issus d'expression acellulaire a été démontrée sur du diamant synthétique, soit par liaison covalente du RO, soit en greffant un RO portant une étiquette 6-His via le complexe NTA-Ni. Les récepteurs déposés sur des micro-leviers en diamant conservent leur fonctionnalité, avec une bonne sensibilité à leur ligand odorant respectif démontrée pour le moment à l'échelle du micromolaire, et une bonne sélectivité parmi les odorants (4).

Les limites de détection atteintes par ces dispositifs (femto-molaire en conditions liquides, ppb à ppt en conditions gazeuses), semblent assez similaires aux performances d'un nez humain entraîné (2,9).

Réseaux de nanobiosenseurs olfactifs

Les RO individuels lient divers odorants avec des caractéristiques distinctes, certains présentant une spécificité pour des molécules chimiquement proches, d'autres répondant de façon similaire à des odorants de taille proche même si les fonctions chimiques divergent. Par ailleurs, un odorant peut activer différents RO. C'est pourquoi la conception de biosenseurs spécifiques et sensibles pour la détection et la discrimination odorante dans des mélanges nécessite l'utilisation de plusieurs RO en réseaux, et le codage combinatoire de leurs réponses, en analogie avec le fonctionnement du système olfactif animal. De tels prototypes de « supernez bioélectroniques multiplexés » ont déjà été conçus à partir de FET sur graphène (10), et le greffage de RO sur des micro-résonateurs de diamant se prête également à la miniaturisation et à la mise en réseau (4). L'analyse de la réponse de ces réseaux de capteurs bioinspirés utilise ensuite des méthodes similaires à celles des réseaux de senseurs électroniques.

Le bio, une piste à suivre?

Les biosenseurs olfactifs sont en plein essor avec des résultats prometteurs, comme en témoignent ces diverses preuves de concept. La recherche autour de ces petits derniers-nez a encore besoin de s'épanouir pour parvenir à répondre à des applications identifiées, mais aussi comme outil sensible de criblage des RO.

edith.pajot@inra.fr

Références

(1) Glatz, R. and K. Bailey-Hill (2011). Progress in Neurobiology 93, 2, 270 296.
(2) Park, Tai Hyun (Ed.) (2014) Bioelectronic Nose - Integration of Biotechnology and Nanotechnology. Springer.
(3) Klammt, C., et al. (2006). FEBS Journal 273, 18, 4141-4153.
(4) Manai, R. et al. (2017). Sensors and Actuators B: Chemical, 238, 1199 1206, available online 5 July 2016.
(5) Jin, H. J., et al. (2012). Biosensors and Bioelectronics 35, 1, 335-341.
(6) Lim, J. H., et al. (2015). ACS Nano 9, 2, 1699–1706.
(7) Benilova, I. V., et al. (2008). Materials Science and Engineering C 28, 633-639.
(8) Guo, Z. et al. (2015). Food Chemistry 184, 1-6.
(9) Lee, S. H., et al. (2012). Biomaterials 33, 6, 1722-1729.
(10) Kwon, O. S., et al. (2015). Nano Letters 15, 10, 6559-6567.
(11) Park, S. J., et al. (2012). Nano Letters 12, 10, 5082-5090.

Être conscient de sa conscience[1]

| PAR DOMINIQUE AUNIS

Posé sur la table recouverte d'un tapis gris, Alex aperçoit un fruit qu'il reconnaît immédiatement ; c'est une pomme. Elle est d'un rouge écarlate sur une face, Alex l'identifie quelques fractions de secondes plus tard comme pomme d'api. Et puis, plus tardivement, cette comptine lui vient à l'esprit : « *Pomme de reinette et pomme d'api, tapis, tapis rouge, pomme de reinette et pomme d'api, tapis, tapis gris* ».

Ainsi, a-t-il pris conscience d'une pomme d'api posée sur cette table ; puis sa mémoire a fait resurgir la comptine enfantine. Comme elle aurait pu lui rappeler peut-être la pomme d'Eve et Adam, ou bien celle de Guillaume Tell, ou encore de Blanche Neige, ...

En tant que neurobiologistes, nous connaissons un certain nombre de propriétés des cellules nerveuses, l'activité électrique et les potentiels d'action, la libération des neurotransmetteurs, les phosphorylations et déphosphorylations, etc. – dont certaines fonctions ne sont pas spécifiques des cellules nerveuses. Mais comment ces phénomènes biologiques, moléculaires et cellulaires, se transforment-ils en conscience ?

Déjà en soi, la conscience humaine est très difficile à définir. Les termes issus du langage ont d'ailleurs du mal à l'exprimer, elle apparaît impalpable, ineffable. De plus, elle présente un caractère « *privé* » en ce sens qu'elle n'est propre qu'à chacun, subjective. Cette nature cachée de la conscience, les philosophes ont tenté de l'appréhender depuis des siècles. Platon au 4e siècle avant notre ère faisait la distinction entre corps mortel et âme immortelle, position reprise par les théologiens chrétiens pour assoir leur autorité politique. Descartes, Spinoza, Lewes, Nagel et d'autres ont chacun apporté leurs analyses sur la nature de l'esprit[1] : dualisme, matérialisme, deux concepts qui se sont opposés pendant des siècles.

Pour d'autres penseurs, le problème de la conscience humaine se situe bien au-delà de la compréhension humaine, celle-ci nécessitant des notions inaccessibles à notre cerveau. Cette position connue comme position « mystérienne » perd pied avec les avancées des Neurosciences en particulier cognitives, mais ne lâche pas prise aux yeux de certains. L'esprit humain reste et restera un mystère...

Ce grand mystère de la conscience humaine et les difficultés à la relier au monde matériel a incité des chercheurs, et non des moindres, à proposer les effets quantiques à la base de la conscience ; c'est le physicien américain David Bohm[2] qui en 1951 lança cette idée. Plus tard, le mathématicien anglais Roger Penrose (Université de Cambridge au Royaume-Uni) et l'anesthésiologiste américain Stuart Hameroff (Université d'Arizona) ont proposé que notre cerveau soit capable d'être réceptif et exploiter des phénomènes présents dans l'espace et très éloignés au travers d'ondes inconnues à ce jour, comme la matière noire ou les ondes gravitationnelles[3]. Quelle pourrait être la nature moléculaire sensible à ces ondes ? Ces auteurs s'appuient sur les propriétés particulières de la tubuline et des microtubules, structures à même selon eux d'orchestrer les effondrements quantiques. Le double état de la tubuline (de monomère elle s'associe en dimères, eux-mêmes capables de former des structures tubulaires) serait lié à la superposition d'états quantiques. Mais ce modèle a subi de sérieuses objections :

[1] *Esprit, pensée et conscience sont trois termes qui se ressemblent mais sont en fait bien différents. Jusqu'au XVIIe siècle, le mot conscience avait une valeur morale et éthique, ce n'est plus tard que le sens psychologique qui nous intéresse ici est apparu : la conscience est la faculté d'un être à intérioriser le monde où il vit de manière immédiate ou différée ; c'est donc un état essentiellement concret. La pensée est la traduction de l'esprit, ce dernier terme se définissant comme l'ensemble des activités mentales. Ici, j'emploie à dessein le mot esprit du fait de sa connotation théologique, spirituelle et immatérielle (esprit vient du latin spriritus, souffle, vent).*

[2] *Brillant physicien, Bohm travailla à Princeton avec Albert Einstein. Suspecté d'obédience communiste, il dut quitter les États-Unis pour le Brésil, devenant citoyen brésilien, puis pour le Royaume-Uni, prenant la nationalité britannique. Il exerça alors à l'Université de Bristol.*

[3] *À noter que les ondes gravitationnelles émises par deux trous noirs en coalescence ont été détectées pour la première fois en 2016, grâce à l'interféromètre à laser géant LIGO aux États-Unis.*

tubuline et microtubules ne sont pas propres aux cellules nerveuses mais sont présents dans toutes les cellules animales et végétales, les agents tels que colchicine, vinblastine et taxol qui détruisent les microtubules n'affectent pas la conscience, les agents anesthésiants qui abolissent la conscience n'ont aucun effet sur les microtubules, la tubuline et les microtubules ne semblent pas intervenir dans le cycle éveil-sommeil qui provoque des modifications majeures de l'état de conscience.
Ce modèle de Penrose et Hameroff a connu une grande popularité (1) ; il permettait également de transcender la conscience : réduire celle-ci à l'état de simples phénomènes neuronaux moléculaires et cellulaires a quelque chose de très réducteur, voire dégradant, alors que la proposition quantique permet de conserver une part de ce mystère propre à l'esprit humain. De plus, et même naturellement, cette théorie quantique permet aux adeptes du paranormal d'y voir là une clef pour aborder, voire expliquer les phénomènes y attenants, prémonition, télépathie, perceptions extrasensorielles, médiumnité,... Encore de nos jours, certains pensent que physique quantique et conscience sont intimement liées.

La conscience a-t-elle une nature biologique ? Le problème est qu'on n'y a pas un accès direct. Plusieurs biologistes ont été influencés fortement par la pensée cybernétique : l'informatique naissante lors de la Seconde Guerre mondiale et son développement dans les années qui ont suivi ont conduit à voir l'ordinateur comme un modèle évident de l'esprit humain. L'approche computationnelle, devenue cognitiviste, née dans les années 50 et qui perdura jusqu'à la fin des années 80, détermine la pensée comme étant un traitement de l'information. Néanmoins le *cognitivisme* qui réduit le cerveau à un simple appareil qui utilise et manipule des représentations symboliques par des opérations logiques prête le flanc à de trop nombreuses critiques. Ce courant a fait la place à la fin des années 80 au *connexionisme*. Comme son nom l'indique, le connexionisme repose sur l'idée de réseaux de neurones interconnectés formant des unités simples à la base de processus conscients. Les réseaux de neurones artificiels sont connus depuis les années 50 mais leur développement a connu un essor fondamental lorsque l'on a montré que ces réseaux de neurones artificiels sont capables d'apprendre par l'expérience. Les industriels se sont intéressés à ces systèmes, utilisés aujourd'hui pour les prédictions des cours boursiers, les valeurs des entreprises, les prévisions météorologiques, la reconnaissance de caractères (visages, courriers, chèques,...), etc. Le connexionisme tire ses origines de ces modèles cybernétiques de réseaux neuronaux artificiels appliqués en neurobiologie : il y a donc dans le cerveau des groupes de neurones, structurés en réseaux, dont l'activité lorsqu'elle franchit un seuil, permet l'émergence de phénomènes conscients. La grande différence entre les unités de neurones réels et les unités de neurones artificiels est que les connexions et la force de celles-ci se modifient continuellement avec l'expérience. Ce courant connexioniste prévaut largement actuellement, mais quelles en sont ses bases moléculaires et cellulaires ?

La grande découverte est que, dans le cerveau, les neurones qui sont impliqués dans la perception consciente par exemple d'un objet (forme, couleur, environnement) ne sont pas géographiquement proches mais sont localisés dans diverses régions. En revanche, ils sont actifs simultanément, on parle de *synchronisation temporelle* de l'activité neuronale. Le pionnier en la matière fut Christoph von der Marlsburg qui à l'Institut Max-Plank de Chimie et Biophysique à Gottingen explora l'hypothèse de l'activité synchronisée des neurones résolvant le problème de liaison de neurones traitant d'un même objet (2). Cette hypothèse fut par la suite confirmée par Andreas Engel et Wolf Singer (Institut Max Plank du Cerveau à Francfort) qui décrirent en 1989 la présence d'assemblées de neurones réagissant simultanément dans le cortex visuel du singe à la présentation d'objets (3,4). Par la suite dans les années 1990 et 2000, Francis Crick et Christof Koch au Salk Institute contribuèrent par une série d'articles retentissants à étayer le rôle de la synchronisation temporelle (5-7). Ils établirent que l'activité synchronisée entre 35 et 75 Hz, rythme que l'on désigne en tant qu'oscillations « gamma », est le corrélat de la perception visuelle consciente. Crick et Koch identifièrent des assemblées transitoires de neurones à oscillation gamma dans d'autres régions que le cortex visuel, suggérant d'autres caractéristiques propres à l'objet et à l'individu (odeur, histoire, émotions,...), le tout étant la représentation consciente complète de l'objet[4].

De plus cette oscillation gamma n'apparaît pas comme un paramètre général, puisque des oscillations d'assemblées de neurones à d'autres fréquences que 35-75 Hz ont été décrites. Ainsi Lawrence Ward (Université de Colombie Britannique, Vancouver) a montré que les modulations de la synchronisation décrites comme thêta (4-7 Hz), alpha (8-15 Hz), et gamma (30-50 Hz), que ce soit à l'intérieur des régions cérébrales ou bien entre elles, pourraient être associées à des fonctions cognitives variées, telles que la perception, la mémoire et l'attention, voire également la conscience (8). On pourrait caractériser chaque groupe de neurones oscillant à un instant « t » pour un objet donné sous la forme d'une matrice à trois dimensions (au sens mathématique du terme), celle-ci représentant la localisation des neurones dans l'espace cérébral. Ainsi, une première matrice composée de trois, quatre neurones oscillants caractérise la pomme dans le cerveau d'Alex, et celle-ci se modifie lors de la reconnaissance de la nature api de la pomme ; une seconde matrice émerge ensuite pour la nappe grise, et la combinaison des deux conduits à la comptine. Les matrices « *pomme d'api* » et « *nappe grise* » se sont élaborées lors de phases d'apprentissage de l'enfance et resteront ancrées dans le cerveau toute la vie. Mais comment se créent ces matrices ? Ce n'est certainement pas le fruit du hasard,

[4] *Christof Koch vient de publier en juillet 2016 dans Nature Reviews un article conséquent développant comment la théorie de l'information intégrée intervient dans la relation entre conscience et cerveau. Tononi G, Boly M, Massimini M, Koch C Nature Rev. 2016, 17, 450-61.*

aussi existerait-il un code, inconnu à l'heure actuelle, qui régit l'élaboration des matrices neuronales ? Après l'enfance et continuellement toute la vie d'adulte, l'homme possède cette capacité à voir des objets, des visages, vivre des événements et à les engranger pour éventuellement en prendre conscience un jour, des années plus tard. Des matrices se créent donc en permanence. Compte tenu du grand nombre de neurones dans le cerveau humain et des milliards de connexions synaptiques, ses capacités devraient être illimitées, sinon infinies. Il n'en est rien ; faut-il alors que des matrices disparaissent pour faire la place à d'autres plus nouvelles ? Par ailleurs, comment intégrer l'intelligence dans ces structures matricielles de neurones ? Serait-ce une capacité à passer d'une matrice à une suivante progressant ainsi jusqu'à la résolution d'un problème ?
Les matrices à trois dimensions ne suffisent pas puisqu'une quatrième dimension intervient sous la forme de la bande passante de l'oscillation (cf infra, rendant la représentation consciente ou inconsciente – mais ceci est une autre histoire[5] !). Et pour compliquer encore un peu plus, une dimension supplémentaire est à introduire, c'est celle du temps. À chaque milliseconde l'assemblée de neurones peut s'adjoindre un nouvel élément. De fait Semour Zeki et ses collègues (University College, Londres) ont montré que les éléments d'une scène visuelle présentés simultanément ne sont pas perçus exactement en même temps : la couleur est perçue avant les orientations des lignes, elle-même perçue avant le mouvement, le décalage étant de quelques 60 msec (9).

Ces observations portant sur la synchronisation des oscillations d'assemblées de neurones ont permis une avancée indéniable à la compréhension de la conscience. Mais bon nombre de problèmes restent irrésolus, comme par exemple, la corrélation qui existe d'après Gerald Edelman (Institut des Neurosciences, La Jolla) entre assemblée neuronale et oscillation thalamique non spécifique : cet auteur considère que le point de départ de la conscience seraient les boucles thalamo-corticales, sous la forme de connexions réciproques entre thalamus et cortex (10). Quant à Antonio Damasio (Université de Californie du Sud, Salk Insitute), le corps participe *de facto* à la conscience : système végétatif et système endocrinien, entre autres, sont en boucle permanente avec le cerveau (11). Le rôle important et constant du corps dans la conscience est également à la base des propositions de Francisco Varela (Laboratoire LENA, Paris) connues sous le vocable d'*énaction* (12). Cerveau, corps et environnement sont indissociables dans l'essence de la cognition et de la conscience.

Tous ces aspects des Neurosciences, de l'échelle moléculaire à cognitive, permettent d'approcher la conscience sans en connaître vraiment tous ses aspects. Revenant à notre interrogation sur les bases moléculaires et cellulaires de la conscience, les avancées obtenues ont des bases cellulaires : les activités neuronales sous la forme d'oscillations s'expliquent en termes de propagation de potentiels d'action, donc d'ouvertures et de fermetures de canaux ioniques membranaires, activités compatibles avec les temps affichés qui s'expriment en millisecondes. Le déclenchement de ces activités ou leur fin résulte de la libération de neurotransmetteurs et de la modulation des connexions entre neurones par des modifications de protéines telles que les récepteurs, phénomènes qui peuvent s'inscrire dans les échelles de temps requis.

Mais notre imagination fait défaut quand on s'essaye à « transcrire » les oscillations neuronales d'une matrice en la prise de conscience d'un objet. Les phénomènes qui président à cette transcription restent encore bien mystérieux.

Si la découverte du Big Bang a permis de définir l'origine de l'univers, les questions sur le pourquoi de notre univers et de l'origine du Big Bang restent une énigme. Insurmontable ? Ainsi en est-il de la conscience humaine et de la pensée. Apparue avec le langage lorsqu'il fallait à notre ancêtre expliquer aux membres de sa tribu où se trouvait l'arbre près de la rivière qui avait déjà ses fruits, la conscience n'avait pas pour finalité la découverte de la relativité, ni l'origine du Big Bang. La conscience de l'Homme, serait-elle donc un avatar de la Nature que celle-ci risque de payer cher ?

dominique.aunis@orange.fr [6,7]
Roussillon-en-Morvan

Références

(1) Hameroff S, Penrose R (2014) Phys. Life Rev. 11, 39-78.
(2) von der Marlsburg C., Willshaw DJ (1977) Proc. Nat. Acad. Sci. 74, 5176-8.
(3) Gray CM, König P, Engel AK, Singer W (1989) Nature 23, 334-7.
(4) Engel AK, Fries P, Singer W (2001) Nat Rev Neurosci. 2, 704-16.
(5) Crick F, Koch C (1995) Nature 375, 121-3.
(6) Crick F, Koch C (1998) Cereb Cortex 8, 97-107.
(7) Crick F, Koch C (2003) Nat Neurosci. 6, 119-28.
(8) Ward LM (2003) Trends Cogn Sci. 7, 553-9.
(9) Zeki S (2001) Ann Rev Neurosci. 24, 57-86.
(10) Izhikevich EM, Edelman GM (2008) Proc Natl Acad Sci. 105, 3593-8.
(11) Damasio A, Carvalho GB (2013) Nat Rev Neurosci. 14, 143-52.
(12) Thompson E, Varela FJ (2001) Trends Cogn Sci. 5, 418-425.

[5] *Je fais allusion aux travaux remarquables de S. Dehaene et de J.P. Changeux qui avec l'imagerie cérébrale ont discerné les divers états subliminal, préconscient et conscient. Leurs conclusions demanderaient un long développement. Revue dans Trends Cogn Sci. 2006, 10, 204-11.*

[6] *Mon inspiration a été facilitée par un remarquable site internet qui malheureusement n'est plus abondé depuis quelque temps par faute de moyens : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/*

[7] *Un immense remerciement à Nathalie Guérineau pour ses conseils éditoriaux judicieux et ses remarques pertinentes. Comme toujours !*

Cartographier le cerveau, le grand défi du XXIe siècle

L'IRM de diffusion, le plus puissant navigateur pour explorer le réseau des autoroutes du cerveau

| PAR CYRIL POUPON[1], ACHILLE TEILLAC[1], JUSTINE BEAUJOIN[1], PAMELA GUEVARA[2], FABRICE POUPON[1], OPHÉLIE MENANT[3], YANN-SUHAN SENOVA[4], STÉPHANE PALFI[4], ELODIE CHAILLOU[3], CHRISTOPHE DESTRIEUX[5], JEAN-FRANÇOIS MANGIN[1]

Introduction

Il a l'apparence d'une noix, il nous permet de marcher, de penser, de planifier, de parler, de voir, d'avoir conscience du monde qui nous entoure. Doté d'une centaine de milliards de neurones, le cerveau est l'un des organes dont la structure et le fonctionnement sont les plus complexes à appréhender. Grâce à la montée en puissance des méthodes d'imagerie au cours des trois dernières décennies, mais également grâce à la diversité des disciplines scientifiques qui s'y intéressent, allant de la biologie et la médecine aux mathématiques et à l'informatique, cartographier le cerveau humain est devenu le challenge du 21e siècle comme l'attestent les deux projets pharaoniques aujourd'hui soutenus par les agences européenne et américaine de la recherche (« Human Brain Project » retenu par le Conseil Européen de la Recherche (ERC) (1) et « Brain Initiative » pilotée par le National Institute of Health américain) (2).

Cartographier le cerveau : l'imagerie médicale au service du neuroanatomiste

Cartographier le cerveau s'assimile à l'activité du géographe : il doit dans un premier temps identifier les villes, véritables centres névralgiques de l'activité humaine, puis identifier les routes plus ou moins importantes qui relient les villes. Les aires fonctionnelles situées à la surface du cortex ou enfouies profondément, à l'instar des noyaux gris centraux, sont semblables à des villes et sont le lieu de l'activité cérébrale et le foyer de fonctions primaires (la motricité, la vision, l'audition, l'odorat, …) ou de fonctions cognitives plus évoluées (le langage, le calcul, le comportement social, les émotions, …). Les connexions cérébrales peuvent être assimilées aux routes qui relient les aires fonctionnelles entre elles et structurent ainsi le cerveau en un vaste réseau anatomo-fonctionnel. Malgré les travaux fondateurs des grands neuroanatomistes du début du 20e siècle (Brodmann en 1909, Campbell en 1907, von Economo et Koskinas en 1925, l'Ecole Russe avec Sarkisov en 1949, et Baley et von Bonin en 1951), nous n'en sommes qu'au début de l'exploration de cette *terra incognita* qu'est le cerveau. Ce n'est qu'à partir de la fin de 20e siècle que les avancées majeures dans le domaine de l'imagerie médicale ont apporté les outils permettant de se lancer dans cette fantastique aventure. C'est l'électroencéphalographie ou EEG qui vit le jour au début du 20e siècle, suivie dans les années 1970 par la magnétoencéphalographie ou MEG, puis plus récemment par la tomographie par émission de positions ou TEP, et l'imagerie par résonance magnétique ou IRM, qui est devenue et reste la modalité phare d'exploration du cerveau depuis les années 1990. Non seulement l'IRM permet d'observer les structures cérébrales grâce à l'IRM anatomique (ou IRMa), mais elle permet aussi d'en observer le fonctionnement grâce à l'IRM fonctionnelle (ou IRMf) et d'en étudier les connexions grâce à l'IRM de diffusion (ou IRMd).
C'est à l'IRMd que nous allons nous intéresser.

Cartographier les autoroutes de l'information dans le cerveau *ex vivo* et *in vivo*

De façon analogue à la navigation proposée par l'application GoogleMap (Moutain View, Californie, États-Unis) pour explorer la Terre à différentes échelles, cartographier les grandes voies de communication du cerveau humain requiert également une approche multi-échelle, chaque changement d'échelle résultant souvent d'une avancée technologique,. Nous allons retracer l'évolution des méthodes qui ont rendu possible l'exploration du connectome structurel aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

[1] NeuroSpin, I2BM, CEA, Gif-sur-Yvette ; [2] Faculdad de Ingeniera, Universidad de Concepcion, Concepcion, Chili ; [3] UMR 85 PRC, INRA, CNRS, IFCE, Université François-Rabelais de Tours, 37380 Nouzilly ; [4] Service de Neurochirurgie du CHU Henri Mondor / APHP & Équipe INSERM 14 U955, Créteil ; [5] Université François-Rabelais de Tours, Inserm, Imagerie et cerveau UMR U930, Tours.

Jusqu'à la fin des années 80, les méthodes de traçage des connexions cérébrales ne permettaient qu'un ciblage partiel. Citons les méthodes de coloration de la myéline au bleu luxol ou de suivi des voies par injection focale de traceurs antérogrades ou rétrogrades à l'instar du manganèse (3). Ces 2 méthodes relèvent des techniques d'histologie, et ne permettent donc qu'une exploration partielle des faisceaux de fibres de la substance blanche. Une méthode alternative de dissection, développée en 1935 par Ludwig et Klinger (4), consiste à procéder à une congélation préalable du tissu cérébral à une température de -18°C. Le processus de congélation s'accompagne de la création de cristaux qui dilacèrent les fibres, facilitant ainsi leur dissection après décongélation. Là encore, cette technique est cantonnée aux études *ex vivo*.

Au milieu des années 80, Denis Le Bihan, médecin radiologue de formation, réalise sa thèse de sciences sur le plateau de Saclay au sein de l'Ecole Polytechnique de Paris, et s'intéresse à ce qui, à l'époque, était considéré par les physiciens développant les techniques d'imagerie par résonance magnétique comme un artéfact d'imagerie.

Au milieu des années 1990, l'IRM du processus de diffusion (ou IRMd) révolutionna la neuroanatomie en permettant enfin de cartographier *in vivo* les connexions cérébrales. Elle reste d'ailleurs à ce jour l'unique méthode d'investigation *in vivo* du connectome structurel, terminologie proposée en 2005 par Sporn et Hagmann (5) pour nommer l'ensemble des connexions anatomiques, indissociable du connectome fonctionnel représentant, quant à lui, l'ensemble des connexions fonctionnelles (*ie* des aires s'activant simultanément en réseau). Cette révolution nécessite toutefois d'être validée et plusieurs approches *post-mortem* ou reposant sur la conception de fantômes physiques semblables à des faisceaux de fibres, ont été développées dans cet objectif. La technique FibraScan (6), proposée par l'équipe du Pr Christophe Destrieux de l'Unité Imagerie et Cerveau Inserm/UFR Médecine de l'Université François-Rabelais de Tours combine dissection de Klinger et acquisition à l'aide d'un scanner laser de la pièce en cours de dissection, qui permet *in fine* une reconstruction tridimensionnelle du faisceau disséqué. Une technique alternative d'imagerie optique dite PLI (pour Polarized Light Imaging) a été développée par l'équipe du Dr Markus Axer de l'Institut de Neurosciences et de Médecine (INM1) du Forschungszentrum Jülich en Allemagne (7). Cette technique exploite la biréfringence de la gaine de myéline soumise à une source de lumière polarisée pour induire un contraste qui dépend de l'orientation locale des axones myélinisés vis-à-vis de la direction de la source de lumière polarisée.

Observer le mouvement de l'eau à l'aide de l'IRM pour reconstruire la trajectoire des axones

L'IRM a, dans son principe, été conçue en supposant les molécules d'eau immobiles, ce qui n'est bien sûr pas le cas. Le mouvement des molécules d'eau se traduit alors par un déphasage du signal, qui, s'il est amplifié à l'aide d'impulsions de gradient de champ magnétique plutôt que compensé, peut donner accès au coefficient de diffusion des molécules en mouvement. La séquence correspondante appelée « Pulsed Gradient Spin Echo » (PGSE) fut développée dans les années 60 par Stejskal et Tanner pour caractériser le coefficient de diffusion des liquides défini par la seconde loi de Fick chez les chimistes. En 1986, Denis Le Bihan eut l'idée d'exploiter ce principe pour mesurer les variations du coefficient de diffusion apparent d'un échantillon de muscle de porc lors de l'application de gradients pulsés dans différentes directions de l'espace, et d'observer que le coefficient était maximum lorsque la direction du gradient appliqué correspondait à la direction des fibres du muscle. C'est ce principe qui fut ensuite utilisé pour cartographier *in vivo* l'orientation locale des connexions cérébrales au sein de la substance blanche cérébrale. En 1994, Peter

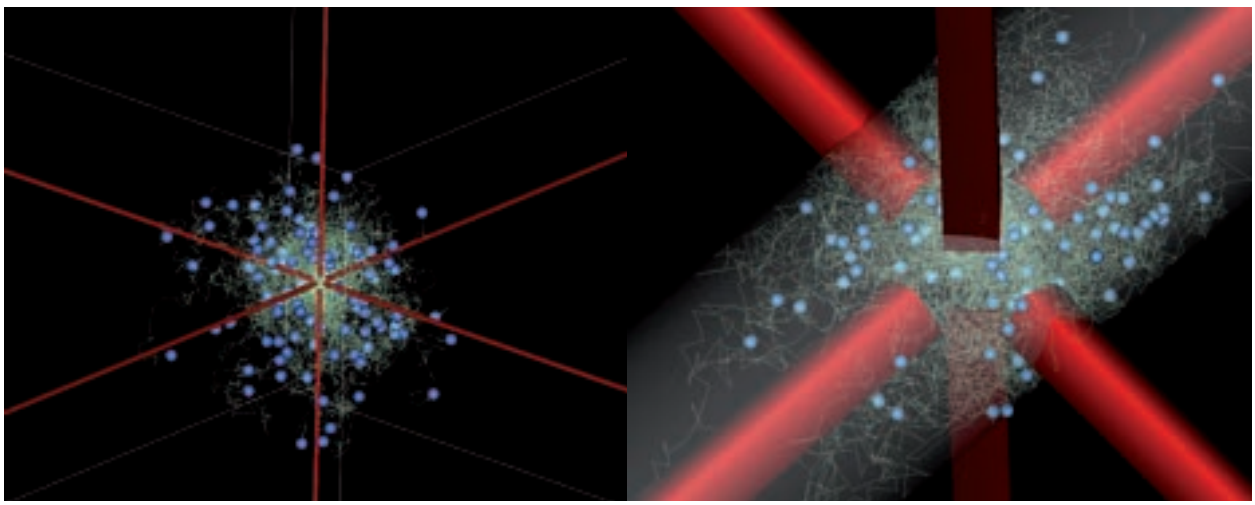


Figure 1 *- **À gauche**, illustration du mouvement brownien des pollens dans l'air, considéré comme un milieu dénué de toute entrave; **à droite**, illustration de l'effet de restriction imposé par la membrane d'un axone représentée par une géométrie cylindrique, sur les molécules d'eau circulant au sein des tissus ; on note une anisotropie de la mobilité des molécules d'eau qui se déplacent plus librement dans la direction de l'axone que dans toute autre direction ; c'est le principe utilisé en IRM de diffusion pour détecter la direction locale des connexions cérébrales.*

Basser du National Institute of Health américain développa le premier modèle mathématique qui donna naissance à l'IRM du tenseur de diffusion (9) (ou DTI) encore largement exploitée aujourd'hui en routine clinique pour le diagnostic de l'ischémie cérébrale.

La décennie suivante a été consacrée au développement de modèles plus aptes que le modèle DTI à décrire, en chaque voxel, la possibilité de croisements de faisceaux de fibres, et a donné naissance aux modèles dits à haute résolution angulaire (ou HARDI pour High Angular Resolution Diffusion Imaging) qui font désormais consensus dans la communauté scientifique (figure 2) (10).

En parallèle, la communauté des chercheurs en traitement d'image biomédicale s'est investie dans l'exploitation de ces nouvelles données d'imagerie fournissant en chaque voxel, non plus une information scalaire, mais une distribution locale de probabilité des orientations du processus de diffusion (dite ODF pour Orientation Distribution Function) ou des fibres (dite FOD pour Fiber Orientation Distribution) pour reconstruire virtuellement par des techniques relevant souvent de la mécanique des fluides les trajectoires des fibres axonales. Ces techniques portent le nom de « tractographie » qui se rapporte aux nombreuses approches d'analyse développées au cours des deux décennies passées. On distingue celles fondées sur des approches de type suivi de flux (ou *streamlining*) qui consistent à partir de « graines » semées au sein du cerveau, à faire pousser de manière rétrograde et antérograde des fibres virtuelles en suivant les directions locales du processus de diffusion (figure 3). Elles peuvent être déterministes lorsqu'elles suivent systématiquement le chemin le plus probable ou probabilistes lorsqu'elles s'autorisent parfois à suivre une direction moins probable parce que la direction la plus probable serait en réalité biaisée par le bruit présent dans les images. À ces approches s'ajoutent également les approches ancrant le problème dans un cadre bayésien. Ces approches, bien qu'elles autorisent à dévier de la solution optimale pour mieux corriger ponctuellement une mesure IRM corrompue, restent néanmoins locales. En effet, elles reconstruisent chaque fibre indépendamment des autres, ne tirant pas partie de la connaissance de son environnement constitué des autres fibres pour mieux appréhender sa trajectoire et éviter ainsi de commettre davantage d'erreurs lors de la construction de cette trajectoire. Le groupe d'étude « White Matter » de la société internationale d'IRM pour la médecine, l'ISMRM, s'est d'ailleurs penché sur cette question lors de sa session de travail annuelle en 2016 constatant que le nombre de faux positifs pouvait représenter 50 à 60 % de la totalité des fibres reconstruites. La conclusion de la discussion a conduit à recommander l'utilisation d'une troisième classe d'algorithmes de tractographie reposant sur la reconstruction simultanée de l'ensemble des connexions en les mettant en compétition, permettant ainsi d'éviter les écueils des méthodes locales qui restent « aveugles » et incapables de réagir correctement en cours de reconstruction des fibres parce que n'ayant pas la connaissance des autres fibres en cours de construction. Ces techniques sont qualifiées d'approches globales et sont actuellement les plus robustes en la matière (11).

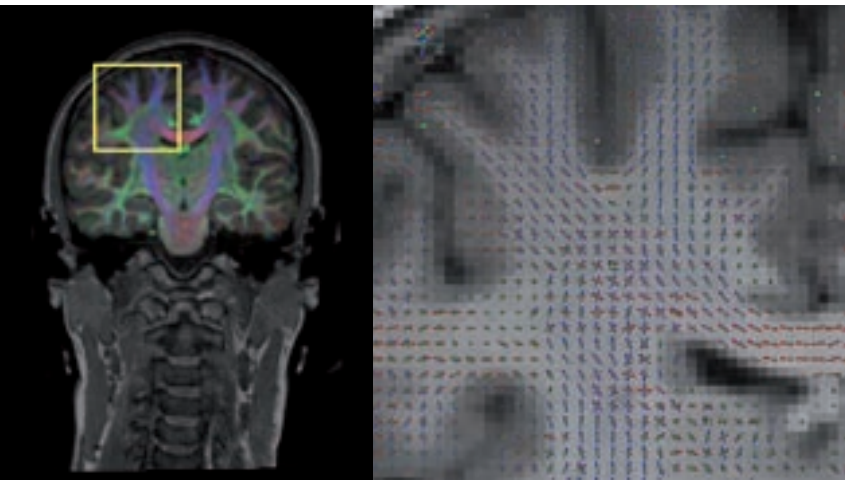


Figure 2 *-* **À gauche**, *fusion d'une IRM anatomique pondérée en T1 et de la carte des orientations principales du processus de diffusion obtenu à l'aide du modèle du tenseur de diffusion (rouge=connexions orientées dans la direction droite-gauche, vert=connexions orientées dans la direction antéro-postérieure, bleu=connexions orientées dans la direction supérieure-inférieure;* **à droite**, *représentation des distributions locales des orientations des fibres calculées à partir d'un modèle de diffusion à haute résolution angulaire (HARDI) au sein de la région entourée par le carré jaune.*

Regrouper les fibres en faisceaux pour constituer des atlas anatomiques du connectome de l'homme à l'animal

Les techniques de tractographie ont permis de développer les premiers atlas numériques de connectivité anatomique chez l'homme en regroupant les fibres peu distantes et de même forme en faisceaux. Deux approches concurrentes sont possibles pour atteindre ce but. La première approche consiste à constituer un faisceau en regroupant les fibres passant par un ensemble de régions anatomiques dont on sait qu'elles les traversent (12). La seconde approche utilise des méthodes de classification automatique et repose sur la définition d'une distance entre deux fibres qui permet de regrouper des fibres peu distantes et de même forme en un faisceau (13). La figure 4 représente un atlas des faisceaux longs de la substance blanche construit à partir d'une cohorte de 79 sujets sains âgés de 18 à 45 ans (14).

L'anatomie des plus gros faisceaux avait été déjà bien décrite par les neuroanatomistes du siècle dernier, mais l'intérêt d'un atlas probabiliste de ces faisceaux tient au fait qu'il intègre leur variabilité anatomique interindividuelle et permet alors de les identifier de manière robuste chez tous les sujets. L'enjeu actuel des développements méthodologiques de la communauté cible la cartographie des faisceaux courts sous-corticaux, dits en U, qui réalisent la connectivité du néocortex et qui restent peu décrits dans les atlas anatomiques du siècle dernier parce que difficilement détectables *ex vivo* (figure 5). Les avan-

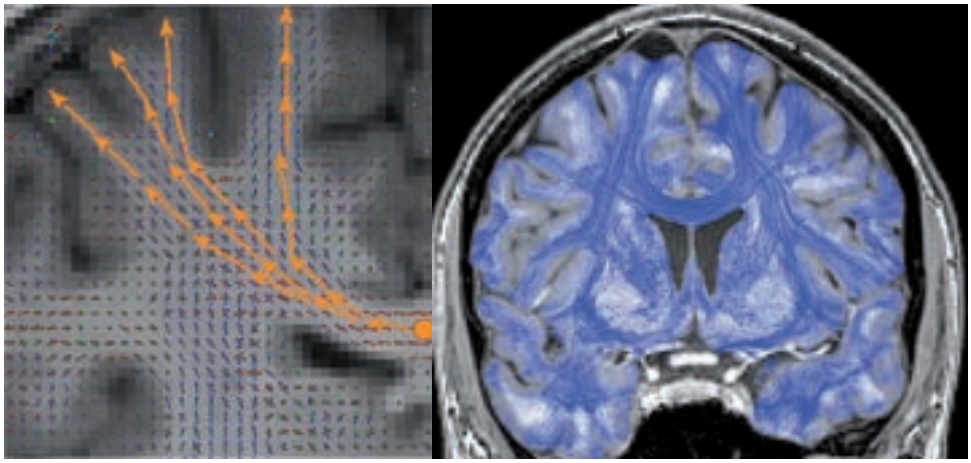


Figure 3 *- **À gauche**, illustration du principe de la tractographie de type « suivi de flux » qui génère à partir d'une graine placée en un voxel du cerveau une fibre virtuelle reconstruite de manière rétrograde et antérograde en suivant la direction la plus probable du champ de distributions local des orientations des fibres ou du processus de diffusion ; **à droite**, représentation des connexions anatomiques reconstruites par tractographie autour d'un plan coronal traversant le corps calleux et les faisceaux cortico-spinaux.*

cées technologiques, à la fois sur le versant matériel avec l'accès à de nouvelles bobines de gradient surpuissantes, à des imageurs à très haut champ magnétique (7T, 11.7T), et sur le versant modélisation avec l'introduction de nouveaux modèles locaux du processus de diffusion de plus en plus évolués et de nouvelles techniques de tractographie globales, vont permettre à court terme de développer de nouveaux atlas de ces faisceaux courts, voire d'étudier la connectivité anatomique interne des structures.

C'est d'abord chez l'homme que se sont développées ces méthodes d'imagerie du connectome structurel, et ce n'est qu'ensuite qu'elles furent adaptées pour l'étude de la connectivité de modèles animaux. Comme l'illustre la figure 6 (en haut), l'inférence de la connectivité structurelle chez la brebis a permis au Dr Elodie Chaillou de l'INRA Val de Loire de démontrer que la substance grise périaqueducale est un acteur du circuit fonctionnel des émotions en reconstruisant les connexions la reliant aux structures impliquées dans la perception (bulbe olfactif et colliculus inférieur), dans l'intégration (amygdale), dans les processus d'adaptation (cortex préfrontal), dans la motricité (colliculus supérieur et cervelet), et dans les réponses végétatives (tronc cérébral). Citons également l'exemple du primate non humain, à l'instar du macaque, modèle couramment choisi pour l'étude de la maladie de Parkinson, et qui a permis à l'équipe du Pr Stéphane Palfi, neurochirurgien du CHU Henri Mondor, de caractériser la connectivité de la voie hyperdirecte reliant les régions fonctionnelles motrices, limbiques et associatives du noyau sous-thalamique au cortex cérébral afin de prédire les effets de la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson en fonction de la localisation précise des électrodes (figure 6, en bas).

De nouveaux modèles du processus de diffusion pour sonder la cytoarchitecture du tissu : vers un outil de biopsie virtuelle

Si la connaissance des faisceaux est une avancée majeure, elle ne constitue pourtant que la définition de la géométrie servant de support anatomique à l'étude du connectome. Ce n'est donc pas une fin en soi. En revanche, caractériser la microstructure des faisceaux constitue une information de premier ordre, car susceptible de renseigner quantitativement sur l'organisation d'un faisceau de fibres à l'échelle cellulaire et donc sur son efficacité ou ses déficiences fonctionnelles : quelle est la densité des axones, des oligodendrocytes, des astrocytes, des cellules gliales qui le constituent ? Quelle est la distribution du diamètre des axones ? On entrevoit ici l'apport de ce nouveau type d'information qui correspond au passage d'une échelle microscopique à une échelle mésoscopique requise pour comprendre finement l'organisation des réseaux fonctionnels et le lien entre fonction et organisation à l'échelle des populations de cellules.

C'est dans cet objectif que se développent actuellement de nouvelles techniques dites de microscopie par IRMd permettant d'accéder aux caractéristiques cytoarchitecturales du tissu cérébral (figure 7). Ces approches reposent sur le postulat suivant : parce que les molécules d'eau subissent constamment les effets de restriction ou d'entraves liés aux membranes des cellules qu'elles

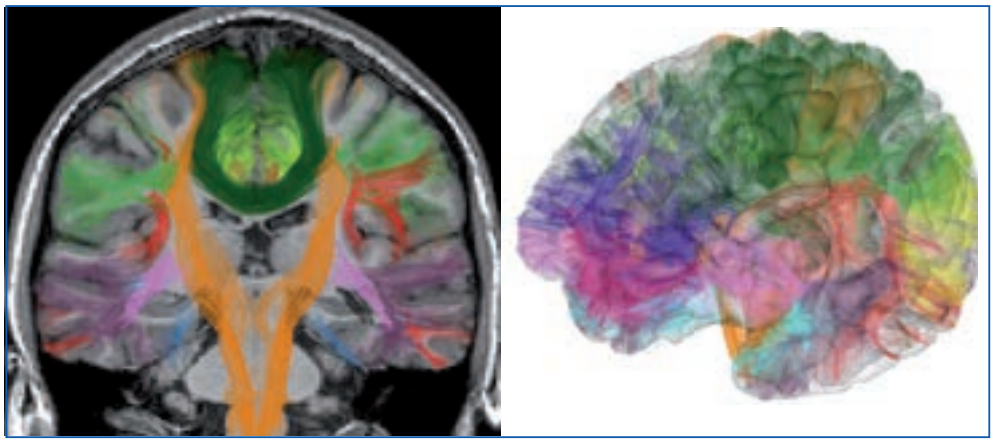


Figure 4 *- Représentation tridimensionnelle de l'atlas des faisceaux longs de la substance blanche construit à partir de la base de données CONNECT/Archi acquise dans le cadre du projet européen CONNECT sur 79 sujets sains âgés entre 18 et 45 ans; une couleur différent est affectée à chaque faisceau long (par exemple, en vert foncé le corps calleux, en orange les faisceaux corti-spinaux, ...). **À gauche**, représentation partielle des faisceaux de fibres situées autour d'un plan coronal de l'anatomie d'un sujet de la base CONNECT/Archi ; **à droite**, représentation tridimensionnelle de l'atlas CONNECT/Archi des faisceaux longs de la substance blanche et de la surface piale rendue transparente.*

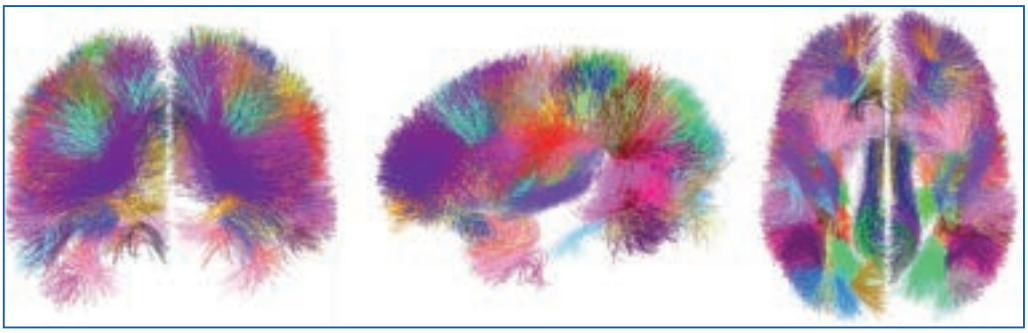


Figure 5 *- Nouvel atlas des faisceaux courts sous-corticaux de la substance blanche développé par l'équipe du Pr Pamela Guevara de l'Université de Concepcion au Chili et construit à partir de la base de données CONNECT/Archi acquise dans le cadre du projet européen CONNECT sur 79 sujets sains âgés entre 18 et 45 ans.*

rencontrent au cours de leur déplacement, le signal d'IRMd qui permet d'appréhender l'anisotropie locale de leur mouvement, contient également une information d'ordre cytoarchitectural qu'il doit être possible de décoder. C'est ainsi qu'à la fin des années 2010, les équipes des Pr Yaniv Assaf de l'Université de Tel-Aviv et du Pr Peter Basser du NIH ont mis au point une méthodologie, appelée AxCaliber (15), reposant sur le développement d'un modèle bicompartimental séparant des compartiments, « restreint », correspondant au pool de molécules d'eau circulant à l'intérieur des axones et, « entravé », correspondant au pool de molécules d'eau circulant dans le compartiment extra-axonal et glial. Cette méthode a permis pour la première fois de reconstituer post-mortem la cartographie du diamètre axonal au niveau du plan inter-hémisphérique du corps calleux. La méthodologie fut immédiatement reprise par l'équipe du Pr Daniel Alexander de l'University College of London pour l'optimiser et la rendre utilisable dans un contexte de recherche clinique, chez l'homme, sans dépasser la demi-heure d'acquisition (méthode ActiveAx) (16). Ces méthodes apportent une révolution notable puisqu'elles constituent de véritables outils de biopsie virtuelle non-invasifs donnant accès *in vivo* à la composition cellulaire des tissus et ouvrant ainsi la voie à l'élaboration de nouveaux atlas quantitatifs de l'organisation cellulaire au cours du développement cérébral, à l'âge adulte et au cours du vieillissement cérébral.

La figure 8 donne un premier résultat de cartographie de la densité dendritique au sein du ruban cortical d'une popu-

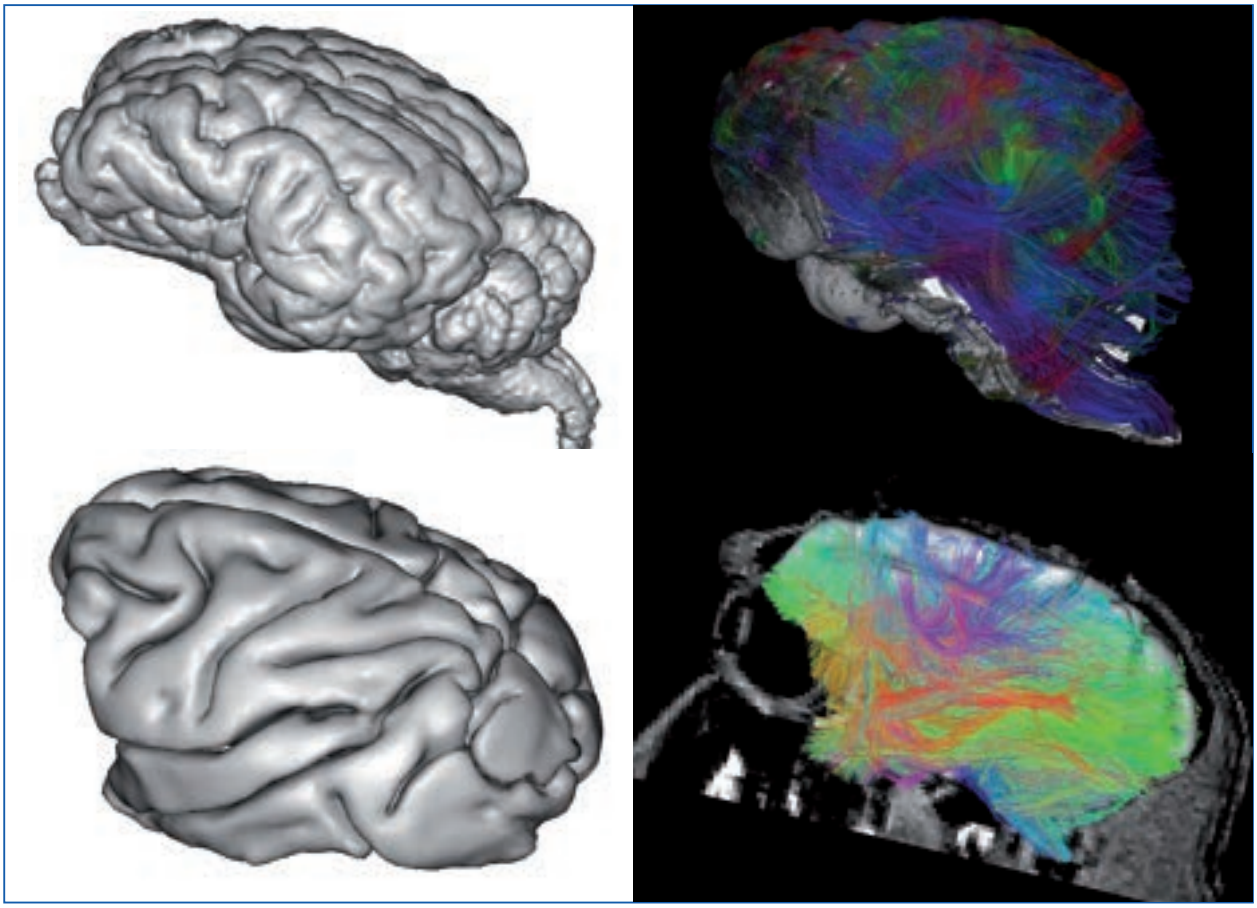


Figure 6 *- Inférence de la connectivité anatomique de modèles animaux ; reconstruction tridimensionnelle de la surface corticale et des connexions cérébrales, en haut chez la brebis et en bas chez le macaque.*

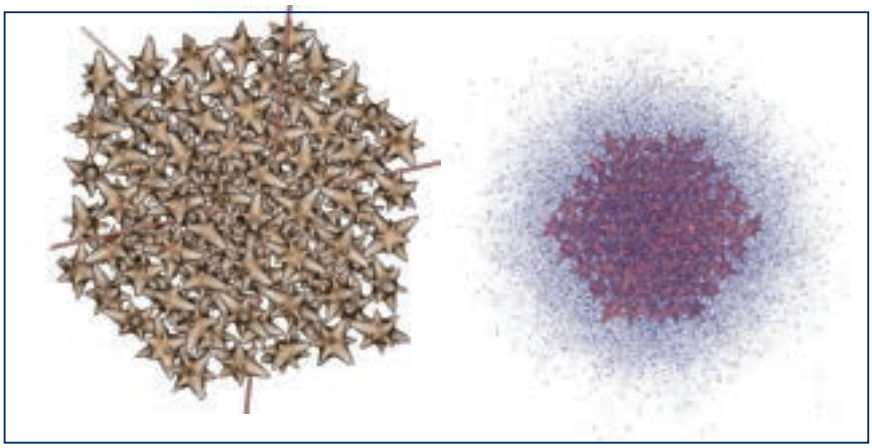


***Figure 7* - À gauche**, *illustration d'une géométrie synthétique constituée de cellules de formes astroïdales imitant la géométrie membranaire du compartiment astrocytaire ;* **à droite**, *représentation des trajectoires entravées et restreintes des molécules d'eau lors du processus de diffusion au sein de ce tissu synthétique. L'établissement de modèles biophysiques multicompartimentaux correspondant aux populations de cellules peuplant le tissu cérébral permet aujourd'hui de décoder l'organisation du tissu à l'échelle cellulaire à partir du signal d'IRM pondéré en diffusion.*

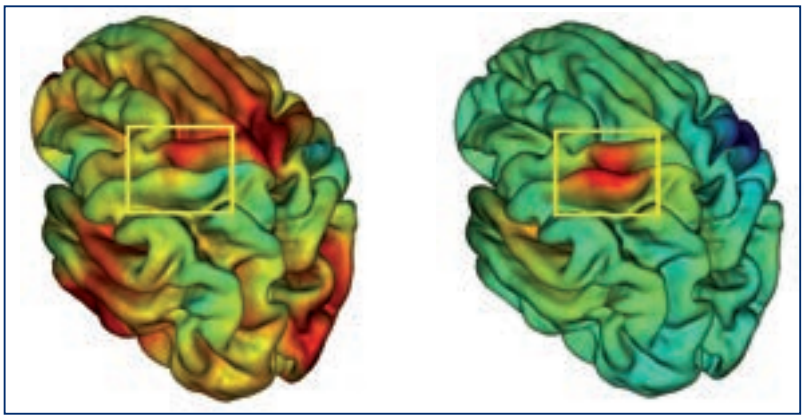


***Figure 8* - À gauche**, *représentation de la densité dendritique à la surface du cortex cérébral calculée sur une population de 79 sujets sains droitiers ;* **à droite**, *représentation de la carte d'activation (z-score) correspondant à une tâche motrice de la main ; la présence de pics d'intensité dans la région encadrée en jaune correspondant à l'aire motrice de la main illustre la co-localisation des blobs* d'activation et de densité dendritique pour cette région.*

lation de sujets sains tous droitiers, qui présente des motifs à la surface du cortex qui peuvent être corrélés à l'imagerie fonctionnelle. Ainsi, on observe le long du cortex prémoteur, dans les régions activées par les mouvements de la main et de la langue connue pour être fortement activées, des pics de densité dendritique. Le pic de densité dendritique dans la région de la main présente une amplitude plus élevée dans le cortex prémoteur gauche que dans le cortex prémoteur droit de la population, ce qui est à rapprocher de la latéralité connue de la population.

Conclusion

En conclusion, l'IRM de diffusion est devenue un outil d'exploration du cerveau encore plus incontournable aujourd'hui qu'hier, puisqu'elle permet non seulement d'accéder *in vivo* à la connectivité structurelle du cerveau, véritable support anatomique des réseaux fonctionnels, mais également de sonder l'organisation du tissu cérébral à l'échelle cellulaire. La compétition est d'ores et déjà engagée à l'échelle internationale. Elle devrait conduire à l'élaboration de nouveaux atlas anatomo-fonctionnels du cerveau humain à partir de données d'imagerie acquises *in vivo*. Le développement de tels atlas permettra sans nul doute d'élaborer de nouveaux biomarqueurs d'imagerie dans les pathologies cérébrales où des altérations de la connectivité anatomique sont observées.

cyril.poupon@gmail.com

**Le BLOB, pour Binary Large OBject, mais qui s'écrit couramment en caractères minuscules, est un type de donnée permettant le stockage de données binaires (le plus souvent des fichiers de type image, son ou vidéo) dans le champ d'une table d'une base de données. (https://fr.wikipedia.org/wiki/Binary_large_object).*

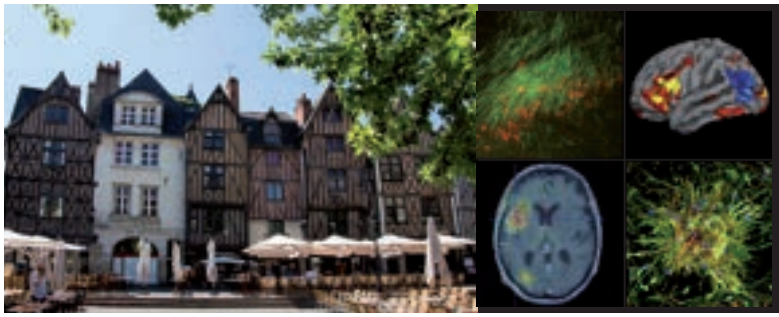
En savoir plus…

(1) http://www.humainbrainproject.eu.
(2) https://www.braininitiative.nih.gov.
(3) Lanciego JL, Wouterlood FG. A half century of experimental neuroanatomical tracing. J Chem Neuroanat. 2011;42(3):157-83.
(4) Ludwig E., Klingler J., Atlas Cerebri Humani, Bâle, S. Karger, 1956.
(5) Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C.J., Wedeen, V.J., Sporns, O.Mapping the structural core of human cerebral cortex. PLoS Biology 6, e159.
(6) Zemmoura I, Serres B, Andersson F, Barantin L, Tauber C, Filipiak I, Cottier JP, Venturini G, Destrieux C. FIBRASCAN: a novel method for 3D white matter tract reconstruction in MR space from cadaveric dissection. Neuroimage. 2014;103:106-18.
(7) Axer M, Grässel D, Kleiner M, Dammers J, Dickscheid T, Reckfort J, Hütz T, Eiben B, Pietrzyk U, Zilles K, Amunts K. High-resolution fiber tract reconstruction in the human brain by means of three-dimensional polarized light imaging. Front Neuroinform. 2011;5:34.
(8) Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology. 1986;161(2):401-7.
(9) Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. J Magn Reson B. 1996;111(3):209-19.
(10) Diffusion MRI. From Quantitative Measurement to *In vivo* Neuroanatomy. Edited by:Heidi Johansen-Berg and Timothy E.J. Behrens ISBN: 978-0-12-374709-9.
(11) Toward global tractography. Mangin JF, Fillard P, Cointepas Y, Le Bihan D, Frouin V, Poupon C. Neuroimage. 2013;80:290-6.
(12) Yendiki A, Panneck P, Srinivasan P, Stevens A, Zöllei L, Augustinack J, Wang R, Salat D, Ehrlich S, Behrens T, Jbabdi S, Gollub R, Fischl B. Automated probabilistic reconstruction of white-matter pathways in health and disease using an atlas of the underlying anatomy. Front Neuroinform. 2011;5:23.
(13) Guevara P, Duclap D, Poupon C, Marrakchi-Kacem L, Fillard P, Le Bihan D, Leboyer M, Houenou J, Mangin JF . Automatic fiber bundle segmentation in massive tractography datasets using a multi-subject bundle atlas. Neuroimage. 2012;61(4):1083-99.
(14) Assaf Y, Alexander DC, Jones DK, Bizzi A, Behrens TE, Clark CA, Cohen Y, Dyrby TB, Huppi PS, Knoesche TR, Lebihan D, Parker GJ, Poupon C; CONNECT consortium. The CONNECT project: Combining macro- and micro-structure. Neuroimage. 2013;80:273-82.
(15) AxCaliber: a method for measuring axon diameter distribution from diffusion MRI. Assaf Y, Blumenfeld-Katzir T, Yovel Y, Basser PJ. Magn Reson Med. 2008;59(6):1347-54.
(16) À general framework for experiment design in diffusion MRI and its application in measuring direct tissue-microstructure features. Alexander DC. Magn Reson Med. 2008;60(2):439-48.

Plasticité cérébrale de la recherche fondamentale à la recherche clinique

Compte-rendu

| PAR YVES TILLET



Les 2e Journées Thématiques de la Société des Neurosciences ont fait escale au bord de la Loire les 24 et 25 mai 2016 à Tours.

Elles ont été organisées par la communauté des neurobiologistes de Tours et Poitiers rassemblés au sein de la Structure Fédérative de Recherches de Neuroimagerie Fonctionelle FED4226. Ces journées se sont déroulées dans la salle Thélème de l'université François-Rabelais de Tours et étaient consacrées à « La plasticité cérébrale, de la recherche fondamentale à la clinique », un thème fédérateur pour les équipes de neurosciences tourangelles et poitevines dont les domaines d'intérêt vont de la neurobiologie des comportements, la neuroendocrinologie, la neurobiologie du vieillissement, jusqu'aux affections neurodéveloppementales et neurodégénératives.

À travers 4 symposiums, associés chacun à une conférence plénière, et des sessions de posters, ont été abordées les relations entre la plasticité et les systèmes neuroendocriniens, le fonctionnement cérébral au cours du développement, de l'âge adulte et du vieillissement, ainsi que les nouvelles méthodes d'imagerie permettant d'explorer la plasticité. Dans chaque symposium nous avons souhaité illustrer la place de la plasticité cérébrale en clinique, une approche dont les chercheurs de l'unité Inserm « Imagerie et Cerveau » de Tours ont été les pionniers, notamment dans le domaine de l'autisme. Le programme était complété par la prestigieuse Lecture Fessard donnée par Geneviève Rougon de Marseille qui est revenue sur 40 ans de recherches consacrées à l'étude du développement et des pathologies du système nerveux.

De nombreux étudiants ont présenté la majeure partie des 47 posters affichés. Afin de donner une plus grande audience à leurs travaux, dix d'entre eux ont été sélectionnés pour une présentation sous la forme de communication-flash orale de 5 minutes. La meilleure communication a été attribuée à Lucille Butruile en 3e année de thèse dans l'UMR PRC (INRA-CNRS-Univ Tours). Elle a reçu à cette occasion un prix de 250 euros offert par la SFR FED4226.

Les discussions et les échanges ont été nombreux lors des pauses-café et buffets, pendant les séances posters ou sous le soleil des bords de Loire tout proches. Nous espérons que ces échanges ont été fructueux et que ces journées auront permis d'initier de nombreuses collaborations autour de la plasticité cérébrale.

Ces journées se sont terminées par une conférence à l'attention du public tourangeau au cours de laquelle Hervé Platel (Inserm Caen) a abordé la question : Arts, cerveau et vieillissement - de la musique pour bien vieillir ? De nombreux échanges ont eu lieu à l'issue de cette conférence, à laquelle ont participé environ 130 personnes.

La direction de la SFR remercie sincèrement la Société des Neurosciences pour lui avoir confié l'organisation de ces journées, et, au nom du Comité d'organisation, nous remercions chaleureusement tous les étudiants de la SFR qui ont assuré la logistique pendant ces deux jours, le Secrétariat de la Société, les services de l'Université et la secrétaire de la SFR pour leur aide au long cours ainsi que le CNRS, l'Inserm, l'Inra, l'université François-Rabelais de Tours, la Région Centre Val de Loire, la Fondation Planiol pour l'étude du Cerveau, les sociétés ATCC/LGC, Bioseb, Servier, Siemens, les banques LCL, CASDEN pour leurs soutiens.

Les participants

yves.tillet@inra.fr

Lecture Alfred Fessard

Geneviève Rougon

Rétrospective de 40 années de recherche : développement et pathologies du système nerveux

| PAR PASCALE DURBEC

Geneviève Rougon, Directrice de Recherche de classe exceptionnelle au CNRS, dirige une équipe de Recherche à l'Institut des Neurosciences de la Timone à Marseille où elle développe des approches novatrices et originales d'imagerie intravitale pour étudier les réseaux d'interactions cellulaires dans le système nerveux. Pendant toute sa carrière, Geneviève Rougon a travaillé aux frontières de plusieurs disciplines, dont la chimie, la biophysique, l'immunologie, les neurosciences et le développement, avec des approches multiples de la biologie cellulaire et moléculaire et d'imagerie.
Durant les dix premières années de sa carrière, Geneviève Rougon occupe un poste d'Assistante des Hôpitaux à la Faculté de médecine de Marseille. Ses premiers travaux de recherche ont porté sur la caractérisation des propriétés physico-chimiques d'anticorps anti-haptènes. Puis, elle obtient un poste au CNRS et rejoint le centre d'Immunologie de Marseille où ses talents de biochimiste lui permettent d'utiliser le potentiel des anticorps monoclonaux pour décrire de nouvelles molécules exprimées à la surface des cellules nerveuses. Elle effectue alors un premier stage post-doctoral à Londres dans le Laboratoire de Martin Raff où elle parfait ses connaissances en Neurosciences. En 1980, avec son ami Christo Goridis, elle identifie et caractérise la protéine d'adhérence cellulaire neurale NCAM et démontre notamment que cette protéine présente des glyco-signatures distinctes dans le système nerveux embryonnaire et adulte, signatures qui lui confèrent des propriétés fonctionnelles différentes.
En 1984, elle part aux États-Unis au NIH à Bethesda, où elle développe, en collaboration avec des microbiologistes et des immunologistes, un anticorps spécifique contre les formes polysialilées de NCAM (PSA-NCAM) qui lui permettra de comprendre leur fonction.
Geneviève Rougon démarre son propre groupe à la faculté Saint Charles à Marseille, puis en 2000, crée l'unité de recherche « Neurogenèse et Morphogenèse dans le Développement et chez l'Adulte » sur le campus de Luminy. L'unité intègre deux ans plus tard l'Institut de Biologie du Développement de Marseille, dont Geneviève Rougon prend la direction.
Son travail va changer notre vision du rôle de NCAM et des molécules d'adhérence de la superfamille des immunoglobulines. Elle démontre que ces molécules ont des fonctions multiples, contrôlant non seulement les forces d'adhérences entre les cellules mais aussi la communication cellulaire en modifiant la concentration locale en morphogènes et facteurs trophiques à la surface des cellules. Ainsi, ces molécules, très largement exprimées au cours du développement, régulent de façon précise des processus morphogéniques spécifiques, tels que la migration cellulaire et la formation des réseaux neuronaux.
En 2004, elle participe à la création d'une compagnie de biotechnologie, qui développe des composés modulant la motilité cellulaire, destinée au traitement des lésions, des maladies neurodégénératives et des cancers du système nerveux.
Aujourd'hui, avec son équipe de recherche à l'INT, elle utilise des techniques de pointe d'imagerie *in vivo* pour visualiser la dynamique des interactions cellulaires. Ainsi, en combinant microscopie 2-photons et modèles de souris transgéniques, elle propose une analyse quantitative et corrélative du dialogue entre les cellules nerveuses, les cellules immunitaires et les vaisseaux sanguins dans le cerveau.
Geneviève Rougon s'est engagée fortement dans l'animation et la gestion de la recherche. Elle a notamment été directrice scientifique adjointe du Département des sciences de la Vie du CNRS entre 1998 et 2000, elle assure actuellement les fonctions de présidente du Conseil Scientifique de l'IRME et de référente en neurosciences à l'ANR et ne l'oublions pas, elle a été en 2004 la première femme présidente de la Société des Neurosciences.
Geneviève Rougon a gravi tous les échelons de la recherche française comme elle gravit depuis toujours les montagnes de ses Alpes natales où, chaque fois que son emploi du temps le lui permet, elle part se ressourcer afin de retrouver toute l'énergie qui la caractérise! Tous ceux qui la connaissent, savent que c'est cette énergie qu'elle offre sans compter à la recherche, à la formation des jeunes et à l'animation et à la gestion de la recherche nationale et internationale.
L'ensemble de sa carrière et de son engagement pour la communauté scientifique lui ont valu d'être nommée chevalier de la Légion d'honneur. Pour cette *Lecture Alfred Fessard* 2016, la société des Neurosciences a été honorée de recevoir cette grande dame de la recherche française.

pascale.durbec@univ-amu.fr

Assemblée générale

Assemblée Générale 2016

L'Assemblée Générale de la Société des Neurosciences (SN), sous la présidence de Jean-Antoine Girault, s'est tenue le 24 mai lors des 2e Journées thématiques à Tours et a réuni environ une centaine de personnes.

de gauche à droite, J.-A. Girault, J. Caboche, L. Kerkerian Le Goff, A. Gaillard, C. Rampon, C. Léna, I. Conjat.

I. Rapport Moral *par Jean-Antoine Girault*

I.1. - Mission et stratégie
I.1.1 - Missions
I.1.2 - Stratégies d'action

I.2 - Fonctionnement et administration
I.2.1 - Fonctionnement
I.2.2 - Correspondants et groupes de travail du CA

I.3 - Organisation de manifestations scientifiques
I.3.1 - Journées thématiques de Tours
I.3.2 - Colloque bisannuel : NeuroFrance 2017 à Bordeaux
I.3.3 - Soutien aux autres manifestations scientifiques et parrainage

I.4 - Partenariats avec les autres sociétés et institutions nationales
I.4.1 - ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, psychiatrie
I.4.2 - Autres Sociétés
I.4.3 - Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC)

I.5 - Communication
I.5.1 - Site internet
I.5.2 - La Lettre des Neurosciences

I.6 - Promotion de la recherche en neurosciences
I.6.1 - Création d'un Conseil Français du Cerveau
I.6.2 - Semaine du Cerveau
I.6.3 - Stand Neuroscience in France (USA)
I.6.4 - Expérimentation animale

I.7 - Actions pour les jeunes chercheurs
I.7.1 - Soutiens aux jeunes chercheurs

I.8 - Relations internationales
I.7.1 - Relations avec la FENS et l'IBRO
I.7.2 - Relations avec les pays du Sud de la Méditerranée, du Moyen-Orient
I.7.3 - Relations avec l'Amérique du Sud

II. Rapport Financier *par Clément Léna*

II.I - Compte de résultat au 31/12/2015

III - Augmentation des cotisations

I. RAPPORT MORAL *par Jean-Antoine Girault*

La Société des Neurosciences (SN) comprend actuellement 2149 membres, dont 395 étudiants. Elle représente l'ensemble des chercheurs qui font avancer la recherche fondamentale et clinique sur le système nerveux à tous les niveaux de complexité. Je présente ici les activités de la SN au cours de l'année 2015.

I.1 - Missions et stratégie

I.1.1 - Missions

Les missions de la Société, redéfinies par le Conseil d'administration (CA) en 2014 avaient été rappelées dans le rapport moral de 2015. En bref, elles se déclinent en 6 objectifs :

. Défendre et promouvoir la recherche en neurosciences.
. Assurer la cohésion de la communauté des chercheurs en neurosciences.
. Organiser des manifestations scientifiques.
. Aider les jeunes chercheurs.
. Partager le savoir avec le grand public.
. Participer aux réflexions sur la place des neurosciences dans la société.

I.1.2 - Stratégies d'action

Le CA a poursuivi les réflexions engagées au cours des années précédentes et constaté l'évolution profonde de la situation de la recherche et des chercheurs. Il est apparu clairement que les préoccupations des chercheurs, en particulier des jeunes, ne sont plus tout à fait les mêmes qu'il y a 15 ou 20 ans. Cela s'accompagne d'une perception différente de l'importance des « Sociétés savantes » y compris de la nôtre. Il est donc essentiel que nous adaptions la SN et son fonctionnement à la situation actuelle pour apporter encore davantage à ses

adhérents. Nous souhaitons donc tirer parti du nouveau site web pour renforcer les actions de la SN et leur visibilité. Nous avons aussi décidé de consacrer des efforts importants à une refonte du Colloque bisannuel qui est l'action phare de la SN.

I.2 - Fonctionnement et administration

I.2.1 - Fonctionnement

Le Secrétariat comprend 3 personnes à temps plein, Isabelle Conjat et Clémence Fouquet qui s'occupent de la gestion administrative et financière des actions engagées et approuvées par le CA de la SN, et Francis Renaudon, responsable informatique en charge de la maintenance et développement des bases de données et du nouveau site internet. Le travail de ces trois personnes, qui est très apprécié, est essentiel pour le fonctionnement de la SN et lui donne des moyens plus importants que beaucoup d'autres sociétés similaires.

I.2.2 - Correspondants et groupes de travail du CA

Le CA de la SN a reconduit ou renouvelé une partie de ses représentants, et a confié des missions spécifiques à certains de ses membres :

. Relations francophones : Abdelhamid Benazzouz.
. Comité d'interface Société de Neurologie : Jean-Antoine Girault.
. FRC : Pascale Durbec.
. IBRO : Jean-Antoine Girault.
. COFUSI : Jean-Antoine Girault.
. ITMO experts : Jean-Antoine Girault et Claire Rampon.
. Rédacteur en chef Lettre des Neurosciences : Yves Tillet.
. Startup/industrie : Bruno Buisson.
. Relations avec le Québec : Alain Destexhe.
. Bureau des jeunes chercheurs : Andrea Brovelli, Paolo Giacobini, François Rassendren.
. Contact au groupe CARE de la FENS : Suliann Ben Hamed.

Le CA de la SN a mis en place un Comité éditorial du site web :

. Modérateur : Marie-Pierre Moisan.
. News : Emmanuel Brouillet, Paolo Giacobini.
. Carte Neurosciences en France : Guillaume Ferreira, Hélène Marie, François Rassendren.
. Flux d'informations à partager avec la FRC : Afsaneh Gaillard.
. Histoire des neurosciences & réseaux sociaux : Karim Benchenane.

I.3 - Organisation de manifestations scientifiques

I.3.1 - 2e Journées thématiques à Tours

Ces 2e Journées Thématiques, consacrées à « la Plasticité cérébrale, de la recherche fondamentale à la clinique », ont lieu en 2016 à Tours le 24 et 25 mai. Yves Tillet et Sylvie Chalon ont présidé l'organisation de ces journées thématiques et ont assuré leur succès qui témoigne de la vitalité de la recherche en neurosciences en Touraine. Je remercie chaleureusement toutes celles et ceux qui participent à cet événement. Au cours de ces journées, notre collègue Geneviève Rougon nous fera l'honneur de donner la Lecture Alfred Fessard.

I.3.2 - Colloque bisannuel : NeuroFrance 2017 à Bordeaux

Pour redynamiser le colloque de la SN un certain nombre de décisions ont été prises.

En ce qui concerne le programme : le CA et le Bureau se sont fixés comme objectif de rendre le colloque encore plus attractif. La densité de son programme scientifique a été augmentée pour être au niveau des meilleurs congrès internationaux du même type. Les évolutions mises en route comportent l'augmentation du nombre de symposiums et la modification de leur format avec la sélection de deux jeunes orateurs sur résumé. La participation active des clubs et des sociétés sœurs a été renforcée. Le programme comprendra également une plus grande diversité de sessions spéciales ; notamment, d'information sur le développement de carrière en direction des jeunes chercheurs. L'organisation d'événements pour le grand public sera accentuée et des partenariats seront mis en place à cet effet.

En ce qui concerne le Comité local d'organisation : renforcement des interactions avec le CA. Fin de l'interdiction faite aux membres du Comité local de proposer des symposiums (sauf pour le président et vice-présidents).

En ce qui concerne les participants : les frais d'inscription au colloque pour les orateurs invités aux symposiums travaillant hors de France ont été supprimés. De plus, en fonction des possibilités financières, la Société essaiera de participer au remboursement des frais de voyage et d'hébergement des orateurs travaillant hors de France.

I.3.3 - Soutien aux autres manifestations scientifiques et parrainage

La Société continue d'apporter son soutien aux manifestations scientifiques organisées dans le domaine des Neurosciences sous forme de « labellisation » ou de parrainage. Compte tenu des contraintes budgétaires, la Société n'est pas en mesure de soutenir financièrement ces manifestations.

I.4 - Partenariats avec les autres sociétés et institutions nationales

I.4.1 - ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie

Le Président et la Secrétaire Générale de la Société sont invités à participer aux réunions mensuelles des experts organisées par l'ITMO. Les actions communes sont poursuivies, notamment un atelier organisé pour les internes en médecine à l'automne et la participation au stand « Neurosciences in France : from Education to Research » au congrès de la SfN.

I.4.2 - Autres Sociétés

Les liens sont maintenus avec la Société de Neurologie avec une ou deux conférences proposées par la SN à leur colloque annuel. Un renforcement des liens est envisagé avec l'Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie (AFPBN).

I.4.3 - Fédération pour la Recherche sur le Cerveau

Le partenariat de la SN avec la FRC est poursuivi. Les moyens limités de celle-ci l'obligent à diminuer sa participation financière à la Semaine du cerveau. Une réflexion commune sur ce thème et des échanges sur le site web et la communication grand public sont mis en place. Afsaneh Gaillard a accepté d'interagir avec la FRC pour les questions d'actualités. Pascale Durbec est la représentante de la Société au Conseil scientifique de la FRC.

I.5 - Communication

I.5.1 - Site internet

Le nouveau site internet de la SN a été très bien accueilli. Un groupe de travail coordonné par Marie-Pierre Moisan anime et enrichit ce site avec succès.

I.5.2 - La Lettre des Neurosciences

La Lettre, avec ses nombreuses rubriques est très appréciée des membres de la Société.
Yves Tillet doit être félicité pour la haute tenue et l'intérêt de cette Lettre qu'il sait si bien animer depuis quelques années déjà.

I.6 - Promotion de la recherche en neurosciences

I.6.1 - Création d'un Conseil Français du Cerveau

Depuis 2002, le European Brain Council (EBC) a été formé par la FENS et des sociétés de neurologie, de psychiatrie au niveau européen ainsi que des associations de patients et d'industriels (http://www.braincouncil.eu/). Ses objectifs sont de parler d'une voie unie pour soutenir la recherche et les soins dans tout ce qui touche au système nerveux, auprès du grand public et surtout des décideurs (Commission Européenne, Parlement Européen, OMS etc.). L'EBC encourage fortement la création de Conseils Nationaux du Cerveau (National Brain Councils). Nous nous sommes beaucoup investis dans ce travail préparatoire. Nous nous sommes concertés avec la Société française de neurologie, l'AFPBN, d'autres collègues psychiatres et la FRC pour mettre sur pied un French Brain Council (FBC). C'est chose faite et les statuts d'association loi de 1901 ont été déposés. Le Président est François Mauguière, le vice-président, Frédéric Rouillon, le secrétaire général, Mohamed Jaber et le trésorier, Clément Léna. Le FBC ayant maintenant une existence officielle, son premier objectif sera de rassembler les différentes organisations du domaine et se mettre à l'œuvre en coordination avec l'EBC.

I.6.2 - Semaine du Cerveau

Cette année encore la Semaine du Cerveau a été un grand succès avec des manifestations organisées dans plus de 30 villes de France. La Semaine du Cerveau fait maintenant « partie du paysage ». Même si notre impact direct (nombre de visiteurs) semble stable depuis 2-3 ans, la SN est très sollicitée d'une part, par les medias, et d'autre part, par des associations, des Centres de culture scientifique, technique et industrielle (CCSTI), y compris dans les DOM, qui souhaitent savoir comment organiser des manifestations lors de la Semaine du Cerveau. Le nombre de nos partenaires nationaux a également augmenté.

I.6.3 - Stand Neuroscience in France

La Société a renouvelé cette action en partenariat avec l'ITMO « Neurosciences, Sciences cognitives, Neurologie, Psychiatrie », l'INSERM, l'ENP et la Mission pour la Science et la Technologie de l'Ambassade de France aux États-Unis, lors du congrès SfN à Chicago du 17 au 21 octobre 2015.

I.6.4 - Expérimentation animale

Suite à l'initiative européenne « Stop Vivisection » demandant à la Commission Européenne « d'abroger la directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques et de présenter une nouvelle proposition visant à renoncer progressivement à la pratique de l'expérimentation animale, rendant obligatoire l'utilisation - dans la recherche biomédicale et toxicologique - de données directement pertinentes pour l'espèce humaine », la SN s'est mobilisée, en concertation avec tous les partenaires impliqués au niveau français, et nous avons rédigé avec les Sociétés Françaises de Biologie Cellulaire, de Microbiologie, d'Immunologie, de Développement, de Biophysique et de Génétique, une lettre signée par les présidents de ces sociétés et envoyée aux principaux responsables de la Commission et du Parlement Européen. Cette lettre soulignait l'importance et l'utilité de la recherche sur l'animal pour la connaissance et pour la santé. De fait, grâce à la mobilisation dans tous les pays d'Europe, et espérons-le, à la sagesse de ses membres, la proposition n'a pas été retenue par la Commission. Toutefois, des initiatives similaires sont à anticiper. Des informations intéressantes sur ce sujet sont accessibles sur le site du GIRCOR http://www.recherche-animale.org/.

I.7 - Actions pour les jeunes chercheurs

I.7.1 - Soutiens aux jeunes chercheurs

En 2015, la Société a décerné 3 prix de thèse de 1000 €. Les lauréats sont : Elaine Astrand, Clémence Bernard, Kevin Richetin.
Afin de favoriser la venue de jeunes chercheurs au 12e Colloque à Montpellier, 25 soutiens à des jeunes chercheurs (exonération de frais d'inscription) ont été alloués. En partenariat avec l'IBRO, la Société a également attribué 3 soutiens de 950 € à de jeunes chercheurs d'Afrique et Moyen-Orient, ainsi que 4 soutiens de 1500 € à de jeunes chercheurs d'Amérique du Sud.

I.8 - Relations internationales

I.8.1 - Relations avec la FENS et l'IBRO

La SN est membre de la FENS et partenaire de l'IBRO. Ces relations sont activement maintenues.

I.8.2 - Relations avec les pays du Sud de la Méditerranée, du Moyen-Orient

(Voir soutiens jeunes chercheurs.)

I.8.3 - Relations avec l'Amérique du Sud

En 2015, a été créé un GDRI, NeuroFrames, avec les pays du Sud de l'Amérique du Sud, grâce au dynamisme de Dan Shulz qui doit être félicité pour le travail qu'il a accompli. NeuroFrames rassemble l'Argentine, le Brésil, le Chili, la France et l'Uruguay, représentés par les Sociétés de neurosciences de chacun de ces pays. Deux réunions de mise en place ont été organisées avec les membres des bureaux des sociétés de neuroscience des pays concernés et des agences de financement ou organismes de recherche, la première à Buenos Aires en 2014 et la deuxième lors du colloque de Montpellier. Cette dernière a permis d'inviter au colloque plusieurs orateurs prestigieux des pays partenaires. Les moyens du GDRI sont limités pour l'instant du fait du manque de soutien de la part des organismes, le soutien en France venant uniquement du CNRS. Les actions sont limitées à l'aide à la participation à des événements scientifiques comme les congrès IBRO et FALAN de Rio de Janeiro en juillet 2015 et le XII[e] Congrès de la Société internationale de Neuroéthologie en mars 2016 à Montevideo, Uruguay. Les rencontres avec nos collègues Sud-américains ont montré l'existence d'un grand dynamisme des jeunes chercheurs dans leurs pays partenaires et d'un potentiel considérable pour les interactions avec la France si des moyens complémentaires peuvent être obtenus.

Vote : le rapport moral, soumis au vote de l'Assemblée, est approuvé à l'unanimité.

II. RAPPORT FINANCIER *par Clément Léna*

II.I - Compte de résultat au 31/12/2015

En 2015, par la voix de son CA, la Société a maintenu le programme de ses actions. L'année 2015 a notamment été une année avec organisation du colloque biennal à Montpellier. Le compte de résultat fait apparaître un budget équilibré avec 5148 € de résultat d'exercice. Les fonds propres de la Société passent de 678 889 € fin 2014 à 684 037 € fin 2015. Les recettes se sont élevées à 204 789 €, dont 110 999 € de cotisations, chiffre proche de la moyenne des trois dernières années mais qui est plutôt modeste pour une année à colloque. Les dépenses ont été en 2015 à hauteur de 199 641 €. Au sein de ces dépenses, les frais de fonctionnement ainsi que ceux des frais de personnels sont restés stables par rapport à 2014. La part de ces frais dédiée au fonctionnement de l'association (adhésions, compatibilité, gestion des bases de données, informatique, liens institutionnels, etc.) a été actualisée et ne représente maintenant plus que 25 % de la dépense salariale, le complément des dépenses de personnel étant assigné aux activités de la Société, notamment l'organisation du Colloque, de la Semaine du Cerveau, et des publications (Lettre des Neurosciences, site internet). Le reste des dépenses (36 310 €) est assigné à la communication et le soutien aux comités locaux de la Semaine du cerveau (19 450 €), les soutiens aux jeunes chercheurs (10 350 €) et diverses autres dépenses (adhésion à la FENS, stand des Neurosciences Françaises à la SFN).

RECETTES	**204 789**
Cotisations	110 999
Subventions	89 298
Résultat financier	4 492
CHARGES	**199 641**
CHARGES DE FONCTIONNEMENT	**18 041**
Papeterie - timbrage - téléphone	621
Maintenance informatique	1 221
Divers	740
Assurance	471
Cabinet comptable	3 456
Frais de déplacement	6 255
Frais de banque	954
Dotations aux amortissements et créances	4 323
FRAIS DE PERSONNEL	**145 290**
Fonctionnement	33 417
Activités	111 873
•*Colloque biennal* (54 694)	
•*Semaine du Cerveau* (19 889)	
•*Publications* (17402)	
•*Autres activités, soutiens jeunes chercheurs* (14 916)	
•*Stand USA* (4 972)	
ACTIVITÉS	**36 310**
Semaine du Cerveau	19 450
Stand USA	2 210
Soutiens jeunes chercheurs	10 350
Adhésion FENS	4 300
Charges de fonctionnement : 51 458	
Activités : 148 183	
RÉSULTAT	**5 148**

Il est à noter que le budget sur la durée de deux années (qui correspond au cycle de préparation du colloque) est en déficit. Cette configuration budgétaire n'est pas durable, mais les efforts en cours de rénovation majeure du Colloque de la Société devraient corriger cette situation.

Vote : le rapport financier, soumis au vote de l'Assemblée, est approuvé à l'unanimité.

III. AUGMENTATION DES COTISATIONS

Il est proposé de rajouter une cotisation supplémentaire pour les post-doctorants et une augmentation des cotisations au 1er janvier 2017. Soit :
- pour les titulaires : 80 €.
- pour les post-doctorants : 60 €.
- pour les étudiants : 30 €.

Vote : ces propositions soumises au vote de l'Assemblée, sont approuvées à l'unanimité.

L'Assemblée Générale est levée à 15h15.

Semaine du Cerveau

Édition 2016
Compte-rendu

| PAR ROLAND SALESSE

Dates 2017
13-19 MARS

www.semaineducerveau.fr

Coordonnée par la Société des Neurosciences, sous l'égide de l'European Dana Alliance for the Brain (EDAB), la 17e édition de la Semaine du cerveau a eu lieu en France et dans 62 pays dans le monde du 14 au 20 mars 2016.
Pendant toute cette semaine, le grand public est allé à la rencontre des chercheurs pour apprendre à mieux connaître le cerveau, s'informer et échanger sur l'actualité de la recherche dans ce domaine.
Cette année, 29 comités locaux ont répondu présent en réalisant les actions sur place. Le succès ne se dément pas. Six cent quatre-vingts bénévoles impliqués sur le terrain (pour une société savante d'environ 2300 membres, c'est une mobilisation très importante), ont accueilli 35000 personnes présentes lors des manifestations. On a totalisé : 167 conférences, 20 cafés des sciences, 33 ateliers scientifiques, 23 projections de films, 12 spectacles / débats, 20 expositions, 9 visites de labo, 13 manifestations littéraires, et plus de 72 rencontres avec les scolaires.

Auvergne

On peut dire que, depuis trois ans, nous atteignons régulièrement un public de l'ordre de 35000 personnes. De notre côté, l'enthousiasme des chercheurs ne se dément pas avec près de 700 bénévoles mobilisés.
De plus, nous comptons depuis 2 ans un partenaire important : Universcience, et de nouveaux partenaires privés (médias, banque). D'autre part, les médias (TV, radio, journaux, internet) ont inscrit la Semaine à leur calendrier, si bien qu'ils nous contactent souvent à l'avance pour les programmes. Enfin, de nouveaux participants se proposent pour organiser un évènement (CCSTI, associations, particuliers). La couverture médiatique locale et nationale est très favorable.
Nouveauté cette année : certains comités ont réalisé des enquêtes de satisfaction auprès du public. Les réponses sont un véritable plébiscite sur l'intérêt des sujets abordés et la façon de les présenter, en interaction forte avec le public.
Tout cela fait que, au niveau européen, la France réalise la plus grosse fréquentation du public pendant la Semaine.
Devant le succès de cette manifestation, la Société des Neurosciences est en train de renforcer son comité national de coordination et de rénover son site internet pour faire face à un intérêt croissant et offrir un support plus commode aux comités locaux.
Ce bilan nous encourage à préparer la Semaine 2017 avec davantage d'enthousiasme et un support logistique renforcé.
D'ailleurs, à l'heure où j'écris ces lignes, dans plusieurs villes, les programmes sont déjà largement avancés. Alors, merci et bravo pour 2016, et tous mes vœux pour 2017 !

Marseille

roland.salesse@societe-neurosciences.fr

APPEL À VOLONTAIRES !
La convention entre la Société des Neurosciences et la FRC prévoit une diffusion des documents de la FRC (Affiche, flyers) lors de la Semaine du Cerveau. Nous recherchons des volontaires pour être correspondants de la FRC.
Si vous êtes intéressés, contactez : semaine.cerveau@societe-neurosciences.fr

Hommages

| PAR MICHEL HAMON

Personnalité connue et reconnue pour ses activités de diffusion des neurosciences auprès du grand public, Jean-Pierre Ternaux est décédé le 14 mars de cette année au terme d'une longue et douloureuse maladie. Les succès de ses nombreuses expositions, notamment dans le cadre de la Semaine du Cerveau, de ses multiples conférences et de ses livres publiés par le CNRS, le Cherche-Midi, de Boeck, etc, ont jalonné sa carrière comme responsable du Service de Communication des Sciences de la Vie du CNRS. Mais, au préalable, Jean-Pierre avait déjà réussi une première carrière comme DR au CNRS qui l'avait conduit à la direction de l'Unité de Neurocybernétique Cellulaire à Marseille. C'est au début de sa première carrière, lors de son stage dans le laboratoire de Jacques Glowinski au Collège de France, avec Francis Héry, que nous avons pu « chercher » ensemble et cosigner une dizaine de papiers (sur la sérotonine !) avec lui.

michel.hamon@upmc.fr

Journées thématiques 2018 Appel à candidatures

La Société des Neurosciences lance un appel à candidatures pour l'organisation des prochaines Journées thématiques, qui devraient se tenir en avril-mai 2018. L'objectif de ces journées biennales est de permettre à une communauté locale de neurosciences d'organiser un colloque de 2 jours autour d'une thématique représentative de la ville candidate. Pour plus d'informations, consultez :

www.neurosciences.asso.fr

--> Dossier de candidature à renvoyer avant le 10 février 2017

Prix Diffusion des Connaissances en Neurosciences

La Société des Neurosciences souhaite exprimer sa reconnaissance à celles et ceux qui contribuent à l'une de ses missions essentielles : la transmission et le partage des savoirs de notre domaine de recherche.Pour cela, la Société des Neurosciences crée un Prix Diffusion des connaissances en Neurosciences pour récompenser un membre de la Société qui, par ses actions, a permis ou facilité la communication avec le grand public, avec le souci de la qualité des informations transmises.
Tous les types d'activité sont éligibles s'ils répondent à ces critères.
En savoir plus :
https://www.neurosciences.asso.fr/

--> Date limite : 15 février 2017

Jeunes Chercheurs Appel à candidatures

La Société des Neurosciences attribuera en 2017 :

- des Prix de Thèse, de 1000 € chacun, destinés à récompenser un travail de Doctorat en Neurosciences.

--> Date limite : 31 janvier 2017

- des prix étudiants pour des étudiants souhaitant participer à NeuroFrance 2017 qui se tiendra à Bordeaux du 17 au 19 mai 2017.

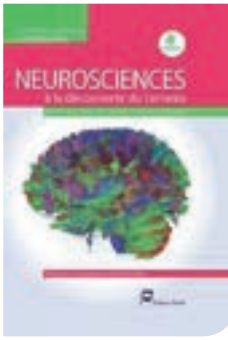
--> Date limite : 15 février 2017

Palmarès du Conseil d'administration

Depuis son élection au mois de mai 2015, le Conseil s'est réuni quatre fois pour discuter de la vie de la Société.
4/4 : E. Brouillet, J. Caboche, J.-M. Edeline, J.-A. Girault, L. Kerkerian Le Goff, C. Léna, M.-P. Moisan, C. Rampon, F. Rassendren.
3/4 : P. Apicella, K. Benchenane, A. Brovelli, P. Durbec, A. Gaillard, H. Marie.
2/4 : A. Destexhe, G. Ferreira, S. Garel, P. Giacobini, M.-C. Potier.

Neurosciences, à la découverte du cerveau (4e édition)

Cet ouvrage est, depuis 20 ans, la référence internationale incontestée pour l'initiation aux sciences du cerveau. Cette 4e édition met en lumière les avancées conceptuelles les plus actuelles. Outil pédagogique majeur de tous ceux qui enseignent les neurosciences, il s'adresse aussi à l'ensemble des étudiants en sciences du cerveau ainsi qu'aux praticiens et professionnels paramédicaux qui y trouveront de nombreuses ressources pour parfaire leurs connaissances et leur pratique.



Traduction et adaptation française : André Nieoullon

Editions Pradel
John Libbey Eurotext

Alexandre Denoyer
William Rostène
illustré par
Aurélien Cantou

L'œil à la loupe
Éditions Le Pommier

Jacques Glowinski
François Cardinali

Le Collège de France dans le XXIe siècle
Le Cerveau-Architecte
Fondation Hugot du Collège de France
Collège de France
Éditions Michel de Maule

Société des Neurosciences

NOUVEAU FORMAT

NeuroFrance 2017

BORDEAUX 17.19 MAI

Colloque international

INSCRIPTIONS & SOUMISSIONS DE RÉSUMÉS

OCTOBRE 2016

www.neurosciences.asso.fr