

La plasticité hors du commun du système olfactif

Extraordinary olfactory system plasticity

Jérémy Forest¹, Maëllie Midroit¹, Nathalie Mandairon¹,

Résumé

Le cerveau de mammifère adulte est remarquablement plastique ; en effet, il est capable de se modifier constamment en réponse aux stimulations environnementales changeantes. Ces modifications induites par l'expérience façonnent notre perception de l'environnement.

Dans de nombreuses régions du cerveau, cette plasticité se manifeste par des modifications de la morphologie des neurones ainsi que des changements du nombre et de la position de leurs connexions. Ces modifications anatomiques et fonctionnelles du cerveau permettent les apprentissages et sous-tendent la mémoire. Cependant, dans deux régions cérébrales, cette plasticité devient « extra-ordinaire » puisqu'elle consiste également en l'ajout de nouveaux neurones dans des réseaux complexes de neurones préexistants. Ce phénomène s'appelle la neurogenèse adulte. Les deux régions du cerveau qui sont les cibles de la neurogenèse adulte sont l'hippocampe et le bulbe olfactif, structures importantes pour le traitement de l'information spatiale et olfactive respectivement. Entre ces deux sites de neurogenèse, c'est le bulbe olfactif qui reçoit l'apport le plus important de nouveaux neurones. Ces nouveaux neurones bulbaires sont issus de cellules souches qui vont donner des neuroblastes (neurones immatures) qui migrent jusqu'au bulbe olfactif pour donner des neurones matures et fonctionnels. La neurogenèse adulte, bien que spatialement restreinte dans le cerveau de mammifère, constituerait un processus de plasticité accrue permettant l'apprentissage et la mise en mémoire des informations.

Même si l'olfaction est, parmi nos cinq sens, celui auquel nous attachons souvent le moins d'importance, il est extrêmement présent dans notre quotidien et influence notre qualité de vie. En effet, les odeurs modulent nos humeurs, notre cognition et notre comportement. Ce sens est non seulement essentiel à la prise alimentaire, puisque l'olfaction est un composant majeur de la perception de la saveur des aliments, mais il intervient également dans l'évitement des dangers comme, par exemple, des incendies, des fuites de gaz, et enfin il joue un rôle dans les interactions sociales. Pour analyser ces milliers d'odeurs que nous percevons tous les jours, nous disposons d'un système olfactif capable de détecter, d'identifier et de discriminer les odeurs. Le traitement sensoriel des odeurs est un processus dynamique tout au long de notre vie, qui est permis par la neurogenèse adulte. Cependant la neurogenèse adulte peut être altérée par le stress ou la pollution, conditions provoquant inévitablement des troubles de la perception des odeurs.

Mots-clés

olfaction, neurogenèse adulte, stress, pollution

(1) Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM, U1028, CNRS, UMR 5292, Université Lyon 1, F-69000, France

Abstract

The adult mammalian brain is highly plastic. Indeed it is constantly able to remodel itself in response to changing environmental stimulations. These modifications induced by experience shape our environmental perception.

In several brain regions, this plasticity is underlined by changes in the morphology of neurons including modifications of the number or position of their connections. These anatomical and functional modifications allow learning process and memory formation. However in two specific brain regions, this plasticity becomes extraordinary in the sense that new neurons are constantly added in complex preexisting networks. This phenomenon is called adult neurogenesis. The two brain regions where adult neurogenesis occurs are the hippocampus and the olfactory bulb, structures important respectively for spatial and olfactory information processing. Among these two structures, the olfactory bulb receives the most important number of neurons. These new bulbar neurons come from stem cells which divide into neuroblasts (immature neurons) that migrate to the olfactory bulb where they give rise to mature and functioning neurons. Adult neurogenesis, even if spatially restricted in the brain, provides a higher level of plasticity allowing learning and memory.

Even if, among our five senses, olfaction is the one we pay the less attention to, it is extremely present on a daily basis and influences our quality of life. Indeed, odors can have an effect on mood, cognition and behavior.

This sense is not only of primary importance in nutrition behavior because of its importance in flavor perception but it is also essential to avoid dangers like fires or gas leaks. It is also playing a crucial role in social interactions. In order to analyze these millions of odors that we perceive each day, we have an olfactory system capable of detecting, identifying and discriminating odors. The odor sensory processing is a dynamic process occurring during our whole life and permitted by adult neurogenesis. However adult neurogenesis can be altered by stress or pollution, both causing trouble with our odor perception.

Keywords

olfaction, adult neurogenesis, stress, pollution

Introduction

Même si l'olfaction est, parmi nos cinq sens, celui auquel nous attachons souvent le moins d'importance, il est extrêmement présent dans notre quotidien et influence notre qualité de vie. En effet, les odeurs modulent nos humeurs, notre cognition et notre comportement. Ce sens est non seulement essentiel à la prise alimentaire puisque l'olfaction est un composant majeur de la saveur des aliments (en association avec la gustation et les entrées somatosensorielles) mais il est important également dans l'évitement des dangers tels qu'un incendie, une fuite de gaz ou un prédateur, et enfin il intervient dans les interactions sociales et la reproduction. Les odeurs guident ainsi notre comportement pour répondre aux besoins essentiels à la survie et, au-delà, contribuent fortement aux plaisirs sensoriels et à l'attractivité de l'environnement.

Pour analyser les milliers d'odeurs que nous percevons tous les jours, nous disposons d'un système olfactif capable de les détecter, de les identifier et de les discriminer. Le traitement sensoriel des odeurs est un processus dynamique tout au long de la vie, qui nécessite des apprentissages et met donc en jeu des mécanismes de plasticité cérébrale. Cependant, ce système olfactif très performant peut être perturbé par différents paramètres, comme le stress et la pollution, qui altèrent les réseaux neuronaux sous-jacents.

1. Le bulbe olfactif, première étape de la représentation des odeurs

La perception olfactive se fait schématiquement en trois étapes. Tout d'abord, un odorant, molécule chimique volatile, va atteindre la cavité nasale grâce à la respiration. Cet odorant va alors se lier à des récepteurs olfactifs présents sur les neurones sensoriels de l'épithélium au fond de la cavité nasale. La reconnaissance odorant-récepteur va initier la transformation du message chimique porté par l'odeur en un message électrique. Ensuite, *via* les axones des neurones sensoriels, le message olfactif est acheminé jusqu'au bulbe olfactif, cortex sensoriel et premier relai cérébral de l'information olfactive (figure 1).

Le rôle du bulbe olfactif est d'élaborer une représentation neurale de l'odorant à partir des signaux issus des neurones sensoriels olfactifs de la cavité nasale, mais également de moduler cette représentation en fonction des influences issues d'autres régions du cerveau puisque l'activité du bulbe olfactif est régulée, entre autres, par des voies neuromodulatrices cholinergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques. Ces voies neuromodulatrices sont importantes dans les processus d'attention et de mémoire. Ainsi, l'odeur sera encodée dès le bulbe olfactif sous ses aspects perceptifs (identité, intensité...) et mnésiques (contextes, associations diverses...).

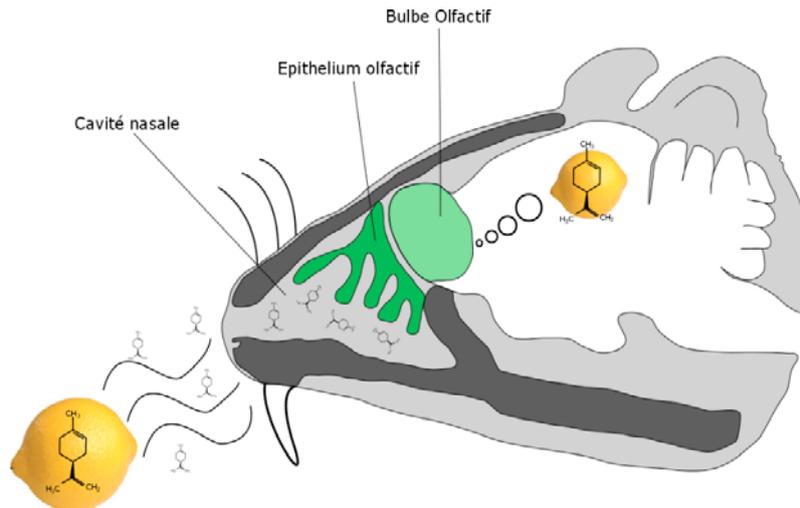


Figure 1. Système olfactif.

Les molécules odorantes entrent dans la cavité nasale où elles se lient avec les récepteurs olfactifs des neurones sensoriels présents au niveau de l'épithélium olfactif. L'information est ensuite transmise au bulbe olfactif puis vers d'autres structures cérébrales, aboutissant ainsi à la perception olfactive.

Olfactory system.

Odorants penetrate into the nasal cavity where they bind the olfactory receptors of the sensory neurons at the level of the olfactory epithelium. The information is then transmitted to the olfactory bulb and to higher brain structures leading to olfactory perception.

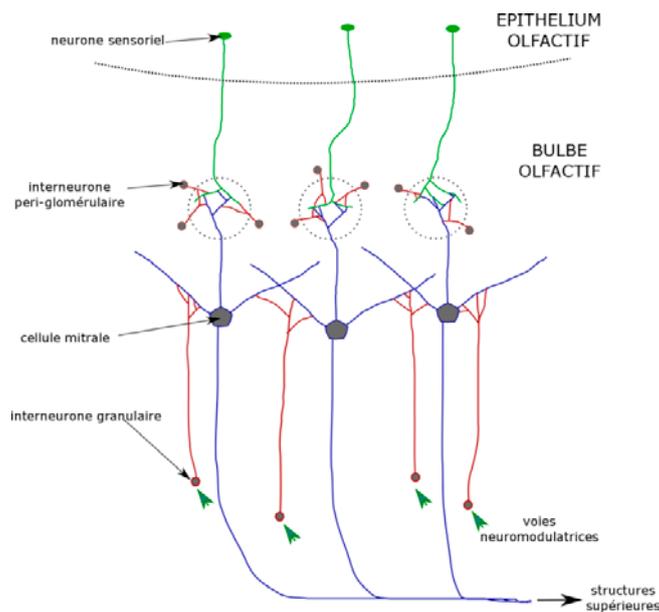


Figure 2. Organisation du bulbe olfactif.

Les neurones sensoriels de l'épithélium olfactif envoient leurs axones vers le bulbe olfactif où ils se connectent aux neurones relais du bulbe (les cellules mitrales) qui, à leur tour, transmettent l'information vers des structures supérieures de traitement. Au niveau du bulbe olfactif, deux populations d'interneurones modulent l'information : les interneurones périglomérulaires et les interneurones granulaires. De plus, les voies neuromodulatrices modulent l'activité des interneurones inhibiteurs.

Olfactory bulb cellular organization.

Olfactory sensory neurons present in the epithelium send their axons to the olfactory bulb where they connect relay neurons (mitral cells) which send the information to higher centers. At the level of the olfactory bulb, two populations of interneurons modulate the information : periglomerular interneurons and granule interneurons. In addition, neuromodulatory fibers modulate inhibitory interneurons activity.

Plus précisément, le bulbe olfactif est constitué de neurones relais (les cellules mitrales), qui reçoivent l'information olfactive grâce à une connexion avec les neurones sensoriels et qui envoient ensuite l'information vers le reste du cerveau. L'information portée par ces cellules mitrales sera sculptée par de petits interneurones inhibiteurs avec qui elles sont connectées (figure 2). Ces petites cellules sont la cible de la neurogenèse adulte.

2. La neurogenèse adulte, une forme originale de plasticité

2. 1. Découverte

La neurogenèse adulte consiste en l'apport permanent de nouveaux neurones dans le circuit neuronal préexistant. En 1906, le neurobiologiste espagnol Santiago Ramon y Cajal (1852-1934) obtient le prix Nobel pour ses travaux sur l'histologie du cerveau. Un de ses postulats affirme que le cerveau adulte est un organe incapable de se régénérer : « *Une fois le développement terminé, la pousse et la régénération axonales et dendritiques s'arrêtent de manière irrévocable. Dans le système nerveux central adulte, le réseau nerveux est fixe, terminé et immuable* ». Ainsi, à la naissance, nous disposons d'un stock de neurones établissant entre eux de nouvelles connexions, mais il n'y aurait pas d'apparition de nouveaux neurones chez l'adulte. Cet énoncé s'érigea en dogme pendant près d'un siècle. Cependant, depuis les années 60, beaucoup de certitudes concernant l'absence de neurogenèse chez l'adulte se sont effondrées. En effet, Joseph Altman, un chercheur américain, découvre dans le cerveau de mammifère des cellules formées à l'âge adulte qui ressemblent à des neurones et qui seront formellement identifiées comme tels grâce à la microscopie électronique par Michael Kaplan quelques années plus tard (Altman, 1969). Après avoir été longtemps ignorée, cette découverte a été confirmée dans les années 90, et il est maintenant bien établi que la neurogenèse persiste tout au long de la vie, principalement dans deux régions du cerveau de mammifère adulte, le gyrus denté de l'hippocampe et le bulbe olfactif (figure 3). Cette neurogenèse a été décrite chez de nombreux mammifères, y compris l'homme (même si la question de la neurogenèse olfactive chez l'homme est discutée par certains auteurs). Entre ces deux sites de neurogenèse, c'est le bulbe olfactif qui reçoit le plus grand nombre de nouveaux neurones.

La neurogenèse adulte, même si spatialement restreinte dans le cerveau de mammifère, permettrait une plasticité accrue dans des structures clés de l'apprentissage et de la mémoire que sont l'hippocampe et le bulbe olfactif. Les études récentes se sont donc attachées à comprendre les interactions entre neurogenèse et apprentissages.

2. 2. Description

2. 2. 1. Mise en évidence de la cellule souche

La cellule souche, cellule capable de donner tous les types cellulaires, a été mise en évidence après mise en culture du tissu neural de mammifère adulte. Les chercheurs ont observé que différentes régions

du cerveau, dont la zone sous-ventriculaire bordant les ventricules latéraux, étaient capables de donner des neurosphères, amas de cellules pouvant se différencier en neurones ou en cellules gliales (Reynolds et Weiss, 1992). C'est de cette région que sont issus les neurones formés chez l'adulte du système olfactif.

2. 2. 2. Migration des neurones immatures et intégration dans le réseau neuronal préexistant

La cellule souche adulte présente dans la zone sous-ventriculaire va se différencier en neuroblaste (neurone immature), qui va migrer pendant environ six jours le long d'un trajet très stéréotypé, appelé le flux rostral migratoire, pour rejoindre le centre du bulbe olfactif. Ensuite, ces neuroblastes vont entamer une migration radiale pour rejoindre leur destination finale, la couche granulaire, où ils vont se différencier en interneurons inhibiteurs granulaires (94 %), et la couche glomérulaire où ils donneront des interneurons périglomérulaires (4 %) (Lledo, Valley, 2016). Ainsi, des dizaines de milliers de nouveaux neurones arrivent et s'intègrent chaque jour au niveau du bulbe olfactif. Dans des conditions de base, environ un mois après leur naissance, la moitié de ces neurones meurt par un phénomène d'apoptose, et l'autre moitié va survivre à plus long terme dans le réseau neuronal bulbaire. Cependant cet équilibre mort/survie des nouveaux neurones peut être modulé et jouer un rôle crucial dans de nombreux comportements.

3. Quels rôles pourraient jouer les neurones formés à l'âge adulte dans la fonction olfactive ?

Une question clé associée à la découverte de ce phénomène de neurogenèse concerne le rôle fonctionnel de ces nouveaux neurones. Quelle est leur fonction dans le système olfactif ?

Comme le bulbe olfactif a été impliqué dans de nombreux apprentissages olfactifs et qu'il est le siège d'une neurogenèse importante, l'hypothèse d'un rôle central de la neurogenèse dans les processus d'apprentissage a été proposée. Plusieurs études ont montré que l'activité olfactive simple (être exposé à des odeurs) peut moduler le taux de formation des nouveaux neurones en agissant sur leur capacité à survivre dans le réseau préexistant (Mandairon *et al.*, 2006b, Rochefort *et al.*, 2002). En effet, il existe une fenêtre temporelle (environ un mois après leur naissance) où les nouveaux neurones sont particulièrement sensibles à la présence ou l'absence de stimulation olfactive.

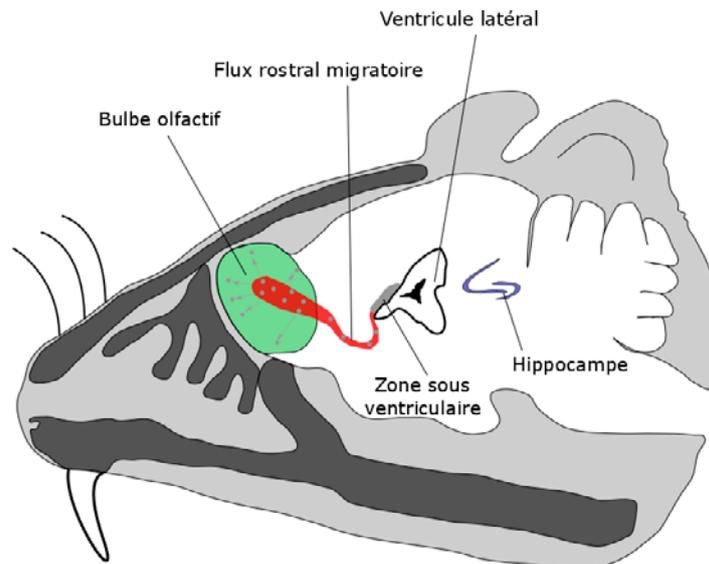


Figure 3. Neurogenèse adulte.

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 interneurone granulaire ou périglomérulaire.

Adult neurogenesis.

Olfactory newborn neurons originate from stem cells present in the subventricular zone located along the lateral ventricles. Stem cells differentiate into immature neurons (neuroblasts) that migrate along the rostral migratory stream to reach the olfactory bulb. Within the olfactory bulb, the neuroblasts migrate radially to reach their final destination and differentiate interneurone granule or periglomerular interneurons.

Pour comprendre la signification fonctionnelle de la neurogenèse adulte, plusieurs laboratoires ont étudié le rôle de la neurogenèse dans des contextes d'apprentissage et de mémoire. Le paradigme d'apprentissage le plus couramment utilisé est celui de l'apprentissage associatif de discrimination (apprentissage explicite), qui consiste à apprendre à un animal à associer une odeur à une récompense. Au fil des essais d'apprentissage, l'animal parvient à mieux discriminer l'odeur pour trouver sa récompense. Cet apprentissage augmente la neurogenèse (Mandairon *et al.*, 2006a, Sultan *et al.*, 2010). Dans cette lignée, il est maintenant possible, grâce à des vecteurs viraux, de stimuler spécifiquement ces nouveaux neurones, ce qui provoque une amélioration de la discrimination (Alonso *et al.*, 2012). Les nouveaux neurones sélectionnés lors de l'apprentissage deviennent alors le support de la trace mnésique. Ainsi leur suppression pharmacologique, génétique ou par irradiation, entraîne un déficit de la mémoire (Imayoshi *et al.*, 2008, Lazarini *et al.*, 2009, Sultan *et al.*, 2010). Inversement, un effacement de cette mémoire provoque la suppression prématurée de ces neurones (Sultan *et al.*, 2011).

Parmi les différents types d'apprentissages existe également l'« apprentissage perceptif » qui s'oppose à l'« apprentissage associatif » par son côté impli-

cite, dans le sens où il n'implique pas de conditionnement et pas d'action ciblée de la part de l'animal. L'apprentissage perceptif se traduit par une amélioration de la discrimination entre deux stimuli très similaires, suite à l'exposition répétée à ces mêmes stimuli. Chez les rongeurs, l'apprentissage perceptif olfactif a été mis en évidence par l'exposition répétée à deux odeurs très proches sur le plan perceptuel, donc non discriminées (Mandairon *et al.*, 2006c). Il s'avère que la simple exposition quotidienne à ces odeurs proches pendant une dizaine de jours améliore leur discrimination. Cette amélioration de la perception olfactive est sous-tendue par la neurogenèse, puisque si l'on supprime de façon pharmacologique l'approvisionnement du bulbe olfactif en nouveaux neurones, l'exposition aux odeurs n'améliore plus les performances de discrimination (Moreno *et al.*, 2009). Les mécanismes gouvernant l'intégration et la survie des nouveaux neurones pendant l'apprentissage restent cependant encore mal connus.

Enfin, la neurogenèse adulte semble impliquée dans les apprentissages sociaux et les stratégies de reproduction. Ainsi, les phéromones du mâle dominant sont capables de stimuler la neurogenèse dans le cerveau de souris femelle qui développe une préférence pour l'odeur de ce mâle. Si la neurogenèse est bloquée par

l'injection d'antimitotique, cette préférence sociale n'a plus lieu (Mak *et al.*, 2007). La neurogenèse semble également impliquée lors de la gestation. En effet, ce processus est stimulé par une hormone, la prolactine qui, lorsqu'elle est inhibée, induit une diminution de la neurogenèse (Shingo *et al.*, 2003).

Ainsi, ces différentes études montrent qu'en fonction du nombre de nouveaux neurones présents dans le bulbe olfactif, la perception et la mémoire olfactives peuvent être modulées. Au-delà de leur nombre, la morphologie des nouveaux neurones peut être façonnée par l'apprentissage (Daroles *et al.*, 2016, Lepousez *et al.*, 2014) afin d'améliorer les performances olfactives.

Ainsi, les nouveaux neurones bulbaires, de par une modulation de leur nombre, de leur morphologie ou de leur niveau d'excitabilité (Nissant *et al.*, 2009) changent le message envoyé aux autres régions du cerveau et donc la perception et la mémoire de l'odeur. Il est maintenant de plus en plus évident au sein de la littérature que cette neurogenèse est non seulement essentielle au fonctionnement normal du cerveau mais est en plus extrêmement sensible aux changements de l'environnement, qu'ils soient positifs ou négatifs.

4. Effets du stress et de la pollution

4. 1. Les effets du stress sur la neurogenèse

Nous sommes confrontés quotidiennement à des situations aversives qui émergent de notre environnement : un piéton qui traverse un peu trop précipitamment, un entretien d'embauche, l'odeur de gaz indiquant une fuite, une pollution, auxquelles notre organisme répond par un stress. Le stress est généralement défini comme un état de menace de l'homéostasie, c'est-à-dire de notre équilibre physiologique (Smith et Vale, 2006), auquel nous réagissons en activant une large gamme de réponses comportementales et physiologiques appelée communément la réponse au stress. En situation aversive, le maintien de l'homéostasie nécessite l'activation de nombreux systèmes impliquant le système endocrinien, le système nerveux et le système immunitaire formant la réponse au stress (Chrousos et Gold, 1992, Carrasco et Van De Kar, 2003) ayant pour rôle de maximiser les chances de survie de l'organisme face à une situation menaçante.

Le principal effecteur de la réponse au stress est le système corticotrope ou axe HPA, impliquant l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales. Son activation, induite par une situation aversive, aboutit à la libération spécifique « d'hormones de stress », appelées glucocorticoïdes et corticostéroïdes, qui agiront entre autres au niveau du cortex préfrontal qui

gère les informations et gouverne la prise de décision (comme, par exemple, une fuite), mais également sur l'ensemble de l'organisme grâce à la présence de nombreux récepteurs. Ainsi, en réponse à un challenge de court terme, le stress favorise notre survie en guidant notre comportement et permettant une réponse adaptée de notre organisme. Cependant, lors de situations aversives prolongées et/ou répétées, l'activation de l'axe HPA peut être dérégulée (Miller *et al.*, 2007 ; Mizoguchi *et al.*, 2008), on parle alors de stress chronique. En affectant 13,6 % de la population européenne (95 millions d'individus) et 20 % des personnes âgées, le stress chronique fait partie des troubles les plus fréquents dans nos sociétés selon le National Institute of Mental Health, il est délétère pour l'organisme, notamment pour le système cérébral, et pourrait contribuer au développement de nombreuses pathologies (McEwen et Stellar, 1993).

Le stress favorise notre survie grâce à la mise en place d'une réponse adaptative extrêmement demandeuse en énergie mais qui s'avère être délétère sur le long terme, lors de stress chronique. Cette réponse représente donc un coût pour certaines régions de l'organisme, mais quel est l'impact sur la neurogenèse ?

Des travaux ont montré que le stress entraîne une profonde perturbation de la neurogenèse adulte, conduisant à une réduction rapide et prolongée des taux de prolifération des neuroblastes et de survie neuronale. Chez le rongeur, un stress chronique établi à l'âge adulte ou un stress précoce après la naissance conduit à un dérèglement de l'axe HPA et à l'élévation de la libération de glucocorticoïdes (Lehmann *et al.*, 2013), qui seraient les médiateurs des altérations de la neurogenèse adulte. En effet, des études ont rapporté une diminution de la prolifération des cellules souches ainsi qu'une diminution de la survie des neurones néoformés dans le bulbe olfactif après apport exogène de glucocorticoïdes (Lau *et al.*, 2007 ; Siopi *et al.*, 2016). Les auteurs rapportent également une perturbation des fonctions olfactives (acuité, discrimination entre deux odeurs et mémoire olfactive). À l'inverse, un traitement avec un antagoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes, après l'établissement d'un stress chronique, restaure la neurogenèse à des niveaux contrôlés (Oomen *et al.*, 2007). D'autre part, la prolifération des cellules souches est favorisée par la suppression des glucocorticoïdes circulants (Guo *et al.*, 2010). Ces résultats suggèrent donc que la quantité de neurones néoformés est modulée par les glucocorticoïdes qui doivent, pour agir, se lier à leurs récepteurs. Ces récepteurs sont présents en très grande quantité dans le bulbe olfactif (Morimoto *et al.*, 1996) et, de façon intéressante, au niveau des cellules granulaires qui correspondent au type neuronal majoritairement produit lors de la neurogenèse adulte (Winner *et al.*, 2002).

Dans nos sociétés vieillissantes, il est intéressant de noter que le niveau de stress s'accroît avec l'âge (Bryant *et al.*, 2008) ainsi que les taux de glucocorticoïdes circulants (Van Cauter *et al.*, 1996) et pourrait expliquer, au moins en partie, la réduction drastique de la neurogenèse observée (Mobley *et al.*, 2014).

Le stress altère donc la neurogenèse, et nous savons aujourd'hui que cette altération est médiée par l'élévation des taux sanguins de glucocorticoïdes (David *et al.*, 2009 ; Mirescu et Gould, 2006). Toutefois, il n'est pas le seul facteur perturbateur de la neurogenèse.

4. 2. La pollution de l'air

12,6 millions est le nombre de décès causés par la pollution en 2012 selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Il existe différents types de pollution, mais nous traiterons uniquement des effets de la pollution de l'air, qui est à l'origine de plus de la moitié des décès recensés (7 millions).

Selon le code de l'environnement, « *Constitue une pollution atmosphérique [...] l'introduction par l'homme [...] d'agents chimiques, biologiques ou physiques ayant des conséquences préjudiciables de nature à mettre en danger la santé humaine, à nuire aux ressources biologiques et aux écosystèmes, à influencer sur les changements climatiques, à détériorer les biens matériels, à provoquer des nuisances olfactives excessives.* ». Il est largement admis que la pollution de l'air impacte notre système nerveux central et pourrait, à force d'exposition, contribuer au développement de pathologies (Genc *et al.*, 2012). Plus particulièrement, l'exposition aux particules en suspension dans l'air a été associée à la perte de l'odorat et à certaines formes de dégénérescence du système nerveux central (Tjalve et Henriksson, 1999). En effet, les individus vivant dans des régions à forte pollution sont susceptibles de présenter un risque accru de développer des maladies telles qu'Alzheimer (Chen *et al.*, 2017), Parkinson ou des scléroses en plaques (Calderon-Garciduenas *et al.*, 2004 ; Calderon-Garciduenas *et al.*, 2013 ; Calderon-Garciduenas et Villarreal-Rios, 2017). Récemment, des travaux ont mis en évidence un effet néfaste de la pollution atmosphérique sur la neurogenèse adulte (Costa *et al.*, 2015). Mais par quels processus ?

4. 2. 1. Neuro-inflammation et stress oxydatif

L'inflammation et le stress oxydatif sont synonymes d'agression cellulaire et représentent les effets les plus importants causés par la pollution de l'air chez l'homme et l'animal (Costa *et al.*, 2015). De par son organisation, le système olfactif est directement

exposé et constitue alors une voie d'entrée idéale par laquelle la pollution de l'air pourrait exercer ses méfaits sur l'organisme. En effet, les molécules volatiles présentes dans l'environnement sont constamment en contact avec notre épithélium olfactif, localisé au fond des cavités nasales, qui contient les neurones olfactifs. Ces derniers projettent directement sur le cerveau et plus particulièrement le bulbe olfactif. Ainsi, les particules présentes dans l'air pollué pourraient aisément pénétrer dans la cavité nasale, interagir avec l'épithélium olfactif, accéder au système nerveux central par l'intermédiaire des neurones olfactifs (Calderon-Garciduenas *et al.*, 2003) et y déclencher une réaction inflammatoire et un stress oxydatif. En effet, la présence de particules polluantes a été identifiée dans le bulbe olfactif de rats après inhalation (Oberdorster *et al.*, 2004) et également chez des personnes vivant dans une atmosphère très polluée (Calderon-Garciduenas *et al.*, 2008). Des études montrent une augmentation des niveaux de cytokines pro-inflammatoires et de la peroxydation lipidique, témoins de l'inflammation et du stress oxydatif respectivement, dans le bulbe olfactif des rongeurs exposés à un air pollué (Costa *et al.*, 2015 ; Tin Tin Win *et al.*, 2008), mais également chez l'homme (Calderon-Garciduenas *et al.*, 2004). D'autres soulignent l'action délétère de l'inflammation et du stress oxydatif sur la neurogenèse, qui peut être restaurée par un traitement anti-inflammatoire et antioxydant (Herrera *et al.*, 2003 ; Monje *et al.*, 2003).

4. 2. 2. La pollution de l'air : une source de stress

De par son action durable et néfaste sur notre organisme, la pollution de l'air représente une situation aversive répétée et prolongée et donc une source de stress. En effet, plusieurs études menées chez l'homme et l'animal suggèrent que l'exposition aux polluants atmosphériques augmenterait les taux sanguins d'hormones de stress (Raff *et al.*, 1981 ; Tomei *et al.*, 2003). Les travaux réalisés chez le rat ont montré une activation de l'axe HPA (augmentation de corticostérone) après 8 heures d'exposition à un air concentré en particules ambiantes (Sirivelu *et al.*, 2006). De façon intéressante, cette étude montre une augmentation des taux de noradrénaline dans le bulbe olfactif, qui est un neuromodulateur essentiel à l'activation de l'axe HPA et qui est également connu pour moduler la neurogenèse bulbaire (Bauer *et al.*, 2003). D'autres recherches ont montré que la pollution de l'air altérait les processus cognitifs, induisait un état de stress et une réaction inflammatoire (Fonken *et al.*, 2011), également connue pour activer l'axe HPA (Berkenbosch *et al.*, 1987).

Outre la toxicité induite par les particules polluantes, la pollution de l'air peut être une source de nuisances

olfactives et générer par-là un stress. En faisant partie intégrante du réseau limbique impliqué dans la gestion des émotions, le système olfactif confère aux odeurs une charge émotionnelle importante. Tandis que les odeurs agréables sont largement utilisées en pratique pour réduire le stress et procurer un état de bien-être (aromathérapie, diffuseurs d'odeur...), les odeurs désagréables quant à elles pourraient induire des émotions négatives et générer un stress (Horii *et al.*, 2010). Effectivement, des personnes exposées à des nuisances olfactives se sentent plus stressées (Carlsson *et al.*, 2006).

4. 3. Altérations de la neurogenèse du bulbe olfactif, quelles conséquences ?

La neurogenèse est un mécanisme essentiel à la fonction olfactive. Lors d'un apport exogène chronique de corticostérone, l'apport en nouveaux neurones est réduit de moitié (Siopi *et al.*, 2016), induisant inévitablement des troubles importants de la fonction olfactive. En effet, cette même étude rapporte une altération de l'acuité olfactive, de la détection, de la discrimination et de la mémorisation, qui peuvent être restaurées, en parallèle de la neurogenèse (Hitoshi *et al.*, 2007 ; Oomen *et al.*, 2007), par un traitement pharmacologique réduisant le stress.

Ces altérations peuvent avoir des conséquences dramatiques sur notre organisme en altérant profondément les interactions sociales (perception des parfums, odeurs corporelles), ainsi que notre qualité de vie (Croy *et al.*, 2014), en perturbant les émotions et souvenirs qu'une odeur peut évoquer, mais aussi la reconnaissance et l'appréciation de la nourriture. En conséquence, les déficits olfactifs engendrés par la baisse de neurogenèse induite par le stress et/ou la pollution affecteraient notre santé en provoquant des troubles de la prise alimentaire, des syndromes dépressifs et une incapacité d'adaptation comportementale face à une situation d'urgence (feu, fuite de gaz, par exemple). À l'inverse, un système olfactif défaillant accroît les niveaux de stress (Glinka *et al.*, 2012), suggérant que les déficits olfactifs induits par le stress et/ou la pollution, peuvent en retour conduire à un état de stress chronique. L'état de stress s'aggraverait au fil du temps et, en conséquence, l'altération de la neurogenèse, augmentant à terme les facteurs de risque des troubles psychotiques tels que la schizophrénie (Walker *et al.*, 2008), de la dépression (Van Praag, 2004) et des maladies neurodégénératives (Esch *et al.*, 2002).

Conclusion, traitements et stratégies de prévention

La neurogenèse adulte nous offre de surprenantes capacités de traitement de l'information olfactive, nous permettant ainsi d'évoluer dans un environnement très riche sur le plan sensoriel. Mais cette plasticité « hors du commun » est vulnérable et est aisément perturbée par le stress et la pollution qui nous entourent.

Les niveaux de pollution (OMS, 2016) et de stress (Cohen *et al.*, 2012) étant actuellement en hausse dans nos sociétés, il est important de déployer des stratégies de remédiation pour prévenir, voire compenser ou restaurer, l'altération de la neurogenèse qui en résulte. Des traitements pharmacologiques tels que les antidépresseurs ont révélé des effets bénéfiques sur la neurogenèse. Ils la stimulent chez les rats naïfs (Malberg *et al.*, 2000), la restaurent après l'induction d'un stress chronique (Siopi *et al.*, 2016) et pourrait ainsi limiter voire inverser les dommages causés par le stress. Les anti-inflammatoires et antioxydants ont également fait leurs preuves dans la préservation de la neurogenèse (Herrera *et al.*, 2003 ; Monje *et al.*, 2003).

Outre les approches médicamenteuses, des alternatives plus écologiques existent pour réduire le stress et restaurer la neurogenèse, telles que des épisodes de marche dans la nature (Tyrvaïnen *et al.*, 2014) et la diffusion d'odeurs. Nous savons aujourd'hui qu'une exposition journalière à une odeur plaisante diminue le stress (Joussain *et al.*, 2014) et que la neurogenèse peut être régulée positivement par des enrichissements olfactifs (Moreno *et al.*, 2009 ; Rey *et al.*, 2012 ; Rochefort *et al.*, 2002). La diffusion répétée d'odeurs plaisantes dans notre environnement pourrait permettre de pallier la réduction de la neurogenèse médiée par le stress et la pollution. En particulier, les odeurs dites « vertes », qui émanent des feuilles des plantes, sont connues pour réduire le stress (Nakashima *et al.*, 2004) et pourraient expliquer la diminution du stress perçu lors d'épisodes de marche dans la nature (Tyrvaïnen *et al.*, 2014).

Références bibliographiques

Alonso M., Lepousez G., Sebastien W. *et al.*, 2012 : Activation of adult-born neurons facilitates learning and memory. *Nat Neurosci*, 15, 897-904.

Altman J., 1969 : Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J Comp Neurol*, 137, 433-457.

Bauer S., Moyses E., Jourdan F. *et al.*, 2003 : Effects of the alpha 2-adrenoreceptor antagonist dexefaroxan on neurogenesis in the olfactory bulb of the adult rat in vivo : selective protection against neuronal death. *Neuroscience*, 117, 281-291.

Berkenbosch F., Van Oers J., Del Rey A. *et al.*, 1987 : Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1. *Science*, 238, 524-526.

Bryant C., Jackson H., Ames D., 2008 : The prevalence of anxiety in older adults : methodological issues and a review of the literature. *J Affect Disord*, 109, 233-250.

Calderon-Garciduenas L., Franco-Lira M., Mora-Tiscareno A. *et al.*, 2013 : Early Alzheimer's and Parkinson's disease pathology in urban children : Friend versus Foe responses--it is time to face the evidence. *Biomed Res Int*, 2013, 161687.

Calderon-Garciduenas L., Maronpot R., Torres-Jardon R. *et al.*, 2003 : DNA damage in nasal and brain tissues of canines exposed to air pollutants is associated with evidence of chronic brain inflammation and neurodegeneration. *Toxicol Pathol*, 31, 524-538.

Calderon-Garciduenas L., Reed W., Maronpot R., *et al.*, 2004 : Brain inflammation and Alzheimer's-like pathology in individuals exposed to severe air pollution. *Toxicol Pathol*, 32, 650-658.

Calderon-Garciduenas L., Solt A.C., Henriquez-Roldan C., *et al.*, 2008 : Long-term air pollution exposure is associated with neuroinflammation, an altered innate immune response, disruption of the blood-brain barrier, ultrafine particulate deposition, and accumulation of amyloid beta-42 and alpha-synuclein in children and young adults. *Toxicol Pathol*, 36, 289-310.

Calderon-Garciduenas L., Villarreal-Rios R., 2017 : Living close to heavy traffic roads, air pollution, and dementia. *Lancet*.

Carlsson F., Persson R., Karlson B., *et al.*, 2006 : Salivary cortisol and self-reported stress among persons with environmental annoyance. *Scand J Work Environ Health*, 32, 109-120.

Carrasco G.A., Van De Kar L.D., 2003 : Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur J Pharmacol*, 463, 235-272.

Chen H., Kwong J.C., Copes R., *et al.*, 2017 : Living near major roads and the incidence of dementia, Parkinson's disease, and multiple sclerosis : a population-based cohort study. *Lancet*.

Chrousos G.P., Gold P.W., 1992 : The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*, 267, 1244-1252.

Cohen S., Janicki-Deverts D., Doyle W.J., *et al.*, 2012 : Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109, 5995-5999.

Costa L.G., Cole T.B., Coburn J., *et al.*, 2015 : Neurotoxicity of traffic-related air pollution. *Neurotoxicology*.

Croy I., Nordin S., Hummel T., 2014 : Olfactory disorders and quality of life--an updated review. *Chem Senses*, 39, 185-194.

Daroles L., Gribaudo S., Doulazmi M., *et al.*, 2016 : Fragile X Mental Retardation Protein and Dendritic Local Translation of the Alpha Subunit of the Calcium/Calmodulin-Dependent Kinase II Messenger RNA Are Required for the Structural Plasticity Underlying Olfactory Learning. *Biol Psychiatry*, 80, 149-159.

David D.J., Samuels B.A., Rainer Q., *et al.*, 2009 : Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron*, 62, 479-493.

Esch T., Stefano G.B., Fricchione G.L., *et al.*, 2002 : The role of stress in neurodegenerative diseases and mental disorders. *Neuro Endocrinol Lett*, 23, 199-208.

Fonken L.K., Xu X., Weil Z.M., *et al.*, 2011 : Air pollution impairs cognition, provokes depressive-like behaviors and alters hippocampal cytokine expression and morphology. *Mol Psychiatry*, 16, 987-995, 973.

Genc S., Zadeoglulari Z., Fuss S.H., *et al.*, 2012 : The adverse effects of air pollution on the nervous system. *J Toxicol*, 2012, 782462.

Glinka M.E., Samuels B.A., Diodato A., *et al.*, 2012 : Olfactory deficits cause anxiety-like behaviors in mice. *J Neurosci*, 32, 6718-6725.

Guo J., Yu C., Li H., *et al.*, 2010 : Impaired neural stem/progenitor cell proliferation in streptozotocin-induced and spontaneous diabetic mice. *Neurosci Res*, 68, 329-336.

Herrera D.G., Yague A.G., Johnsen-Soriano S., *et al.*, 2003 : Selective impairment of hippocampal neurogenesis by chronic alcoholism : protective effects of an antioxidant. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 7919-7924.

Hitoshi S., Maruta N., Higashi M., *et al.*, 2007 : Antidepressant drugs reverse the loss of adult neural stem cells following chronic stress. *J Neurosci Res*, 85, 3574-3585.

Horii Y., Nikaido Y., Nagai K., *et al.*, 2010 : Exposure to TMT odor affects adrenal sympathetic nerve activity and behavioral consequences in rats. *Behav Brain Res*, 214, 317-322.

Imayoshi I., Sakamoto M., Ohtsuka T., *et al.*, 2008 : Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. *Nat Neurosci*, 11, 1153-1161.

Joussain P., Rouby C., Bensafi M., 2014 : A pleasant familiar odor influences perceived stress and peripheral nervous system activity during normal aging. *Front Psychol*, 5, 113.

Lau W.M., Qiu G., Helmeste D.M., *et al.*, 2007 : Corticosteroid decreases subventricular zone cell proliferation, which could be reversed by paroxetine. *Restor Neurol Neurosci*, 25, 17-23.

Lazarini F., Mouthon M.A., Gheusi G., *et al.*, 2009 : Cellular and behavioral effects of cranial irradiation of the subventricular zone in adult mice. *PLoS One*, 4, e7017.

Lehmann M.L., Mustafa T., Eiden A.M., *et al.*, 2013 : PACAP-deficient mice show attenuated corticosterone secretion and fail to develop depressive behavior during chronic social defeat stress. *Psychoneuroendocrinology*, 38, 702-715.

Lepousez G., Nissant A., Bryant A.K., *et al.*, 2014 : Olfactory learning promotes input-specific synaptic plasticity in adult-born neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111, 13984-13989.

Lledo P.M., Valley M., 2016 : Adult Olfactory Bulb Neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 8.

Mak G.K., Enwere E.K., Gregg C., *et al.*, 2007 : Male pheromone-stimulated neurogenesis in the adult female brain : possible role in mating behavior. *Nat Neurosci*, 10, 1003-1011.

Malberg J.E., Eisch A.J., Nestler E.J., *et al.*, 2000 : Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*, 20, 9104-9110.

Mandairon N., Sacquet J., Garcia S., *et al.*, 2006a : Neurogenic correlates of an olfactory discrimination task in the adult olfactory bulb. *Eur J Neurosci*, 24, 3578-3588.

Mandairon N., Sacquet J., Jourdan F., *et al.*, 2006b : Long-term fate and distribution of newborn cells in the adult mouse olfactory bulb : Influences of olfactory deprivation. *Neuroscience*, 141, 443-451.

Mandairon N., Stack C., Kiselycznyk C., *et al.*, 2006c : Broad activation of the olfactory bulb produces long-lasting changes in odor perception. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 13543-13548.

Mcewen B.S., Stellar E., 1993 : Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med*, 153, 2093-2101.

Miller G.E., Chen E., Zhou E.S., 2007 : If it goes up, must it come down ? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull*, 133, 25-45.

Mirescu C., Gould E., 2006 : Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus*, 16, 233-238.

Mizoguchi K., Shoji H., Ikeda R., *et al.*, 2008 : Persistent depressive state after chronic stress in rats is accompanied by HPA axis dysregulation and reduced prefrontal dopaminergic neurotransmission. *Pharmacol Biochem Behav*, 91, 170-175.

Mobley A.S., Rodriguez-Gil D.J., Imamura F., *et al.*, 2014 : Aging in the olfactory system. *Trends Neurosci*, 37, 77-84.

Monje M.L., Toda H., Palmer T.D., 2003 : Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science*, 302, 1760-1765.

Moreno M.M., Linster C., Escanilla O., *et al.*, 2009 : Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 17980-17985.

Morimoto M., Morita N., Ozawa H., *et al.*, 1996 : Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain : an immunohistochemical and in situ hybridization study. *Neurosci Res*, 26, 235-269.

Nakashima T., Akamatsu M., Hatanaka A., *et al.*, 2004 : Attenuation of stress-induced elevations in plasma ACTH level and body temperature in rats by green odor. *Physiol Behav*, 80, 481-488.

Nissant A., Bardy C., Katagiri H., *et al.*, 2009 : Adult neurogenesis promotes synaptic plasticity in the olfactory bulb. *Nat Neurosci*, 12, 728-730.

Oberdorster G., Sharp Z., Atudorei V., *et al.*, 2004 : Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol*, 16, 437-445.

Oomen C.A., Mayer J.L., De Kloet E.R., *et al.*, 2007 : Brief treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone normalizes the reduction in neurogenesis after chronic stress. *Eur J Neurosci*, 26, 3395-3401.

Raff H., Tzankoff S.P., Fitzgerald R.S., 1981 : ACTH and cortisol responses to hypoxia in dogs. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 51, 1257-1260.

Rey N.L., Sacquet J., Veyrac A., *et al.*, 2012 : Behavioral and cellular markers of olfactory aging and their response to enrichment. *Neurobiol Aging*, 33, 626 e9-626 e23.

Reynolds B.A., Weiss S., 1992 : Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science*, 255, 1707-1710.

Rochefort C., Gheusi G., Vincent J.D., *et al.*, 2002 : Enriched odor exposure increases the number of newborn neurons in the adult olfactory bulb and improves odor memory. *J Neurosci*, 22, 2679-2689.

Shingo T., Gregg C., Enwere E., *et al.*, 2003 : Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin. *Science*, 299, 117-120.

Siopi E., Denizet M., Gabellec M.M., *et al.*, 2016 : Anxiety- and Depression-Like States Lead to Pronounced Olfactory Deficits and Impaired Adult Neurogenesis in Mice. *J Neurosci*, 36, 518-531.

Sirivelu M.P., Mohankumar S.M., Wagner J.G., *et al.*, 2006 : Activation of the stress axis and neurochemical alterations in specific brain areas by concentrated ambient particle exposure with concomitant allergic airway disease. *Environ Health Perspect*, 114, 870-874.

Smith S.M., Vale W.W., 2006 : The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci*, 8, 383-395.

Sultan S., Mandairon N., Kermen F., *et al.*, 2010 : Learning-dependent neurogenesis in the olfactory bulb determines long-term olfactory memory. *FASEB J*, 24, 2355-2363.

Sultan S., Rey N., Sacquet J., *et al.*, 2011 : Newborn neurons in the olfactory bulb selected for long-term survival through olfactory learning are prematurely suppressed when the olfactory memory is erased. *J Neurosci*, 31, 14893-14898.

Tin Tin Win S., Mitsushima D., Yamamoto S., *et al.*, 2008 : Changes in neurotransmitter levels and proinflammatory cytokine mRNA expressions in the mice olfactory bulb following nanoparticle exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*, 226, 192-198.

Tjalve H., Henriksson J., 1999 : Uptake of metals in the brain via olfactory pathways. *Neurotoxicology*, 20, 181-195.

Tomei F., Rosati M.V., Ciarrocca M., *et al.*, 2003 : Plasma cortisol levels and workers exposed to urban pollutants. *Ind Health*, 41, 320-326.

Tyrvaainen L., Ojala A., Korpela K., *et al.*, 2014 : The influence of urban green environments on stress relief measures : A field experiment. *Journal of Environmental Psychology*, 38, 1-9.

Van Cauter E., Leproult R., Kupfer D.J., 1996 : Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 2468-2473.

Van Praag H.M., 2004 : Can stress cause depression ? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28, 891-907.

Walker E., Mittal V., Tessner K., 2008 : Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*, 4, 189-216.

Winner B., Cooper-Kuhn C.M., Aigner R., *et al.*, 2002 : Long-term survival and cell death of newly generated neurons in the adult rat olfactory bulb. *Eur J Neurosci*, 16, 1681-1689.