

Université Lumière Lyon 2
Institut de Psychologie
Ecole Doctorale de Sciences Cognitives
Mention psychologie
Neurosciences et systèmes sensoriels

***La mémoire olfactive humaine :
Neuroanatomie fonctionnelle de la
discrimination et du jugement de la
familiarité***

Thèse soutenue et présentée publiquement par:

Jane Plailly

Sous la direction de Monsieur Jean-Pierre Royet

En vue de l'obtention du titre de Docteur ès Sciences Cognitives, mention Neurosciences

Le 16 septembre 2005

Copyright PLAILLY Jane et Université Lumière - Lyon 2 - 2005. Ce document est protégé en vertu de la loi du droit d'auteur.

Jury : Dr. Driss Boussaoud, Dr. Sylvie Issanchou, Dr. Jean-Pierre Royet , Pr. David A. Kareken, Pr. Rémy Versace, Pr. Robert J. Zatorre.

Table des matières

AVANT-PROPOS . .	1
Chapître 1 : Introduction Générale .	3
1. Le système olfactif .	3
1.1. La muqueuse olfactive . .	3
1.2. Le bulbe olfactif .	6
1.3. Les projections olfactives centrales . .	8
1.4. Les autres systèmes chimiosensoriels participant au traitement de l'information olfactive .	13
2. Les techniques d'imagerie cérébrale .	15
2.1. La tomographie par émission de positons .	16
2.2. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle .	17
2.3. L'analyse des données fonctionnelles . .	20
2.4. Comparaison des techniques d'IRMf et de TEP .	24
3. Etude des bases neuronales des processus olfactifs cognitifs humains . .	24
3.1. Les dysfonctionnements olfactifs . .	25
3.2. Les données issues de l'imagerie cérébrale .	27
4. Les différents sous-systèmes de mémoire .	46
4.1. Description des sous-systèmes de mémoire . .	46
4.2. Les tâches mnésiques olfactives .	49
5. Objectifs de cette thèse .	50
5.1. Position du problème . .	50
5.2. Les axes de recherche . .	50
Chapitre 2 : Partie expérimentale .	53
1. Mémoire à court terme olfactive : la discrimination successive .	53
1.1. Introduction . .	53
1.2. Matériel et méthode .	54

1.3. Principaux résultats .	55
2. Mémoire à long terme olfactive : le jugement de la familiarité des odeurs . .	56
2.1. Bases neuronales de la tâche de jugement de familiarité olfactive .	56
Erratum . .	58
2.2. Bases neuronales des sentiments de familiarité et de non familiarité des odeurs et de la musique .	58
3. Bases neuronales de processus olfactifs déficitaires : la schizophrénie . .	61
3.1. Introduction . .	61
3.2. Matériel et méthode .	61
3.3. Principaux résultats .	62
Chapitre 3 : Discussion générale .	65
1. Considérations méthodologiques . .	65
1.1. Les techniques d'IRMf et de TEP sont-elles adaptées à l'étude des processus cognitifs olfactifs ? . .	65
1.2. Les limitations de nos investigations et de nos interprétations .	67
1.3. L'approche cartographique . .	68
2. Apports scientifiques de notre travail de thèse . .	69
2.1. Bases neuronales de la mémoire à court terme olfactive .	69
2.2. Bases neuronales du jugement de la familiarité des odeurs .	70
Conclusions et perspectives . .	77
Bibliographie . .	79
ANNEXES .	95
Annexe 1 . .	95
Annexe 2 . .	95
Annexe 3 . .	95
Annexe 4 . .	95

AVANT-PROPOS

L'odeur ¹ des gens que nous côtoyons, celle des lieux où nous avons vécu, l'odeur de la nourriture, de l'enfance, des parfums, ... Mais aussi l'odeur de la maladie, du sale, de la misère... Toutes ces odeurs nous entourent et enrichissent notre vie. L'odorat, alors qu'il est vital chez l'animal, n'est pas essentiel à la survie de l'Homme, il est un luxe, il contraste la vie, la rendant plus intéressante. Que nous reste-t-il de ce sens primitif ? Comment notre cerveau perçoit-il les odeurs, comment les analyse-t-il ?

Notre équipe de recherche (équipe Perception, Emotion et Cognition Olfactives) s'intéresse aux traitements cognitifs de l'information olfactive effectués par le système olfactif central, une fois l'odeur détectée par le système olfactif périphérique. De tous les processus qui peuvent être mis en jeu lors de l'analyse de l'information olfactive, notre équipe focalise son intérêt sur les processus émotionnels et mnésiques, et aborde leur étude en utilisant les techniques d'imagerie cérébrale de tomographie par émission de positons (TEP) et d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Ces processus cognitifs olfactifs sont étudiés aussi bien chez le sujet sain que chez le patient présentant des déficits olfactifs. Depuis mon intégration à l'équipe, j'ai étudié ces deux types de processus. La problématique de cette thèse porte cependant principalement sur l'étude des processus mnésiques olfactifs, et seuls les travaux relatifs à ce thème sont par conséquent présentés dans ce manuscrit. Ceux relevant de l'étude des processus olfactifs émotionnels sont toutefois cités dans le texte, notamment dans l'introduction, et sont présentés en annexe.

Organisation du manuscrit

Ce manuscrit est organisé en trois grands chapitres. Le premier chapitre est une introduction générale aux concepts et aux données de la littérature portant sur le système olfactif. Nous centrons principalement notre attention sur les données issues des études d'imagerie cérébrale. Le deuxième chapitre présente les données expérimentales acquises lors de cette thèse. Le troisième chapitre tient lieu de conclusion générale, et présente les perspectives.

Le premier chapitre introductif est organisé en cinq sections. La première section décrit l'anatomie des systèmes olfactifs périphérique et central. Notre connaissance des données anatomiques est surtout issue des études effectuées chez l'animal. Quelques données sur les autres systèmes chimiosensoriels participant au traitement de l'information olfactive sont également présentées. La deuxième section décrit les principes des techniques d'acquisition des images cérébrales fonctionnelles et de leur analyse. La troisième section aborde le système olfactif central humain par son versant fonctionnel. Après s'être brièvement intéressée aux

¹ Académiquement, une odeur est définie comme une « Emanation volatile, caractéristique de certains corps et susceptible de provoquer chez l'homme ou chez un animal des sensations dues à l'excitation d'organes spécialisés » (Le petit Robert, 2001). Chimiquement, pour être odorante, une molécule doit présenter deux caractéristiques. Premièrement, elle doit être suffisamment volatile pour atteindre la muqueuse olfactive. La pression de vapeur permet de mesurer la volatilité d'une odeur. Plus cette pression est grande, et plus la volatilité d'une molécule l'est aussi. Deuxièmement, la molécule chimique doit être soluble dans le mucus. Le mucus étant majoritairement constitué d'eau, la molécule doit être en partie hydrophile. Physiologiquement, une odeur peut aussi être définie comme une molécule chimique pouvant être capturée par un neurorécepteur olfactif. Par cette définition, le neurorécepteur olfactif devient essentiel. En 2004, Buck & Axel, reçoivent le prix Nobel de médecine pour avoir identifié les gènes codant les récepteurs olfactifs, protéines capables de capturer une odeur et d'envoyer au cerveau un message olfactif correspondant.

découvertes issues des travaux sur les patients qui présentent des dysfonctionnements olfactifs, elle présente ensuite les avancées majeures obtenues grâce aux techniques d'imagerie cérébrale. Elle détaille notamment l'état actuel des connaissances sur les bases neuronales des processus olfactifs émotionnels et mnésiques. La quatrième section décrit les différents systèmes de mémoire et les tâches utilisées pour sonder les performances mnésiques olfactives. Enfin, la cinquième section présente les objectifs de cette thèse.

Le deuxième chapitre présente l'étude des processus mnésiques olfactifs dans trois sections distinctes. La première section traite de l'étude d'un pan de la mémoire à court terme à partir de la tâche de discrimination successive d'odeurs présentées par paire. La deuxième section, organisée en deux parties, s'intéresse à un processus de mémoire de reconnaissance olfactive à long terme : le jugement de la familiarité des odeurs. Après une première partie portant exclusivement sur ce processus, la deuxième partie compare les processus mis en jeu lors des jugements de la familiarité des odeurs et de la musique, et dissocie le sentiment de familiarité du sentiment de non familiarité. La troisième section étend les travaux précédents à l'étude des processus olfactifs mnésiques et émotionnels chez les patients atteints de schizophrénie. Les résultats sont présentés sous forme d'articles scientifiques publiés ou en préparation.

Le troisième chapitre présente la conclusion générale de nos travaux, discute l'ensemble des avancées de cette thèse, et en donne quelques perspectives.

Chapître 1 : Introduction Générale

1. Le système olfactif

Le système olfactif principal est spécialisé dans la détection et le traitement des informations chimiques volatiles. Il est réparti sur trois étages principaux : la muqueuse olfactive, le bulbe olfactif, et le réseau neuronal olfactif central.

1.1. La muqueuse olfactive

La muqueuse olfactive du mammifère est située dans la partie haute et postérieure de chacune des deux cavités nasales. Elle est en continuité avec la muqueuse pituitaire (muqueuse respiratoire) qui revêt le reste des cavités nasales. Les molécules odorantes empruntent deux voies pour accéder à la muqueuse olfactive. En passant par les narines, lors de l'inspiration, elles empruntent la voie dite 'directe' ou 'orthonasale'. En passant par le carrefour rhino-pharyngé, lors de l'expiration ou de la mastication des aliments, elles empruntent la voie dite 'indirecte' ou 'rétronasale'. La muqueuse olfactive est constituée d'un neuroépithélium pseudo-stratifié (l'épithélium olfactif) séparé d'un tissu conjonctif (lamina propria) par une lame basale.

1.1.1. L'épithélium olfactif

L'épithélium olfactif est l'organe périphérique du système olfactif. Il est constitué de quatre types de cellules : les cellules de soutien, les cellules à microvillosités, les cellules basales et les neurorécepteurs olfactifs (Figure 1).

Les cellules de soutien

Ce sont des cellules épithéliales non neuronales qui s'étendent sur toute l'épaisseur de l'épithélium olfactif. Ces cellules ne semblent pas intervenir directement dans le traitement de l'information olfactive. Cependant, outre leur rôle de cohésion du tissu, elles assurent un bon fonctionnement des neurorécepteurs en régulant leur environnement ionique, en le détoxifiant et en phagocytant des débris cellulaires suite à la mort neuronale des neurorécepteurs (Masukawa *et al.*, 1985; Suzuki *et al.*, 1996).

Les cellules à microvillosités

Ces cellules, situées près de la surface de l'épithélium olfactif, projettent des microvillosités dans le mucus. Elles sont d'une grande diversité morphologique et encore peu caractérisées. Elles ne semblent cependant pas intervenir directement dans la transduction sensorielle olfactive (Miller *et al.*, 1995; Kwon *et al.*, 2005).

Les cellules basales

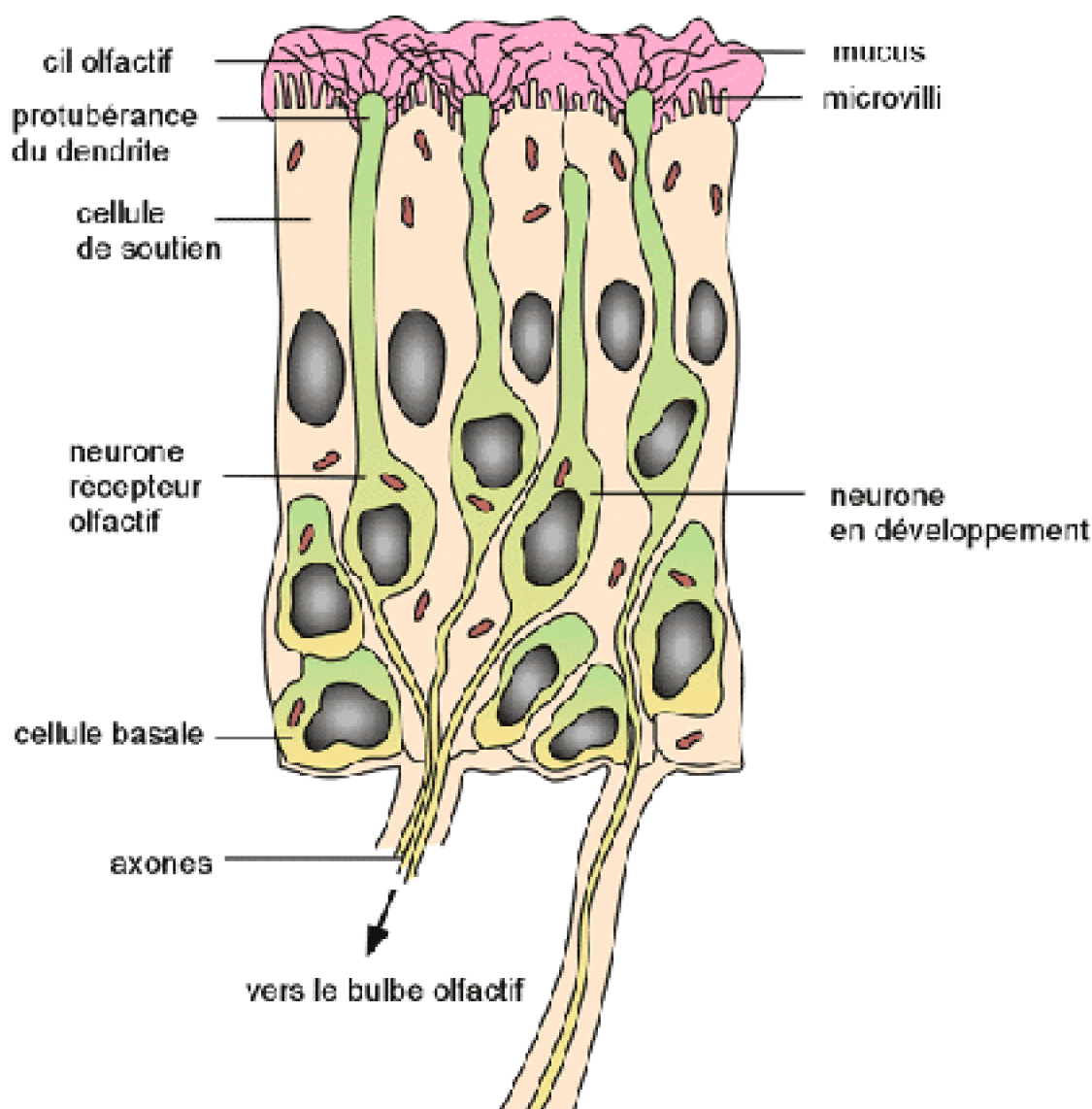


Figure 1. Représentation schématique d'une coupe d'épithélium olfactif de vertébré.
(adaptée de Andres, 1966) (www.123bio.net/revues/vmatarazzo/fig2.html).

Ces cellules sont situées dans la partie profonde de l'épithélium olfactif. Deux sous-populations cellulaires sont distinguées : les cellules basales horizontales, plaquées contre la lame basale et, au-dessus d'elles, les cellules basales globulaires. Ces dernières sont les cellules à l'origine du renouvellement neuronal de l'épithélium olfactif et sont capables de se différencier en neurones matures (Calof *et al.*, 2002; Schwob, 2002).

Les neurorécepteurs olfactifs

Les neurorécepteurs olfactifs ont comme particularité, ainsi que certains neurones de l'hippocampe (Eriksson *et al.*, 1998), d'être régénérés régulièrement à partir de cellules souches situées à la base de l'épithélium olfactif (Calof *et al.*, 2002; Schwob, 2002). Alors que les neurorécepteurs olfactifs sont les seules cellules sensorielles en contact direct avec l'air ambiant, et donc soumis à des agressions chimiques, mais aussi physiques

(température, hygrométrie), qui réduisent leur durée de vie à 8, voire 4 semaines, en condition physiologique normale (Mackay-Sim & Beard, 1987), ce renouvellement permanent tout au long de la vie de l'individu assure au système olfactif sa vitalité.

Les neurorécepteurs olfactifs sont des neurones bipolaires, d'orientation radiale, présentant une dendrite apicale et un axone basal (Jourdan, 1977). La dendrite des neurorécepteurs olfactifs est formée d'une vésicule portant des cils sensoriels, baignant dans le mucus. La membrane de ces cils est tapissée de récepteurs moléculaires au sein desquels s'effectue la transduction du message chimique en message électrique, lors de la capture d'une molécule chimique odorante. Chaque odeur active non pas un seul, mais une combinaison de neurorécepteurs, créant un ensemble d'activations qui définissent l'identité de l'odeur.

Les axones amyéliniques des neurorécepteurs olfactifs se rejoignent dans la lamina propria sous forme d'une trentaine de filets olfactifs pour former le premier nerf crânien, aussi appelé le nerf olfactif (Cajal, 1911). Ce nerf traverse ensuite la lame criblée de l'ethmoïde qui sépare la cavité nasale de la cavité cérébrale, pour se projeter sur le bulbe olfactif ipsilatéral.

1.1.2. La lamina propria

La lamina propria contient, en plus des axones des neurorécepteurs allant vers le bulbe olfactif, les glandes de Bowman. Celles-ci sécrètent un mucus hétérogène, puisque constitué d'une couche aqueuse et d'une couche protéique, qui recouvre la muqueuse olfactive (Jafek, 1983). Ce mucus a un rôle protecteur de l'épithélium olfactif. Il est aussi suggéré que certaines des protéines de ce mucus, les Copyright PLAILLY Jane et Université Lumière - Lyon 2 - 2005. Ce document est protégé en vertu de la loi du droit d'auteur., possèdent un rôle de facilitation dans la fixation des molécules odorantes sur les récepteurs olfactifs (Pevsner *et al.*, 1988).

1.2. Le bulbe olfactif

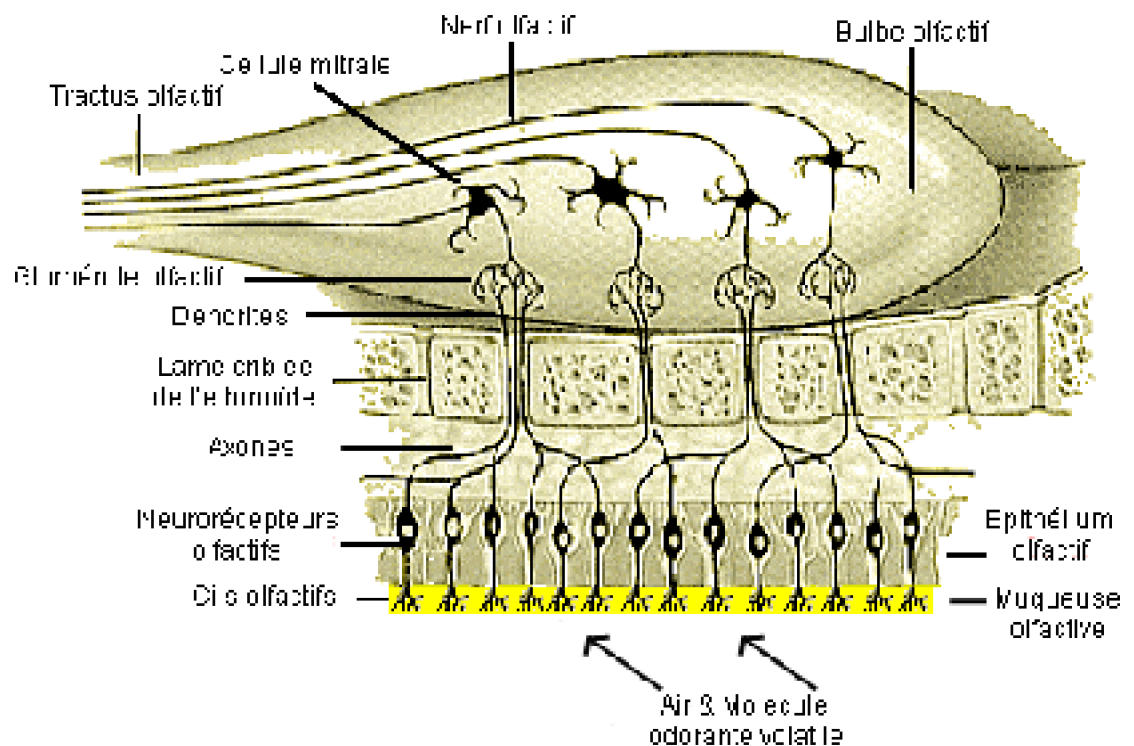


Figure 2. Schéma du premier relais de l'information olfactive chez l'Homme, de la muqueuse olfactive au bulbe olfactif (adapté de www.leffingwell.com/olfaction.htm).

Le bulbe olfactif constitue le premier relais de l'information olfactive. C'est une structure paléocorticale paire, le plus souvent ovoïde chez l'animal, mais cylindrique et allongée chez l'humain, reposant sur le plancher de la boîte crânienne, sur la lame criblée de l'ethmoïde. Si le rôle du bulbe olfactif dans le traitement de l'information olfactive est bien étudié chez l'animal, les différentes méthodes d'investigation ne permettent pas encore à ce jour d'étudier ce relais de l'information olfactive chez l'Homme (Figure 2).

1.2.1. Structure cellulaire

Le bulbe olfactif est organisé en couches concentriques (Shipley & Ennis, 1996). Cette organisation laminaire caractéristique chez l'animal est moins présente chez l'Homme (Bhatnagar *et al.*, 1987). Deux grands types cellulaires sont distingués dans le bulbe olfactif : les deutoneurones et les interneurones. Les deutoneurones font le relais de l'information olfactive entre le bulbe olfactif et les aires olfactives centrales. Ils sont représentés par les cellules mitrales et les cellules à panache. Les cellules mitrales sont les cellules principales du bulbe olfactif, de par leur grande taille et leur fonction essentielle. L'activité des deutoneurones est régulée par trois types d'interneurones : les cellules granulaires, les cellules périglomérulaires et les cellules à axone court (Shipley & Ennis, 1996).

1.2.2. Transmission de l'information olfactive

Les axones des neurorécepteurs olfactifs pénètrent le bulbe olfactif et se connectent au

sein des glomérules olfactifs avec les dendrites des deutoneurones. L'ensemble des neurorécepteurs activés par une molécule chimique odorante se connecte aux deutoneurones organisés spatialement au sein du bulbe olfactif, créant une carte sensorielle propre à chaque odeur, et reproduisant le profil de réponses observé au niveau de l'épithélium olfactif (Holley & Sicard, 1994). Grâce à cette combinatoire, virtuellement infinie, notre odorat distingue plus de dix mille senteurs différentes.

L'activité des deutoneurones subit deux types de contrôle. Les interneurones sont des cellules GABAergiques (GABA : gamma aminobutyric acid) qui créent des circuits locaux de feed-back exerçant un contrôle inhibiteur et horizontal de l'information au sein du bulbe olfactif. L'activité des deutoneurones est aussi contrôlée par des fibres centrifuges, dont les fibres noradrénergiques du locus coeruleus, les fibres sérotoninergiques des noyaux du raphé central et dorsal, et les fibres cholinergiques du télencéphale basal (Macrides *et al.*, 1981; Shipley *et al.*, 1985; McLean & Shipley, 1987). Ces trois types d'afférences centrifuges sont impliqués dans les phénomènes de plasticité synaptique liés à l'apprentissage et la mémorisation des odeurs (Gervais *et al.*, 1988; Moriizumi *et al.*, 1994; Brennan *et al.*, 1998; Wilson *et al.*, 2004).

Les axones des deutoneurones se rejoignent ensuite pour former le tractus olfactif latéral et se projeter sur le cortex olfactif primaire (Shipley & Reyes, 1991). Même si un petit nombre de projections contralatérales a été observé (Shipley & Ennis, 1996), ces projections sont majoritairement ipsilatérales.

1.3. Les projections olfactives centrales

Les descriptions du système olfactif sont tirées majoritairement des études faites chez l'animal, principalement chez le rat ou le macaque. Elles distinguent le cortex olfactif primaire (aires de projection des deutoneurones) du cortex olfactif secondaire (aires de projection des axones du cortex olfactif primaire) (Figure 3). Une des particularités du système olfactif est que le signal, dès sa naissance au niveau de l'épithélium olfactif, est transmis via une ou deux synapses à des structures limbiques impliquées dans les processus émotionnels (amygdale) et mnésiques (hippocampe, cortex entorhinal).

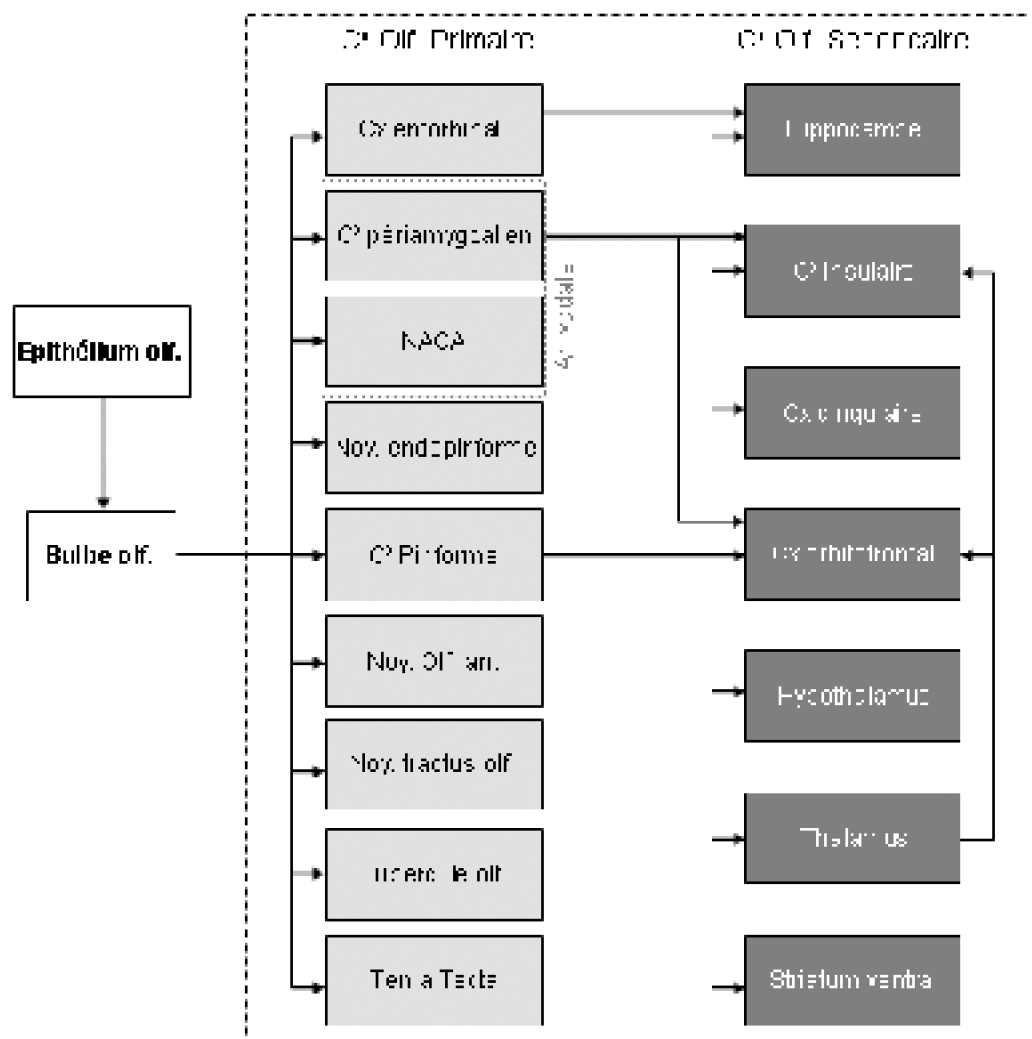


Figure 3. Schéma des structures anatomiques codant l'information olfactive et des connexions existant entre ces structures. Cx, cortex ; NACA, noyau antérieur cortical de l'amygdale ; Noy, noyau ; Olf, olfactif.

1.3.1. Le cortex olfactif primaire

Le cortex olfactif primaire est communément décrit, chez l'animal, comme un cortex regroupant plusieurs structures différentes (Haberly & Price, 1978a, b; Luskin & Price, 1983; Takagi, 1989; Carmichael *et al.*, 1994; Shipley & Ennis, 1996; Haberly, 2001; Liebetanz *et al.*, 2002). Il est constitué du noyau olfactif antérieur, du cortex piriforme, du tubercule olfactif, de la tenia tecta ventrale, du noyau cortical antérieur de l'amygdale, du cortex périamygdalien, de la partie olfactive du cortex entorhinal, du noyau endopiriforme et du noyau du tractus olfactif latéral. Ces structures forment un vaste réseau largement interconnecté. Ne sont détaillées, dans cette section et la suivante, que les aires cérébrales qui sont connues pour participer aux traitements de l'information olfactive chez l'Homme.

Le cortex piriforme

Le cortex piriforme, autrefois appelé cortex prépiriforme, est la plus grande des aires olfactives et occupe une position centrale dans le cortex olfactif primaire (Haberly & Price, 1978a, b). Il est situé entre le noyau olfactif antérieur rostralement et les cortex périamygdalien et entorhinal caudalement, dans le sulcus rhinal. On peut le dissocier en cortex piriforme antérieur (dissocié lui aussi en ses parties ventrale et dorsale) et postérieur, situés de part et d'autres de l'artère piriforme, ces deux parties étant considérées comme fonctionnellement distinctes (Litaudon & Cattarelli, 1995). C'est une structure corticale laminaire, comprenant en son sein de nombreux interneurons, que l'on suppose avoir une fonction de système feed-back inhibiteur. Ce cortex se projette massivement sur le bulbe olfactif. Il a des connexions directes avec des structures corticales : les cortex orbitofrontal, entorhinal, et insulaire agranulaire, et des structures sous-corticales : le noyau médiodorsal du thalamus et l'hypothalamus.

L'amygdale

L'amygdale est une structure limbique en forme d'amande localisée ventralement par rapport au cortex piriforme. C'est une structure complexe constituée d'un ensemble de treize noyaux chez le rat (Swanson & Petrovich, 1998) et de huit chez l'Homme (Crosby *et al.*, 1962). Chez le rat, les noyaux amygdaliens sont rassemblés en trois principaux groupes (Sah *et al.*, 2003) : un groupe basolatéral, profond, comprenant les noyaux latéral, basal (ou basolatéral) et basal accessoire (ou basomédial); un groupe cortical, superficiel, comprenant les noyaux corticaux (antérieur et postérieur), les noyaux des tractus olfactif latéral et accessoire et le cortex périamygdaloïde; et un groupe centromédian, comprenant les noyaux médian, et central et la partie amygdaloïde du noyau de la stria terminalis (auxquels s'ajoutent deux autres structures non comprises dans ces trois groupes : l'aire amygdalienne antérieure et l'aire amygdalo-hippocampique).

En plus d'une organisation structurelle, Swanson & Petrovich (1998) proposent une organisation fonctionnelle de l'amygdale. Ils conçoivent trois systèmes fonctionnels principaux : un système à visée olfactive (qui regroupe les noyaux associés aux systèmes olfactifs principal et accessoire et représente les 2/3 de l'amygdale en volume), un système connecté aux régions frontales et temporales, et un système destiné à moduler le système autonome (e.g., hypothalamus). Les connexions de ces systèmes sont bien distinctes (Price, 2003). Le premier système reçoit des informations sensorielles du cortex olfactif primaire, des voies viscérales et gustatives ascendantes, du thalamus postérieur et du cortex associatif sensoriel. Ces connexions sont majoritairement réciproques et ont comme fonction de moduler le traitement de l'information sensorielle. Le deuxième système associe l'amygdale avec les cortex frontal ventromédian, insulaire rostral, et temporal rostral, le thalamus médian et les ganglions ventromédians de la base (le striatum ventral et le pallidum) et semble impliqué directement dans le comportement émotionnel et l'humeur. Le troisième système se projette sur l'hypothalamus et le tronc cérébral et a pour rôle de moduler les fonctions viscérales en relation avec l'état émotionnel.

Le cortex entorhinal

C'est la structure corticale limbique qui constitue la partie postérieure du cortex olfactif primaire. Il est divisé en deux parties : médiane et latérale. Cette dernière est la seule à recevoir des projections du bulbe olfactif et est considérée comme le cortex entorhinal olfactif (Insausti *et al.*, 1997). Le cortex entorhinal olfactif se projette sur des structures corticales (le bulbe olfactif, le gyrus dentelé et la Corne d'Ammon (CA) de l'hippocampe, le noyau cortical antérieur de l'amygdale, et le cortex piriforme) et sous-corticales (les noyaux latéral et basolatéral de l'amygdale).

1.3.2. Le cortex olfactif secondaire

Les aires de projections du cortex olfactif primaire constituent le cortex olfactif secondaire. Il est composé, chez le rat et le macaque, de structures néocorticales (les cortex orbitofrontal, insulaire agranulaire antérieur, et cingulaire) et de structures sous-corticales (l'hippocampe, le thalamus, l'hypothalamus et le striatum ventral) (Carmichael *et al.*, 1994; Carmichael & Price, 1995; Shipley & Ennis, 1996; Liebetanz *et al.*, 2002).

Le cortex orbitofrontal

Le cortex orbitofrontal est localisé au niveau des aires préfrontales postérieures, juste au-dessus des orbites. C'est une région clé dans le traitement de l'information olfactive, puisque largement connectée avec les aires du réseau neuronal olfactif. Le cortex orbitofrontal possède des connexions avec le cortex piriforme, l'amygdale, le subiculum, les cortex entorhinal latéral, insulaire agranulaire, et cingulaires antérieur et postérieur, le pôle temporal, et la partie antérieure du noyau médiodorsal du thalamus (Carmichael & Price, 1995; Cavada *et al.*, 2000; Ongur & Price, 2000).

Le cortex insulaire

C'est une structure corticale située dans la profondeur de la scissure de Sylvius et entièrement recouverte par les lobes frontal, pariétal et temporal. Sa partie antérieure, agranulaire, est une aire de projections olfactives. Elle est comprise entre le cortex olfactif situé ventralement et le cortex sensori-moteur situé dorsalement. La partie ventrale du cortex agranulaire antérieur reçoit des afférences du cortex olfactif primaire venant du cortex piriforme postérieur, de l'amygdale et du cortex entorhinal latéral, alors que sa partie antéro-dorsale ne reçoit aucune afférence olfactive (Mufson & Mesulam, 1982; Reep & Winans, 1982). Sa partie antéro-ventrale reçoit aussi des afférences du noyau thalamique médiodorsal, et des cortex orbitofrontal et cingulaire antérieur.

Le cortex cingulaire

Le gyrus cingulaire borde le corps calleux, au centre du cerveau. Il peut être divisé, selon un axe rostro-caudal, en ses parties antérieure agranulaire et postérieure granulaire. Sa partie antérieure agranulaire, située sous le genou du corps calleux, a des connexions avec l'amygdale, et les cortex orbitofrontal et insulaire agranulaire (Vogt & Pandya, 1987).

L'hippocampe

L'hippocampe, aussi appelé formation hippocampique, est une structure corticale repliée sur elle-même, enfouie au sein du lobe temporal, ventralement à l'amygdale et au cortex entorhinal. Il inclut le subiculum, le parasubiculum, les champs CA1 et CA3 de l'hippocampe et le gyrus dentelé. La majorité de ses afférences olfactives proviennent du cortex entorhinal latéral (Groenewegen *et al.*, 1987).

Le thalamus

Le thalamus est une grosse structure diencephalique de substance grise, ovoïde située en oblique à l'extrémité avant du tronc cérébral et au bord du III^{ème} ventricule. Il est constitué d'un regroupement de nombreux noyaux : les noyaux paraventriculaire, intermédiodorsal, médiodorsal, paraténial, parvicellulaire, parafasciculaire, paracentral et central médian. Il reçoit des afférences olfactives (Price & Slotnick, 1983; Price *et al.*, 1991) des cortex piriforme, insulaire agranulaire et entorhinal latéral, et du noyau cortical antérieur de l'amygdale. Ces projections sont majoritairement regroupées dans sa partie caudale latérale. Le thalamus envoie des efférences dans la quasi-totalité du cortex cérébral qui, en retour, envoie des fibres descendantes cortico-thalamiques vers le thalamus, créant ainsi une boucle de contrôle et de régulation.

L'hypothalamus

C'est une petite structure sous-corticale située sous le thalamus, étroitement reliée à l'hypophyse, et qui constitue le plancher du III^{ème} ventricule. Elle forme, avec le thalamus, le diencephale. L'hypothalamus reçoit de nombreuses afférences olfactives (Price *et al.*, 1991) qui sont les mêmes que celles observées dans le thalamus latéral, auxquelles s'ajoutent des projections du noyau olfactif antérieur. Ces afférences sont majoritairement regroupées dans sa partie caudale latérale.

Le striatum ventral

Le striatum ventral fait partie des ganglions de la base. Il reçoit des afférences de l'amygdale (noyau basolatéral), de la formation hippocampique et des cortex orbitofrontal et insulaire agranulaire (McDonald, 1991).

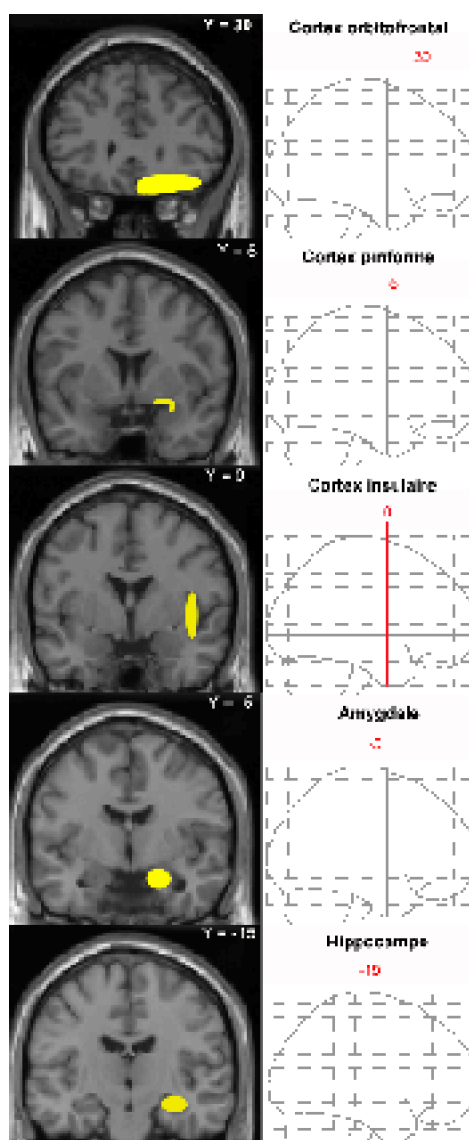


Figure 4 Principales aires olfactives humaines présentées sur des coupes coronales du cerveau du MNI (à gauche), localisées dans différentes régions du cerveau, selon un axe rostro-caudal Y, comme indiqué sur le glass brain (à droite).

Bien qu'une telle description du réseau neuronal olfactif soit surtout rapportée chez le rat ou le macaque, les structures la composant sont également présentes chez l'Homme, mais de façon moins compartimentée. Dans la suite de notre manuscrit, nous aborderons les principales aires olfactives humaines, non pas d'un point de vue anatomique comme nous venons de le faire chez l'animal, mais d'un point de vue fonctionnel (Chapitre 1 - Section). Les aires olfactives humaines, présentées sur la Figure 4 ci-contre, sont identifiées dans de nombreuses études d'imagerie cérébrale en olfaction (Zald & Pardo, 2000; Zatorre & Jones-Gotman, 2000; Savic, 2001, 2002; Royet & Plailly, 2004; Savic, 2005).

1.4. Les autres systèmes chimiosensoriels participant au traitement

de l'information olfactive

Une des particularités du système olfactif dit 'principal' est de travailler de concert avec deux autres systèmes sensoriels réagissant aux molécules chimiques odorantes : les systèmes trigéminal et olfactif 'accessoire'. Ainsi, au sein de la cavité nasale, les molécules chimiques odorantes sont non seulement perçues par les neurorécepteurs de la muqueuse olfactive, mais aussi par les terminaisons du nerf trijumeau et, chez l'animal tout du moins, par l'organe voméronasal, organe récepteur du système olfactif accessoire.

Il est à noter que si les molécules odorantes des aliments peuvent stimuler les récepteurs olfactifs en passant par la voie rétronasale, il n'a encore jamais été montré, à notre connaissance, qu'une molécule chimique olfactive puisse stimuler un récepteur gustatif. Bien que ces sens travaillent de concert lors de l'intégration de la saveur des aliments, nous ne pouvons pas considérer le système gustatif comme participant au traitement de l'information olfactive.

1.4.1. Le système trigéminal

Le système trigéminal est bien décrit (Silver & Finger, 1991) et l'étude de sa fonction a fait l'objet de nombreux travaux (Hummel, 2000; Hummel & Livermore, 2002). La muqueuse olfactive est innervée par deux branches sensibles du nerf trijumeau (les branches ophtalmique et maxillaire, qui constituent la cinquième paire de nerfs crâniens) captant les différentes sensibilités tactile, douloureuse, thermique et de pression. Ce système trigéminal traite par conséquent des sensations somesthésiques de frais, chaud, piquant, brûlant, irritant, etc., provoquées par la majorité des molécules odorantes, et qui font que ces odeurs peuvent même être perçues par les patients anosmiques (Doty *et al.*, 1978). En premier lieu, ces informations, bien qu'étant peu diversifiées, participent à la reconnaissance d'une odeur. L'odeur de menthe, par exemple, sans son caractère trigéminé frais, n'est plus reconnaissable. En second lieu, ces informations peuvent garantir un rôle de protection pour l'individu. Ainsi, quand les sensations trigéminales sont trop fortes, l'organisme réagit fortement en assurant un ensemble de réflexes physiologiques tels que bradycardie, diminution du rythme respiratoire et fermeture de la glotte.

1.4.2. Le système olfactif accessoire

Bien décrit chez l'animal, le système olfactif 'accessoire' permet la détection des phéromones qui sont des sécrétions externes produites par un organisme, et qui induisent une réponse physiologique ou comportementale chez un autre membre de cette espèce. Son rôle dans les mécanismes de reproduction, de reconnaissance du mâle reproducteur, d'agressivité entre les mâles, ou d'échanges entre les femelles et leur progéniture, fait l'objet de nombreux travaux (Halpern & Martinez-Marcos, 2003). Le système olfactif accessoire est constitué d'un organe voméronasal (ou Organe de Jacobson), présentant des neurorécepteurs spécifiques aux phéromones (Rodriguez, 2004), et d'un bulbe olfactif accessoire, traitant uniquement des informations provenant de l'organe voméronasal. L'existence d'un système olfactif accessoire est encore controversée chez l'Homme. Bien que des travaux tendent à montrer que l'Homme peut présenter des réponses de type

phéromonal (Savic *et al.*, 2001; Bensafi *et al.*, 2004; Jacob *et al.*, 2004; Spencer *et al.*, 2004), l'existence d'une molécule phéromonale spécifique à l'Homme n'est pas encore démontrée. De plus, il semble que l'organe voméronasal ne soit pas présent chez tous les individus et que la fonctionnalité des cellules réceptrices de cet organe reste encore un sujet de discussion (pour revue: Halpern & Martinez-Marcos, 2003). Enfin, le bulbe olfactif accessoire n'existe pas chez l'Homme, et aucune connexion entre l'organe voméronasal, si tant est qu'il soit fonctionnel, et le reste du cerveau, n'a encore à ce jour été démontrée (Meredith, 2001; Halpern & Martinez-Marcos, 2003).

2. Les techniques d'imagerie cérébrale

Les méthodes d'imagerie cérébrale sont fondées sur une mesure de l'activité hémodynamique du cerveau. Elles reposent sur le postulat que l'activité cérébrale est reflétée par cette activité hémodynamique, c'est-à-dire, qu'il existe un couplage régional entre le niveau d'activité électrique du cerveau et la consommation d'énergie, et donc avec le débit sanguin cérébral régional (DSCr). Ces méthodes d'observation indirecte de l'activité cérébrale permettent de cartographier les fonctions cognitives humaines aussi bien normales que pathologiques. Elles ont pris naissance dans les années 1980 avec la TEP, qui requiert l'utilisation d'un traceur radioactif, et dans les années 1990 avec l'IRMf, basée sur l'observation en temps réel des variations d'oxygénation sanguine locale, sans nécessiter l'injection d'un traceur. Ces deux techniques ont permis d'accroître considérablement nos connaissances de la neuroanatomie fonctionnelle du système olfactif.

D'autres techniques d'investigations du fonctionnement cérébral permettent d'observer directement l'activité cérébrale. Lorsqu'un neurone est activé, il génère un signal électrique qui se traduit sur la surface du scalp par des ondes électromagnétiques. Les techniques d'électroencéphalographie (EEG) et de magnétoencéphalographie (MEG) enregistrent les activités électrique et magnétique, respectivement, sur le scalp du sujet. Ces techniques ont une résolution temporelle de l'ordre d'une dizaine de millisecondes, ce qui supplante sans conteste les techniques d'IRMf et de TEP pour lesquelles la résolution temporelle n'excède pas au mieux 2 à 15 s, respectivement. Cependant, la résolution spatiale des techniques electro- et magnétoencéphalographiques, qui est de l'ordre de quelques centimètres, est moins bonne que celles de TEP et d'IRMf, laquelle est de l'ordre de quelques millimètres. De plus, s'il est aisé d'enregistrer le signal électromagnétique de scalp, il est beaucoup plus difficile de localiser les sources électromagnétiques profondes. Ceci constitue un très fort handicap à l'étude des aires olfactives qui sont, pour la majorité, enfouies au cœur du cerveau. Notons toutefois pour mémoire la technique de stéréo-électroencéphalographie, fort adaptée à l'étude des bases neuronales des processus olfactifs humains, qui consiste en l'enregistrement intracérébral de l'activité EEG et des potentiels évoqués. Cette technique est pratiquée chez les patients épileptiques pharmacorésistants avant de procéder à l'ablation chirurgicale des régions épileptogènes. Plusieurs travaux issus de notre équipe reposent

sur l'utilisation de cette technique (Hudry *et al.*, 2001; Hudry *et al.*, 2003; Jung *et al.*, 2005). Ces trois techniques n'ont cependant pas été employées au cours de ce travail de thèse et ne sont pas détaillées dans ce manuscrit.

2.1. La tomographie par émission de positons

La TEP permet de localiser, dans le cerveau, un traceur radioactif. Une fois ce traceur injecté dans la circulation sanguine artérielle du sujet, ce traceur prend la place de son isotope biologique dans le sang. La présence de ce traceur peut alors être repérée dans le cerveau via les positons (ou protons) qu'il émet et dont on détecte les photons d'annihilation. Se basant sur le principe qu'un afflux sanguin régional succède à une activité synaptique locale, repérer la localisation du traceur permet de localiser ces afflux sanguins et donc cette activité synaptique locale.

Les noyaux radioactifs sont en excès de protons, ce qui les rend instables. Cette instabilité pousse le proton supplémentaire du noyau radioactif à se combiner très rapidement avec un électron libre ; on parle d'annihilation (Figure 5, gauche). La paire proton/électron a une durée de vie très brève et se dématérialise en deux photons s'écartant l'un de l'autre dans des directions diamétralement opposées. Ces photons, très énergétiques, sont captés par une paire de détecteurs disposés en opposition de part et d'autres de la tête du sujet dans une couronne de détection (Figure 5, droite). Ce système détecte l'arrivée en coïncidence des deux photons. Il en est déduit qu'un afflux sanguin a eu lieu sur un endroit de la droite créée par les deux photons. En analysant l'ensemble des annihilations de protons, la TEP permet d'obtenir, à la fin du processus de reconstruction, une série de coupes de cerveau contenant la valeur de concentration de noyaux radioactifs en chaque point, reflétant le DSCr. La résolution spatiale de cette technique est, au minimum, de l'ordre de 8 mm (maximum de 5 mm).

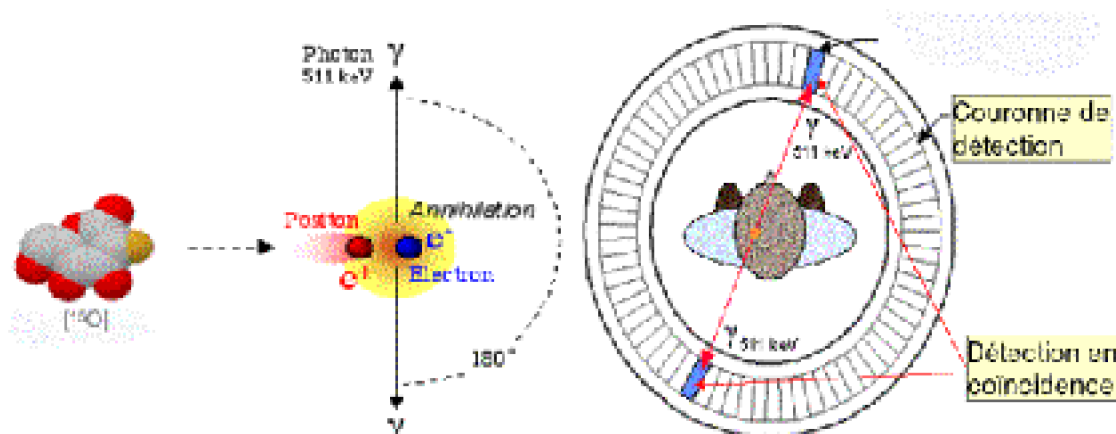


Figure 5. Description schématique de l'annihilation du couple proton/électron libre, donnant lieu à la création d'un couple de photons (gauche). Détection du couple de photons par la couronne de détection située autour de la tête du sujet en TEP (droite) (adaptée de www.cermep.fr).

Les noyaux radioactifs sont produits par un cyclotron, juste avant leur injection. Le marqueur le plus utilisé est l'oxygène-15, isotope radioactif de l'oxygène-16, composant

naturel de l'eau. Le recours à ce marqueur est justifié puisque, dans la circulation sanguine, la quantité d'eau arrivant par unité de temps est proportionnelle au débit sanguin. La période radioactive (durée de demi-vie) de ce composé est de plus relativement courte (123 s), ce qui rend la méthode particulièrement adaptée à l'étude des processus cognitifs. Son emploi permet donc d'obtenir très rapidement une carte de débit sanguin cérébral, et sa rapide élimination de l'organisme permet de le réinjecter rapidement. Bien que l'élimination de l'eau radioactive de l'organisme soit relativement rapide, le temps d'attente entre deux injections ne doit toutefois pas être inférieur à quatre périodes radioactives, soit environ 8 minutes, ce qui allonge de beaucoup le temps d'un examen.

La résolution temporelle de la TEP correspond à la durée de l'enregistrement du DSCr qui est le plus souvent de 60 s, mais que l'on peut réduire à 15 s. Une seule acquisition ne suffit pas pour obtenir une quantité suffisante de signal, et il est communément admis que la séquence d'acquisition soit au moins répétée une fois par condition expérimentale. Le nombre d'acquisition est cependant limité à douze de par l'invasivité du traceur, et bien que la dose délivrée pour douze examens reste très en deçà de la limite fixée par la loi. Si les douze acquisitions sont effectuées, la durée de l'examen est au minimum de 2 heures.

2.2. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

L'augmentation locale d'activité synaptique entraîne des augmentations locales de consommation d'oxygène. A cet instant alors, la concentration veineuse locale en désoxy-hémoglobine, par rapport à celle d'oxyhémoglobine, augmente (Figure 6, gauche). Il s'ensuit un afflux local de sang chargé en oxygène, soit corrélativement une diminution relative de la concentration en désoxy-hémoglobine (Figure 6, droite). Cette variation du taux de désoxy-hémoglobine/oxyhémoglobine représente l'effet BOLD (Blood oxygen level dependent) mesuré par l'IRMf. Le phénomène peut paraître paradoxal, puisque c'est l'activité synaptique consommant de l'oxygène qui entraîne une augmentation de la concentration en oxygène, plutôt que sa baisse.

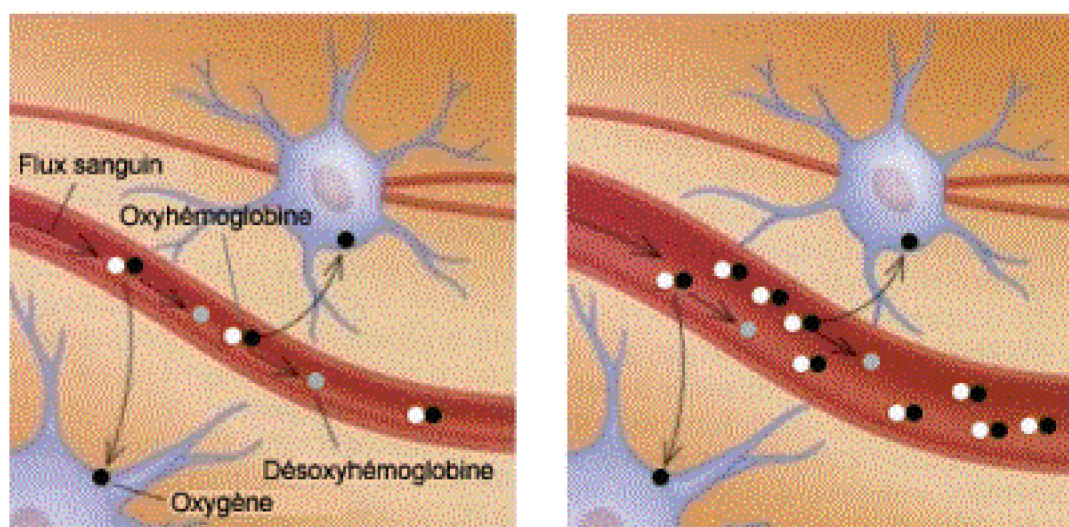


Figure 6. Schématisation de l'effet BOLD (adaptée de Raichle, 1994).

Le signal IRM est basé sur les propriétés intrinsèques de l'hémoglobine et la désoxy-hémoglobine. L'hémoglobine contient un atome de fer lié une molécule d'oxygène, ce qui la rend diamagnétique. La désoxy-hémoglobine par contre, ne contient plus d'atome d'oxygène, et l'atome de fer ainsi isolé la rend paramagnétique. Les composés paramagnétiques, contrairement aux composés diamagnétiques, modifient, dans leur voisinage proche, le champ magnétique. L'IRM est basée sur l'utilisation dans l'imageur d'un fort champ magnétique. Lorsque le sujet est placé dans le tunnel de l'imageur et effectue une tâche cognitive particulière, le sang afflue au niveau des aires cérébrales activées, la quantité d'oxygène augmente localement, ce qui a pour effet de diminuer les inhomogénéités locales du champ magnétique, produisant alors le signal IRM.

Cette augmentation de débit sanguin qui crée le signal IRM et suit l'activité synaptique n'est pas instantanée. Après la stimulation, la réponse hémodynamique est caractérisée par une augmentation progressive du signal jusqu'à atteindre sa valeur maximale en 6 s ; le signal diminue ensuite jusqu'à prendre une valeur inférieure à sa valeur de départ en 15 s, puis retourne à sa valeur de base en 30 secondes ().

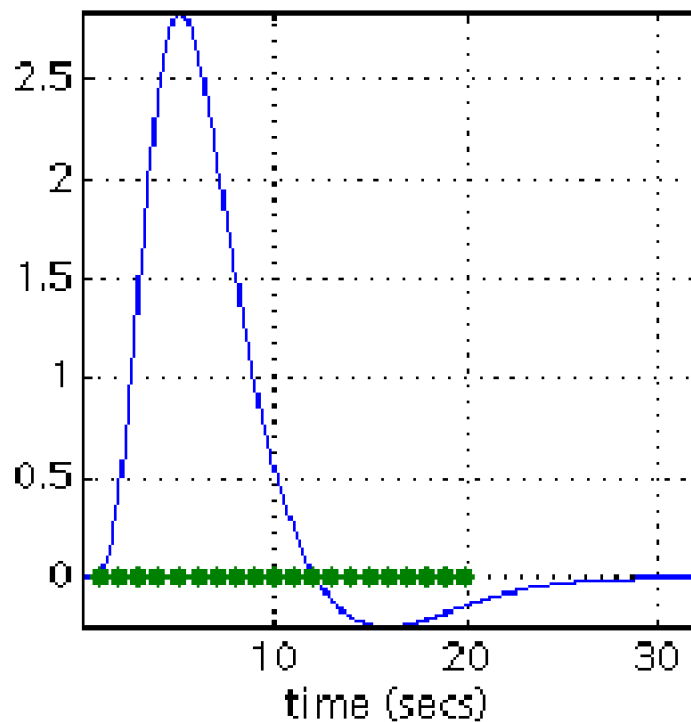


Figure 7. Représentation de la réponse hémodynamique au cours du temps.

Le signal hémodynamique mesuré par l'IRMf est la concentration sanguine en désoxy-hémoglobine. Par conséquent, ce signal, contrairement à celui mesuré en TEP, représente un traceur endogène et non invasif. Il reflète directement le processus physiologique et non pas la dispersion d'un traceur dans la circulation.

La qualité des images d'acquisition (résolutions spatiale et temporelle) en IRMf dépend de la séquence d'acquisition employée. La plus connue est la séquence EPI (Echo Planar Imaging) qui communique très rapidement les gradients de champs magnétiques et permet donc l'acquisition d'un plan du cerveau de façon très rapide. Il est fréquent maintenant de pouvoir acquérir un volume entier du cerveau en 2 s, même si l'acquisition peut durer jusqu'à 5 s. Ce temps d'acquisition du volume entier du cerveau est appelé TR (temps de répétition). La résolution temporelle de l'IRMf dépend aussi de la réponse hémodynamique, qui ne reflète l'activité synaptique locale qu'avec un délai de quelques secondes. Quant à la résolution spatiale de l'IRMf, de l'ordre de quelques millimètres (de 2 à 5), elle est fonction des paramètres choisis lors de l'acquisition des coupes fonctionnelles : ce sont principalement l'épaisseur de la coupe et la taille de l'unité d'activation (le voxel).

Il existe plusieurs sources d'artéfacts à cette technique d'imagerie. Premièrement, l'activité observée, le signal BOLD, est inférée du système veineux, contrairement à celle enregistrée en TEP qui résulte du DSC artériel. En cela, le signal BOLD n'est pas parfaitement superposable à l'architecture corticale, et une tâche d'activation, veineuse, peut apparaître à distance de la zone corticale activée. Deuxièmement (et cette source d'artéfacts existe aussi en TEP), le sujet peut bouger lors d'une acquisition fonctionnelle. En effet, les périodes d'acquisition durent plusieurs minutes pendant lesquelles il n'est pas rare que le sujet, malgré les consignes réitérées, effectue quelques mouvements de tête.

D'autres sources de mouvement existent : ce sont les mouvements physiologiques dus à la respiration du sujet et à son rythme cardiaque. Troisièmement, le signal IRM, de par son principe même, est sensible aux variations de susceptibilité magnétiques (Frahm *et al.*, 1988). Ces variations sont particulièrement importantes au niveau des interfaces tissulaires, tels que ceux existant entre le tissu cérébral et l'os ou l'air sous-jacent. Les artéfacts sont tels à ces niveaux, que l'acquisition d'un signal est soit erronée, soit impossible. Cette troisième source d'artéfacts nous concerne tout particulièrement puisque de nombreuses aires olfactives sont situées à proximité des sinus et des narines. La séquence EPI classique, subissant de tels artéfacts ne permet pas d'enregistrer l'activation cérébrale dans les aires frontales situées au dessus des orbites. Il existe plusieurs techniques pour parer à ces problèmes, dont l'utilisation de la séquence PRESTO (Liu *et al.*, 1993), moins sensible aux artéfacts de susceptibilité magnétique que la séquence EPI classique (van Gelderen *et al.*, 1995).

La lecture du signal fonctionnel ne peut se faire qu'en le superposant aux images anatomiques du cerveau du sujet. C'est pourquoi une séquence d'acquisition d'images fonctionnelles est toujours accompagnée d'une séquence d'acquisition d'images anatomiques. Cette séquence d'acquisition est sensiblement différente de celle précédemment décrite.

2.3. L'analyse des données fonctionnelles

Les données brutes acquises par les techniques de TEP et d'IRMf ne sont pas interprétables directement. Elles doivent subir un certain nombre de traitements préliminaires (ou prétraitements) avant d'être ensuite analysées statistiquement, puis interprétées. Le logiciel le plus répandu pour ce type d'analyse est le logiciel SPM (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK; www.fil.ion.ucl.ac.uk) (Friston *et al.*, 1995a; Friston *et al.*, 1995b), mais d'autres logiciels sont également utilisés (Brain voyager, www.brainvoyager.com/; Activis, www.isc.cnrs.fr/the/activis.html ; AFNI, afni.nimh.nih.gov/afni/,).

2.3.1. Les traitements préliminaires

Quatre étapes principales constituent les prétraitements nécessaires d'appliquer aux données brutes fonctionnelles (Friston, 2003) : la correction du décalage temporel d'acquisition entre les coupes (*slice timing*), utile uniquement pour les acquisitions en IRMf, la correction des mouvements du sujet, la normalisation spatiale et le lissage spatial.

La correction du décalage temporel d'acquisition

Lors d'une séance d'IRMf, les différentes coupes d'un volume de cerveau ne sont pas acquises simultanément, mais les unes après les autres. Pour un même cerveau, les données d'activation acquises sont par conséquent légèrement décalées dans le temps, le délai pouvant aller jusqu'à la valeur du TR. Il est possible de corriger partiellement ce décalage temporel d'acquisition en procédant à une interpolation temporelle entre les données des coupes cérébrales.

La correction du mouvement

Cette étape vise à corriger les mouvements de la tête du sujet enregistrés pendant l'examen. Ces mouvements sont décrits dans un espace tridimensionnel par 3 variables de translation et 3 variables de rotation. Non corrigés, ils peuvent induire des faux positifs dans les cartes statistiques. Le recalage est effectué par rapport à une image, prise comme référence, dans la série des images à recalcr.

La normalisation spatiale

La procédure de normalisation spatiale consiste à ajuster les images anatomiques et fonctionnelles des cerveaux de tous les sujets à un cerveau de référence appelé 'template'. La normalisation spatiale est indispensable parce qu'elle permet de pouvoir comparer les cartes tridimensionnelles d'activations cérébrales de différents sujets, en évitant la forte variabilité interindividuelle de l'anatomie cérébrale. Par voie de conséquence, la normalisation rend possible l'identification chez un groupe de sujets de la zone cérébrale activée en se repérant dans une grille tridimensionnelle et en se référant à un atlas stéréotaxique. Le cerveau de référence le plus utilisé est le cerveau du MNI (Montreal Neurological Institute), constitué à partir d'acquisitions anatomiques de 152 cerveaux différents. La procédure de normalisation spatiale emprunte les mêmes principes que ceux définis pour la correction du mouvement, en prenant comme cerveau de référence le cerveau template.

Le lissage spatial

La procédure de lissage spatial consiste à appliquer un filtre gaussien à chaque voxel des images du cerveau, la taille du filtre étant le plus souvent de 2 à 3 fois la taille du voxel. Le lissage spatial est utilisé pour deux raisons. Premièrement, la procédure de normalisation spatiale ne permet pas de pallier complètement la variabilité anatomique interindividuelle. Ainsi, le même voxel théorique chez deux sujets peut encore être considéré comme deux voxels différents après les transformations et corrections préalables. La procédure de lissage réduit cette variabilité interindividuelle en permettant une meilleure superposition des cartes d'activation. Deuxièmement, le signal acquis dans un voxel n'est pas indépendant du signal acquis dans les voxels voisins. On appelle cette propriété la corrélation spatiale. Le lissage spatial permet de prendre en compte cette propriété de façon à ce que, lors des analyses statistiques, l'activation d'un voxel dépende bien de l'activation de ses voisins.

2.3.2. Les analyses statistiques

Les analyses statistiques sont effectuées le plus souvent en trois étapes clés (Friston, 2003) : la spécification du modèle statistique, l'estimation des paramètres du modèle, et la définition et l'estimation des contrastes.

Premièrement, créer un modèle statistique revient à définir les fonctions mathématiques qui modélisent au mieux le signal acquis par l'imageur au cours du temps, en minimisant l'erreur résiduelle, c'est-à-dire en minimisant la proportion de signal enregistré non décrit par le modèle. En TEP, le signal est toujours modélisé comme un bloc de la longueur de l'acquisition. Afin de mieux calquer le signal physiologique, ce bloc

est généralement modélisé de façon à prendre en compte la forme de la réponse hémodynamique. En IRMf, le signal peut être modalisé en blocs plus ou moins courts. Historiquement, les premières études d'IRMf définissent des blocs de la taille de la minute, considérant alors le signal de ce bloc comme étant une seule et même condition expérimentale ('*block-design fMRI*'). De nos jours, l'acquisition d'un volume de cerveau étant de plus en plus rapide, le bloc peut corrélativement être de plus en plus court, jusqu'à atteindre la taille d'un seul événement cognitif. Il est question alors de modélisation événementielle, et la technique est intitulée IRMf événementielle ('*event-related fMRI*'). Cette modélisation événementielle permet une plasticité bien plus grande et donc de créer des protocoles expérimentaux jusqu'alors inimaginables, avec une succession rapide des conditions expérimentales au cours du temps.

Deuxièmement, l'étape d'estimation des paramètres du modèle a pour rôle d'établir la correspondance entre le modèle spécifié et les données acquises pendant tout l'examen. Troisièmement, les contrastes statistiques permettent de comparer les variations de signal entre des conditions expérimentales ou des groupes de populations, de façon à quantifier sur des critères probabilistes les différences observées expérimentalement. Ainsi, l'estimation des contrastes permet de tester l'hypothèse nulle selon laquelle deux conditions ou deux populations présentent des patterns d'activations identiques.

Les analyses statistiques peuvent être soit appliquées à l'ensemble du cerveau, soit limitées à certaines régions cérébrales. Dans le premier cas, l'expérimentateur ne possède aucune idée préconçue quant aux aires qui sont susceptibles d'être activées, et recourt à une *approche exploratoire*. Dans le second cas, l'expérimentateur possède des hypothèses *a priori* quant aux résultats, et limite ses analyses à des *régions d'intérêt* ('Region of interest' ROI) définies par des critères anatomiques (e.g., hippocampe, amygdale) ou centrées sur les coordonnées stéréotaxiques d'une activation observée dans une autre étude.

Tandis que l'étude est limitée à un groupe de 12-15 sujets, il est possible de procéder à des inférences statistiques valides pour l'ensemble de la population en utilisant les analyses à effets aléatoires (Random-effects analysis) (Penny *et al.*, 2003). Les données fonctionnelles sont alors analysées en deux étapes qui permettent de prendre en compte successivement les variances intra-individuelles et inter-individuelles.

2.3.3. L'expression des résultats

L'étape finale consiste en la visualisation des régions significativement activées dans un contraste donné. Les logiciels d'analyse (tels que SPM) permettent de lister les régions d'activation en donnant, pour chacune d'entre elles, sa taille (nombre de voxels), ses coordonnées tridimensionnelles (x, y, z) et la probabilité que cette région soit activée. Les coordonnées tridimensionnelles sont définies dans un repère orthonormé représenté par 3 plans orthogonaux (Figure 8), tel qu'il est défini dans l'atlas de Talairach & Tournoux (1988). Trois lignes et plans de référence forment la base de ce système de grille proportionnelle : 1) la ligne passant par les commissures antérieure et postérieure, et qui définit le plan horizontal ; 2) la ligne verticale traversant la commissure antérieure et par laquelle passe le plan frontal ; et 3) le plan sagittal interhémisphérique, passant par la

ligne intercommissurale. La commissure antérieure définit l'origine du système de coordonnées, et les données sont représentées dans l'espace des plans orthogonaux sagittal (antérieur-postérieur, de $+y$ à $-y$), frontaux (droite-gauche, de $+x$ à $-x$), et horizontaux (de haut en bas, de $+z$ à $-z$).

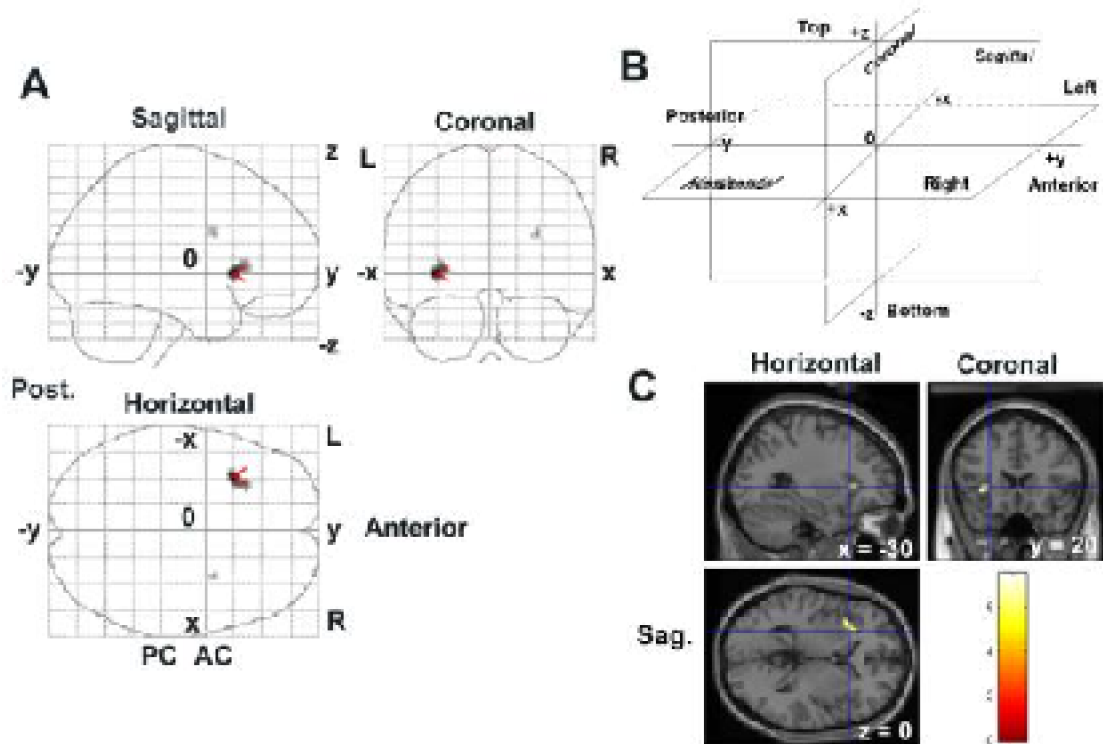


Figure 8. A. Schéma du cerveau humain ou « Glass brain » tel qu'il est utilisé dans le logiciel SPM, et sur lequel est représenté un cluster d'activation. B. Schématisation de l'organisation des 3 coupes du glass brain dans les 3 dimensions de l'espace. C. Visualisation du cluster d'activation sur le cerveau du MNI. D, droite ; G, gauche ; AC, commissure antérieure ; PC, commissure postérieure.

La lecture des cartes statistiques d'activation cérébrales se fait en référence aux atlas d'anatomie cérébrale. L'atlas le plus connu est celui de Talairach & Tournoux (1988). Il est cependant défini à partir d'un seul hémisphère cérébral d'une personne âgée. A l'origine, cet atlas était destiné à repérer les structures internes du cerveau et non pas à décrire son anatomie corticale, ce qui explique ses lacunes. L'atlas de Duvernoy (1991) n'est pas fondé sur un système de grille proportionnelle, mais donne une anatomie beaucoup plus fine de la surface corticale, de ces gyri et sulci et permet une identification plus efficace des aires d'activation cérébrales. Le cervelet n'est que très grossièrement étudié dans les deux précédents atlas, d'où la nécessité d'utiliser un atlas du cervelet (Schmahmann *et al.*, 1999) pour la localisation d'activations cérébelleuses. Enfin, et tout particulièrement dans l'étude des bases cérébrales de l'olfaction humaine, l'utilisation de l'atlas de Mai (1997) est très adaptée. En effet, cet atlas, construit aussi sur le principe d'un système de grille proportionnelle, décrit avec précision les structures médianes du cerveau parmi lesquelles se trouvent la plupart des régions olfactives.

2.4. Comparaison des techniques d'IRMf et de TEP

Les particularités des deux techniques d'imagerie cérébrale TEP et IRMf sont listées dans le tableau ci-dessous (Tableau 1). L'IRMf présente de sérieux avantages dans la mesure où elle n'est pas invasive et présente des résolutions spatiale et temporelle supérieures à celles de la technique TEP. Elle permet en outre d'acquérir les données en mode événementiel, rendant possible une plus grande richesse des protocoles expérimentaux. Elle requiert enfin un temps d'examen bien plus court que celui nécessaire en TEP, ce qui assure des conditions expérimentales plus satisfaisantes pour étudier les processus cognitifs, en évitant la fatigue des sujets. Cependant, l'IRMf présente un désavantage non négligeable pour étudier la fonction olfactive, qui est la baisse, voire la disparition totale du signal dans les zones orbitales. L'IRMf est aussi très bruyante et nécessite un matériel de stimulation adapté aux champs magnétiques.

Tableau 1. Tableau comparatif des deux techniques d'imagerie fonctionnelles que sont la TEP et l'IRMf.

	IRMf	TEP
Résolution spatiale	2 à 5 mm	5 à 8 mm
Artéfacts	Baisse de signal dans les aires orbitales et temporales	Aucun
Signal	Veineux	Artériel
Résolution temporelle	2 à 5 s	15 à 90 s
Invasivité	Aucune (champs magnétiques)	Injection d'un traceur radioactif
Contraintes expérimentales	Matériel de stimulation et d'enregistrement amagnétique Fort bruit de l'imageur	Aucune
Durée d'un examen	30 à 60 min	90 à 150 min
Conditions expérimentales	Peuvent être multiples en mode d'acquisition événementiel	Limitées à une par acquisition
Volume des données par sujet	2 Go	150 Mo

3. Etude des bases neuronales des processus olfactifs cognitifs humains

L'étude des processus cognitifs est envisageable en recourant à différentes approches expérimentales. Nous décrivons quelques données succinctes de la littérature relatives aux dysfonctionnements olfactifs, avant de présenter de façon plus exhaustive les données issues de l'imagerie cérébrale, laquelle permet l'observation directe des processus olfactifs chez le sujet sain.

3.1. Les dysfonctionnements olfactifs

Quand la fonction olfactive est détériorée, son étude permet d'inférer, au moins partiellement, les processus impliqués dans son fonctionnement normal. Nous distinguons les dysfonctionnements qui relèvent de désordres périphériques et neuropathologiques de ceux observés chez les patients cérébrolésés.

3.1.1. Les désordres périphériques et neuropathologiques

Un facteur à l'origine de la détérioration des fonctions olfactives chez le sujet sain est le vieillissement de l'individu. Le déclin des performances olfactives avec l'âge peut être non seulement associé à des altérations centrales, mais aussi à des processus dégénératifs de l'épithélium et du bulbe olfactifs (Trojanowski *et al.*, 1991; Yousem *et al.*, 1998; Kovacs, 2004). Il se traduit par une baisse des performances de détection et d'identification des odeurs (de Jong *et al.*, 1999; Lehrner *et al.*, 1999). Chez le sujet âgé, des modifications des patterns cérébraux d'activation sont observées à l'aide des techniques d'imagerie cérébrale (Yousem *et al.*, 1999; Suzuki *et al.*, 2001; Kareken *et al.*, 2003). Cela suggère que le vieillissement normal entraîne un fonctionnement perturbé des aires olfactives par rapport au sujet plus jeune, et/ou que de nouvelles stratégies de réponse sont mises en place.

Chez le sujet sain, la fonction olfactive peut être perturbée par l'inflammation et/ou l'obstruction des voies nasales (polype, sinusite, rhinite, ...), laquelle empêche simplement les molécules odorantes d'atteindre la muqueuse olfactive. L'inspiration accidentelle ou régulière de substances chimiques volatiles peut par ailleurs entraîner une atteinte des neurorécepteurs, qui ne peut être compensée par leur capacité naturelle de régénération (Chapitre 1 - Section). Il est ainsi montré que la fumée du tabac entraîne une diminution des performances olfactives. Le temps mis pour recouvrer des performances normales est fonction de la durée pendant laquelle le sujet a fumé et de la quantité de tabac fumé par an (Frye *et al.*, 1990).

La perte de la fonction olfactive peut aussi résulter d'un traumatisme crânien (Costanzo & Becker, 1986; Costanzo & Zasler, 1992), notamment lors d'un accident de voiture. Quand le choc est violent, il peut s'ensuivre un déplacement du cerveau dans la boîte crânienne, d'arrière en avant, puis sous l'effet du recul, d'avant en arrière. Le bulbe olfactif est solidaire du cerveau par les méninges, et suit ses déplacements. Par contre, les nerfs olfactifs qui transitent par les pores de la lame criblée ne peuvent être déplacés et sont cisailés. Si tous les nerfs olfactifs sont sectionnés, la perte de la fonction olfactive est totale. Seuls subsistent alors les perceptions trigéminales.

Les fonctions olfactives sont détériorées dans un grand nombre de maladies neurologiques telles que l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la maladie de Huntington, et les maladies neuropsychiatriques telles que la schizophrénie et la dépression (Carroll *et al.*, 1993; Doty, 1994; Lehrner *et al.*, 1997; Martzke *et al.*, 1997; Meshulam *et al.*, 1998; Hamilton *et al.*, 1999; Kohler *et al.*, 2001; Pause *et al.*, 2001; Royet *et al.*, 2001a; Hudry *et al.*, 2002; Hawkes, 2003; Hudry *et al.*, 2003; Kovacs, 2004).

Les découvertes relatives à ces derniers travaux ne seront pas détaillées parce que trop nombreuses et trop hétérogènes pour être informatives par rapport aux objectifs de la thèse. Les troubles cognitifs et perceptifs chez ces patients sont également si variés que l'interprétation des données sur le dysfonctionnement olfactif en est obscurcie. Une exception à cette règle est toutefois l'étude des patients épileptiques cérébrolésés dans la mesure où l'exérèse d'une aire cérébrale peut être unilatérale, peu étendue, et être ainsi à l'origine d'un dysfonctionnement plus spécifique.

3.1.2. Les patients cérébrolésés

Historiquement, les premières études sur les mécanismes cérébraux chez l'Homme portent sur l'observation de patients présentant des lésions cérébrales. Des interventions chirurgicales sont notamment effectuées chez les patients épileptiques pharmacorésistants, en vue de réséquer la région cérébrale responsable des crises d'épilepsie. Les foyers épileptiques sont souvent localisés dans les lobes temporaux (l'amygdale, les cortex piriforme et entorhinal, l'hippocampe, et le gyrus parahippocampique), mais aussi de façon moindre dans les lobes frontaux. Comme nous l'avons vu plus haut (Chapitre 1 - Section), ces régions participent étroitement au traitement de l'information olfactive. Les résections sont néanmoins rarement focales, et impliquent le plus souvent l'ablation de plusieurs aires cérébrales. De plus, il est permis de supposer que le dysfonctionnement olfactif ne résulte pas uniquement de l'ablation de la région lésée, et donc de la modification du réseau neuronal fonctionnel dans lequel cette aire était intégrée, mais aussi de la section de fibres nerveuses qui s'élèvent d'une autre aire cérébrale et transitent par cette région. Les conclusions apportées par ces travaux restent par conséquent sujettes à caution.

Les travaux effectués dans le domaine de l'olfaction portent sur les seuils de détection, et les capacités de discrimination, de mémorisation et d'identification des odeurs. Les résultats montrent que la résection du lobe temporal antérieur ne modifie pas le seuil de détection olfactive (Eskenazi *et al.*, 1983; Eskenazi *et al.*, 1986; Jones-Gotman & Zatorre, 1988; Zatorre & Jones-Gotman, 1991; Martinez *et al.*, 1993; Kohler *et al.*, 2001), mais altère notablement les performances de discrimination, d'appariement, de mémoire de reconnaissance, d'identification et de dénomination des odeurs (Abraham & Mathai, 1983; Eskenazi *et al.*, 1983; Eskenazi *et al.*, 1986; Jones-Gotman & Zatorre, 1988; Zatorre & Jones-Gotman, 1991; Martinez *et al.*, 1993; West & Doty, 1995; Jones-Gotman *et al.*, 1997; Kohler *et al.*, 2001; Dade *et al.*, 2002; Savage *et al.*, 2002). Il ne semble pas cependant que le lobe temporal participe à la perception trigéminal tandis que son exérèse chez le patient épileptique n'affecte que les potentiels évoqués olfactifs et non les potentiels évoqués trigéminaux (Hummel *et al.*, 1995). Ces études mettent aussi l'accent sur la latéralisation du traitement de l'information olfactive. Puisque les résections sont unilatérales, il est aisé de comparer, chez un même patient, les fonctionnements respectifs des lobes lésé et intact, en testant indépendamment les deux narines. Bien que certaines études montrent uniquement un déficit ipsilatéral au lobe temporal réséqué (Eskenazi *et al.*, 1986; Zatorre & Jones-Gotman, 1991; Jones-Gotman *et al.*, 1997), de nombreuses autres concluent à la prédominance de l'hémisphère droit en olfaction (Abraham & Mathai, 1983; Eskenazi *et al.*, 1983; Zatorre & Jones-Gotman, 1991;

Carroll *et al.*, 1993; Martinez *et al.*, 1993; Kohler *et al.*, 2001).

Il est important de noter que l'étude des processus cérébraux à partir de patients présentant des lésions cérébrales est discutable, puisqu'il s'agit de cerveaux dont le fonctionnement n'est pas normal, mais pathologique. L'oubli de cette limite expérimentale peut conduire à des interprétations abusives, voire à des conclusions erronées. En cela, l'imagerie cérébrale constitue une révolution, puisqu'elle permet d'observer pour la première fois les substrats neuronaux des fonctions cognitives 'normales'.

3.2. Les données issues de l'imagerie cérébrale

L'avènement des techniques d'imagerie cérébrale permet, depuis le début des années 1990, d'étudier l'anatomie fonctionnelle du réseau neuronal olfactif humain. Lors des premiers travaux, les auteurs stimulent simplement les sujets avec des odeurs sans leur demander explicitement d'accomplir une tâche. Ces travaux posent cependant les jalons des découvertes ultérieures.

3.2.1. Les premières études

Le premier travail d'imagerie cérébrale sur l'olfaction humaine est accompli en TEP par Robert Zatorre et ses collaborateurs (1992). Les auteurs comparent une condition olfactive dans laquelle les sujets sentent passivement, et de façon binarinale, huit odorants² différents qui leur sont présentés sur des cotons, à une condition de repos pendant laquelle ils sentent des cotons sans odorant. Ils observent des changements de DSCr au niveau des cortex piriforme et insulaire bilatéraux, du cortex orbitofrontal droit et du gyrus frontal inféro-médian gauche. Etant donné qu'il est montré, chez l'animal (incluant l'Homme), des projections directes entre le bulbe olfactif et le cortex piriforme, les auteurs en déduisent que le cortex piriforme représente, d'un point de vue fonctionnel, le cortex olfactif primaire. Le cortex orbitofrontal, lequel reçoit des projections directes du cortex piriforme, est quant à lui décrit comme une aire olfactive secondaire impliquée dans les traitements olfactifs de plus haut niveau. Puisque aucune activation n'est observée dans le cortex orbitofrontal gauche, les auteurs en déduisent que la fonction olfactive, au niveau de son cortex secondaire, est latéralisée à droite. Ce résultat est la première découverte d'imagerie cérébrale mise en évidence dans le domaine de l'olfaction. La plupart des travaux d'imagerie cérébrale effectués par la suite confirment cette interprétation (Yousem *et al.*, 1997; Dade *et al.*, 1998; Sobel *et al.*, 1998a), et ces données sont de plus cohérentes avec les résultats tirés des études comportementales chez les sujets sains (Savic & Berglund, 2000; Broman *et al.*, 2001) ou les patients cérébrolésés (Chapitre 1 - Section). Il est également observé que le cortex orbitofrontal droit est activé indépendamment de la narine stimulée, bien que l'activation dans l'hémisphère droit reste plus élevée quand la stimulation est effectuée dans la narine droite (Savic & Gulyas, 2000). Décrite initialement comme l'aire 11 de Brodmann (BA),

² Dans ce manuscrit, nous distinguons les notions d'odeur et d'odorant de la façon suivante : par odeur, nous entendons l'émanation odorante naturelle de toute chose, tandis que par odorant, nous entendons le produit créé artificiellement ou par distillation, et utilisé comme stimulus olfactif.

l'activation semble en fait localisée dans une région plus postérieure (BA 13) fortement connectée avec le cortex piriforme et l'amygdale (Zald & Pardo, 2000; Zatorre & Jones-Gotman, 2000). Cette aire n'est pas décrite dans l'Atlas de Talairach et Tournoux, mais apparaît structurellement analogue à l'aire 13 de Walker chez le singe (Walker, 1940), et est identifiée comme une aire olfactive chez l'homme par Beck (1949) et Petrides & Pandya (1994).

Zald & Pardo (1997) décrivent la première exception notable à la forte asymétrie fonctionnelle olfactive montrée dans les premiers travaux. En exposant les sujets sains à des odorants très aversifs (diméthylsulfide, éthanéthiol, méthanéthiol), les auteurs observent de fortes augmentations de DSCr dans le cortex orbitofrontal gauche, mais aussi dans l'amygdale. Ce résultat constitue la seconde découverte majeure en neuroimagerie de l'olfaction.

3.2.2. Les bases neuronales du flairage

De nombreux travaux montrent chez l'animal que le cycle respiratoire module l'activité olfactive (Macrides & Chorover, 1972; Pager, 1980). Peu de travaux par contre sont décrits chez l'Homme et ils relèvent surtout d'études psychophysiques (Rehn, 1978; Laing, 1983, 1985, 1986).

Les processus attentionnels et le cortex piriforme

Afin de dissocier les processus cérébraux olfactifs de ceux liés à la respiration (processus moteurs et somesthésiques), l'équipe de Noam Sobel étudie spécifiquement le flairage (Sobel *et al.*, 1998a; Sobel *et al.*, 1998b), c'est-à-dire le processus qui permet, en inspirant nettement, de faire entrer de l'air dans les narines. Même en l'absence d'odeur, le flairage induit une activation dans le cortex piriforme, traditionnellement décrit comme un cortex olfactif (Sobel *et al.*, 1998a; Sobel *et al.*, 2000). Les auteurs expliquent ce résultat par la mise en jeu d'un processus attentionnel. Le cortex piriforme serait ainsi prévenu de l'arrivée imminente d'une odeur, ce qui augmenterait la probabilité de sa détection.

David Kareken et ses collaborateurs (2004) contredisent ces résultats. Ils comparent les patterns d'activation obtenus quand les sujets flairent l'air, avec ceux induits quand les sujets inspirent selon la méthode appelée vélopharyngée (velopharyngeal closure). Dans ce dernier cas, les sujets inspirent l'air par la bouche tout en fermant le passage entre la cavité buccale et le pharynx, et en élevant leur palais mou avec l'arrière de la langue. De cette façon, les odeurs atteignent les récepteurs olfactifs en passant par la voie rétronasale, sans entraîner de stimulation somatosensorielle des narines. Alors que les activations cérébrales liées à la détection d'odeurs sont les mêmes pour ces deux techniques, les auteurs montrent également que le flairage n'entraîne pas plus d'activation du cortex piriforme que la technique vélopharyngée. Comment expliquer l'activation du cortex piriforme par l'équipe de Noam Sobel lors du flairage ?

Récemment, Christina Zelano et ses collaborateurs (2005) apportent un élément de réponse à cette question. Ils montrent que l'activation de la partie frontale du cortex piriforme (ainsi que le tubercule olfactif) dépend de l'attention du sujet sur le contenu de

son flairage. Les auteurs mettent en évidence ce résultat en soustrayant une condition non attentionnelle où le sujet flaire de l'air inodorisé à une condition attentionnelle où le sujet est dans l'attente d'un stimulus odorant (bien qu'aucun odorant ne lui soit présenté). Selon les auteurs, le cortex piriforme exercerait un contrôle centrifuge sur le bulbe olfactif dans le but d'augmenter la détection d'une hypothétique odeur. Le cortex piriforme jouerait donc un rôle, non pas dans le processus de flairage, mais dans l'attention portée au contenu (odeur ou non) de l'air inspiré.

Le contrôle moteur du flairage et le cervelet

Bien que le cervelet soit connu depuis longtemps pour être le siège de fonctions motrices (Brooks, 1975; Thach, 1987; Horne & Butler, 1995), son activation lors de stimulations olfactives est décrite dans la plupart des travaux d'imagerie cérébrale (Yousem *et al.*, 1997; Qureshy *et al.*, 2000; Savic *et al.*, 2000; Zatorre *et al.*, 2000; Cerf-Ducastel & Murphy, 2001; Ferdon & Murphy, 2003). Les auteurs ne s'aventurent pas pour autant à distinguer ses implications sensorielles de ses implications motrices. Noam Sobel et son équipe montrent qu'il existe une dissociation fonctionnelle des différentes régions du cervelet. Les régions cérébelleuses postéro-latérales, répondent uniquement à la stimulation odorante, et cette réponse est modulée en fonction de la concentration odorante. Par contre, les régions antéro-médianes du cervelet sont activées par le flairage, mais pas par les odeurs (Sobel *et al.*, 1998b).

Quelques années plus tard, la même équipe étudie les mécanismes de feed-back qui permettent de réguler le volume du flairage en fonction de l'entrée sensorielle (Johnson *et al.*, 2003). Elle montre que le cervelet est impliqué dans l'ajustement rapide du volume du flairage en fonction de la concentration odorante. Il est établi que le cervelet reçoit directement des informations visuelles pour moduler les mouvements oculaires, et des informations auditives pour moduler les mouvements du pavillon de l'oreille. Les auteurs font alors l'hypothèse que, de façon semblable, le cervelet reçoit une information directe de l'entrée olfactive et utilise cette information pour moduler les mouvements du diaphragme et, par là même, le volume du flairage. L'existence de neurones liant l'aire tegmentale ventrale du rat au cortex piriforme et au cervelet étaye ces résultats (Ikai *et al.*, 1994). De plus, la région du cervelet où aboutissent les neurones identifiés par Ikai et ses collaborateurs (1994) est la même région que celle identifiée par l'équipe de Noam Sobel (Sobel *et al.*, 1998b) comme étant sensible aux odeurs.

3.2.3. La dissociation des réseaux neuronaux en fonction des tâches de décision olfactives

Dans la plupart des travaux exposés ci-dessus, les auteurs ne proposent pas de tâche cognitive explicite aux sujets. L'absence de tâche ignore la nature des processus cognitifs mis en jeu par les sujets pendant l'expérience, et obscurcit l'interprétation des résultats. Cela peut de surcroît entraîner une moindre implication du sujet qui, faute de consignes, présente des difficultés à rester concentré.

Notre équipe, menée par Jean-Pierre Royet, est la première à étudier les activations cérébrales associées à une tâche de décision olfactive. A partir de concepts tirés de la

psychologie cognitive (Craik & Lockhart, 1972; Craik & Tulving, 1975; Kosslyn & Koenig, 1992), Royet et ses collaborateurs proposent l'utilisation de tâches olfactives variées pour étudier les différents processus olfactifs (Royet *et al.*, 1999; Royet *et al.*, 2001b). L'idée fondamentale de cette approche est que les stimuli peuvent être analysés à différents niveaux, de l'analyse perceptive la plus superficielle aux traitements cognitifs les plus profonds. Ce point de vue est également suggéré, dans le domaine de l'olfaction, par Frank Schab (1991). Ainsi, l'auteur propose que le processus d'identification d'une odeur soit vu comme un continuum, allant de l'identification non verbale (familiarité et hédonicité) à l'identification de l'odeur par son nom, ou plutôt par le nom de sa source. Jean-Pierre Royet et Olivier Koenig, élargissent ce point de vue grâce à l'utilisation de nouvelles tâches olfactives et font l'hypothèse que la tâche de détection est un jugement superficiel n'impliquant pas le rappel des représentations olfactives stockées en mémoire, alors que les jugements de familiarité et d'hédonicité activent des représentations perceptives (Royet *et al.*, 1999; Royet *et al.*, 2001b). La tâche de jugement de comestibilité, quant à elle, représenterait un traitement profond de l'information olfactive et implique l'activation des représentations perceptives et sémantiques des odeurs. Les auteurs font aussi l'hypothèse que ces deux types de représentations sont stockées dans des systèmes neuronaux distincts, les informations perceptives étant stockées dans un réseau neuronal olfactif, et les représentations sémantiques des odeurs étant stockées dans une mémoire associative plurimodale.

Dans la mesure où la durée d'une séquence d'enregistrement de l'activité cérébrale en TEP ou en IRMf par bloc est de l'ordre de la minute, le stimulus odorant doit être présenté de façon répétée pour assurer une intensité de signal suffisante. Le recours à des tâches de décision olfactive implique alors que ces stimuli soient variés. Cela permet au sujet de rester concentré sur la tâche pendant toute la durée de la séquence, en évitant les problèmes d'habituation centrale (Démonet *et al.*, 1993), et réduit le phénomène d'adaptation sensorielle, crucial en olfaction (Cain, 1970). Lors des premières études d'imagerie cérébrale, un nombre restreint de stimuli olfactifs (de 2 à 8) est utilisé pendant l'enregistrement de l'activité cérébrale. Le choix de ce nombre limité d'odorants est souvent dicté par des contraintes expérimentales, les auteurs ne disposant pas d'appareillage de stimulation³ (olfactomètre) ; ils présentent alors simplement les odorants sur du coton ou dans des flacons. Deux olfactomètres sont utilisés outre-atlantique dans le contexte de l'imagerie cérébrale (Sobel *et al.*, 1997; Lorig *et al.*, 1999). Ils ont l'immense avantage de fonctionner en présence des forts champs magnétiques de l'IRM, mais ne délivrent cependant qu'un nombre limité d'odorants.

Afin de procéder à des études d'imagerie cérébrale, un olfactomètre est conçu dans notre laboratoire (Vigouroux *et al.*, 2005, Annexe 1). Il permet à l'expérimentateur de délivrer des stimulations olfactives de façon synchrone à la respiration du sujet. Cette condition est essentielle parce que le sujet respire alors 'naturellement' pendant les tâches de décision. L'usage des deux olfactomètres cités plus haut implique qu'un signal visuel (ou auditif) informe le sujet de l'arrivée imminente d'un stimulus. Cela contraint les sujets soit à visualiser les signaux (et à garder les yeux ouverts), soit à les écouter,

³ Au lieu d'appareillage de stimulation, le terme d'olfactomètre, bien qu'incorrect, est couramment employé et sera par conséquent conservé dans la suite du texte.

pendant la durée de l'expérience, et implique alors la mise en jeu de processus cognitifs visuels (ou auditifs) non spécifiques. Cela nécessite également que le sujet inspire 'sur commande', et non 'naturellement'. A l'olfactomètre utilisé dans notre laboratoire peut être également adjoint un système d'enregistrement des réponses comportementales et physiologiques (respiration, rythme cardiaque, réponse électrodermale) du sujet (Vigouroux *et al.*, 2005).

En utilisant leur olfactomètre, Royet et ses collaborateurs (Royet *et al.*, 1999; Royet *et al.*, 2001b) montrent une dissociation des circuits neuronaux en fonction de la tâche olfactive considérée. Ainsi, tandis que le cortex orbitofrontal droit est activé préférentiellement par la tâche de jugement de familiarité, le cortex orbitofrontal gauche est préférentiellement activé par la tâche de jugement d'hédonicité. Dans ces travaux, il est également montré que les processus olfactifs de haut niveau, tels que les jugements de familiarité et de comestibilité, activent le gyrus frontal inférieur gauche, ce que les auteurs interprètent comme l'activation des représentations sémantiques. Cette interprétation est corroborée par des travaux plus récents montrant l'activation de cette région lors de la perception passive d'odeurs familières (Savic & Berglund, 2004), et durant l'identification des odeurs (Kareken *et al.*, 2003).

D'autres études d'imagerie cérébrale reposent sur l'utilisation de tâches explicites telles que celles de détection, de discrimination, de mémoire de reconnaissance, et d'identification (Dade *et al.*, 1998; Qureshy *et al.*, 2000; Savic *et al.*, 2000; Suzuki *et al.*, 2001; Dade *et al.*, 2002; Kareken *et al.*, 2003). Dans la plupart de ces études, les auteurs observent des activations dans plusieurs structures cérébrales autres que le cortex orbitofrontal, telles que le cortex piriforme, l'amygdale, l'hypothalamus, le cortex entorhinal, le gyrus cingulaire, l'insula, le thalamus, et le cervelet. Savic *et al.* (2000) examinent les patterns d'activation évoqués par les tâches de détection, de discrimination d'intensité, de discrimination de qualité, et de mémoire de reconnaissance des odeurs. Les auteurs montrent que les différentes tâches olfactives, tout en partageant une base neuronale commune constituée du cortex olfactif primaire et des aires qui lui sont directement liées, ont chacune des patterns d'activation spécifiques liés à leur niveau de complexité. De ces données, Ivanka Savic et ses collaborateurs suggèrent que les fonctions olfactives sont organisées d'une manière hiérarchique et parallèle en fonction de la nature de la tâche et de sa complexité.

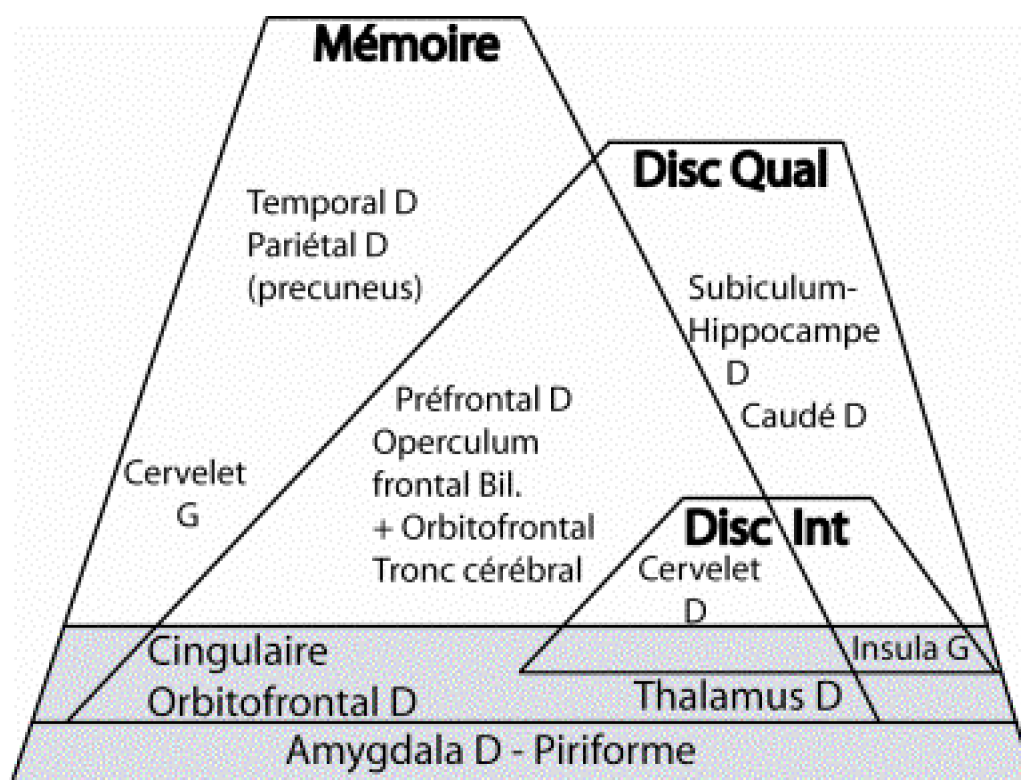


Figure 9. Schéma de l'organisation parallèle et hiérarchique des bases neuronales sous-jacentes à différents traitements olfactifs. Bil, bilatéral ; Caudé : noyau caudé ; D, droit ; Disc, discrimination ; G, gauche ; Int, intensité ; Qual, qualité (adaptée de Savic et al., 2000).

De ces premiers travaux d'imagerie cérébrale, deux axes majeurs d'études se dessinent selon que les expérimentateurs s'intéressent plutôt à la composante émotionnelle ou à la mémoire des odeurs. Nous allons examiner successivement les découvertes obtenues dans ces deux cas.

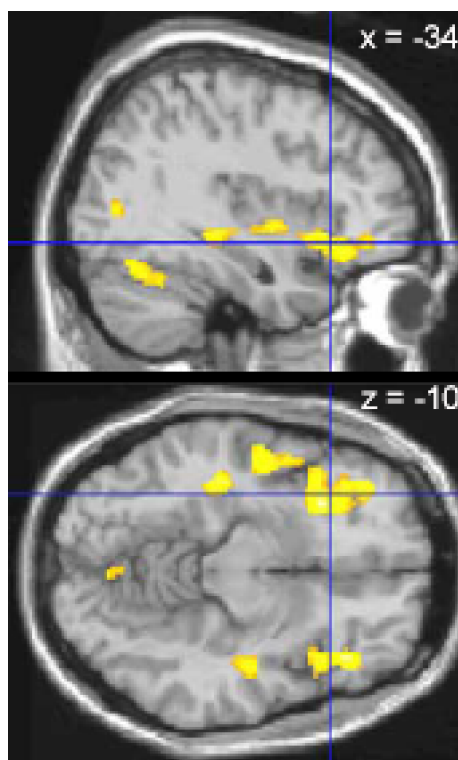
3.2.4. Etude des processus émotionnels olfactifs

3.2.4.1. Les bases neuronales des processus émotionnels olfactifs

David Zald et Jose Pardo (1997; 2000) montrent l'activation des amygdales et du cortex orbitofrontal gauche lorsque les sujets sont stimulés avec des odorants très déplaisants, et indiquent que les activations de ces deux régions sont fortement corrélées dans l'hémisphère cérébral gauche (Zald et al., 1998). Par contre, en exposant les sujets à des odorants plus neutres, seul le cortex orbitofrontal gauche est activé.

L'activation du cortex orbitofrontal gauche quand les sujets sont exposés passivement à des odeurs émotionnelles est observée également par Royet et ses collaborateurs (dans sa partie jouxtant l'insula ventrale antérieure) lorsque les sujets accomplissent explicitement des jugements hédoniques olfactifs (Royet et al., 2001b, Annexe 2). L'implication du cortex orbitofrontal gauche dans la tâche de décision hédonique ne peut cependant être validée de façon formelle qu'en comparant au sein

d'une même étude deux conditions expérimentales, l'une où il est demandé explicitement aux sujets de juger la valence hédonique ⁴ des odeurs et l'autre, condition témoin, où les sujets sentent passivement les mêmes odeurs sans qu'aucune consigne ne leur soit donnée. Ce résultat est montré récemment par notre équipe (Royet *et al.*, 2003) (Figure 10).



*Figure 10. Activation du cortex orbitofrontal gauche lors de la comparaison 'tâche de jugement hédonique – perception passive des mêmes odeurs', représentée sur une coupe sagittale (haut) et une coupe horizontale (bas), en y = 20, du cerveau du MNI (d'après Royet *et al.*, 2003).*

Dans une autre étude, Royet et ses collaborateurs examinent si les circuits neuronaux qui sous-tendent la réponse émotionnelle ⁵ aux odeurs sont les mêmes que ceux impliqués dans la réponse émotionnelle aux stimuli visuels et auditifs (Royet *et al.*, 2000). Les auteurs montrent un DSCr accru dans le cortex orbitofrontal gauche quand les sujets sont stimulés avec les trois types de stimuli. Cette structure cérébrale participe par conséquent à la réponse émotionnelle, indépendamment de la modalité sensorielle du stimulus évoquant cette réponse. La même observation est notée pour le gyrus temporal supérieur et le pôle temporal gauches. Certaines activations plus spécifiques à chaque modalité sensorielle persistent toutefois. Ainsi, les stimuli émotionnels olfactifs et visuels, mais non les stimuli auditifs, activent l'hypothalamus et le gyrus sous-calleux, et seules les odeurs émotionnelles induisent une activation de l'amygdale gauche (Figure 11).

⁴ Valence hédonique : caractère plaisant, déplaisant ou neutre du stimulus.

⁵ Réponse émotionnelle : ensemble des réponses d'un individu à un stimulus émotionnel.

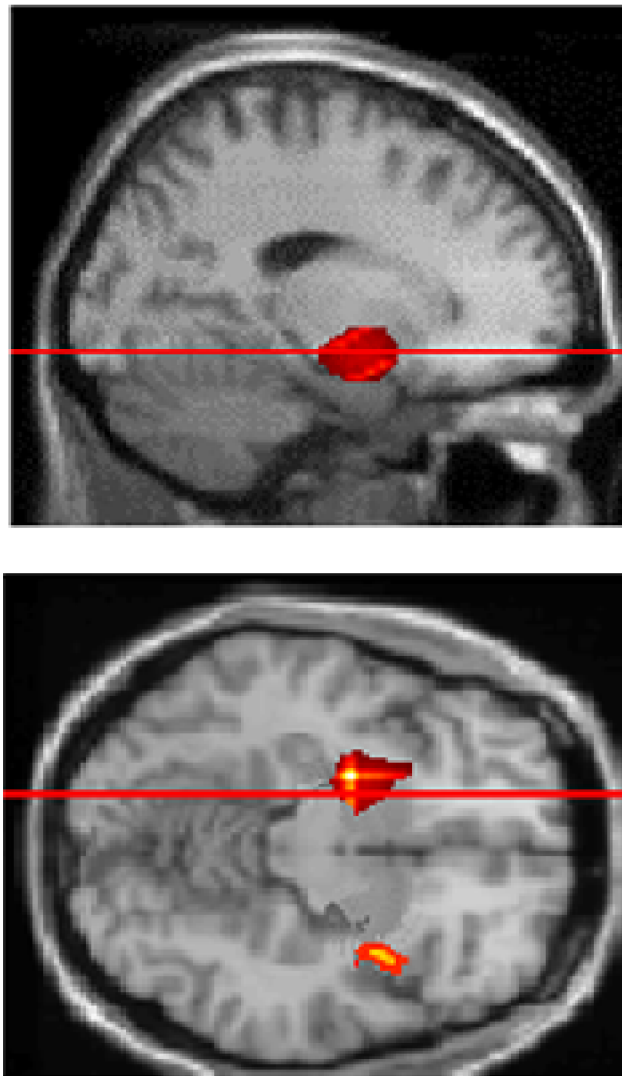


Figure 11. Activation de l'amygdale gauche lors de la perception d'odeurs émotionnelles, représentée sur une coupe coronale (haut) et une coupe horizontale (bas), en $x = -22$, du cerveau du MNI (d'après Royet et al., 2000).

Ces découvertes amènent plusieurs conclusions. En premier lieu, elles montrent que la réponse émotionnelle aux odeurs est sous-tendue par un large réseau neuronal. En second lieu, elles convergent toutes vers l'idée que le traitement de la réponse émotionnelle aux odeurs est latéralisé dans l'hémisphère cérébral gauche. En troisième lieu, elles soulignent la forte implication de l'amygdale dans les processus émotionnels olfactifs.

Il est probable que les différentes aires cérébrales du réseau ne participent pas de la même façon au traitement de l'information émotionnelle. L'implication spécifique du cortex orbitofrontal gauche dans la tâche de jugement hédonique en est un exemple. Que savons nous du rôle joué par les autres structures cérébrales ?

3.2.4.2. La valence hédonique des odeurs

Deux structures cérébrales sont sensibles à la valence hédonique des odeurs: le cortex piriforme et le cortex orbitofrontal.

Le cortex piriforme

Chez l'animal, il est bien établi que le cortex piriforme est dissocié en ses parties antérieure et postérieure. D'un point de vue anatomique, le cortex piriforme antérieur, contrairement au cortex piriforme postérieur, reçoit des afférences du bulbe olfactif (Carmichael *et al.*, 1994). Cette dissociation se justifie aussi d'un point de vue fonctionnel (Litaudon & Cattarelli, 1995; Datiche *et al.*, 2001). Ainsi l'étude de la synchronisation des cellules du cortex piriforme du rat montre que les réponses des neurones dans la région antérieure dépendent de la perception d'une odeur et du rythme respiratoire, tandis que celles dans la région postérieure ne dépendent que du rythme respiratoire (Litaudon *et al.*, 2003).

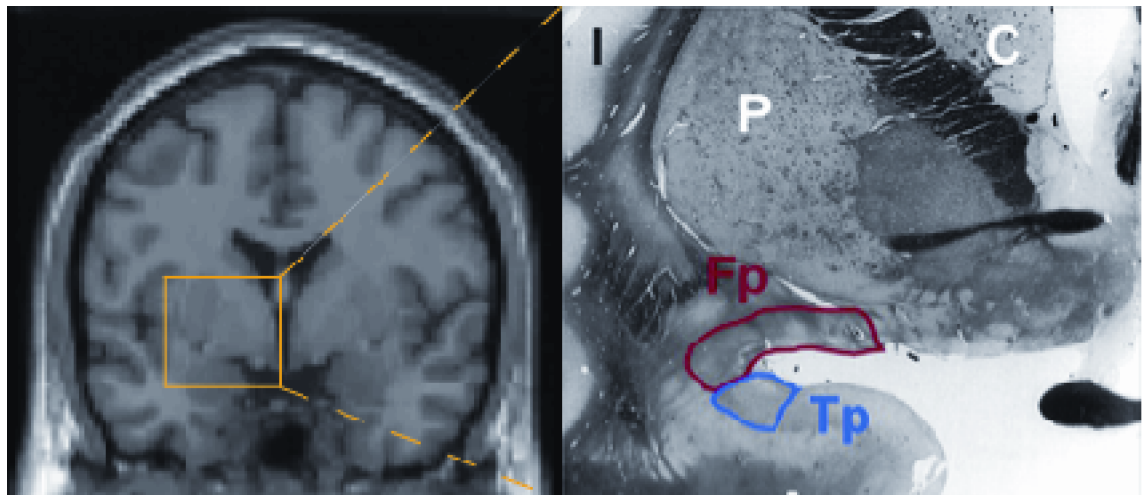


Figure 12. A gauche : localisation du cortex piriforme sur une coupe coronale ($y = 0$) du cerveau du MNI. A droite : dissociation anatomique des segments frontal (Fp) et temporal (Tp) du cortex piriforme, représentée sur un agrandissement d'une coupe coronale d'un cerveau humain (Mai *et al.*, 1997). C, Noyau caudé; P, Putamen (adaptée de Gottfried *et al.*, 2002b).

Chez l'Homme, le cortex piriforme est couramment dissocié selon un axe dorsoventral en deux parties anatomiques distinctes : les cortex piriformes frontal et temporal, situés respectivement dorsalement et ventralement par rapport à la fissure latérale (Figure 12). Il semble cependant, comme chez l'animal, que le cortex piriforme peut être aussi dissocié fonctionnellement selon un axe rostrocaudal en une région antérieure et une région postérieure. Gottfried *et al.* (2002b) montrent que cette dissociation fonctionnelle dépend de la valence hédonique de l'odeur, avec un segment antérieur sensible aux odeurs plaisante (vanilline) et déplaisante (acide 4-méthyle pentanoïque), mais pas à une odeur neutre (alcool phényle éthylique) et un segment postérieur activé quelle que soit la dimension hédonique de l'odeur. Cette dernière région,

selon les auteurs, pourrait participer à des processus plus basiques (e.g., détection de l'odeur). L'implication du segment antérieur du cortex piriforme dans la réponse émotionnelle aux odeurs est récemment spécifiée par les mêmes auteurs qui montrent cette région plus activée pendant la perception d'odeurs déplaisantes que d'odeurs plaisantes (Gottfried & Dolan, 2003).

Gottfried *et al.* (2002b) observent également que les patterns temporels de réponse aux odeurs diffèrent selon la valence hédonique de l'odeur. Ils notent que l'activité piriforme antérieure induite par l'odeur plaisante est soutenue tandis que celle induite par l'odeur déplaisante diminue rapidement avec le temps. Gottfried *et al.* (2002b) suggèrent que cette dissociation fonctionnelle refléterait des différences physiologiques dans l'encodage de l'information olfactive biologiquement saillante. Cette hypothèse est conciliable avec les données obtenues chez l'animal montrant l'importance de la dynamique temporelle dans le codage de l'information olfactive (Eeckman & Freeman, 1990; Laurent, 1996).

Le cortex orbitofrontal

En procédant à des analyses de covariance entre les jugements hédoniques des sujets et les niveaux d'activations de ROI, Anderson *et al.* (2003) montrent l'implication du cortex orbitofrontal médian droit dans le traitement d'odorants plaisants et celle du cortex orbitofrontal latéral gauche dans le traitement d'odorants déplaisants (Figure 13). Cette dernière activation est localisée au même endroit que celle observée dans notre étude sur les processus liés à la tâche consciente de jugement hédonique (Royet *et al.*, 2003). Cette dissociation fonctionnelle du cortex orbitofrontal en fonction de la valence hédonique de l'odeur conforte les précédents résultats de Gottfried *et al.* (2002b). Dans une synthèse récente de la littérature, nous suggérons toutefois que l'activation préférentielle de l'hémisphère droit par des odeurs plaisantes résulte de la mise en jeu d'un processus de mémoire (Royet & Plailly, 2004, Annexe 3).

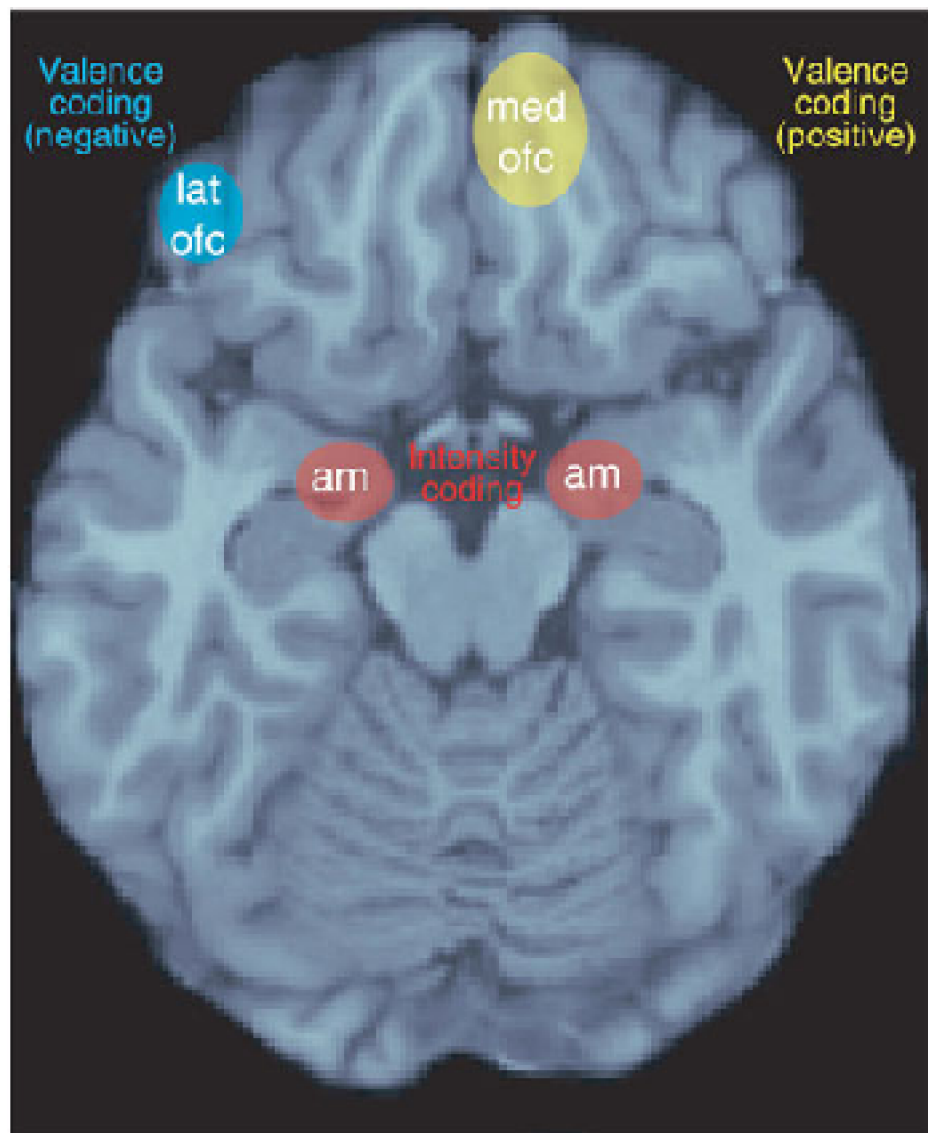


Figure 13. Localisation des aires cérébrales impliquées dans le traitement des odeurs plaisantes (jaune, valence coding positive) et déplaisantes (bleue, valence coding negative), et dans le traitement de l'intensité psychophysique (rouge, intensity coding) des odeurs, représentée sur une coupe horizontale ($z = -16$). Am, amygdale ; lat, latéral ; med, médian ; ofc, cortex orbitofrontal. (Hamann, 2003)

3.2.4.3. L'intensité émotionnelle des odeurs

Les données obtenues par Zald & Pardo (1997) soulignent la forte implication de l'amygdale dans les processus émotionnels olfactifs quand les odeurs sont très déplaisantes. Plusieurs travaux cependant ne montrent pas d'activation de l'amygdale lors de la perception d'odeurs (Zatorre *et al.*, 1992; Small *et al.*, 1997; Zatorre *et al.*, 2000) ou montrent une activation pour des odeurs qui ne sont pas particulièrement déplaisantes (Yousem *et al.*, 1997; Sobel *et al.*, 1998a; Sobel *et al.*, 1998b; Bengtsson *et al.*, 2001; Savic & Berglund, 2004). La participation de l'amygdale aux processus émotionnels olfactifs est par conséquent plus complexe que supposée a priori et non limitée au

traitement des odeurs déplaisantes.

Deux dimensions sont étroitement corrélées : l'intensité psychophysique de l'odeur et l'intensité hédonique (Henion, 1971; Distel *et al.*, 1999; Royet *et al.*, 1999). Bien que subjective et donc variable entre les individus, la première dimension reflète partiellement la concentration de l'odeur. La seconde représente la force de la valence hédonique de l'odeur soit plaisante ou déplaisante. Ainsi, un stimulus neutre a une faible intensité hédonique, alors qu'un stimulus très plaisant ou très déplaisant a une forte intensité hédonique. Dans une étude d'IRMf récente (Annexe 2), nous examinons les réseaux neuronaux activés différemment par des odeurs plaisantes et déplaisantes pendant que les sujets évaluent leur intensité hédonique en utilisant la technique du finger-span (Royet *et al.*, 2003). Les odorants sont sélectionnés et répartis en deux groupes de telle façon que leurs intensités psychophysiques moyennes soient identiques entre les deux conditions hédoniques. Quand nous soustrayons les images obtenues dans la condition plaisante de celles obtenues dans la condition déplaisante, nous observons une activation de la région piriforme-amygdalienne gauche s'étendant jusqu'à l'insula ventrale (Figure 14). Par contre, aucune activation n'est observée lors du contraste inverse. La conductance de la peau (réponse électrodermale) et le rythme cardiaque (mesuré par pléthysmographie) des sujets sont également enregistrés pour identifier les manifestations physiologiques de la réponse émotionnelle. Nous montrons que l'évaluation de l'intensité hédonique est plus forte quand les odeurs sont déplaisantes que plaisantes, et que les variations d'amplitude de la réponse électrodermale sont corrélées aux réponses comportementales (Figure 15). Nous en concluons que les stimuli déplaisants induisent de plus fortes réponses émotionnelles que les stimuli plaisants, indépendamment de l'intensité psychophysique des odeurs.

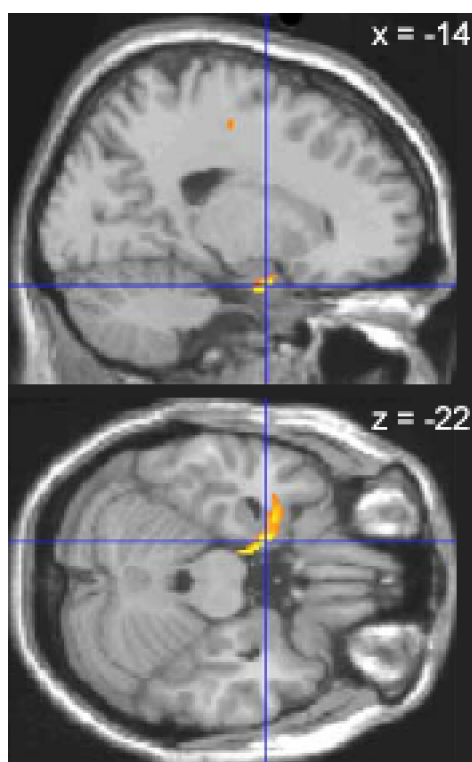


Figure 14. Activation de l'aire piriforme-amygdalienne gauche lors de la comparaison

'évaluation de l'intensité hédonique d'odeurs déplaisantes – évaluation de l'intensité hédonique d'odeurs plaisantes', représentée sur une coupe sagittale (haut) et horizontale (bas), en $y = 0$, du cerveau du MNI (d'après Royet *et al.*, 2003).

D'autres données récentes indiquent que le signal BOLD dans l'amygdale (Anderson *et al.*, 2003) et le cortex piriforme (Rolls *et al.*, 2003) est fonction de l'intensité psychophysique, mais pas de la valence hédonique des odeurs. Cependant, dans le but de manipuler les deux dimensions, Anderson *et al.* (2003) sont obligés de sélectionner des odorants aux valences proches de la valeur neutre, ou en d'autres termes des odorants avec une gamme d'intensité émotionnelle réduite. A contrario, dans notre étude (Royet *et al.*, 2003), les odeurs sont très largement réparties sur une échelle d'évaluation subjective de l'hédonicité (de très déplaisante à très plaisante). Les odeurs reconnues comme les plus désagréables provoquent par conséquent des réactions émotionnelles bien plus fortes que les odeurs jugées agréables. Ceci nous permet de conclure à la modulation du niveau d'activation de la région piriforme-amygdalienne en fonction de l'intensité émotionnelle de l'odeur et, par conséquent, de la force de la réponse émotionnelle du sujet. Ainsi, tandis que nous sommes d'accord avec Anderson *et al.* (2003) que l'amygdale ne répond pas à la valence hédonique en tant que telle, nous pensons par contre fortement que l'intensité émotionnelle, et non pas l'intensité psychophysique des odeurs, constitue le facteur décisif d'activation de l'amygdale. Ceci est cohérent avec l'idée développée par David Zald (2003) que l'activation de l'amygdale pour des stimuli surtout négatifs peut s'expliquer par le niveau d'éveil émotionnel (arousal) que ces stimuli induisent.

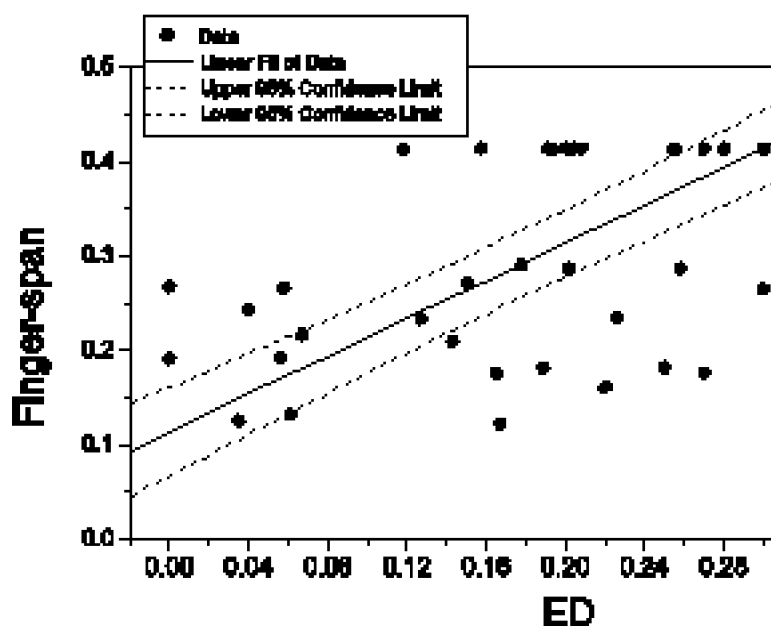


Figure 15. Corrélation entre l'amplitude des variations de la conductance de la peau (réponses électrodermales, ED) et les réponses comportementales d'évaluation de l'intensité hédonique des odeurs déplaisantes à l'aide du finger-span (Royet *et al.*, 2003).

3.2.4.4. Le dégoût olfactif et la perception du dégoût chez autrui

La réaction de dégoût à des odeurs est une attitude primordiale pour l'individu dans la mesure où elle lui permet d'anticiper l'ingestion d'aliments potentiellement toxiques. De même, voir un individu consommant un aliment exprimer le dégoût permet d'en inférer que cet aliment est mauvais. Plus que déplaisant, le terme de dégoûtant implique alors une connotation alimentaire. Dans une étude récente, menée en collaboration avec Bruno Wicker (Wicker *et al.*, 2003, Annexe 4), nous faisons l'hypothèse que, pour comprendre l'expression de dégoût manifestée par autrui, l'observateur doit lui aussi ressentir ce dégoût. Cela implique que les réseaux neuronaux activés pendant la vision du dégoût chez autrui sont les mêmes que ceux activés pendant la sensation de dégoût. Pour tester cette hypothèse, les sujets soit inhalent des odeurs très fortement dégoûtantes, soit observent des clips vidéo mettant en scène différents acteurs mimant l'expression faciale de dégoût suite à la perception d'une odeur. Les mêmes régions au sein de l'insula antérieure gauche (Figure 16), et à un degré moindre dans le gyrus cingulaire antérieur, sont alors activées dans les deux conditions expérimentales. Ce résultat concorde avec les études montrant que des odeurs déplaisantes (Zald & Pardo, 1997; Zald *et al.*, 1998; Royet *et al.*, 2003) ou dégoûtantes (Heining *et al.*, 2003) ainsi que l'observation de l'expression faciale de dégoût chez autrui (Phillips *et al.*, 1997; Calder *et al.*, 2000; Krolak-Salmon *et al.*, 2003), activent le cortex insulaire.



Figure 16. Activation de l'insula antérieure gauche lors des comparaisons 'vision de quelqu'un manifestant un dégoût – vision de quelqu'un exprimant une émotion neutre' (bleu), 'perception d'une odeur dégoûtante – repos' (rouge), et le chevauchement des deux comparaisons (blanc). Les clusters d'activation sont représentés sur une coupe sagittale ($x = -34$) de cerveau (adaptée de Wicker *et al.*, 2003).

Au même titre que les neurones miroirs sont activés non seulement pendant une action mais aussi à la vue de quelqu'un faisant cette même action (Rizzolatti *et al.*, 1996), l'insula antérieure gauche est activée pendant la perception d'une odeur dégoûtante et à la vue d'une personne sentant une odeur dégoûtante et exprimant du dégoût sur son visage. Cette découverte offre ainsi une base neuronale à l'empathie.

3.2.5. Etude des processus mnésiques olfactifs

3.2.5.1. Les particularités de la mémoire olfactive

La mémoire olfactive présente deux caractéristiques principales. La première est de résister très bien au temps. Ainsi, les odeurs génèrent plus de souvenirs autobiographiques anciens que les autres types de stimuli (Chu & Downes, 2002). Dans une tâche de mémoire de reconnaissance d'images, Shepard (1967) montre que les sujets se rappellent presque parfaitement de toutes les images vues quelques minutes auparavant (96.7 %), alors que 4 mois plus tard leurs performances ne dépassent pas une chance sur deux de donner une réponse correcte (Figure 17). A contrario, dans une tâche de mémoire de reconnaissance d'odeurs, les sujets présentent de moins bonnes performances à court terme (73 %), mais ces performances restent stables au cours du temps (Engen, 1973). Même au bout d'un an, l'oubli des odeurs est faible, comme si la mémoire olfactive ne souffrait pas des méfaits du temps. La seconde caractéristique de la mémoire olfactive est d'être très émotionnelle. Tous les travaux de Rachael Herz et ses collègues montrent que les souvenirs basés sur des odeurs sont plus émotionnels que les souvenirs associés à des stimuli visuels, tactiles, auditifs ou verbaux (Herz & Cupchik, 1995; Herz, 1996, 1998; Herz & Schooler, 2002; Herz, 2004).

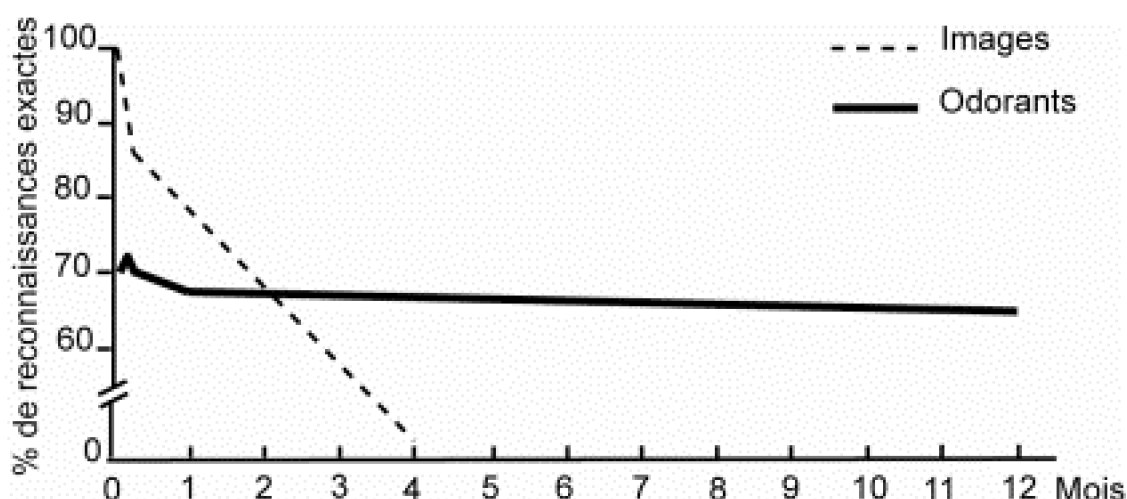


Figure 17. Pourcentage de reconnaissances exactes d'images et d'odeurs en fonction du délai entre l'encodage et la reconnaissance (adapté de Engen, 1982).

Ces deux traits essentiels propres à la mémoire des odeurs sont illustrés magistralement par Marcel Proust (Proust, 1913) dans l'évocation d'un souvenir de sa petite enfance à Combray, qu'il se remémore en goûtant une madeleine trempée dans du thé.

« Et tout d'un coup le souvenir m'est apparu. Ce goût, c'était celui du petit morceau de madeleine que le dimanche matin à Combray (parce que ce jour-là je ne sortais pas avant l'heure de la messe), quand j'allais lui dire bonjour dans sa chambre, ma tante Léonie m'offrait après l'avoir trempé dans son infusion de thé ou de tilleul. La vue de la petite madeleine ne m'avait rien rappelé avant que je n'y eusse goûté ; peut-être parce que, en ayant souvent aperçu depuis, sans en manger, sur les tablettes des pâtisseries, leur image avait quitté ces jours de Combray pour se lier à d'autres plus récents ; peut-être parce que, de ces souvenirs abandonnés si longtemps hors de la mémoire, rien ne survivait, tout s'était désagrégé ; les formes - et celle aussi du petit coquillage de pâtisserie, si

grassement sensuel sous son plissage sévère et dévot - s'étaient abolies, ou, ensommeillées, avaient perdu la force d'expansion qui leur eût permis de rejoindre la conscience. Mais, quand d'un passé ancien rien ne subsiste, après la mort des êtres, après la destruction des choses, seules, plus frêles mais plus vivaces, plus immatérielles, plus persistantes, plus fidèles, l'odeur et la saveur restent encore longtemps, comme des âmes, à se rappeler, à attendre, à espérer, sur la ruine de tout le reste, à porter sans fléchir, sur leur gouttelette presque impalpable, l'édifice immense du souvenir. »

Quel est l'état actuel de nos connaissances sur les processus cérébraux de la mémoire des odeurs ?

3.2.5.2. Les bases neuronales des processus mnésiques olfactifs

Peu d'études d'imagerie cérébrale portent sur la mémoire des odeurs. Elles s'intéressent à différents sous-systèmes de mémoire : ceux impliqués dans la mémoire à court terme et à long terme, et ceux participant à la mémoire de travail (Chapitre 1 - Section). Deux processus de reconnaissance liés au vécu du sujet sont aussi étudiés : le jugement de familiarité et le souvenir.

Le jugement de familiarité olfactif

Le sentiment de familiarité est le sentiment qu'un événement a déjà été vécu ou qu'un stimulus a déjà été perçu (Chapitre 1 - Section). La tâche olfactive de jugement de familiarité est une tâche de décision dans laquelle les sujets jugent s'ils ont par le passé déjà senti les odeurs. Cette tâche fait référence au vécu du sujet et implique la mémoire de reconnaissance olfactive à long terme.

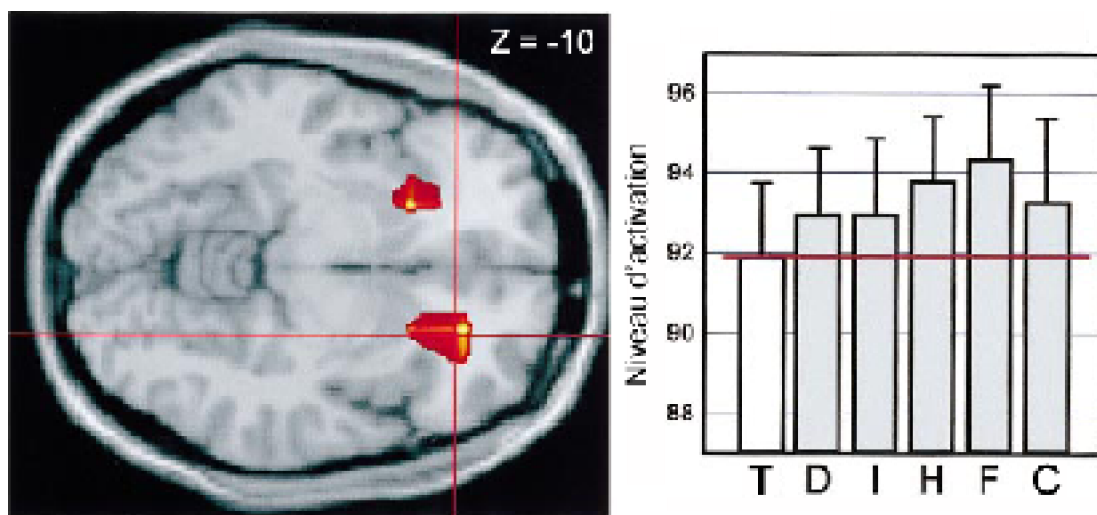


Figure 18. Activation du cortex orbitofrontal droit lors du contraste « Jugement de la familiarité des odeurs – Condition témoin » (gauche), représentée sur une coupe horizontale du cerveau du MNI, en $x = 28$ et $y = 28$. Niveaux d'activation du voxel sur lequel est centré ce cluster pour toutes les conditions olfactives (droite). C, comestibilité ; D, détection ; F, familiarité ; H, hédonicité ; I, intensité, T, témoin (adaptée de Royet et al., 2001b).

Notre équipe de recherche observe l'activation du cortex orbitofrontal droit (Figure 18) en comparant les images d'activation obtenues pendant le jugement de familiarité des odeurs à celles obtenues pendant la détection des odeurs (Royet *et al.*, 1999). Ce résultat est confirmé par la suite puisque les auteurs démontrent que cette région orbitofrontale est plus activée lors de la tâche de jugement de familiarité que lors de la tâche de jugement de l'intensité des odeurs (Royet *et al.*, 2001b). Ces premières découvertes sont cohérentes avec les résultats de Broman *et al.* (2001) qui montrent que les odeurs sont jugées plus familières quand elles sont perçues par la narine droite que par la narine gauche. Elles permettent de penser que l'activation du cortex orbitofrontal observée dans les premières études (où les odeurs sont présentées passivement) résulte de l'utilisation d'odorants familiers et de la mise en jeu par les sujets d'un processus de mémoire de reconnaissance (Zatorre *et al.*, 1992; Yousem *et al.*, 1997; Sobel *et al.*, 1998a; Savic *et al.*, 2000; Zatorre *et al.*, 2000; Poellinger *et al.*, 2001; Savic, 2001).

La mémoire de reconnaissance à court et a long termes

Lauren Dade et ses collègues (2002) étudient en TEP différentes étapes de la mémoire olfactive : 1) l'encodage de nouvelles odeurs ; 2) la reconnaissance d'odeurs après un court délai de rétention (quelques minutes); et 3) la reconnaissance d'odeurs après un long délai de rétention (4 jours). Les auteurs observent une activité plus accrue dans les aires olfactives primaire et secondaire pendant les deux tâches de mémoire de reconnaissance, mais pas pendant la période d'encodage des odeurs. Il existe cependant des différences notables entre les patterns d'activation observés pour les deux tâches de mémoire de reconnaissance. Bien qu'activé bilatéralement, le cortex piriforme ne l'est que faiblement pendant la tâche de mémoire à court terme, alors qu'il l'est fortement pendant celle à long terme (Figure 19).

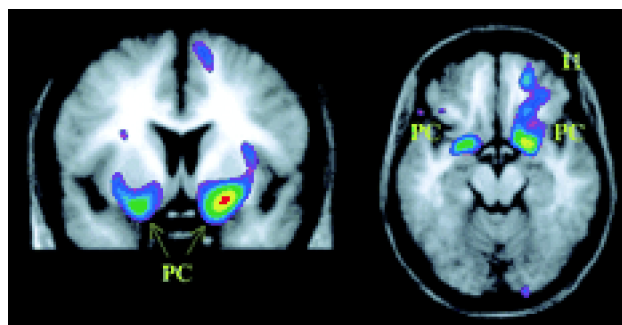


Figure 19. Activation bilatérale des cortex piriformes (PC) lors de la tâche de mémoire de reconnaissance à long terme olfactive, quand cette condition est comparée à la condition de repos. L'activation est montrée sur une coupe coronale (gauche, $y = 5$) et une coupe horizontale (droite, $z = -16$) de cerveau (adaptée d'après Dade *et al.*, 2002).

Selon les auteurs, ces découvertes supportent la théorie que le cortex piriforme participe aux processus de mémoire et d'apprentissage olfactifs (Schoenbaum & Eichenbaum, 1995). Ainsi, des mécanismes de potentiation synaptique sont observés *in vitro* (Jung *et al.*, 1990; Saar *et al.*, 2002) et *in vivo* (Roman *et al.*, 1993; Litaudon *et al.*, 1997) dans le cortex piriforme de rat, après apprentissage olfactif. Des études montrent également que l'architecture du cortex olfactif primaire est organisée en parallèle, ce qui

est caractéristique des cortex de mémoire associative (Haberly & Bower, 1989; Haberly, 2001). De leurs travaux chez l'Homme, Dade *et al.* (2002) suggèrent que le cortex piriforme est associé à des processus de reconnaissance et de consolidation des informations en mémoire, plutôt qu'impliqué dans leur encodage.

Si l'hétérogénéité fonctionnelle du cortex piriforme du rat et l'implication de ce cortex dans les processus mnésiques olfactifs sont bien reconnues, aucun consensus n'existe encore sur les rôles respectifs soutenus par les segments antérieur et postérieur du cortex piriforme. En effet, l'implication des deux segments de ce cortex dans les processus de mémoire olfactive varie selon l'état de vigilance du rat et la valence hédonique de l'apprentissage (Mouly *et al.*, 2001), et selon la rapidité de l'apprentissage (Datiche *et al.*, 2001). La faiblesse des connaissances à ce sujet tient aussi au fait que la plupart des études ne se sont intéressées qu'au segment antérieur du cortex piriforme, puisque les fibres nerveuses olfactives provenant du bulbe olfactif se projettent uniquement sur cette région du cortex (Wilson, 2001; Zinyuk *et al.*, 2001; Wilson, 2003). Cependant, Lewis Haberly, s'appuyant sur de nombreux travaux, avance une hypothèse intéressante (Haberly, 2001). Il propose que le cortex piriforme antérieur est impliqué dans l'apprentissage et le rappel d'associations olfactives (plutôt que dans la simple intégration de l'odeur, comme cela était postulé auparavant), et que le cortex piriforme postérieur est impliqué dans l'apprentissage et le rappel des informations associées aux odeurs, provenant d'autres modalités sensorielles.

Chez l'Homme, la petite taille du cortex piriforme et les limites technologiques font que peu d'études se sont encore penchées sur l'hétérogénéité fonctionnelle du cortex piriforme dans les processus de mémoire olfactive. Gottfried *et al.* (2004) montrent que le cortex piriforme postérieur (dans ses parties frontale et temporale) est activé lors de la reconnaissance visuelle d'objets précédemment associés à une odeur, et ce alors même qu'aucune odeur n'est délivrée au sujet. Ce résultat conforte l'hypothèse, avancée par Haberly (2001), d'un rôle de mémoire associative intermodale du cortex piriforme postérieur. Pour interpréter leurs résultats, Gottfried *et al.* (2004) suggèrent que la récupération d'un souvenir entraîne l'activation de régions unimodales relatives aux différents éléments du souvenir. Ainsi, le rappel implicite crossmodal d'une odeur entraînerait la réactivation des caractéristiques de cette odeur au sein du cortex piriforme postérieur. Une autre étude souligne aussi l'hétérogénéité fonctionnelle du cortex piriforme, mais selon un axe dorsoventral (Gottfried *et al.*, 2002a). Elle étudie suggère que le rappel implicite d'une odeur émotionnelle implique spécifiquement la partie temporale du cortex piriforme.

Le rôle de la région hippocampique dans la mémoire est un sujet d'investigation répandu (e.g., Schacter *et al.*, 1996; Squire *et al.*, 2004; Eldridge *et al.*, 2005). Son rôle dans les processus mnésiques olfactifs est par contre encore peu connu et les résultats sont contradictoires. Plusieurs études de neuropsychologie et d'imagerie cérébrale montrent que cette région ne participe pas à la mémoire de reconnaissance olfactive (Jones-Gotman & Zatorre, 1993; Savic *et al.*, 2000; Dade *et al.*, 2002). Il est possible toutefois que ces travaux ne réunissent pas les conditions expérimentales adéquates pour mettre en évidence la fonction hippocampique. Ainsi, deux études récentes portent spécifiquement leur attention sur la mémoire épisodique et montrent alors l'activation de

l'hippocampe (Gottfried *et al.*, 2004; Herz *et al.*, 2004).

La mémoire émotionnelle des odeurs

Dans les champs d'étude autres que celui de l'olfaction, la forte implication de l'amygdale dans les processus mnésiques émotionnels pendant l'encodage et la récupération des informations est bien établie (Cahill, 1999; Canli *et al.*, 2000; Dolcos *et al.*, 2004, 2005). Elle est étudiée en testant par exemple des patients Urbach-Wiethe, lesquels présentent une lésion sélective et bilatérale des noyaux amygdaliens. Ces patients, comparés aux sujets témoins, ont une mémoire épisodique détériorée pour des stimuli visuels ou verbaux émotionnels (Markowitsch *et al.*, 1994; Cahill *et al.*, 1995; Adolphs *et al.*, 1997; Siebert *et al.*, 2003). Dans le domaine de l'olfaction, une seule étude est menée chez des patients Urbach-Wiethe pour tester les performances mnésiques (Buchanan *et al.*, 2003). Les auteurs montrent principalement que les patients ont des performances de mémoire de reconnaissance olfacto-verbale réduites quand l'amygdale gauche est lésée. Ils ne mettent cependant pas l'accent sur la composante émotionnelle des odeurs.

A ce jour, une seule étude d'imagerie cérébrale met en évidence la puissance émotionnelle de la mémoire olfactive. Herz *et al.* (2004) demandent à des sujets de sélectionner parmi leur vécu un parfum dont la vue et l'odeur évoquent un souvenir autobiographique plaisant. La réponse émotionnelle et le plaisir évoqués par ces souvenirs sont évalués avec une échelle d'évaluation visuelle. Deux mois plus tard, lors de la séance d'imagerie cérébrale, le parfum choisi par chaque sujet lui est présenté, ainsi qu'un parfum témoin (identique pour tous les sujets). Les auteurs montrent que les parfums associés à des souvenirs personnels plaisants et émotionnels activent plus fortement l'amygdale et la région hippocampique que les autres stimuli.

La mémoire de travail

La mémoire de travail implique la rétention à court terme et la manipulation active de l'information requise pour effectuer des tâches cognitives complexes. Dans une étude de TEP, Dade *et al.* (2001) examinent si la mémoire de travail olfactive engage les régions préfrontales réputées impliquées dans la mémoire de travail d'autres modalités sensorielles (Owen, 1997; Ungerleider *et al.*, 1998). Les auteurs montrent que les mémoires de travail olfactive et visuelle ont des bases neuronales communes, puisqu'elles engagent toutes deux les cortex frontaux dorsolatéral et ventrolatéral. Il est postulé que le cortex frontal ventrolatéral participe à l'encodage et le rappel actifs de l'information tandis que le cortex frontal dorsolatéral est impliqué dans la manipulation de l'information.

3.2.6. La latéralisation fonctionnelle

La prédominance de l'hémisphère droit dans le traitement de l'information olfactive est clairement montrée par les études comportementales chez le sujet sain (Zatorre & Jones-Gotman, 1990) et le patient cérébrolésé (Zatorre & Jones-Gotman, 2000), mais aussi par la plupart des premières études d'imagerie cérébrale (Zatorre *et al.*, 1992; Yousem *et al.*, 1997; Dade *et al.*, 1998; Sobel *et al.*, 1998a).

Depuis les travaux de David Zald et ceux de Jean-Pierre Royet (Zald & Pardo, 1997; Royet *et al.*, 1999; Royet *et al.*, 2001b), il est maintenant établi que cette latéralisation fonctionnelle n'est pas limitée à l'hémisphère droit et dépend de la tâche effectuée par le sujet, et donc des processus cognitifs sous-jacents (Royet & Plailly, 2004). Ainsi, les aires olfactives situées dans l'hémisphère gauche participent de façon privilégiée aux traitements olfactifs émotionnels. La tâche de jugement hédonique (Royet *et al.*, 2000; Royet *et al.*, 2001b; Royet *et al.*, 2003) ainsi que la perception passive d'odeurs émotionnelles activent le cortex orbitofrontal gauche (Zald & Pardo, 1997; Zald *et al.*, 1998; Gottfried *et al.*, 2002a; Anderson *et al.*, 2003). Le codage de la valence hédonique implique la mise en jeu du cortex piriforme gauche (Gottfried *et al.*, 2003; Royet *et al.*, 2003) ; celui de l'intensité émotionnelle requiert la participation de la région amygdalienne gauche (Zald & Pardo, 1997; Zald *et al.*, 1998; Royet *et al.*, 2003; Zald, 2003) et l'émotion de dégoût olfactif implique la contribution de l'insula antérieure gauche (Wicker *et al.*, 2003). Bien que notre équipe de recherche montre l'activation du cortex orbitofrontal droit préférentiellement par la tâche de jugement de la familiarité des odeurs (Royet *et al.*, 1999; Royet *et al.*, 2001b), et que Gottfried *et al.* (2004) montrent celle de l'hippocampe droit dans le rappel de souvenirs associés à des odeurs, la latéralisation fonctionnelle des aires olfactives dans l'hémisphère droit lors de processus mnésiques olfactifs est moins consensuelle. Cette thèse apporte quelques éléments de réponse à cette question.

4. Les différents sous-systèmes de mémoire

4.1. Description des sous-systèmes de mémoire

Notre propos est d'apporter de nouvelles connaissances sur les bases anatomo-fonctionnelles de la mémoire olfactive humaine. Plusieurs sous-systèmes de la mémoire olfactive sont abordés, ce qui nécessite une présentation plus exhaustive de l'organisation de la mémoire humaine.

La mémoire est la capacité à encoder, stocker et retrouver des informations (Abdi & Tiberghien, 2002). Le modèle modal (Tulving, 1989) décompose la mémoire en plusieurs sous-systèmes définis par la nature des représentations mnésiques (sémantique, épisodique, procédurale, réflexes conditionnés, amorçage et conditionnement émotionnel). Cette représentation de la mémoire en différents sous-systèmes distincts n'est que schématique, les sous-systèmes agissant toujours en interaction.

La première des distinctions faites concerne les systèmes de mémoire à court terme et long terme (Figure 20). William James (1890) est le premier à imaginer l'existence de ces deux sous-systèmes caractérisés par des durées et des capacités de rétention différentes. **La mémoire à court terme** conserve les informations sur un temps assez court (de l'ordre de quelques secondes), alors que **la mémoire à long terme** les maintient en mémoire sur un temps illimité (de plusieurs secondes à toute une vie). La capacité de la mémoire à court terme, ou empan mnésique, est limitée à 7 ± 2 items (Miller, 1956),

tandis que celle de la mémoire à long terme est beaucoup plus large, et correspond à l'ensemble de nos connaissances. Cette double dissociation est confirmée par la suite lors d'observations neuropsychologiques. Il est montré ainsi que des patients présentent une atteinte de la mémoire à long terme, mais une mémoire à court terme intacte, et inversement que des patients ont une atteinte de la mémoire à court terme mais une mémoire à long terme intacte. Les découvertes récentes sur la mémoire à court terme montrent qu'elle n'a pas uniquement un rôle de stockage. Elle intervient aussi dans le traitement cognitif des éléments qui sont temporairement stockés, ce qui amène à la notion de mémoire de travail. **La mémoire de travail** intervient par exemple lors de la discrimination entre deux items présentés successivement. Dans cette tâche, le premier item doit être conservé en mémoire de travail et y être manipulé de façon à pouvoir être comparé au second. Alan Baddeley et Graham Hitch (1974) proposent une architecture de la mémoire de travail organisée selon trois composantes : un processeur central attentionnel, servant de système de contrôle et deux systèmes esclaves, la boucle phonologique, traitant des informations phonologiques, et le calepin visuel, traitant des informations visuo-spatiales. Richard Atkinson et Richard Schiffrin (1968) ajoutent un autre sous-système de mémoire précédant la mémoire à court terme dans le traitement de l'information et stockant des représentations structurales de la forme visuelle ou auditive d'objets ou de mots. Il est question alors de registre sensoriel (ou mémoire sensorielle), et les spécialistes parlent de mémoires iconique (Sperling, 1960) et échoïque (Darwin *et al.*, 1972).

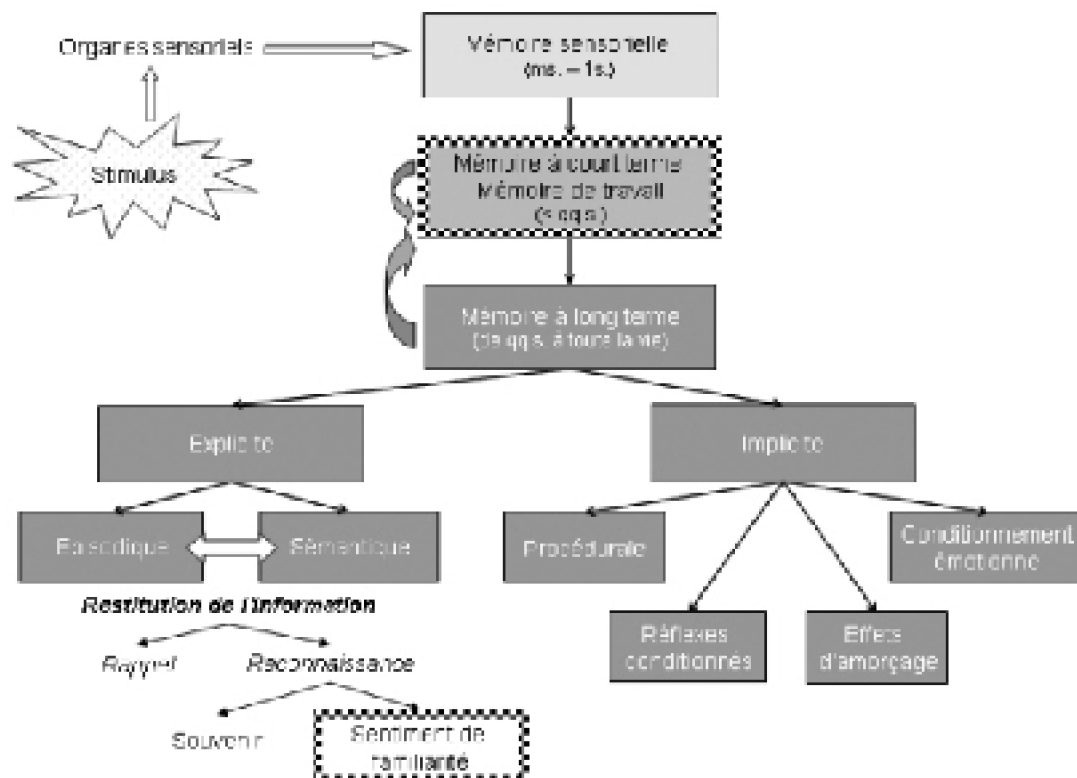


Figure 20. Représentation schématique de la mémoire en ses différents sous-systèmes. Les cadres en damier représentent les deux processus étudiés dans cette thèse (adaptée de www.lecerveau.mcgill.ca/).

Il est à noter, à ce stade de notre description, qu'un tel modèle ne peut pas s'appliquer parfaitement à la modalité sensorielle olfactive. Ainsi, la mémoire de travail, avec sa boucle phonologique et son calepin visuel, ne permet pas d'expliquer comment une odeur est stockée et manipulée en mémoire de travail. De même, la mémoire sensorielle est décrite uniquement pour des items visuels ou auditifs, non pas pour des items olfactifs. Cependant, ces inadéquations ne concernent pas les sous-systèmes de mémoire à long terme.

Peter Graf et Daniel Schacter (1985) distinguent deux types de mémoire à long terme : la mémoire implicite et la mémoire explicite. **La mémoire implicite**, aussi appelée mémoire non-déclarative puisqu'on ne peut pas en verbaliser le contenu, n'implique pas l'accès conscient aux connaissances ; elle est automatique. Elle est constituée de plusieurs sous-systèmes fonctionnels : la mémoire procédurale permet l'acquisition des

habiletés motrices ; le conditionnement émotionnel et les réflexes conditionnés sont des apprentissages associatifs reliant un stimulus à une réponse émotionnelle ou comportementale ; et l'effet d'amorçage est une augmentation de nos capacités suite à l'exposition préalable d'une information pertinente.

La mémoire explicite , aussi appelée mémoire déclarative, puisqu'on peut en verbaliser le contenu, est accessible à la conscience. Elle regroupe les mémoires épisodique et sémantique (Tulving, 1972). **La mémoire épisodique** est parfois appelée mémoire autobiographique, car elle se réfère aux événements que l'on a personnellement vécus. En cela, elle appelle un repère spatio-temporel précis. **La mémoire sémantique** comprend quant à elle nos connaissances sur le monde ; son contenu est abstrait, indépendant du contexte spatio-temporel d'acquisition de ces connaissances. Les connaissances sémantiques sont souvent considérées comme étant issues des connaissances épisodiques décontextualisées, et les connaissances épisodiques sont vues comme influencées par les connaissances sémantiques. Ces points de vues réciproques supposent une constante interaction entre ces deux sous-systèmes.

L'étude du sous-système de mémoire explicite de la mémoire à long terme peut être abordée par l'analyse des mécanismes de restitution des informations qui y sont stockées. Le rappel implique une restitution active de l'information, alors que la reconnaissance nécessite seulement de juger si un item a été préalablement rencontré. Deux types de reconnaissances sont possibles: **le souvenir** , né de la récupération de toutes les informations associées à un item, dont le contexte spatio-temporel dans lequel il a été encodé, et **le sentiment de familiarité** . Ce dernier consiste en la récupération d'une partie des informations associées à cet item, produisant une sensation de déjà-vu, mais sans la récupération ni de l'identité de l'item, ni du contexte spatio-temporel dans lequel il est encodé.

Dans notre travail de thèse, nous étudions la mémoire olfactive à court terme par le biais d'une tâche de discrimination d'odeurs présentées successivement par paire, et la mémoire olfactive à long terme par celui d'une tâche de jugement de familiarité.

4.2. Les tâches mnésiques olfactives

Dans un contexte expérimental, les tests de mémoire couramment utilisés permettent de juger les capacités d'un individu à se souvenir d'une odeur qu'il a déjà sentie ou à décider que cette odeur est nouvelle pour lui. À quelques détails près, seul le délai entre les moments où les odorants cible et test sont présentés varie, obligeant une rétention de l'information olfactive sur un temps plus ou moins long. Les sujets ne font par conséquent référence qu'aux odeurs délivrées dans le cadre de l'expérience, non à leur propre vécu.

Deux tests sont employés pour juger les capacités de discrimination olfactives. Ce sont les tests de discrimination et d'appariement d'odorants. Dans le premier cas, les odorants sont présentés par paire et le sujet juge si les deux odorants sont identiques ou non (Rabin, 1988). La difficulté du test varie selon le degré de similitude entre les deux odorants. Dans la mesure où les deux odorants ne peuvent être sentis simultanément, il sont présentés juste l'un après l'autre (d'où le nom de one-back procedure). Plus les deux

odorants d'une paire sont qualitativement proches, et plus les performances du sujet sont réduites (Jehl *et al.*, 1994). Le test d'appariement, quant à lui, est effectuée en deux temps (Kesslak *et al.*, 1988). Dans un premier temps, un odorant cible est présenté au sujet, puis dans un deuxième temps, quasi immédiat, un jeu de deux ou trois odorants tests est présenté et le sujet apparie l'un des odorants tests avec l'odorant cible.

La tâche de mémoire de reconnaissance à court terme s'apparente à la tâche de discrimination, la seule différence résidant dans l'ajout d'un délai entre les présentations des deux odorants cible et test (Doty, 1991). Ce délai peut varier de quelques secondes à quelques minutes.

La tâche de mémoire de reconnaissance à long terme nécessite de procéder en deux temps (Rabin & Cain, 1984; Walk & Johns, 1984). Dans un premier temps, un jeu d'odorants cibles est présenté au sujet. S'ensuit un délai pouvant varier de quelques dizaines de minutes à quelques heures, voire quelques jours, semaines ou années. Dans un deuxième temps, un jeu d'odorants tests lui est présenté, qui comporte pour moitié des odorants cibles et pour l'autre moitié de nouveaux odorants distracteurs. Le sujet doit reconnaître, dans le jeu test, les odorants déjà sentis dans le jeu cible ('vieux odorants') de ceux non préalablement présentés ('nouveaux odorants').

5. Objectifs de cette thèse

5.1. Position du problème

Seules les techniques d'imagerie cérébrale de TEP et d'IRMf offrent la possibilité d'étudier directement les bases neuronales des processus olfactifs humains, les techniques électromagnétiques n'étant pas adaptées à l'étude du fonctionnement des aires cérébrales profondes. Quant à l'étude des patients cérébrolésés, c'est une méthode qui ne donne que des cartographies approximatives des bases neuronales des processus cognitifs et qui surtout s'appuie sur un substrat pathologique pour en déduire son fonctionnement sain.

Depuis les débuts de l'application de l'imagerie cérébrale à l'étude des processus olfactifs humains, l'accumulation des études et la réplication des résultats ont permis de construire un modèle relativement robuste du réseau neuronal impliqué dans ces processus. Cependant de nombreuses zones d'ombres ou d'incertitudes persistent, notamment en ce qui concerne l'étude des processus mnésiques olfactifs.

5.2. Les axes de recherche

En vue d'élargir notre champ de connaissances sur les bases neuronales des processus mnésiques olfactifs, cette thèse est orientée sur trois thèmes :

Le premier thème de recherche est l'étude du processus de discrimination olfactive,

composante de la mémoire olfactive à court terme. Alors que la tâche de discrimination olfactive est couramment employée pour évaluer les capacités olfactives des sujets ou des patients, le processus de discrimination olfactive n'est que très peu abordé par ses bases neuronales. Cette étude est réalisée en TEP chez des sujets sains.

Le deuxième thème de recherche est l'étude du processus de jugement de la familiarité des odeurs, composante de la mémoire à long terme olfactive. Il est abordé par deux études successives, réalisées en IRMf chez le sujet sain. Une première étude constitue la suite logique des données acquises préalablement en TEP par notre équipe de recherche (Royet *et al.*, 1999; Royet *et al.*, 2001b). Tandis que ces études montrent la participation bilatérale des cortex orbitofrontaux, avec cependant une activation préférentielle du cortex orbitofrontal droit par la tâche de jugements de la familiarité des odeurs, notre propos est d'étudier l'implication des aires temporo-limbiques olfactives dans cette même tâche et de tester également l'existence d'une latéralisation fonctionnelle de ces aires cérébrales. Le but de la seconde étude est de dissocier les processus cérébraux propres à la tâche de jugement de familiarité en deux composantes : le sentiment de familiarité, et celui de non familiarité. Il est également de comparer les circuits neuronaux activés lors de ces processus dans deux modalités sensorielles différentes : la modalité olfactive et celle musicale, afin d'extraire les bases neuronales communes et les spécificités associées à chacune de ces modalités. La procédure est conçue pour permettre l'analyse des données d'IRM sous forme de blocs de signal très courts.

Le troisième thème de recherche est l'étude des bases neuronales des dysfonctionnements olfactifs chez les patients atteints de schizophrénie, et corrélativement l'identification des bases neuronales impliquées dans ces processus olfactifs chez le sujet sain. L'étude porte sur les tâches de détection et de jugements de la familiarité et de l'hédonicité des odeurs. Elle est menée en TEP et découle d'une étude comportementale conduite par Julie Hudry et ses collaborateurs (2002), qui montre des performances olfactives réduites pour ces tâches chez ces patients.

Chapitre 2 : Partie expérimentale

1. Mémoire à court terme olfactive : la discrimination successive

Cette étude est accomplie au sein du laboratoire de Neuropsychologie du Pr David Kareken à l'Université d'Indianapolis (Department of Neurology, Indiana University School of Medicine, IN, USA) dans le cadre d'un séjour doctoral de 6 mois financé par une bourse EURODOC de la Région Rhône-Alpes. Elle est effectuée en collaboration avec le Dr Merav Sabri et Alexander Radnovich de ce même laboratoire, et de Jean-Pierre Royet, mon directeur de thèse.

L'article valorisant cette étude est en préparation sous le titre de 'Involvement of the left insular and orbital frontal gyri in odor discrimination'.

1.1. Introduction

La tâche de discrimination olfactive est tout d'abord utilisée dans les études multidimensionnelles de classification des odeurs pour évaluer la similitude entre les odeurs, en vue de caractériser l'espace olfactif de l'Homme (Engen, 1982). Elle sert ensuite de tâche de référence pour étudier les capacités olfactives de patients

cérébrolésés, afin d'en inférer les bases neuronales des processus olfactifs non pathologiques. Deux études d'imagerie cérébrale viennent enrichir nos connaissances sur les bases neuronales de la discrimination olfactive. Savic *et al.* (2000) montrent que la tâche de discrimination olfactive se différencie de celle de perception olfactive de par l'activation des aires hippocampiques, insulaires et orbitales. Cependant, leurs résultats sont obtenus en comparant une première situation dans laquelle le sujet est stimulé avec de multiples odorants à une seconde où il est stimulé avec un seul odorant. Il est permis alors de supposer que le pattern d'activation observé ne reflète que les processus sous-jacents à la perception de plusieurs odorants, plutôt que ceux de discrimination olfactive à part entière. Suite à cette étude, Kareken *et al.* (2003) étudient la tâche de discrimination entre de multiples odorants en la comparant à une tâche de détection des mêmes odorants. Ils observent principalement la participation de l'hippocampe. Ce résultat est cependant obtenu en sommant les images d'activation de sujets jeunes et de sujets âgés.

Comme nous l'avons vu précédemment (Chapitre 1 - Section), la tâche de discrimination olfactive implique la mémoire de travail olfactive (Larsson & Backman, 1998). L'étude de neuroimagerie de Dade *et al.* (2001) comparant les mémoires de travail olfactive et visuelle apporte alors des connaissances sur les bases neuronales de la discrimination olfactive. Les auteurs montrent la participation des aires frontales orbitales et dorsales dans les deux modalités. Leur étude repose toutefois sur l'utilisation d'une procédure dans laquelle un stimulus est intercalé entre les deux stimulus devant être comparés ('two-back procedure'), alors que, dans la tâche de discrimination olfactive, les stimulus sont présentés de façon contiguë.

En s'inspirant de ces travaux précédents, notre étude a pour rôle d'identifier les bases neuronales de la discrimination olfactive : 1) chez un large groupe homogène de sujets jeunes ; 2) en comparant la condition de discrimination (Disc) olfactive de multiples odorants à une tâche de détection des mêmes odorants (DetM) ; et 3) en axant notre analyse sur les résultats obtenus dans les trois précédentes études.

1.2. Matériel et méthode

Seize sujets (8 femmes), avec des performances olfactives normales (identification : UPSIT test, sensibilité olfactive : PEA threshold test) participent à cette étude. Huit odorants sont délivrés binarialement par un olfactomètre qui permet de contrôler la concentration et le taux d'humidité des odorants (adapté de Lorig *et al.*, 1999). Une canule nasale permet l'enregistrement du rythme respiratoire du sujet. Quatre conditions sont répétées une fois : Disc, DetM, une tâche de détection d'un unique odorant (DetS), et une condition témoin (Base) sans odorant. Les images fonctionnelles sont obtenues par un scanner TEP (Siemens Exact HR+) d'une résolution spatiale de 7 mm, après injection d'un marqueur $H_2^{15}O$, en intégrant le débit sanguin cérébral sur 90 s. Elles sont prétraitées et analysées avec le logiciel SPM99. La normalisation spatiale se fait à l'aide des images anatomiques de chaque sujet, sur le cerveau du MNI. Le lissage spatial est de 12 mm. Des analyses à effet aléatoires sont effectuées pour les contrastes principaux Disc-DetM et Disc-Base, et les contrastes secondaires DetM-DetS, DetM-Base et

DetS-Base. Les niveaux d'activations sont mesurés pour chacun des clusters d'activations significatifs, et des analyses de régions d'intérêts sont effectuées sur les aires supposées a priori impliquées dans la tâche de discrimination.

1.3. Principaux résultats

Les sujets ont de meilleures performances olfactives (réponses correctes) dans la condition DetM que DetS et Disc. Ils répondent plus lentement à la condition DetS que DetM, et encore plus lentement à la condition Disc que DetS. Leurs moindres performances dans la condition Disc sont expliquées par la plus grande complexité de la tâche et, dans la condition DetS, par une habitude sensorielle, due à la présentation répétée du même odorant.

La tâche de discrimination olfactive active l'insula antérieure (Figure 21) et le gyrus frontopolaire gauches, quand elle est comparée à la tâche de détection dans laquelle les mêmes odorants sont présentés (Disc-DetM). Quand la tâche de discrimination est comparée à la condition témoin (Disc-Base), notre étude observe des patterns d'activations précédemment identifiés dans l'étude de la discrimination (Savic *et al.*, 2000; Kareken *et al.*, 2003) et de la mémoire de travail (Dade *et al.*, 2001) olfactives : Nous observons l'activation du gyrus orbital frontal latéral et du gyrus frontal moyen gauches. Nous faisons l'hypothèse que l'insula antérieure est impliquée dans l'évaluation de la qualité des odeurs, et que son implication est spécifique à la tâche de discrimination successive d'odeurs. Le gyrus orbital frontal latéral, le gyrus frontal moyen et le gyrus frontopolaire gauches participeraient quant à eux aux processus de mémoire de travail, quelle que soit la modalité sensorielle de l'item analysé (Petrides, 1996).

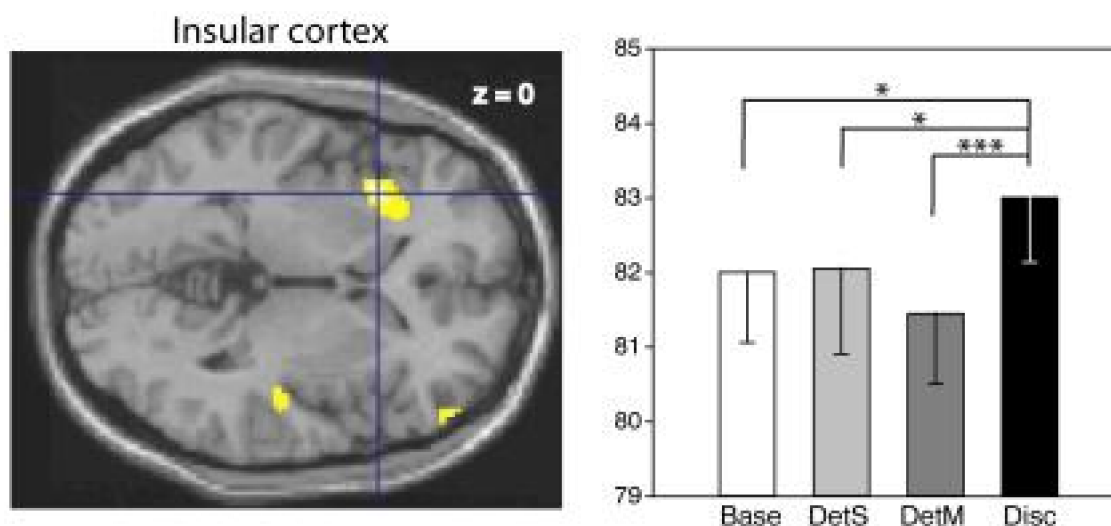


Figure 21. A gauche, activation du gyrus insulaire antérieur gauche (-34, 18, 0) lors du contraste Disc-DetM, superposé à une coupe horizontale du cerveau du MNI. A droite, niveaux moyens d'activation dans cette région pour les quatre conditions expérimentales.

*, $p < 0.05$; ***, $p < 0.001$.

2. Mémoire à long terme olfactive : le jugement de la familiarité des odeurs

2.1. Bases neuronales de la tâche de jugement de familiarité olfactive

Cette étude est initiée au laboratoire Neurosciences & Systèmes Sensoriels (Université Claude Bernard Lyon1, UMR CNRS 5020, dirigé par le Pr Lionel Collet) sous la direction de Jean-Pierre Royet. Les données sont acquises au Centre d'IRM (dirigé par le Pr Jean François Lebas) du centre hospitalier universitaire de la Tronche (Grenoble). Cette étude est faite en collaboration avec les Drs Moustafa Bensafi et Catherine Rouby de notre équipe de recherche, les Drs Chantal Delon-Martin, Mathilde Pachot-Clouard et Christoph Segebarth de l'unité mixte INSERM/Université Joseph Fourier (U594, LRC-CEA, dirigée par le Dr Christoph Segebarth), et le Pr David Kareken de l'Université d'Indianapolis.

Cette étude est publiée dans la revue *NeuroImage* (Plailly *et al.*, 2005). Elle a donné lieu à une communication orale au congrès du CNA2 en mars 2002 (Dijon, France) et à une communication affichée au congrès ECRO de juillet 2002 (Erlangen, Allemagne).

2.1.1. Introduction

Les premiers travaux de notre équipe de recherche montrent, avec la technique de TEP, l'activation préférentielle du cortex orbitofrontal droit pendant le jugement de la familiarité des odeurs et celle du cortex orbitofrontal gauche pendant le jugement de l'hédonicité des odeurs (Royet *et al.*, 1999; Royet *et al.*, 2001b). Plusieurs études récentes mettent cependant l'accent sur le rôle du cortex piriforme dans l'analyse de l'information olfactive, suggérant que cette aire a une fonction plus intégrative que celle d'un cortex primaire. Par exemple, Dade *et al.* (2002) montrent l'implication de ce cortex dans les processus mnésiques olfactifs. Le but de notre travail est de compléter nos connaissances sur les circuits neuronaux impliqués dans la tâche de jugement de familiarité des odeurs, en nous intéressant plus particulièrement aux aires olfactives temporo-limbiques.

2.1.2. Matériel et Méthode

Quatorze sujets droitiers masculins avec des performances olfactives normales (détection supraliminaire) participent à cette étude. Quatre-vingt-un odorants sont délivrés avec l'olfactomètre conçu au laboratoire (Vigouroux *et al.*, 2005). La respiration du sujet est enregistrée durant toute la durée de l'expérience. Deux conditions olfactives, présentées sous forme de blocs d'une durée d'une minute chacun, sont répétées trois fois : pendant la condition de familiarité, les sujets jugent si les odorants sont familiers ; pendant la condition de détection, ils décident si un odorant est présent. Les sujets donnent leur réponse à l'aide d'un boîtier réponse muni de deux touches.

Les images fonctionnelles sont obtenues avec un imageur IRMf 1.5 T (Philips NT), avec la séquence d'acquisition PRESTO, moins sensible aux artéfacts de susceptibilité magnétique. La taille du voxel est de 4*4*5 mm et le temps de répétition de 5 s. Deux sujets sont écartés des analyses de par leur faible capacité à détecter les odorants lors de l'expérience. Ces images sont prétraitées et analysées avec le logiciel SPM99. La normalisation spatiale est faite à l'aide des images anatomiques de chaque sujet, sur le cerveau de référence du MNI. Le lissage spatial est de 8*8*10 mm. Des analyses à effet aléatoires sont effectuées sur le contraste 'Familiarité – Détection', ainsi qu'une analyse de ROI pour tester l'effet de la latéralisation des aires primaires olfactives.

2.1.3. Principaux résultats

Les sujets répondent plus lentement, dans la tâche de détection, quand ils jugent qu'aucune odeur n'est présente et, dans la tâche de jugement de familiarité, quand ils jugent que l'odeur n'est pas familière. Ils mettent aussi plus de temps à évaluer qu'une odeur n'est pas familière qu'à juger de sa présence. Aucune différence de volume inspiratoire n'est notée tout au long de l'expérience.

En comparant la condition de jugement de la familiarité à celle de détection olfactive, nous observons principalement l'activation du cortex piriforme temporal postérieur (Figure 22), de l'hippocampe et du gyrus mid-fusifforme droits, du gyrus frontal inférieur gauche, et de l'amygdale bilatérale. Cette étude confirme ainsi l'implication du cortex piriforme dans la mémoire de reconnaissance à long terme des odeurs, notamment quand les sujets font la tâche de jugement de familiarité. Elle renforce les découvertes faites chez l'animal montrant sa participation dans les processus d'apprentissage et de mémorisation olfactifs, lui suggérant un rôle bien plus associatif que le simple rôle de cortex primaire (Litaudon *et al.*, 1997; Haberly, 2001).

Notre étude suggère aussi l'implication préférentielle des aires olfactives droites dans les processus mnésiques olfactifs, le cortex piriforme droit étant plus activé que le cortex piriforme gauche. Cette latéralisation dans l'hémisphère cérébral droit, suggérée précédemment par notre équipe de recherche (Royet *et al.*, 2001b), ne serait donc pas limitée au cortex olfactif secondaire, mais concernerait également le cortex olfactif primaire.

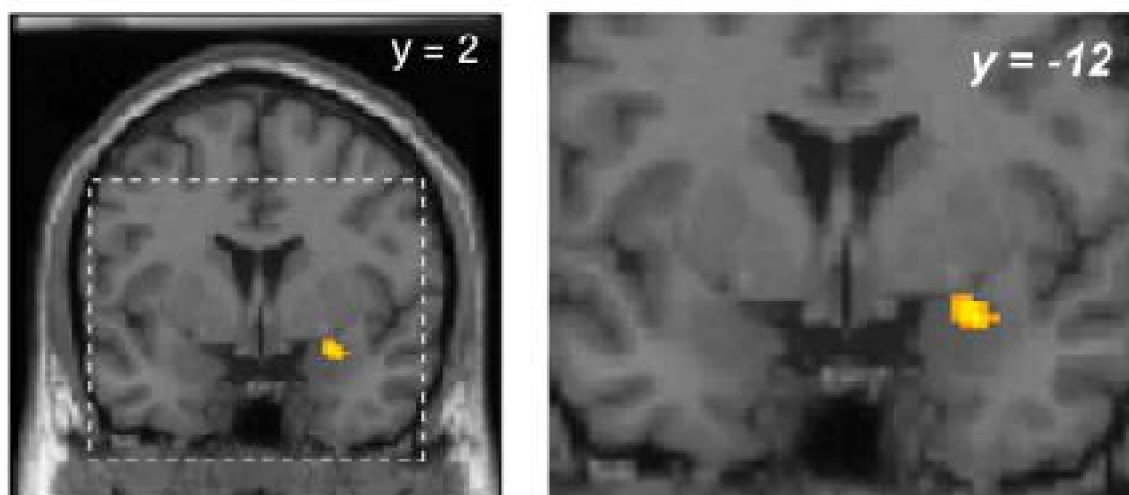


Figure 22. A gauche: Activation dans le cortex piriforme dans le contraste F-D. A droite, représentation agrandie de la région activée.

Erratum

En dépit de toutes les corrections qui précèdent la publication, une coquille s'est glissée dans l'article qui présente cette étude. Dans le résumé, il faut lire: "*When contrasting the familiarity with the detection conditions, activated areas were found mainly in the right piriform cortex (PC), **hippocampus, and mid-fusiform gyrus, the left inferior frontal gyrus, and bilaterally in the amygdala***" à la place de "*When contrasting the familiarity with the detection conditions, activated areas were found mainly in the right piriform cortex (PC) and hippocampus, the left inferior frontal gyrus and amygdala, and bilaterally in the mid-fusiform gyrus*".

2.2. Bases neuronales des sentiments de familiarité et de non familiarité des odeurs et de la musique

Cette étude est initiée au sein du laboratoire Neurosciences & Systèmes Sensoriels (Université Claude Bernard Lyon1, UMR CNRS 5020) sous les directions conjointes de Jean-Pierre Royet et de Barbara Tillmann, spécialiste de l'étude de la perception des structures musicales. Les données sont acquises au Centre d'IRM (IFR 131 Cerveau et Cognition, dirigé par les Pr N. Girard et J.P Roll) de l'Hôpital de la Timone à Marseille, en collaboration avec Jean-Luc Anton, Muriel Roth, et Bruno Nazarian.

L'article valorisant cette étude est en préparation sous le titre de 'Ear and nose: similar networks in familiarity processing'. L'étude a été présentée lors d'une communication affichée au congrès de l'ACheMS en avril 2005 (Sarasota, FL, USA).

2.2.1. Introduction

Les sentiments qu'une odeur ou qu'une musique nous est familière sont comparables. Des études distinctes, dont ceux de l'étude présentée précédemment dans cette thèse

(Chapitre 2 - Section), montrent que l'analyse de la familiarité des odeurs (Royet *et al.*, 1999; Royet *et al.*, 2001b; Savic & Berglund, 2004; Plailly *et al.*, 2005) et des musiques (Platel *et al.*, 1997; Platel *et al.*, 2003) semble impliquer des bases neuronales communes dans les régions préfrontales et pariéto-occipitales. Le premier objectif de notre étude est de tester l'hypothèse de l'existence d'un réseau neuronal bimodal en comparant les processus de jugement de la familiarité d'odeurs et de musiques chez les mêmes sujets et dans les mêmes séquences d'acquisition fonctionnelles. Le deuxième objectif de notre étude est de distinguer les patterns d'activations associés aux items familiers de ceux associés aux items non familiers, contrairement aux études précédentes de notre équipe (Royet *et al.*, 1999; Royet *et al.*, 2001b; Plailly *et al.*, 2005) qui étudient la tâche de jugement de familiarité en mélangeant les items familiers et non familiers au sein d'un même bloc d'acquisitions fonctionnelles. D'une façon innovante, la procédure expérimentale en blocs courts permet l'analyse des données à partir de la réponse comportementale du sujet pendant l'expérience et non pas à partir de la sélection a priori des stimuli en deux groupes d'items familiers et d'items non familiers.

2.2.2. Matériel et Méthode

Treize sujets droitiers masculins sans problèmes olfactifs ni auditifs et n'ayant pas suivi de formation musicale poussée (de 0 à 4 ans) participent à cette étude. Quarante-huit odorants et 48 extraits musicaux sont sélectionnés dans une étude préliminaire de façon à ce que la moitié des items soient consensuellement jugés familiers et l'autre non familiers. Les odorants sont délivrés par l'olfactomètre fabriqué au laboratoire (Vigouroux *et al.*, 2005). Les extraits musicaux, d'une durée variant de 4 à 8 secondes, sont délivrés par le logiciel LabView. Un jeu de 6 stimulations musicales (M) est alterné avec un jeu de 6 stimulations olfactives (O). Dans un ensemble de stimulations, un item est délivré toutes les 15 secondes, la moitié des items étant a priori familiers (F) et l'autre moitié non familiers (UF). Quatre jeux de stimulations sont présentés pour chaque modalité au cours de chacun des 2 scans fonctionnels. Le sujet juge si le stimulus qu'il perçoit lui est familier ou non familier, à l'aide d'un boîtier réponse muni de 2 touches. Les temps de réponse, ainsi que le rythme respiratoire ventral du sujet, sont enregistrés.

Les images fonctionnelles sont obtenues avec un imageur IRMf 3 Tesla (Bruker MEDSPEC 30/80 AVANCE), avec la séquence d'acquisition Echo-Planar. La taille du voxel est de 3*3*3.5 mm et le temps de répétition de 2.5 s. Ces images sont prétraitées et analysées avec le logiciel SPM2. La normalisation spatiale se fait à l'aide des images anatomiques de chaque sujet sur le cerveau du MNI. Le lissage spatial est de 6*6*7 mm. L'analyse des données fonctionnelles est menée sur les réponses fournies par le sujet pendant l'expérience, et sur les 6 secondes de signal suivant chaque stimulation. Des analyses à effet aléatoires sont effectuées sur les contrastes comparant les conditions de familiarité et de non familiarité pour les odeurs et les extraits musicaux. Les bases neuronales communes au jugement de familiarité ou de non familiarité dans les deux modalités, ainsi que les spécificités propres à chacune des modalités, sont obtenues par une analyse de conjonction et par des tests-t appariés associés à des masques fonctionnels.

2.2.3. Principaux résultats

Les sujets jugent les items familiers et non familiers en proportion égale. Ils répondent plus rapidement pour juger les items familiers que les items non familiers, et plus rapidement pour juger les extraits musicaux non familiers que pour juger les odeurs non familières.

En plus d'activations spécifiques à chacune des modalités (olfaction/musique), nous observons pour le sentiment de familiarité un large réseau neuronal bimodal latéralisé dans l'hémisphère cérébral gauche et comprenant les régions frontales inférieures et supérieures, le précunéus, le gyrus angulaire, le gyrus parahippocampique et l'hippocampe (Figure 23). Ce pattern d'activation implique des aires cérébrales précédemment identifiées dans des processus mnésique ou sémantique (Squire *et al.*, 2004; Moss *et al.*, 2005). La latéralisation fonctionnelle de ce réseau dans l'hémisphère cérébral gauche est en accord avec le modèle HERA de Tulving *et al.* (1984) stipulant l'implication préférentielle du cortex préfrontal gauche dans le rappel d'informations sémantiques. En comparant nos résultats à ceux précédemment obtenus dans des études portant sur le sentiment de familiarité évoqués par des visages, des voix, des images et des mots (Shah *et al.*, 2001; Wheeler & Stuss, 2003; Kriegstein & Giraud, 2004; Yonelinas *et al.*, 2005), nous faisons l'hypothèse de l'existence d'un réseau neuronal plurimodal du sentiment de familiarité. Le sentiment de non familiarité implique quant à lui un réseau neuronal bimodal beaucoup plus restreint et pourrait être partiellement expliqué par la mise en jeu de mécanismes de détection de stimuli nouveaux ou peu fréquents.

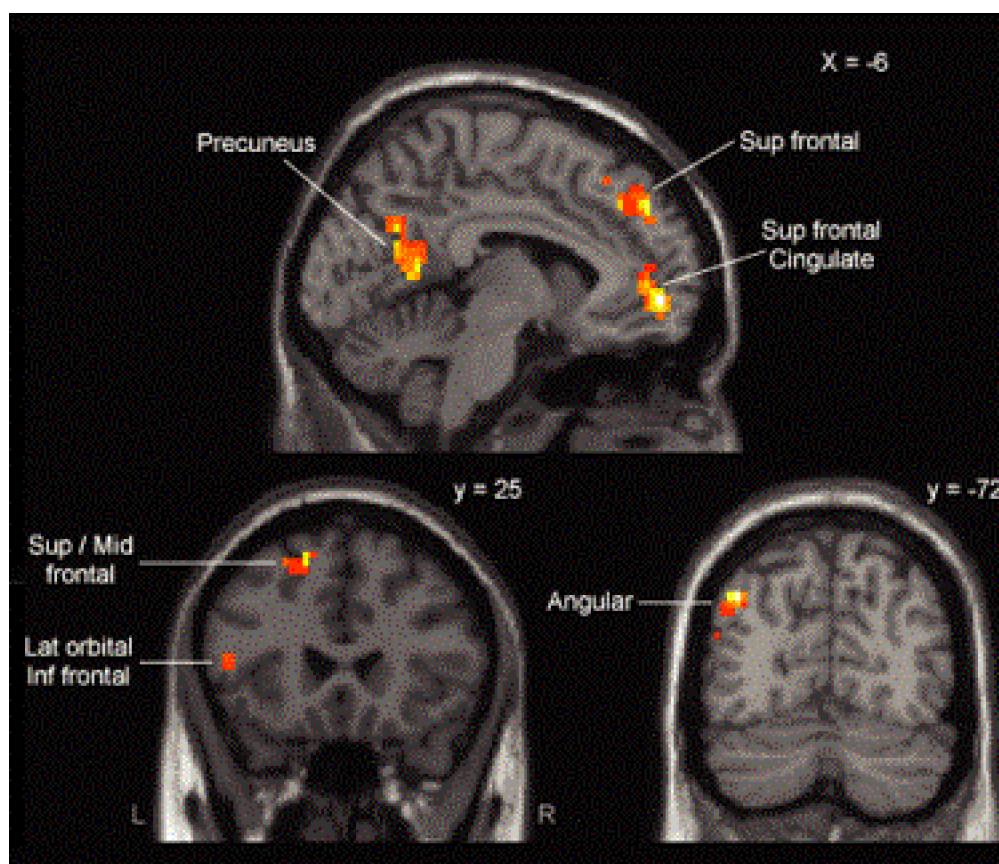


Figure 23. Localisation des activations cérébrales bimodales (olfaction & musique) observées pendant le sentiment de familiarité. Ces activations sont représentées sur des coupes sagittale (haut) et coronales (bas) du cerveau du MNI. L, gauche ; R, droite.

3. Bases neuronales de processus olfactifs déficitaires : la schizophrénie

Cette étude est accomplie au sein du laboratoire Neurosciences & Systèmes Sensoriels, sous la direction de Jean-Pierre Royet. Elle est réalisée en collaboration avec les Pr Thierry d'Amato et Mohamed Saoud (Service 'Vulnérabilité à la schizophrénie: de la prédiction à la prévention', Université Claude Bernard Lyon1, EA3092, dirigée par le Pr Jean Daléry) et en collaboration avec le Centre d'Exploration et de Recherches Médicales par Emission de Positons (CERMEP).

L'article valorisant cette étude est actuellement sous presse dans la revue *NeuroImage*, sous le titre de '*Left temporo-limbic and orbital dysfunction in schizophrenia during odor familiarity and hedonicity judgments*'. Cette étude a donné lieu à deux communications orales : l'une au congrès ECRO en septembre 2004 (Dijon, France) et l'autre à la Journée Pierre Denicker en janvier 2004 (Lyon, France), et à une communication affichée au congrès OHBM en juillet 2003 (New York, NY, USA).

3.1. Introduction

Les patients atteints de schizophrénie (SZ) présentent des déficits olfactifs variés observés dans des tâches telles que la détection, la discrimination, la mémoire de reconnaissance, l'identification et la dénomination (Moberg *et al.*, 1999). Cependant, leur capacité à détecter des odeurs présentées à un niveau supraliminaire ne semble pas altérée (Kohler *et al.*, 2001), ce qui suggère des déficits olfactifs centraux plutôt que périphériques. Afin de compléter la description de leurs troubles olfactifs, notre équipe de recherche (Hudry *et al.*, 2002) montre dans une étude comportementale que les patients SZ ont des capacités altérées à juger la familiarité et l'hédonicité des odeurs, tandis qu'ils ont les mêmes capacités que les sujets témoins à juger de leur intensité. Le propos de notre étude est de déterminer si les déficits olfactifs observés chez ces patients lors des jugements de familiarité et d'hédonicité sont associés à des modifications des patterns d'activations dans les aires olfactives.

3.2. Matériel et méthode

Douze patients SZ et 12 sujets témoins, masculins et droitiers, appariés en âge et en niveau éducationnel, participent à cette étude. Quarante-huit odorant sont délivrés avec notre olfactomètre (Vigouroux *et al.*, 2005). Les sujets sont soumis à quatre conditions, répliquées une fois. En plus d'être soumis à une condition témoin (B) sans odeur, ils

doivent soit détecter (D) la présence des odeurs, soit juger si elles leur semblent familières (F) ou désagréables (H), en donnant leur réponse, si elle est positive, par pression d'un bouton.

Les images fonctionnelles sont obtenues par le scanner TEP (Siemens EXACT HR+) du CERMEP (Lyon), d'une résolution spatiale de 4.5 mm, après injection d'un marqueur $H_2^{15}O$, en intégrant le DSCr sur 60 secondes. Elles sont prétraitées et analysées avec le logiciel SPM99. La normalisation spatiale se fait sur le cerveau du MNI, et le lissage spatial est de 12 mm. Le DSCr acquis pendant les conditions olfactives est comparé à celui acquis pendant la condition témoin : contrastes D-B, F-B, et H-B. Des analyses inter-groupes à effets aléatoires sont ensuite effectuées, de façon à mettre en évidence les différences de patterns d'activation existant entre le groupe de patients SZ et celui des sujets témoins. Les niveaux d'activations sont mesurés pour chacune des aires présentant des différences significatives d'activation entre les deux groupes.

3.3. Principaux résultats

Les deux groupes présentent des performances comportementales équivalentes pour la tâche de détection supraliminaire des odeurs, alors que les patients jugent les odeurs moins familières et les odeurs plaisantes moins plaisantes que les sujets témoins. Les patients répondent plus lentement que les sujets témoins aux différentes tâches olfactives.

Ces déficits comportementaux sont concomitants des anomalies fonctionnelles chez les patients. En comparaison des sujets témoins, des altérations sont observées dans les régions olfactives temporo-limbiques et orbitales de l'hémisphère gauche : le cortex piriforme antérieur dans la tâche de détection, le cortex piriforme postérieur et des aires frontales orbitales dans les jugements de familiarité, le cortex insulaire antérieur dans les jugements d'hédonicité, et le gyrus frontal inférieur dans les trois tâches olfactives. Ces anomalies fonctionnelles résultent principalement d'un niveau d'activation moins élevé pendant les conditions olfactives chez les patients que chez les sujets témoins. Les déficits observés dans le cortex piriforme postérieur sont spécifiquement reliés à la tâche de jugement de familiarité, alors que ceux observés dans le cortex insulaire antérieur sont spécifiquement reliés à la tâche de jugement d'hédonicité (Figure 24). Tandis que notre équipe de recherche démontre chez le sujet sain la forte implication de l'hémisphère gauche dans les processus olfactifs émotionnels (Royet *et al.*, 2000; Royet & Plailly, 2004), cette étude pourrait expliquer l'anhédonie qui caractérise les patients atteints de schizophrénie.

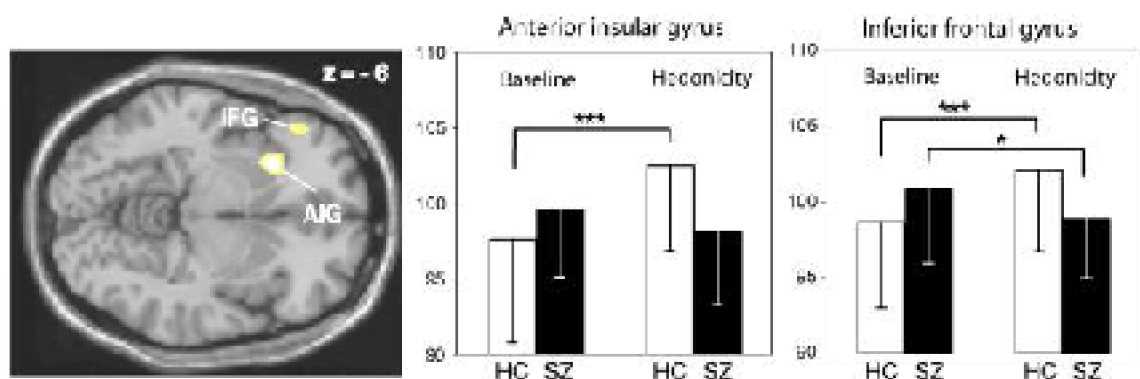


Figure 24. Gauche : Différences de DSCr observées dans le contraste 'Jugement de l'hédonicité – Condition témoin' (H-B, Hedonicity minus Baseline) entre les sujets témoins (HC) et les patients atteints de schizophrénie (SZ) dans l'insula antérieure (AIG, anterior insular gyrus) et le gyrus frontal inférieur (IFG, inferior frontal gyrus) gauches. Ces activations sont représentées sur une coupe horizontale du cerveau du MNI (seuil de significativité : $p = 0.0001$). Droite : Niveaux d'activations de ces deux aires dans les deux populations et dans les deux conditions opposées dans ce contraste. Barres verticales: erreur standard; *, $p < 0.05$; ***, $p < 0.001$.

Chapitre 3 : Discussion générale

1. Considérations méthodologiques

1.1. Les techniques d'IRMf et de TEP sont-elles adaptées à l'étude des processus cognitifs olfactifs ?

Les techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelles, contrairement aux approches neuropsychologiques, permettent la visualisation directe des réseaux neuronaux participant à des processus cognitifs chez le sujet sain. L'avantage des techniques d'IRMf et de TEP, par rapport aux techniques électromagnétiques, est également de permettre l'observation de l'activité des aires profondes du cerveau, dont font partie la plupart des aires olfactives. Ces deux techniques d'imagerie cérébrale sont complémentaires et n'ont pas les mêmes avantages ou inconvénients.

L'avantage incontesté de l'IRMf est, dans sa version événementielle, sa meilleure résolution temporelle par rapport à la TEP. Ainsi, au lieu d'étudier les activités cognitives moyennées sans distinction pendant une période de temps définie, l'IRMf événementielle permet d'étudier au sein de cette même période de temps différents processus cognitifs, et de pouvoir les analyser séparément selon la réponse fournie par le sujet. Cette

technique nous a ainsi permis d'étudier séparément les réponses neuronales associées au jugement d'une odeur familière de celles associées au jugement d'une odeur non familière (Etude 3), et de fonder les analyses fonctionnelles non pas sur la sélection a priori des odorants, mais sur le jugement que le sujet en fait pendant l'expérience, ce qui est beaucoup plus réaliste. L'IRMf événementielle permet donc d'étudier des mécanismes cognitifs plus spécifiques.

L'IRMf, comparée à la TEP, a également une meilleure résolution spatiale (dans nos études, les résolutions spatiales sont de 8*8*10 mm et 6*6*7 mm, pour les Etudes 2 et 3 d'IRMf, et de 12*12*12 mm pour les Etudes 1 et 4 de TEP). Elle permet donc de mieux localiser les régions cérébrales activées. Par exemple, le cortex piriforme est faiblement étendu et le distinguer de l'amygdale, qui lui est adjacente, n'est pas évident. La meilleure résolution spatiale de l'IRMf permet de mieux situer une activation dans ce cortex.

L'IRMf possède cependant un désavantage majeur quand on la compare avec la TEP : Elle est particulièrement sensible aux artefacts de susceptibilité magnétique dans les zones orbitofrontales, lesquelles sont cruciales en olfaction. Les artefacts peuvent être atténués en recourant à différentes méthodes. Dans l'Etude 2, nous avons utilisé la séquence PRESTO conçue spécialement à cette fin. Nous observons alors que le signal dans les zones orbitales est complet en $z = -10$, mais s'atténue pour disparaître totalement dans les régions plus profondes ($z = -20$), sachant que les aires orbitales ont leur limites inférieures en $z = -30$ (Figure 25). Lors de l'Etude 3 d'IRMf, nous employons une séquence EPI qui enregistre moins de signal dans les zones orbitales. Cette séquence n'acquiert la totalité du signal dans les zones orbitales que jusqu'à la coupe située en $z = -2$, mais n'acquiert plus du tout de signal au-delà de $z = -15$. Nos études TEP (1 et 4) montrent cependant que des traitements cognitifs olfactifs peuvent engager les aires orbitales localisées très ventralement ($z = -24$). Par conséquent, en dépit de ses meilleures résolutions temporelle et spatiale, l'IRMf ne restitue qu'une partie des processus cérébraux engagés lors des tâches cognitives olfactives, alors que la TEP, bien que plus limitée dans ses précisions temporelle et spatiale, peut les restituer dans leur totalité.

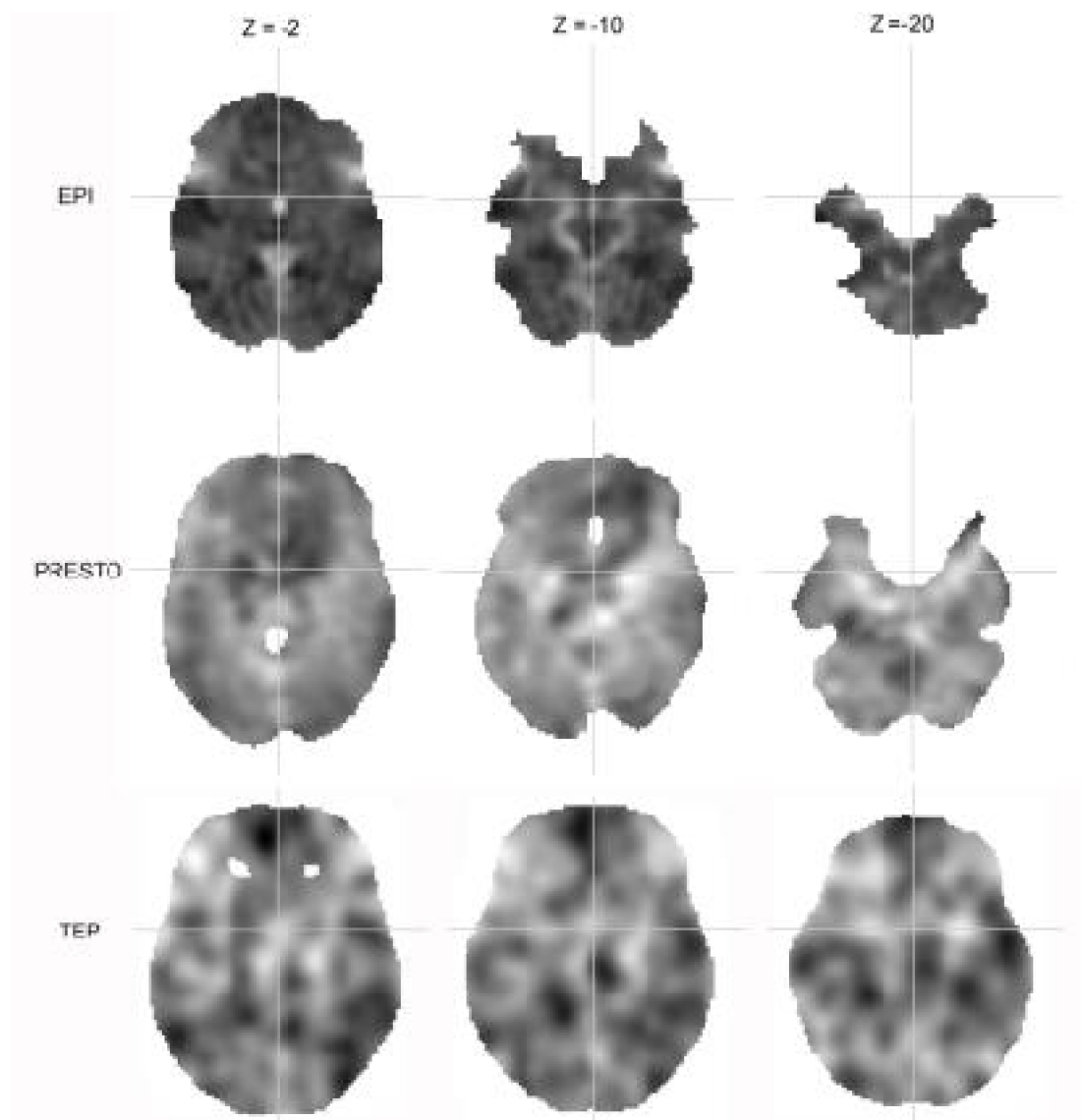


Figure 25. Signal moyen enregistré sur les groupes de sujets lors des séquences d'acquisition EPI en IRMf (Etude 3), PRESTO en IRMf (Etude 2) et de TEP (Etude 1). Ce signal est représenté sur des coupes horizontales, situées à différentes hauteurs dans le cerveau ($z = -2$, $z = -10$, $z = -20$).

1.2. Les limitations de nos investigations et de nos interprétations

La première limitation majeure des études de neuroimagerie, au même titre que toutes les techniques existantes, est qu'elles ne permettent pas l'enregistrement de l'activité du bulbe olfactif chez l'Homme. Ceci est dû à la petite taille de cet appendice et à sa situation dans les zones de susceptibilité magnétique extrême. Le bulbe olfactif humain est par conséquent une véritable boîte noire dont la fonction reste insondable, alors qu'il est montré, chez l'animal, que le bulbe olfactif est le siège de mécanismes complexes d'intégration de l'information (Chapitre 1 - Section).

La deuxième limitation est la faible représentativité de l'ensemble de la population

vertu de la loi du droit d'auteur.

humaine. Comme la majorité des travaux de neuroimagerie, trois de nos études (Etudes 1, 2, 3) reposent sur l'analyse des réponses cérébrales de sujets jeunes, d'un niveau culturel élevé (étudiants), droitiers, et pour deux d'entre elles, ne portent que sur des hommes. Cette population n'est pas représentative de l'ensemble de la population humaine, mais correspond à une norme standard établie dont le respect facilite la comparaison des résultats des études entre elles. Il est probable cependant que des processus différents soient mis en jeu selon les caractéristiques de la population étudiée. Par exemple, dans l'Etude 2, nous étudions simultanément les bases neuronales des processus de jugement de la familiarité des odeurs chez des hommes droitiers et gauchers, bien que les résultats des sujets gauchers ne soient pas décrits dans l'article. Les procédures sont en tous points similaires dans les deux cas. Les résultats des analyses des données fonctionnelles diffèrent cependant énormément entre les deux populations, bien que les résultats comportementaux soient comparables. Nous notons ainsi que le signal moyen de groupe est plus faible chez les sujets gauchers que chez les droitiers. Ce résultat peut conduire à l'hypothèse que les hommes gauchers ont des patterns de réponses neuronales bien plus hétérogènes que les hommes droitiers, engendrant une disparition quasi complète du signal dans les analyses de groupe. En conclusion, les études de neuroimagerie ne reflètent pour l'instant qu'une petite partie de la population. Il est probable cependant qu'avec le temps les équipes s'intéresseront à ces différences entre groupes d'individus (en fonction du genre, de l'âge, de la latéralité manuelle, ...). Il est possible également que l'amélioration des performances techniques d'imagerie aussi bien en termes d'acquisition que d'analyse permette dans un avenir proche l'étude des processus cérébraux à l'échelle individuelle

Enfin, un problème récurrent dans le domaine de la neuroimagerie est la diversité des nomenclatures employées par les auteurs, ou plutôt l'absence d'une nomenclature unique de référence, concernant la localisation des aires cérébrales activées. Une même aire cérébrale peut posséder plusieurs noms et le même nom peut désigner plusieurs aires cérébrales. Cette diversité rend difficile la comparaison entre les études. Le système de grille proportionnelle élaboré selon le principe de l'Atlas de Talairach & Tournoux (1988) constitue par contre un référentiel de choix puisque les coordonnées elles-mêmes peuvent être comparées entre les études, indépendamment du nom de l'aire en question. Nos travaux ne sont pas exemplaires à ce point de vue, puisque les connaissances acquises tout au long de ce travail doctoral ont influencé notre façon d'interpréter et de nommer les aires activées, rendant parfois la nomenclature employée inhomogène entre deux études.

1.3. L'approche cartographique

L'approche que nous avons menée dans cette thèse est une approche cartographique. Nous avons identifié les réseaux neuronaux impliqués dans des tâches cognitives olfactives d'un point de vue uniquement spatial et par conséquent statique. Cette approche a son intérêt comme ses limites. C'est l'approche exploratoire adaptée à l'étude de tout nouveau domaine. Elle permet un débroussaillage de la question posée mais devient rapidement insuffisante. Nos propres études, ainsi que celles d'autres auteurs,

montrent que les mêmes régions participent à des processus cognitifs différents. Par exemple, notre étude menée en TEP chez les patients atteints de schizophrénie (Etude 4) montre que le cortex piriforme antérieur et le gyrus frontal inférieur gauche sont tous deux impliqués aussi bien dans le jugement de la familiarité des odeurs que dans celui de leur hédonicité.

D'autres approches doivent être maintenant tentées afin de répondre plus finement aux questions posées. D'un point de vue statistique, les analyses de ROI sont plus sensibles que les analyses portant sur l'ensemble du cerveau, et évitent aussi les problèmes de variabilités interindividuelles quant à la localisation des sites d'activation. Elles permettent de plus de sonder des régions de très petite taille. Anderson *et al.* (2003) définissent par exemple trois subdivisions majeures de l'amygdale (basomédiane, basolatérale, et latérale accessoire), et quatre subdivisions du cortex orbitofrontal (antérieure, médiane, latérale et postérieure), afin d'analyser leur comportement dans différentes tâches olfactives. Des méthodes plus élégantes consistent également à analyser l'activation dans une ROI fonctionnelle. Le principe est de déterminer une région activée dans une condition expérimentale donnée, de la prendre comme ROI, et de mesurer l'activité en son sein dans une autre condition expérimentale. En appliquant cette méthode, Kanwisher *et al.* (1997) montrent qu'une partie du gyrus fusiforme est plus activée chez la plupart des sujets quand ils observent des visages que lorsqu'ils examinent des objets. Dans une seconde étape, ils examinent chez ces mêmes sujets l'activité de cette région quand l'apparence des visages est modifiée (apparence floue, brouillée...). Une autre approche consiste à localiser les fonctions cognitives au sein de réseaux distribués (Mesulam, 1990) et d'identifier la connectivité fonctionnelle entre différentes régions de ce réseau pendant une tâche cognitive donnée (Friston *et al.*, 1993). Nous évoquerons à nouveau cette méthode dans le cadre de nos perspectives (Chapitre 3 - Section).

2. Apports scientifiques de notre travail de thèse

Les résultats de nos études sont largement interprétés et discutés au sein de chacun des articles respectifs. Il est par conséquent superflu de rediscuter séparément ces résultats dans le cadre de notre discussion générale. Il nous semble de loin préférable d'analyser en parallèle nos résultats, et ceux préalables de notre équipe, pour tenter de faire émerger les découvertes majeures de cette thèse.

2.1. Bases neuronales de la mémoire à court terme olfactive

Les bases neuronales de la mémoire à court terme olfactive (Etude 1) sont clairement distinguées de celles de la mémoire à long terme, telles qu'elles sont mises en jeu dans les processus de jugement/sentiment de familiarité (Etudes 2, 3 et 4). Le contraste très restrictif opposant une tâche de discrimination d'odeurs présentées successivement par paire, à une tâche de détection portant sur les mêmes odeurs, montre l'activation de

l'insula antérieure gauche et du gyrus frontopolaire gauche. Nous faisons l'hypothèse que ces deux aires sont impliquées respectivement dans le jugement de la qualité de l'odeur, en agissant en tant qu'aire associative des différentes caractéristiques de l'odeur, et dans l'évaluation, l'intégration et la manipulation de ces caractéristiques stockées temporairement dans la mémoire de travail. Si l'insula antérieure semble être spécifiquement activée par des stimuli chimiosensoriels, le gyrus frontopolaire est une aire activée dans des tâches de mémoire de travail qui concernent des stimuli d'autres modalités sensorielles telles que la vision (Dade *et al.*, 2001).

Deux conclusions s'imposent à cette étude : 1) Les aires impliquées dans le processus de discrimination de deux odeurs présentées successivement par paire sont latéralisées dans l'hémisphère cérébral gauche. 2) Les bases neuronales des processus de mémoire de travail sont partiellement multimodales, rejoignant ainsi l'hypothèse avancée par Dade *et al.* (2001).

2.2. Bases neuronales du jugement de la familiarité des odeurs

2.2.1. Latéralisation fonctionnelle et cortex orbitofrontal droit

Notre étude portant sur l'identification du réseau neuronal impliqué dans le jugement de la familiarité des odeurs (Plailly *et al.*, 2005) complète les données préalablement acquises par notre équipe de recherche (Royet *et al.*, 1999; Royet *et al.*, 2001b).

Dans un premier travail, Royet *et al.* (1999) étudient le réseau neuronal spécifiquement impliqué dans la tâche de jugement de la familiarité des odeurs en soustrayant, aux images d'activations obtenues dans cette condition, les images obtenues pendant que les sujets jugent de la présence d'une odeur (contraste 'Familiarité – Détection'). Ils observent l'activation du gyrus orbitofrontal antérieur droit débordant sur le gyrus sous-calleux, du gyrus cingulaire antérieur droit, et des gyri frontaux inférieur et supérieur gauches.

Dans un second travail, Royet *et al.* (2001) utilisent une caméra plus performante (meilleures résolutions spatiales et temporelles) et étudient en plus des deux tâches indiquées ci-dessus, celles de jugement de l'intensité et de l'hédonicité des odeurs, ainsi qu'une tâche de référence sans stimulation odorante. Cela leur permet de comparer directement au sein d'une même étude les processus olfactifs mis en jeu dans les différentes conditions. En comparant la condition de jugement de la familiarité à la condition témoin, les auteurs observent non seulement l'activation du cortex orbitofrontal droit mais aussi celle du cortex orbitofrontal gauche. Ils notent également que ces deux régions sont plus ou moins activées selon la tâche olfactive demandée au sujet. Alors que le cortex orbitofrontal gauche est significativement plus activé dans la tâche de jugement hédonique que dans les quatre autres tâches olfactives, le cortex orbitofrontal droit est plus activé dans la tâche de jugement de familiarité que dans les tâches de détection et de jugement de l'intensité des odeurs. Aucune différence significative n'est trouvée entre les tâches de jugement de familiarité et celles de jugements hédonique et de comestibilité. En d'autres termes, cette seconde étude ne permet pas de conclure à la participation

préférentielle du cortex orbitofrontal droit dans la tâche de jugement de familiarité. Elle suggère seulement à ce jour que ce cortex est davantage activé quand les sujets procèdent à des tâches olfactives pour lesquelles la demande cognitive semble plus importante.

Dans cette thèse, nous ne montrons pas l'activation des cortex orbitofrontaux dans le jugement de la familiarité des odeurs (Etude2,). Il y a deux explications à cela. La première est que le cortex orbitofrontal droit est activé non seulement dans cette tâche mais aussi dans celle de détection. La comparaison des deux conditions ('Familiarité – Détection') entraîne donc la disparition du signal dans cette aire. La deuxième explication est liée à l'utilisation de l'IRMf comme technique d'imagerie cérébrale. Nous savons que cette technique est sensible aux artéfacts de susceptibilité magnétique dans les aires orbitales (Chapitre 1 - Section), et que les activations observées précédemment dans nos études TEPs se situent dans cette région. Bien que nous concevions *a priori* que le signal est au moins partiellement présent en IRMf dans cette région, il est possible que l'activité soit encore trop faible pour que des différences émergent quand on compare les conditions entre elles. Nous ne pouvons également écarter l'hypothèse que des activations orbitofrontales soient présentes plus ventralement et que l'IRMf ne nous ait alors pas permis de les enregistrer.

2.2.2. L'implication du cortex piriforme droit dans le jugement de la familiarité des odeurs

La première découverte majeure de l'Etude 2 est l'implication spécifique du cortex piriforme dans l'évaluation de la familiarité des odeurs. Cette spécificité est démontrée en comparant les patterns d'activation évoqués par le jugement de familiarité avec ceux induits par la tâche de détection des odeurs. Seuls les processus associés au jugement de la familiarité sont supposés alors être significativement activés. Ce résultat est en accord avec d'autres observations montrant l'implication du cortex piriforme dans la tâche de mémoire de reconnaissance des odeurs (Savic *et al.*, 2000; Dade *et al.*, 2002). Dade *et al* (2002) observent même que cette activation est proportionnelle à la durée de rétention des odeurs. Alors que la tâche de mémoire de reconnaissance à court terme n'entraîne qu'une faible activation des cortex piriformes, la tâche de mémoire de reconnaissance à long terme induit une plus forte activation de ces cortex.

La deuxième découverte majeure de notre étude est la latéralisation de l'activation du cortex piriforme dans l'hémisphère cérébral droit lors de jugement de la familiarité des odeurs. Cette latéralisation est statistiquement significative dans notre étude, et est testée lors d'une comparaison directe entre les niveaux d'activations obtenus dans le cortex piriforme et ceux obtenus dans la région piriforme controlatérale. Ce résultat est conforme aux données de l'étude de Savic *et al.* (2000) sur la mémoire de reconnaissance montrant une activation du cortex piriforme seulement dans l'hémisphère cérébral droit. De même, bien que Dade *et al.* (2002) n'indiquent pas une telle latéralisation, seul le cortex piriforme droit est montré dans la comparaison directe 'Mémoire de reconnaissance à long terme – Mémoire de reconnaissance à court terme'.

Dans ce même cadre de réflexion, la comparaison des résultats de nos deux

expériences d'IRMf sur le jugement de familiarité est fort instructive. Avant de détailler davantage notre argumentaire, il nous faut préciser que le protocole expérimental de l'Etude 3 n'a pas été construit en vue d'étudier spécifiquement le jugement de la familiarité des odeurs. Ceci explique que les résultats présentés ci-dessous ne figurent pas dans l'article valorisant cette étude. Dans l'Etude 3, et en centrant notre attention sur les régions médio-temporales, nous observons que l'activation située dans l'hémisphère cérébral gauche s'étend selon un axe rostro-caudal entre le piriforme postérieur et le gyrus parahippocampique, et que celle située dans l'hémisphère cérébral droit s'étend entre le piriforme frontal antérieur et l'hippocampe (Tableau 2).

Tableau 2. Tableau regroupant les activations cérébrales olfactives observées dans l'Etude 3 au niveau des régions temporo-limbiques.

Contraste	Aire cérébrale	k	Z	x	y	z
OF + OuF – 2R (p = 0.005)	Cortex piriforme post.	79	4.50	-21	0	-14
	Hippocampe / Pédoncule cérébral		3.90	-12	-12	-14
	Hippocampe		3.38	-29	-9	-14
	Gyrus parahippocampique		3.03	-21	-24	-14
	Amygdale / Piriforme temporal post.	54	3.43	30	3	-18
OF - OuF (p = 0.001)	Cortex entorhinal		3.28	18	3	-21
	Cortex piriforme ant. frontal		3.14	27	12	-18
	Hippocampe		3.14	12	-9	-11
	Amygdale		3.05	21	-3	-14
	Amygdale / Hippocampe	13	3.30	-21	-3	-21
	Amygdale / Piriforme temporal post.		3.20	-12	-3	-14

Note : ant, antérieur k, taille du cluster d'activation ; Z, valeur Z ; OF, odeur familière ; OuF, odeur non familière ; p, seuil de significativité ; post, postérieur ; R, repos ; x, y, z, coordonnées du cluster d'activation.

Premièrement, ce pattern de réponse est très semblable à celui observé dans notre seconde étude d'IRMf (Figure 26), et la similitude des résultats entre les deux études conforte notre conviction de l'implication de ces structures dans le jugement de la familiarité des odeurs. Deuxièmement, quand les sujets font la tâche de jugement de familiarité, nous observons également dans les deux cas que le cortex piriforme temporal antérieur est activé uniquement du côté droit. Ce résultat identique dans les deux études en dépit des différences de procédures est remarquable. Il confirme notre interprétation préalable de latéralisation fonctionnelle dans l'hémisphère droit du processus associé au jugement de familiarité des odeurs (Royet *et al.*, 1999; Royet *et al.*, 2001b; Royet & Plailly, 2004). Il est toutefois important de souligner que cela n'est plus vrai quand seul le *sentiment* de familiarité (contrairement au *jugement* de la familiarité- comprenant les sentiments de familiarité et de non familiarité mêlés) est pris en compte. Cette

latéralisation dans l'hémisphère cérébral droit serait donc spécifique à la tâche de jugement de la familiarité plutôt qu'au sentiment qu'une odeur est familière.

2.2.3. L'implication de processus sémantique, mnésique et émotionnel dans le jugement de la familiarité des odeurs

L'Etude 2 d'IRMf montre que le jugement de la familiarité des odeurs engage un réseau neuronal constitué d'aires impliquées dans les processus mnésiques telles que le cortex piriforme temporal postérieur, l'hippocampe, le gyrus para-hippocampique, et le gyrus mid-fusiforme droits ; d'une aire impliquée dans les processus sémantiques : le gyrus frontal inférieur gauche (pars orbitalis) ; et d'aires impliquées dans les processus émotionnels : le gyrus cingulaire antérieur et les amygdales bilatérales. L'Etude 4 de TEP chez les patients schizophrènes met en valeur l'importance du gyrus frontal inférieur gauche et du cortex piriforme (bien que plus dorsal et dans l'hémisphère gauche) dans la tâche de jugement de familiarité, en associant un dysfonctionnement de ces aires cérébrales à des déficits comportementaux dans cette tâche de décision olfactive.

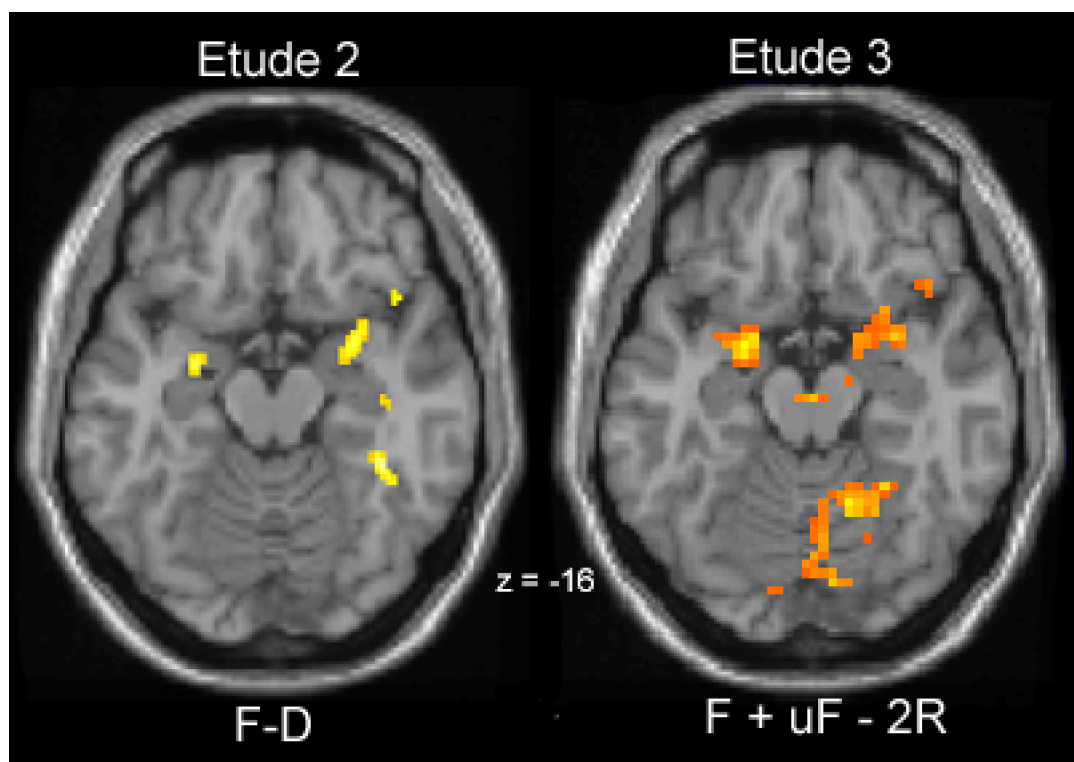


Figure 26. Comparaison des patterns d'activations observés dans nos deux études d'IRMf, représentée sur des coupes horizontales ($z = -16$) du cerveau du MNI. A gauche : Etude 2, contraste F-D. A droite : Etude 3, contraste $F + uF - 2R$. D, détection ; F, Jugement de familiarité (à gauche) ou Odeur Familière (à droite) ; uF, Odeur non familière ; R, repos.

L'Etude 3 d'IRMf complète ces résultats en distinguant, dans ce réseau neuronal, les régions bimodales olfaction/musique des régions spécifiquement impliquées en olfaction. Ainsi, l'hippocampe, le gyrus parahippocampique et le gyrus frontal inférieur (pars orbitalis) sont activés dans les deux modalités sensorielles, alors que le gyrus cingulaire antérieur est activé spécifiquement dans la modalité olfactive. L'Etude 3 permet même

d'aller encore plus loin dans les interprétations en dissociant les activations cérébrales liées au sentiment de familiarité de celles liées au sentiment de non familiarité. Elle montre que ces régions du réseau neuronal précédemment observé dans les Etudes 2 et 4 sont spécifiquement dédiées aux processus de reconnaissance mis en jeu lors du sentiment de familiarité.

2.2.4. L'hypothèse de l'existence d'un réseau neuronal plurimodal sous-jacent au sentiment de familiarité

L'Etude 3, en comparant les patterns de réponses neuronales impliqués dans le sentiment de familiarité et de non familiarité évoqués par les odeurs et les extraits musicaux, isole spécifiquement les bases neuronales propres à chacun des sentiments. Elle montre un recouvrement partiel des bases neuronales répondant aux odeurs et aux musiques, et identifie certaines spécificités liées à chacune des modalités sensorielles. Cette étude montre l'existence d'un réseau neuronal bimodal étendu pour le sentiment de familiarité, et d'un réseau neuronal bimodal beaucoup plus restreint pour le sentiment de non familiarité. Suite à cette étude, une interrogation persiste : la tentative de reconnaissance d'un item, commencée lors de sa perception, mène-t-elle tout d'abord au sentiment de non familiarité, puis ensuite au sentiment de familiarité lorsque cette reconnaissance aboutit partiellement ? Ou alors le sentiment de non familiarité est-il un sentiment propre, au même titre que le sentiment de familiarité, émergeant après une recherche infructueuse ?

Le ressenti que nous éprouvons lors du sentiment de familiarité, ce sentiment de déjà-vu/perçu, ne semble pas dépendant d'une modalité sensorielle, mais semble plus être un sentiment général d'accès à une partie des connaissances liées à cet item. Notre étude sur les odeurs et la musique montre la nature bimodale de ce sentiment et, en comparant nos résultats à ceux observés avec des items verbaux ou visuels, permet de proposer l'hypothèse qu'une partie du réseau neuronal sous-jacent au sentiment de familiarité est un réseau neuronal plurimodal. Ce réseau plurimodal, activé indépendamment de la modalité sensorielle de l'input entraînant ce sentiment, comprend des aires identifiées précédemment dans des processus mnésiques et sémantiques, ce qui étaye également notre interprétation (Squire *et al.*, 2004; Moss *et al.*, 2005).

2.2.5. La mémoire à long terme olfactive : Les processus de familiarité

La Figure 27 regroupe les résultats des trois études (Etudes 2, 3, 4) portant sur le jugement de la familiarité des odeurs et sur le sentiment qu'une odeur est familière. Nous distinguons les régions cérébrales en deux catégories : celles activées durant le *sentiment* de familiarité, et celles activées pendant le *jugement* de la familiarité mais non pendant le sentiment de familiarité. De ce schéma, nous tirons les observations suivantes : 1) Le réseau neuronal sous-jacent à ces deux processus est étendu, et réparti sur l'ensemble du cerveau. 2) Les aires participant au sentiment de familiarité sont situées dans l'hémisphère cérébral gauche, alors que les aires participant uniquement au jugement de la familiarité sont situées principalement dans l'hémisphère cérébral droit.

La latéralisation fonctionnelle dans l'hémisphère gauche du réseau neuronal

répondant au sentiment de familiarité peut être expliquée par le modèle HERA proposé par Tulving *et al.* (1994). Ce modèle postule que la récupération des informations sémantiques implique le cortex préfrontal gauche. Nos données semblent élargir la latéralisation fonctionnelle décrite dans ce modèle à l'ensemble du cerveau.

Plusieurs questions restent cependant en suspens : Pourquoi cette latéralisation fonctionnelle dans l'hémisphère droit des aires impliquées uniquement dans le jugement de la familiarité et non dans le sentiment de familiarité ? Dans quels processus sont impliquées les aires observées uniquement pendant le *jugement* de la familiarité ?

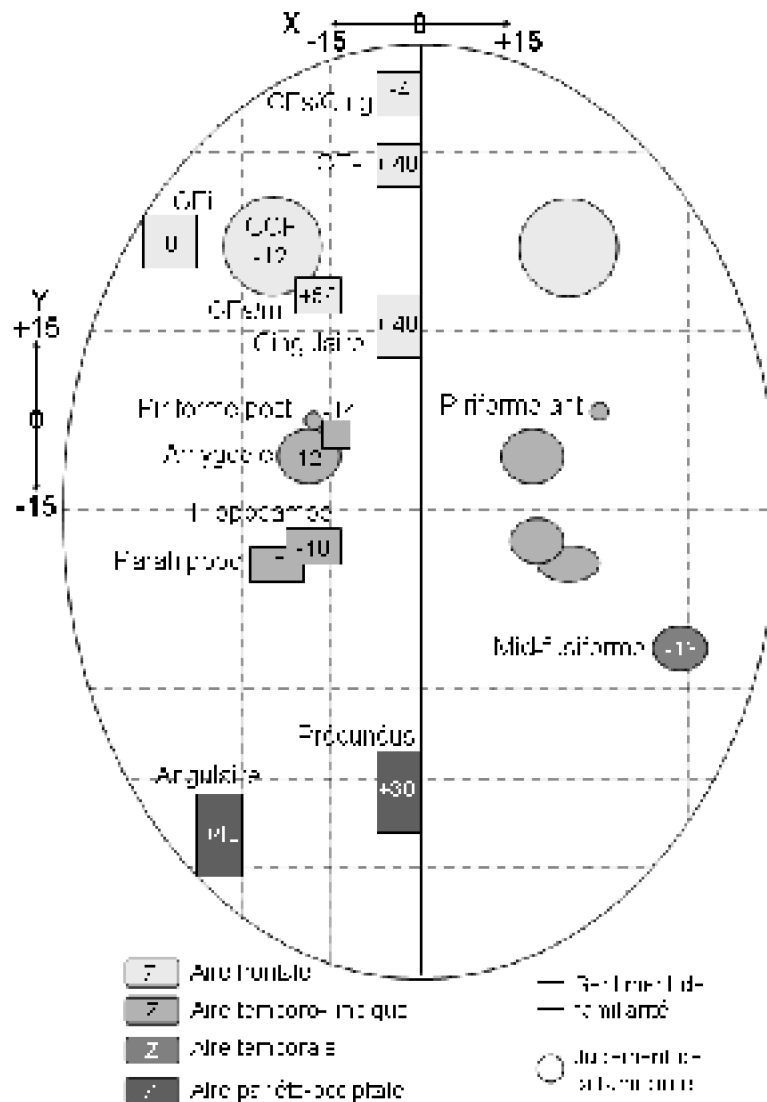


Figure 27. Schématisation d'une coupe horizontale d'un cerveau standard sur laquelle sont représentées les aires cérébrales participant au sentiment de familiarité (rectangle) ou au jugement de la familiarité (ellipse) des odeurs. Les aires sont désignées par leur nom et situées d'après les coordonnées x et y du système MNI. Les valeurs des coordonnées z sont inscrites au sein de chaque aire. Ant ; antérieur ; Cing., gyrus cingulaire ; GFi, GFm, GFs, respectivement gyrus frontal inférieur, moyen, supérieur, parahippoc, gyrus parahippocampique; post, postérieur.

Conclusions et perspectives

Cette thèse apporte des éléments nouveaux dans l'établissement d'une cartographie des aires cérébrales sous-jacentes aux processus mnésiques olfactifs. Elle montre les intérêts complémentaires des techniques de TEP et d'IRMf pour l'étude des bases neuronales olfactives. L'ensemble des études de cette thèse montre une dissociation des bases neuronales de la mémoire à court terme et de la mémoire à long terme olfactive. Bien que nous montrions l'existence d'activations spécifiques à la modalité sensorielle olfactive dans la mémoire à court terme (Etude 1) et dans la mémoire à long terme (Etude 3), cette thèse avance de nombreuses preuves en faveur de l'hypothèse du caractère plurimodal d'une partie des processus mnésiques. La totalité du réseau neuronal supposé plurimodal, qu'il appartienne à la mémoire à court terme ou à la mémoire à long terme, est latéralisée dans l'hémisphère cérébral gauche.

Suite à ces résultats et aux discussions que nos études ont amenées, de nombreuses questions attendent encore des réponses.

Premièrement, il serait important de pouvoir répondre à une question posée de façon lors de nos travaux. Dans nos études 2 et 4, ainsi que dans les études précédentes menées par notre équipe (Royet *et al.*, 1999; Royet *et al.*, 2001b), les contrastes effectués lors de l'analyse des données fonctionnelles opposent une condition olfactive pendant laquelle le sujet est stimulé à chacune de ses inspirations à une condition de détection d'odeurs pendant laquelle le sujet est en moyenne stimulé une inspiration sur deux. Nous comparons donc une condition où le sujet est stimulé avec N odorants à une condition où le sujet est stimulé avec N/2 odorants. De façon à rejeter l'hypothèse que les activations

cérébrales que nous observons sont liées à cette différence de nombre d'odeurs senties pour un temps donné, nous souhaiterions identifier les aires cérébrales impliquées dans des processus cognitifs olfactifs dont la réponse est corrélée avec le nombre d'odeurs senties par unité de temps.

Deuxièmement, il est établi que la mémoire de reconnaissance engage deux processus différents : le sentiment de familiarité et le souvenir (Mandler, 1980)(Chapitre 1- Section). Nos Etudes 2, 3 et 4 abordent toutes les trois le jugement de la familiarité des odeurs. Nous avons émis l'hypothèse dans nos études, que le sujet ait pu faire un peu plus que le jugement de familiarité que nous lui demandions de faire. Cet accès à l'identification de l'item et aux souvenirs qui lui sont associés semble engager, dans d'autres modalités sensorielles, des réseaux neuronaux distincts de ceux du sentiment de familiarité (Wheeler & Buckner, 2004; Yonelinas *et al.*, 2005). Une étude examinant distinctement les processus de familiarité et de souvenir permettrait d'identifier les bases neuronales impliquées dans chacun de ces processus.

Troisièmement, en envisageant l'ensemble des résultats présentés en Introduction (Chapitre 1 - Section), ainsi que l'ensemble des quatre études présentées dans cette thèse, il apparaît que les réseaux neuronaux activés lors de divers processus cognitifs olfactifs impliquent des aires cérébrales communes, telles que le cortex piriforme, l'amygdale, le cortex orbitofrontal, le gyrus frontal inférieur, le gyrus cingulaire et l'insula. Etant donné que des aires cérébrales sont activées dans différents processus cognitifs, comment leur attribuer une fonction propre ? La question que nous devrions nous poser n'est peut-être pas « Quelles aires sont activées lors de telle tâche ? », mais plutôt « Comment ces aires sont-elles connectées fonctionnellement entre-elles pendant telle tâche ? ». Avec l'avancée des nouvelles techniques computationnelles, telles que la modélisation causale dynamique (Dynamical causal modelling) il est maintenant possible d'identifier les interactions existant entre les différentes aires cérébrales d'un même réseau pendant une tâche spécifique (Friston *et al.*, 2003). Cette technique permet de compléter l'approche cartographique que nous avons employée dans cette thèse en identifiant les relations dynamiques existant entre les aires d'un réseau. Dans notre projet post-doctoral, nous tenterons d'identifier la nature des connexions neuronales existant entre chacune de ces régions couramment observées dans des études de neuroimagerie en olfaction humaine. Nous tenterons aussi de caractériser l'évolution de ces connexions en fonction de différents contextes : la tâche olfactive effectuée par le sujet (jugement de l'intensité, de la familiarité ...), l'attente du sujet (stimulation attendue / aucune attente), et le substrat neuronal sous-jacent (normal / pathologique).

Bibliographie

- Abdi H, Tiberghien G (2002) Mémoire. In: Dictionnaire des Sciences Cognitives (Tiberghien G, ed), pp 165-167. Paris: Armand Colin.
- Abraham A, Mathai KV (1983) The effect of right temporal lobe lesions on matching of smells. *Neuropsychologia* 21:277-281.
- Adolphs R, Cahill L, Schul R, Babinsky R (1997) Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygdala damage in humans. *Learn Mem* 4:291-300.
- Anderson AK, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani DG, Glover G, Gabrieli JD, Sobel N (2003) Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat Neurosci* 6:196-202.
- Andres KH (1966) [The fine structure of the olfactory region of macrosmatic animals]. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 69:140-154.
- Atkinson RC, Shiffrin RM (1968) Human memory: a proposed system and its control processes. In: *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory* (Spence KW, ed), pp 89-195. New York: Academic Press.
- Baddeley AD, Hitch GJ (1974) Working memory. In: *Recent Advances in Learning and Motivation* (Bower GA, ed), pp 47-89. New York: Academic Press.
- Beck E (1949) A cytoarchitectural investigation into the boundaries of cortical areas 13 and 14 in the human brain. *J Anat* 3:147-157.

- Bengtsson S, Berglund H, Gulyas B, Cohen E, Savic I (2001) Brain activation during odor perception in males and females. *Neuroreport* 12:2027-2033.
- Bensafi M, Brown WM, Khan R, Levenson B, Sobel N (2004) Sniffing human sex-steroid derived compounds modulates mood, memory and autonomic nervous system function in specific behavioral contexts. *Behav Brain Res* 152:11-22.
- Bhatnagar KP, Kennedy RC, Baron G, Greenberg RA (1987) Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: a quantitative morphological study. *Anat Rec* 218:73-87.
- Brennan PA, Schellinck HM, de la Riva C, Kendrick KM, Keverne EB (1998) Changes in neurotransmitter release in the main olfactory bulb following an olfactory conditioning procedure in mice. *Neuroscience* 87:583-590.
- Broman DA, Olsson MJ, Nordin S (2001) Lateralization of olfactory cognitive functions: effects of rhinal side of stimulation. *Chem Senses* 26:1187-1192.
- Brooks VB (1975) Roles of cerebellum and basal ganglia in initiation and control of movements. *Can J Neurol Sci* 2:265-277.
- Buchanan TW, Tranel D, Adolphs R (2003) A specific role for the human amygdala in olfactory memory. *Learn Mem* 10:319-325.
- Cahill L (1999) A neurobiological perspective on emotionally influenced, long-term memory. *Semin Clin Neuropsychiatry* 4:266-273.
- Cahill L, Babinsky R, Markowitsch HJ, McGaugh JL (1995) The amygdala and emotional memory. *Nature* 377:295-296.
- Cain WS (1970) Odor intensity after self-adaptation and cross-adaptation. *Percept Psychophys* 7.
- Cajal SR (1911) *Histologie dy système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Paris: Maloine.
- Calder AJ, Keane J, Manes F, Antoun N, Young AW (2000) Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nat Neurosci* 3:1077-1078.
- Calof AL, Bonnin A, Crocker C, Kawauchi S, Murray RC, Shou J, Wu HH (2002) Progenitor cells of the olfactory receptor neuron lineage. *Microsc Res Tech* 58:176-188.
- Canli T, Zhao Z, Brewer J, Gabrieli JD, Cahill L (2000) Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *J Neurosci* 20:RC99.
- Carmichael ST, Price JL (1995) Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 363:615-641.
- Carmichael ST, Clugnet MC, Price JL (1994) Central olfactory connections in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 346:403-434.
- Carroll B, Richardson JT, Thompson P (1993) Olfactory information processing and temporal lobe epilepsy. *Brain Cogn* 22:230-243.
- Cavada C, Company T, Tejedor J, Cruz-Rizzolo RJ, Reinoso-Suarez F (2000) The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. A review. *Cereb Cortex* 10:220-242.

- Cerf-Ducastel B, Murphy C (2001) fMRI activation in response to odorants orally delivered in aqueous solutions. *Chem Senses* 26:625-637.
- Chu S, Downes JJ (2002) Proust nose best: odors are better cues of autobiographical memory. *Mem Cognit* 30:511-518.
- Costanzo RM, Becker DP (1986) Smell and taste disorders in head injury and neurosurgery. In: *Clinical Measurement of Taste and Smell* (Meiselman HL, Rivlin RS, eds), pp 565-578. New York: MacMillan Publishing Company.
- Costanzo RM, Zasler ND (1992) Epidemiology and pathophysiology of olfactory and gustatory dysfunction in head trauma. *J Head Trauma Rehabil* 7:15-24.
- Craik FI, Lockhart R (1972) Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 11:671-684.
- Craik FI, Tulving E (1975) Depth of processing and the retention of words in episodic memory. *Journal of Experimental Psychology: General* 104:268-294.
- Crosby EC, Humphrey T, Lauer EW (1962) In: *Correlative anatomy of the nervous system*. New York: Macmillan.
- Dade LA, Zatorre RJ, Jones-Gotman M (2002) Olfactory learning: convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans. *Brain* 125:86-101.
- Dade LA, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Evans AC (1998) Human brain function during odor encoding and recognition. A PET activation study. *Ann N Y Acad Sci* 855:572-574.
- Dade LA, Zatorre RJ, Evans AC, Jones-Gotman M (2001) Working memory in another dimension: functional imaging of human olfactory working memory. *Neuroimage* 14:650-660.
- Darwin CJ, Turvey MT, Crowder RG (1972) An auditory analogue of the Sperling partial report procedure: Evidence for brief auditory store. *Cognitive Psychology* 3:255-267.
- Datiche F, Rouillet F, Cattarelli M (2001) Expression of Fos in the piriform cortex after acquisition of olfactory learning: an immunohistochemical study in the rat. *Brain Res Bull* 55:95-99.
- de Jong N, Mulder I, de Graaf C, van Staveren WA (1999) Impaired sensory functioning in elders: the relation with its potential determinants and nutritional intake. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 54:B324-331.
- Démonet JF, Wise R, Frackowiak RSJ (1993) Les fonctions linguistiques explorées en tomographie par émission de positons. *Méd/Sci* 9:934-942.
- Distel H, Ayabe-Kanamura S, Martinez-Gomez M, Schicker I, Kobayakawa T, Saito S, Hudson R (1999) Perception of everyday odors--correlation between intensity, familiarity and strength of hedonic judgement. *Chem Senses* 24:191-199.
- Dolcos F, LaBar KS, Cabeza R (2004) Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron* 42:855-863.
- Dolcos F, LaBar KS, Cabeza R (2005) Remembering one year later: role of the amygdala and the medial temporal lobe memory system in retrieving emotional memories. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:2626-2631.

- Doty RL (1991) Psychological measurement of odor perception in humans. In: The Human Sense of Smell (Laing DG, Doty RL, Breipohl W, eds), pp 95-134. Berlin: Springer-Verlag.
- Doty RL (1994) Studies of Olfactory Dysfunction in Major Neurological Disorders. *Advances in the Biosciences* 93:593-602.
- Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD (1978) Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol Behav* 20:175-185.
- Duvernoy HM (1991) The Human Brain - Surface, Three Dimensional Sectional Anatomy and MRI. Wien: Springer.
- Eeckman FH, Freeman WJ (1990) Correlations between unit firing and EEG in the rat olfactory system. *Brain Res* 528:238-244.
- Eldridge LL, Engel SA, Zeineh MM, Bookheimer SY, Knowlton BJ (2005) A dissociation of encoding and retrieval processes in the human hippocampus. *J Neurosci* 25:3280-3286.
- Engen T (1973) Long-term memory of odors with and without verbal descriptions. *Journal of Experimental Psychology* 100:221-227.
- Engen T (1982) The Perception of Odors. New York: Academic Press.
- Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH (1998) Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 4:1313-1317.
- Eskenazi B, Cain WS, Novelly RA, Friend KB (1983) Olfactory functioning in temporal lobectomy patients. *Neuropsychologia* 21:365-374.
- Eskenazi B, Cain WS, Novelly RA, Mattson R (1986) Odor perception in temporal lobe epilepsy patients with and without temporal lobectomy. *Neuropsychologia* 24:553-562.
- Ferdon S, Murphy C (2003) The cerebellum and olfaction in the aging brain: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 20:12-21.
- Frahm J, Merboldt KD, Hanicke W (1988) Direct FLASH MR imaging of magnetic field inhomogeneities by gradient compensation. *Magn Reson Med* 6:474-480.
- Friston KJ (2003) Introduction: experimental design and statistical parametric mapping. In: Human brain function, 2nd Edition: Frackowiak et al.
- Friston KJ, Harrison L, Penny W (2003) Dynamic causal modelling. *Neuroimage* 19:1273-1302.
- Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS (1993) Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab* 13:5-14.
- Friston KJ, Ashburner J, Frith C, Poline JB, Heather JD, Frackowiak RS (1995a) Spatial Registration and Normalization of Images. *Hum Brain Mapp* 2:165-189.
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith C, Frackowiak RS (1995b) Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. *Hum Brain Mapp* 2:189-210.

- Frye RE, Schwartz BS, Doty RL (1990) Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *Jama* 263:1233-1236.
- Gervais R, Holley A, Keverne EB (1988) The importance of central noradrenergic influences on the rat olfactory bulb in the processing of learned olfactory cues. *Chemical Senses* 13:3-12.
- Gottfried JA, Dolan RJ (2003) The nose smells what the eye sees: crossmodal visual facilitation of human olfactory perception. *Neuron* 39:375-386.
- Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ (2002a) Appetitive and aversive olfactory learning in humans studied using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 22:10829-10837.
- Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ (2003) Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science* 301:1104-1107.
- Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, Dolan RJ (2002b) Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 22:10819-10828.
- Gottfried JA, Smith AP, Rugg MD, Dolan RJ (2004) Remembrance of odors past: human olfactory cortex in cross-modal recognition memory. *Neuron* 42:687-695.
- Graf P, Schacter DL (1985) Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 11:501-518.
- Groenewegen HJ, Vermeulen-Van der Zee E, te Kortschot A, Witter MP (1987) Organization of the projections from the subiculum to the ventral striatum in the rat. A study using anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Neuroscience* 23:103-120.
- Haberly LB (2001) Parallel-distributed processing in olfactory cortex: new insights from morphological and physiological analysis of neuronal circuitry. *Chem Senses* 26:551-576.
- Haberly LB, Price JL (1978a) Association and commissural fiber systems of the olfactory cortex of the rat. II. Systems originating in the olfactory peduncle. *J Comp Neurol* 181:781-807.
- Haberly LB, Price JL (1978b) Association and commissural fiber systems of the olfactory cortex of the rat. *J Comp Neurol* 178:711-740.
- Haberly LB, Bower JM (1989) Olfactory cortex: model circuit for study of associative memory? *Trends Neurosci* 12:258-264.
- Halpern M, Martinez-Marcos A (2003) Structure and function of the vomeronasal system: an update. *Prog Neurobiol* 70:245-318.
- Hamann S (2003) Nosing in on the emotional brain. *Nat Neurosci* 6:106-108.
- Hamilton JM, Murphy C, Paulsen JS (1999) Odor detection, learning, and memory in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 5:609-615.
- Hawkes C (2003) Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov Disord* 18:364-372.
- Heining M, Young AW, Ioannou G, Andrew CM, Brammer MJ, Gray JA, Phillips ML (2003) Disgusting smells activate human anterior insula and ventral striatum. *Ann N Y Acad Sci* 1000:380-384.

- Henion KE (1971) Odor pleasantness and intensity: a single dimension? *J Exp Psychol* 90:275-279.
- Herz RS (1996) A comparison of olfactory, visual and tactile cues for emotional and non-emotional associated memories. *Chemical Senses* 21:614-615.
- Herz RS (1998) Are odors the best cues to memory? A cross-modal comparison of associative memory stimuli. *Ann N Y Acad Sci* 855:670-674.
- Herz RS (2004) A naturalistic analysis of autobiographical memories triggered by olfactory visual and auditory stimuli. *Chem Senses* 29:217-224.
- Herz RS, Cupchik GC (1995) The emotional distinctiveness of odor-evoked memories. *Chem Senses* 20:517-528.
- Herz RS, Schooler JW (2002) A naturalistic study of autobiographical memories evoked by olfactory and visual cues: testing the Proustian hypothesis. *Am J Psychol* 115:21-32.
- Herz RS, Eliassen J, Beland S, Souza T (2004) Neuroimaging evidence for the emotional potency of odor-evoked memory. *Neuropsychologia* 42:371-378.
- Holley A, Sicard G (1994) Les récepteurs olfactifs et le codage neuronal de l'odeur. *Médecines/Sciences* 10:1091-1098.
- Horne MK, Butler EG (1995) The role of the cerebello-thalamo-cortical pathway in skilled movement. *Prog Neurobiol* 46:199-213.
- Hudry J, Ryvlin P, Royet JP, Mauguier F (2001) Odorants elicit evoked potentials in the human amygdala. *Cereb Cortex* 11:619-627.
- Hudry J, Saoud M, D'Amato T, Dalery J, Royet JP (2002) Ratings of different olfactory judgements in schizophrenia. *Chem Senses* 27:407-416.
- Hudry J, Perrin F, Ryvlin P, Mauguier F, Royet JP (2003) Olfactory short-term memory and related amygdala recordings in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 126:1851-1863.
- Hummel T (2000) Assessment of intranasal trigeminal function. *Int J Psychophysiol* 36:147-155.
- Hummel T, Livermore A (2002) Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *Int Arch Occup Environ Health* 75:305-313.
- Hummel T, Pauli E, Schuler P, Kettenmann B, Stefan H, Kobal G (1995) Chemosensory event-related potentials in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 36:79-85.
- Ikai Y, Takada M, Mizuno N (1994) Single neurons in the ventral tegmental area that project to both the cerebral and cerebellar cortical areas by way of axon collaterals. *Neuroscience* 61:925-934.
- Insausti R, Herrero MT, Witter MP (1997) Entorhinal cortex of the rat: cytoarchitectonic subdivisions and the origin and distribution of cortical efferents. *Hippocampus* 7:146-183.
- Jacob S, Spencer NA, Bullivant SB, Sellergren SA, Mennella JA, McClintock MK (2004) Effects of breastfeeding chemosignals on the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 19:422-429.

- Jafek BW (1983) Ultrastructure of human nasal mucosa. *Laryngoscope* 93:1576-1599.
- James W (1890) *The Principles of Psychology*.
<http://psychclassics.yorku.ca/James/Principles/>.
- Jehl C, Royet JP, Holley A (1994) Very short term recognition memory for odors. *Percept Psychophys* 56:658-668.
- Johnson BN, Mainland JD, Sobel N (2003) Rapid olfactory processing implicates subcortical control of an olfactomotor system. *J Neurophysiol* 90:1084-1094.
- Jones-Gotman M, Zatorre RJ (1988) Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. *Neuropsychologia* 26:387-400.
- Jones-Gotman M, Zatorre RJ (1993) Odor recognition memory in humans: role of right temporal and orbitofrontal regions. *Brain Cogn* 22:182-198.
- Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Cendes F, Olivier A, Andermann F, McMackin D, Staunton H, Siegel AM, Wieser HG (1997) Contribution of medial versus lateral temporal-lobe structures to human odour identification. *Brain* 120 (Pt 10):1845-1856.
- Jourdan F (1977) *Structure et fonction - Le système olfactif*.
- Jung J, Hudry J, Ryvlin P, Royet JP, Bertrand O, Lachaux JP (2005) Functional Significance of Olfactory-induced Oscillations in the Human Amygdala. *Cereb Cortex*.
- Jung MW, Larson J, Lynch G (1990) Long-term potentiation of monosynaptic EPSPs in rat piriform cortex in vitro. *Synapse* 6:279-283.
- Kanwisher N, McDermott J, Chun MM (1997) The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci* 17:4302-4311.
- Kareken DA, Mosnik DM, Doty RL, Dziedzic M, Hutchins GD (2003) Functional anatomy of human odor sensation, discrimination, and identification in health and aging. *Neuropsychology* 17:482-495.
- Kareken DA, Sabri M, Radnovich AJ, Claus E, Foresman B, Hector D, Hutchins GD (2004) Olfactory system activation from sniffing: effects in piriform and orbitofrontal cortex. *Neuroimage* 22:456-465.
- Kesslak JP, Cotman CW, Chui HC, Van den Noort S, Fang H, Pfeffer R, Lynch G (1988) Olfactory tests as possible probes for detecting and monitoring Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 9:399-403.
- Kohler CG, Moberg PJ, Gur RE, O'Connor MJ, Sperling MR, Doty RL (2001) Olfactory dysfunction in schizophrenia and temporal lobe epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 14:83-88.
- Kosslyn SM, Koenig O (1992) *Wet mind*. New York: Free Press.
- Kovacs T (2004) Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev* 3:215-232.
- Kriegstein KV, Giraud AL (2004) Distinct functional substrates along the right superior temporal sulcus for the processing of voices. *Neuroimage* 22:948-955.
- Krolak-Salmon P, Henaff MA, Isnard J, Tallon-Baudry C, Guenot M, Vighetto A, Bertrand O, Mauguier F (2003) An attention modulated response to disgust in human ventral anterior insula. *Ann Neurol* 53:446-453.
- Kwon BS, Kim MK, Kim WH, Pyo JS, Cheon YH, Cha CI, Nam SY, Baik TK, Lee BL

- (2005) Age-related changes in microvillar cells of rat olfactory epithelium. *Neurosci Lett* 378:65-69.
- Laing DG (1983) Natural sniffing gives optimum odour perception for humans. *Perception* 12:99-117.
- Laing DG (1985) Optimum perception of odor intensity by humans. *Physiol Behav* 34:569-574.
- Laing DG (1986) Identification of single dissimilar odors is achieved by humans with a single sniff. *Physiol Behav* 37:163-170.
- Larsson M, Backman L (1998) Semantic mediation of age-related deficits in episodic recognition of common odors. *Ann N Y Acad Sci* 855:675-680.
- Laurent G (1996) Dynamical representation of odors by oscillating and evolving neural assemblies. *Trends Neurosci* 19:489-496.
- Lehrner JP, Gluck J, Laska M (1999) Odor identification, consistency of label use, olfactory threshold and their relationships to odor memory over the human lifespan. *Chem Senses* 24:337-346.
- Lehrner JP, Brucke T, Dal-Bianco P, Gatterer G, Kryspin-Exner I (1997) Olfactory functions in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Chem Senses* 22:105-110.
- Liebetanz D, Nitsche MA, Fromm C, Reyher CK (2002) Central olfactory connections in the microsmatic marmoset monkey (*Callithrix jacchus*). *Cells Tissues Organs* 172:53-69.
- Litaudon P, Cattarelli M (1995) Piriform cortex late activity revealed functional spatial heterogeneity. *Neuroreport* 6:1377-1380.
- Litaudon P, Mouly AM, Sullivan R, Gervais R, Cattarelli M (1997) Learning-induced changes in rat piriform cortex activity mapped using multisite recording with voltage sensitive dye. *Eur J Neurosci* 9:1593-1602.
- Litaudon P, Amat C, Bertrand B, Vigouroux M, Buonviso N (2003) Piriform cortex functional heterogeneity revealed by cellular responses to odours. *Eur J Neurosci* 17:2457-2461.
- Liu G, Sobering G, Duyn J, Moonen CT (1993) A functional MRI technique combining principles of echo-shifting with a train of observations (PRESTO). *Magn Reson Med* 30:764-768.
- Lorig TS, Elmes DG, Zald DH, Pardo JV (1999) A computer-controlled olfactometer for fMRI and electrophysiological studies of olfaction. *Behav Res Methods Instrum Comput* 31:370-375.
- Luskin MB, Price JL (1983) The topographic organization of associational fibers of the olfactory system in the rat, including centrifugal fibers to the olfactory bulb. *J Comp Neurol* 216:264-291.
- Mackay-Sim A, Beard MD (1987) Hypothyroidism disrupts neural development in the olfactory epithelium of adult mice. *Brain Res* 433:190-198.
- Macrides F, Chorover SL (1972) Olfactory bulb units: activity correlated with inhalation cycles and odor quality. *Science* 175:84-87.
- Macrides F, Davis BJ, Youngs WM, Nadi NS, Margolis FL (1981) Cholinergic and

- catecholaminergic afferents to the olfactory bulb in the hamster: a neuroanatomical, biochemical, and histochemical investigation. *J Comp Neurol* 203:495-514.
- Mai JK, Assheuer J, Paxinos G (1997) *Atlas of the Human Brain*. San Diego: Academic Press.
- Mandler G (1980) Recognizing: The judgment of previous occurrence. *Psychological Review* 87:252-271.
- Markowitsch HJ, Calabrese P, Wurker M, Durwen HF, Kessler J, Babinsky R, Brechtelsbauer D, Heuser L, Gehlen W (1994) The amygdala's contribution to memory--a study on two patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuroreport* 5:1349-1352.
- Martinez BA, Cain WS, de Wijk RA, Spencer DD, Novelly RA, Kimberlee JS (1993) Olfactory Functioning Before and After Lobe Resection for Intractable Seizures. *Neuropsychology* 7:351-363.
- Martzke JS, Kopala LC, Good KP (1997) Olfactory dysfunction in neuropsychiatric disorders: review and methodological considerations. *Biol Psychiatry* 42:721-732.
- Masukawa LM, Hedlund B, Shepherd GM (1985) Electrophysiological properties of identified cells in the in vitro olfactory epithelium of the tiger salamander. *J Neurosci* 5:128-135.
- McDonald AJ (1991) Organization of amygdaloid projections to the prefrontal cortex and associated striatum in the rat. *Neuroscience* 44:1-14.
- McLean JH, Shipley MT (1987) Serotonergic afferents to the rat olfactory bulb: I. Origins and laminar specificity of serotonergic inputs in the adult rat. *J Neurosci* 7:3016-3028.
- Meredith M (2001) Human vomeronasal organ function: a critical review of best and worst cases. *Chem Senses* 26:433-445.
- Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN, Doty RL (1998) Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 55:84-90.
- Mesulam MM (1990) Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* 28:597-613.
- Miller GA (1956) The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review* 63:81-97.
- Miller ML, Andringa A, Evans JE, Hastings L (1995) Microvillar cells of the olfactory epithelium: morphology and regeneration following exposure to toxic compounds. *Brain Res* 669:1-9.
- Moberg PJ, Agrin R, Gur RE, Gur RC, Turetsky BI, Doty RL (1999) Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review. *Neuropsychopharmacology* 21:325-340.
- Moriizumi T, Tsukatani T, Sakashita H, Miwa T (1994) Olfactory disturbance induced by deafferentation of serotonergic fibers in the olfactory bulb. *Neuroscience* 61:733-738.
- Moss HE, Abdallah S, Fletcher P, Bright P, Pilgrim L, Acres K, Tyler LK (2005) Selecting Among Competing Alternatives: Selection and Retrieval in the Left Inferior Frontal Gyrus. *Cereb Cortex*.

- Mouly AM, Fort A, Ben-Boutayab N, Gervais R (2001) Olfactory learning induces differential long-lasting changes in rat central olfactory pathways. *Neuroscience* 102:11-21.
- Mufson EJ, Mesulam MM (1982) Insula of the old world monkey. II: Afferent cortical input and comments on the claustrum. *J Comp Neurol* 212:23-37.
- Ongur D, Price JL (2000) The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 10:206-219.
- Owen AM (1997) The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *Eur J Neurosci* 9:1329-1339.
- Pager J (1980) [An efferent respiratory modulation demonstrated in the olfactory bulb of the rat]. *C R Seances Acad Sci D* 290:251-254.
- Pause BM, Miranda A, Goder R, Aldenhoff JB, Ferstl R (2001) Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J Psychiatr Res* 35:271-277.
- Penny WD, Holmes AP, Friston KJ (2003) Random effects analysis. In: *Human Brain Function, 2nd Edition* (Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith C, Dolan R, Friston KJ, Price CJ, Zeki S, Ashburner J, Penny WD, eds): Academic Press.
- Petrides M (1996) Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351:1455-1461; discussion 1461-1452.
- Petrides M, Pandya DN (1994) Comparative architectonic analysis of the human and the macaque frontal cortex. In: *Handbook of Neuropsychology* (Boller F, Grafman J, eds), pp 17-57. Amsterdam: Elsevier.
- Pevsner J, Reed RR, Feinstein PG, Snyder SH (1988) Molecular cloning of odorant-binding protein: member of a ligand carrier family. *Science* 241:336-339.
- Phillips ML, Young AW, Senior C, Brammer M, Andrew C, Calder AJ, Bullmore ET, Perrett DI, Rowland D, Williams SC, Gray JA, David AS (1997) A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature* 389:495-498.
- Plailly J, Bensafi M, Pachot-Clouard M, Delon-Martin C, Kareken DA, Rouby C, Segebarth C, Royet JP (2005) Involvement of right piriform cortex in olfactory familiarity judgments. *Neuroimage* 24:1032-1041.
- Platel H, Baron JC, Desgranges B, Bernard F, Eustache F (2003) Semantic and episodic memory of music are subserved by distinct neural networks. *Neuroimage* 20:244-256.
- Platel H, Price C, Baron JC, Wise R, Lambert J, Frackowiak RS, Lechevalier B, Eustache F (1997) The structural components of music perception. A functional anatomical study. *Brain* 120 (Pt 2):229-243.
- Poellinger A, Thomas R, Lio P, Lee A, Makris N, Rosen BR, Kwong KK (2001) Activation and habituation in olfaction--an fMRI study. *Neuroimage* 13:547-560.
- Price JL (2003) Comparative aspects of amygdala connectivity. *Ann N Y Acad Sci* 985:50-58.
- Price JL, Slotnick BM (1983) Dual olfactory representation in the rat thalamus: an anatomical and electrophysiological study. *J Comp Neurol* 215:63-77.

- Price JL, Slotnick BM, Revial MF (1991) Olfactory projections to the hypothalamus. *J Comp Neurol* 306:447-461.
- Proust M (1913) À la recherche du temps perdu. Du côté de chez Swann.
- Qureshy A, Kawashima R, Imran MB, Sugiura M, Goto R, Okada K, Inoue K, Itoh M, Schormann T, Zilles K, Fukuda H (2000) Functional mapping of human brain in olfactory processing: a PET study. *J Neurophysiol* 84:1656-1666.
- Rabin MD (1988) Experience facilitates olfactory quality discrimination. *Percept Psychophys* 44:532-540.
- Rabin MD, Cain WS (1984) Odor recognition: familiarity, identifiability and encoding consistency. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 10:316-325.
- Raichle ME (1994) Visualizing the mind. *Sci Am* 270:58-64.
- Reep RL, Winans SS (1982) Afferent connections of dorsal and ventral agranular insular cortex in the hamster *Mesocricetus auratus*. *Neuroscience* 7:1265-1288.
- Rehn T (1978) Perceived odor intensity as a function of air flow through the nose. *Sens Processes* 2:198-205.
- Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L (1996) Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res* 3:131-141.
- Rodriguez I (2004) Pheromone receptors in mammals. *Horm Behav* 46:219-230.
- Rolls ET, Kringelbach ML, de Araujo IE (2003) Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur J Neurosci* 18:695-703.
- Roman FS, Chaillan FA, Soumireu-Mourat B (1993) Long-term potentiation in rat piriform cortex following discrimination learning. *Brain Res* 601:265-272.
- Royet JP, Plailly J (2004) Lateralization of olfactory processes. *Chem Senses* 29:731-745.
- Royet JP, Plailly J, Delon-Martin C, Kareken DA, Segebarth C (2003) fMRI of emotional responses to odors: influence of hedonic valence and judgment, handedness, and gender. *Neuroimage* 20:713-728.
- Royet JP, Croisile B, Williamson-Vasta R, Hibert O, Serclerat D, Guerin J (2001a) Rating of different olfactory judgements in Alzheimer's disease. *Chem Senses* 26:409-417.
- Royet JP, Zald D, Versace R, Costes N, Lavenne F, Koenig O, Gervais R (2000) Emotional responses to pleasant and unpleasant olfactory, visual, and auditory stimuli: a positron emission tomography study. *J Neurosci* 20:7752-7759.
- Royet JP, Hudry J, Zald DH, Godinot D, Gregoire MC, Lavenne F, Costes N, Holley A (2001b) Functional neuroanatomy of different olfactory judgments. *Neuroimage* 13:506-519.
- Royet JP, Koenig O, Gregoire MC, Cinotti L, Lavenne F, Le Bars D, Costes N, Vigouroux M, Farget V, Sicard G, Holley A, Mauguier F, Comar D, Froment JC (1999) Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odors. *J Cogn Neurosci* 11:94-109.
- Saar D, Grossman Y, Barkai E (2002) Learning-induced enhancement of postsynaptic potentials in pyramidal neurons. *J Neurophysiol* 87:2358-2363.

- Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J (2003) The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev* 83:803-834.
- Savage R, Combs DR, Pinkston JB, Advokat C, Gouvier WD (2002) The role of temporal lobe and orbitofrontal cortices in olfactory memory function. *Arch Clin Neuropsychol* 17:305-318.
- Savic I (2001) Processing of odorous signals in humans. *Brain Res Bull* 54:307-312.
- Savic I (2002) Imaging of brain activation by odorants in humans. *Curr Opin Neurobiol* 12:455-461.
- Savic I (2005) Brain imaging studies of the functional organization of human olfaction. *Chem Senses* 30 Suppl 1:i222-i223.
- Savic I, Gulyas B (2000) PET shows that odors are processed both ipsilaterally and contralaterally to the stimulated nostril. *Neuroreport* 11:2861-2866.
- Savic I, Berglund H (2000) Right-nostril dominance in discrimination of unfamiliar, but not familiar, odours. *Chem Senses* 25:517-523.
- Savic I, Berglund H (2004) Passive perception of odors and semantic circuits. *Hum Brain Mapp* 21:271-278.
- Savic I, Gulyas B, Larsson M, Roland P (2000) Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron* 26:735-745.
- Savic I, Berglund H, Gulyas B, Roland P (2001) Smelling of odorous sex hormone-like compounds causes sex-differentiated hypothalamic activations in humans. *Neuron* 31:661-668.
- Schab FR (1991) Odor memory: taking stock. *Psychol Bull* 109:242-251.
- Schacter DL, Alpert NM, Savage CR, Rauch SL, Albert MS (1996) Conscious recollection and the human hippocampal formation: evidence from positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:321-325.
- Schmahmann JD, Doyon J, McDonald D, Holmes C, Lavoie K, Hurwitz AS, Kabani N, Toga A, Evans A, Petrides M (1999) Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. *Neuroimage* 10:233-260.
- Schoenbaum G, Eichenbaum H (1995) Information coding in the rodent prefrontal cortex. I. Single-neuron activity in orbitofrontal cortex compared with that in pyriform cortex. *J Neurophysiol* 74:733-750.
- Schwob JE (2002) Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec* 269:33-49.
- Shah NJ, Marshall JC, Zafiris O, Schwab A, Zilles K, Markowitsch HJ, Fink GR (2001) The neural correlates of person familiarity. A functional magnetic resonance imaging study with clinical implications. *Brain* 124:804-815.
- Shepard RN (1967) Recognition memory for words, sentences and pictures. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 6:156-163.
- Shipley MT, Reyes P (1991) Anatomy of the human olfactory bulb and central olfactory pathways. In: *The Human Sense of Smell* (Laing DG, Doty RL, Breipohl W, eds), pp 29-60. Amsterdam: Springer-Verlag.
- Shipley MT, Ennis M (1996) Functional organization of olfactory system. *J Neurobiol*

30:123-176.

- Shipley MT, Halloran FJ, de la Torre J (1985) Surprisingly rich projection from locus coeruleus to the olfactory bulb in the rat. *Brain Res* 329:294-299.
- Siebert M, Markowitsch HJ, Bartel P (2003) Amygdala, affect and cognition: evidence from 10 patients with Urbach-Wiethe disease. *Brain* 126:2627-2637.
- Silver WL, Finger TE (1991) The trigeminal system. In: *Smell and Taste in Health and Disease* (Getchell TV, Doty RL, Bartoshuk LM, Snow JB, eds). New York: Raven Press.
- Small DM, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Petrides M, Evans AC (1997) Flavor processing: more than the sum of its parts. *Neuroreport* 8:3913-3917.
- Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Sullivan EV, Gabrieli JD (1997) A method for functional magnetic resonance imaging of olfaction. *J Neurosci Methods* 78:115-123.
- Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Goode RL, Sullivan EV, Gabrieli JD (1998a) Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature* 392:282-286.
- Sobel N, Prabhakaran V, Zhao Z, Desmond JE, Glover GH, Sullivan EV, Gabrieli JD (2000) Time course of odorant-induced activation in the human primary olfactory cortex. *J Neurophysiol* 83:537-551.
- Sobel N, Prabhakaran V, Hartley CA, Desmond JE, Zhao Z, Glover GH, Gabrieli JD, Sullivan EV (1998b) Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human. *J Neurosci* 18:8990-9001.
- Spencer NA, McClintock MK, Sellergren SA, Bullivant S, Jacob S, Mennella JA (2004) Social chemosignals from breastfeeding women increase sexual motivation. *Horm Behav* 46:362-370.
- Sperling G (1960) The information available in brief visual presentations. *Psychological Monographs* 74:1-29.
- Squire LR, Stark CE, Clark RE (2004) The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* 27:279-306.
- Suzuki Y, Takeda M, Farbman AI (1996) Supporting cells as phagocytes in the olfactory epithelium after bullectomy. *J Comp Neurol* 376:509-517.
- Suzuki Y, Critchley HD, Suckling J, Fukuda R, Williams SC, Andrew C, Howard R, Ouldred E, Bryant C, Swift CG, Jackson SH (2001) Functional magnetic resonance imaging of odor identification: the effect of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56:M756-760.
- Swanson LW, Petrovich GD (1998) What is the amygdala? *Trends Neurosci* 21:323-331.
- Takagi SF (1989) *Human Olfaction*. Tokyo: University of Tokyo Press.
- Talairach J, Tournoux P (1988) *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. New York: Thieme Medical Publishers.
- Thach WT (1987) Cerebellar inputs to motor cortex. *Ciba Found Symp* 132:201-220.

- Trojanowski JQ, Newman PD, Hill WD, Lee VM (1991) Human olfactory epithelium in normal aging, Alzheimer's disease, and other neurodegenerative disorders. *J Comp Neurol* 310:365-376.
- Tulving E (1972) Episodic and Semantic memory. In: *Organization of memory* (Tulving E, Donaldson W, eds), pp 381-403. New York: Academic Press.
- Tulving E (1984) Relations among components and processes of memory. *Behav Brain Sci* 7:257-268.
- Tulving E (1989) Memory: performance, knowledge, and experience. *European Journal of Cognitive Psychology* 1:3-26.
- Tulving E, Kapur S, Craik FI, Moscovitch M, Houle S (1994) Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:2016-2020.
- Ungerleider LG, Courtney SM, Haxby JV (1998) A neural system for human visual working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:883-890.
- van Gelderen P, Ramsey NF, Liu G, Duyn JH, Frank JA, Weinberger DR, Moonen CT (1995) Three-dimensional functional magnetic resonance imaging of human brain on a clinical 1.5-T scanner. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:6906-6910.
- Vigouroux M, Bertrand B, Farget V, Plailly J, Royet JP (2005) A stimulation method using odors suitable for PET and fMRI studies with recording of physiological and behavioral signals. *J Neurosci Methods* 142:35-44.
- Vogt BA, Pandya DN (1987) Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol* 262:271-289.
- Walk HA, Johns EE (1984) Interference and facilitation in short-term memory for odors. *Percept Psychophys* 36:508-514.
- Walker AE (1940) A cytoarchitectural study of the prefrontal area of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 73:59-86.
- West SE, Doty RL (1995) Influence of epilepsy and temporal lobe resection on olfactory function. *Epilepsia* 36:531-542.
- Wheeler MA, Stuss DT (2003) Remembering and knowing in patients with frontal lobe injuries. *Cortex* 39:827-846.
- Wheeler ME, Buckner RL (2004) Functional-anatomic correlates of remembering and knowing. *Neuroimage* 21:1337-1349.
- Wicker B, Keysers C, Plailly J, Royet JP, Gallese V, Rizzolatti G (2003) Both of us disgusted in My insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron* 40:655-664.
- Wilson DA (2001) Receptive fields in the rat piriform cortex. *Chem Senses* 26:577-584.
- Wilson DA (2003) Rapid, experience-induced enhancement in odorant discrimination by anterior piriform cortex neurons. *J Neurophysiol* 90:65-72.
- Wilson DA, Fletcher ML, Sullivan RM (2004) Acetylcholine and olfactory perceptual learning. *Learn Mem* 11:28-34.
- Yonelinas AP, Otten LJ, Shaw KN, Rugg MD (2005) Separating the brain regions involved in recollection and familiarity in recognition memory. *J Neurosci*

25:3002-3008.

Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Doty RL (1998) Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes. Normative data across decades. *Ann N Y Acad Sci* 855:546-555.

Yousem DM, Maldjian JA, Hummel T, Alsop DC, Geckle RJ, Kraut MA, Doty RL (1999) The effect of age on odor-stimulated functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 20:600-608.

Yousem DM, Williams SC, Howard RO, Andrew C, Simmons A, Allin M, Geckle RJ, Suskind D, Bullmore ET, Brammer MJ, Doty RL (1997) Functional MR imaging during odor stimulation: preliminary data. *Radiology* 204:833-838.

Zald DH (2003) The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Brain Res Rev* 41:88-123.

Zald DH, Pardo JV (1997) Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:4119-4124.

Zald DH, Pardo JV (2000) Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *Int J Psychophysiol* 36:165-181.

Zald DH, Donndelinger MJ, Pardo JV (1998) Elucidating dynamic brain interactions with across-subjects correlational analyses of positron emission tomographic data: the functional connectivity of the amygdala and orbitofrontal cortex during olfactory tasks. *J Cereb Blood Flow Metab* 18:896-905.

Zatorre RJ, Jones-Gotman M (1990) Right-nostril advantage for discrimination of odors. *Percept Psychophys* 47:526-531.

Zatorre RJ, Jones-Gotman M (1991) Human olfactory discrimination after unilateral frontal or temporal lobectomy. *Brain* 114 (Pt 1A):71-84.

Zatorre RJ, Jones-Gotman M (2000) Functional Imaging of the Chemical Senses. In: *Brain Imaging: The Systems* (Toga AWaM, J.C., ed), pp 403-424: Academic Press, San Diego.

Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Rouby C (2000) Neural mechanisms involved in odor pleasantness and intensity judgments. *Neuroreport* 11:2711-2716.

Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E (1992) Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 360:339-340.

Zelano C, Bensafi M, Porter J, Mainland J, Johnson B, Bremner E, Telles C, Khan R, Sobel N (2005) Attentional modulation in human primary olfactory cortex. *Nat Neurosci* 8:114-120.

Zinyuk LE, Datiche F, Cattarelli M (2001) Cell activity in the anterior piriform cortex during an olfactory learning in the rat. *Behav Brain Res* 124:29-32.

ANNEXES

Annexe 1

[annexes01](#)

Annexe 2

[annexes02](#)

Annexe 3

[annexes03](#)

Annexe 4

annexes04