

COMPTE-RENDU DU BUREAU D'AROMAGRI, 14 JUIN 2007 A DIJON

Présents : Sylvie Issanchou, Thierry Thomas-Danguin, Frédéric Marion-Poll, Roland Salesse, Rémi Gervais, Sophie Nicklaus, Jean Gascuel, représenté : Frédéric Lévy.

1^{ERE} PARTIE : RESUME

Une partie des présentations a porté sur le comportement alimentaire (S Issanchou, R Gervais, S Nicklaus) ; les autres sujets abordés ont été : la Drosophile comme modèle de neurophysiologie (y compris pour les mammifères) et comme biosenseur (F Marion-Poll), l'ontogenèse des circuits multisensoriels (J Gascuel) et les relations sociales et sexuelles (F Lévy représenté par R Salesse).

Quel que soit le domaine d'application, on peut résumer les questions à quelques unes :

1. comment sont intégrées les représentations multimodales (odeur, goût, texture, température, affects, concepts, culture) des aliments, du partenaire social/sexuel, de l'environnement ? Les mots-clés sur ce point sont "apprentissage", "congruence des signaux", "mémoire", "processus cognitifs"
2. quels sont les supports neuronaux de la représentation multimodale des aliments, du partenaire social/sexuel, de l'environnement (question très complexe car très liée au contexte) ? quels sont les rôles respectifs des systèmes sensoriels olfactifs, gustatifs, visuels, tactiles, viscéraux, homéostatiques ?
3. comment se développent et se mettent en place les représentations liées aux aliments (très peu de choses sont connues): quels sont les mécanismes neuronaux, cellulaires et moléculaires qui président à l'établissement, au renforcement (jusqu'à l'addiction/dépendance ?) et à l'entretien, ainsi qu'à la plasticité, des circuits neuronaux intégrant ces messages multisensoriels ?
4. quels sont les facteurs qui changent ou modulent les préférences alimentaires : quel est le rôle du temps (chronologique, date de l'apprentissage, du rappel), de l'anticipation et de la physiologie (homéostasie, états/besoins physiologiques) dans la décision (principalement alimentaire mais aussi sociale, sexuelle) et dans les choix ? ("préférences", "aversions", "processus cognitifs", "temporalité", "mécanismes des choix alimentaires")
5. s'inscrire dans un cadre socio-économique : s'intéresser au rôle du cadre socio-culturel, notamment pour la décision alimentaire ; par ailleurs, le cadre "traditionnel" du poids socio-économique de l'industrie agro-alimentaire et de l'élevage s'élargit maintenant aux préoccupations croissantes de santé publique, et à la nécessité de prendre en compte l'objectif du plaisir anticipé ou ressenti (alimentaire, environnemental, sexuel, social, ceci dans 2 perspectives : la satisfaction des besoins et leur approvisionnement).

Quant aux besoins, on perçoit trois tendances ...:

- la nécessité croissante d'imagerie cérébrale, y compris (et surtout) chez l'homme (qui demande des rapprochements avec les Centres de référence : CERMEP à Lyon, NeuroSpin, Thomas Hummel en Allemagne). Mais attention aux limites de ces techniques : même si elles sont très puissantes, leur résolution spatiale et temporelle sont encore quelquefois insuffisantes et elles ne disent pas quels sont les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués

- la nécessité de déterminer des modèles animaux pour aborder les mécanismes neuronaux (ex : remontées vagales), cellulaires et moléculaires

- l'intégration des processus cognitifs (JC Dreher) et l'interaction socio-biologique (P Combris)

... qui doivent se concrétiser par la formulation de proposition de programmes de recherche multidisciplinaires (vers l'ANR, l'Europe, etc).

2^E PARTIE : COMPTE-RENDU

Les différentes interventions avaient des angles d'attaque très différents.

2.1. Sens chimiques et circuits centraux de la valence et de la récompense : le point (Rémi Gervais)

Intervention centrée sur la mutisensorialité de messages évoquant directement ou indirectement l'aliment.

Le message olfacto-gustatif concerne un certain nombre de structures centrales (bulbe olfactif, cortex piriforme, cortex insulaire, thalamus olfacto-gustatif, amygdale, hippocampe, hypothalamus, cortex-orbito-frontal, jusqu'au cervelet, noyau du tractus solitaire...). Mais la réponse comportementale dépend d'une part des indices sensoriels externes proximaux (odeur, goût, texture) et distaux (vue) et aussi de la cognition sociale (comportement des autres). D'autre part, elle dépend des indices internes (faim, expérience personnelle, préférence acquises, aversions, représentations, culture).

Il s'agit donc non seulement de trouver les supports de traitement des messages chimiques, mais aussi de trouver les lieux de traitement croisé de ces diverses modalités.

Olfaction et goût

On peut trouver chez le rat des réponses spatialement différentielles dans le cortex gustatif au sucré et à l'amer [Accola et coll, *J Neurosci* 2007 27(6):1396 –1404]. Par contre l'intégration goût-olfaction (chez l'homme) a lieu dans certaines régions (insula, cortex orbito-frontal, cortex cingulaire antérieur ET elle dépend de l'expérience antérieure des ces combinaisons olfacto-gustatives [Small et coll, *J Neurophysiol* 92: 1892–1903, 2004].

Olfaction et état nutritionnel

Quant à l'effet de l'état nutritionnel (faim, satiété) sur la sensibilité olfactive, l'école française descendante de Le Magnen a produit de nombreux travaux depuis les années 1970 (électrophysiologiques chez le rat notamment) qui ont connu un regain d'activité récemment, avec la prise en compte du contexte neuroendocrine [par ex : Hardy, A.B.; Aioun, J.; Baly, C.; Julliard,

K.A.;Caillol, M.;Salesse, R.;Duchamp-Viret, P. (2005) Orexin A modulates mitral cell activity in the rat olfactory bulb : patch-clamp study on slices and immunocytochemical localization of orexin receptors. *Endocrinology*, 1469, 4042-4053].

L'imagerie cérébrale permet chez l'homme d'obtenir des spectres différentiel d'activation olfactive en fonction de l'état de faim (ex : activation renforcée du cortex orbito-frontal en état de faim, O'Doherty, Gottfried, Rolls).

Olfaction et vision

Mais, ce qui peut paraître plus surprenant, c'est que la vue d'un aliment (et même d'une photo d'un aliment) déclenche aussi une réponse et que l'état de faim augmente spécifiquement la réponse à la vue d'un aliment au niveau de l'amygdale (gauche), une région du système limbique [LaBar et coll, *Behav Neurosci* (2001) 115, 493-500]. Qui plus est, la vue d'un aliment hautement énergétique active fortement le cortex frontal dorsal et l'hypothalamus (on sait que l'anticipation d'un repas déclenche la motilité viscérale et un pic pré-prandial d'insuline) alors que celle d'aliments à faible teneur calorique active (et plus faiblement) les gyri temporal supérieur et parahippocampique [Killgore et al *Neuroimage*, 2003 vol 19: p. 1381].

Olfaction et récompense

Cette approche "énergétique" nous amène à la récompense : la libération de dopamine est forte si un élément de l'environnement est prédictif d'une récompense. Or les projections dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale atteignent le cortex frontal, où elles seraient susceptibles de renforcer la réponse à la vue d'aliments "riches".

Modulations "culturelles" du jugement olfacto-gustatif et sa réponse neuronale

Par exemple, d'après Mc Clure et al. [*Neural Correlates of Behavioral Preference for Culturally Familiar Drinks*. (2004) *Neuron*, 44: 379-387], la réponse comportementale et neuronale à la boisson (Coca ou Pepsi !) est différente si le sujet voit la marque avant d'y goûter.

Questions à résoudre

- combinaisons des techniques d'imagerie (in vivo et statiques comme l'immunohistochimie de c-fos) et d'électrophysiologie (y compris potentiels évoqués) pour atteindre les structures responsables des représentations multimodales ; renforcer les liens avec Lyon (JP Royet) et NeuroSpin

- comment ces structures dialoguent-elles entre elles : toujours combinaison des techniques mais augmenter la résolution spatiale des unes (EEG mais aussi IRMf [Zelano & Sobel, *Neuron*, 48, 431-454, 2005]) et temporelle des autres (iRMf)

- caractériser l'impact de l'apprentissage, de la culture, de la représentation de l'aliment (avant, après)

- étudier le système de renforcement alimentaire et comparer à d'autres systèmes de renforcement. Par ex : physiologique, renforcement sexuel [Dreher JC (ISC, Lyon) et coll *Menstrual cycle phase modulates reward-related neural function in women*, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Feb 13;104(7):2465-70] ; abstrait : renforcement monétaire.

- étudier le phénomène de sur-évaluation (sur-renforcement) alimentaire (les sujets qui sur-consomment certains aliments).

2.2. Apprentissage et culture (Sylvie Issanchou)

Intervention centrée plutôt sur le recensement des compétences (proches ou lointaines) dans ce domaine de la psychophysique expérimentale. (à rapprocher de la présentation précédente : il y a aussi à Flaviv une équipe qui s'intéresse à "Flaveur, vision et comportement du consommateur").

Deux questions principales : quel est l'effet sur la représentation alimentaire i) de la culture et du langage et ii) de l'expertise (ex : parfumeurs, comment l'expertise s'accompagne-t-elle d'une réorganisation des connaissances ?) ?

Sur le volet culture

Chez FLAVIC : Christelle Chréa a comparé la topologie de représentation des odeurs dans 3 cultures : Vietnam, Etats-Unis, France ; y a-t-il des universaux biologiques et/ou des apprentissages communs ?

Les aspects culturels sont plutôt envisagés par Dominique Valentin au CESG (av Dominique Peyron, Claire Sulmont).

Sur le volet expertise

Genre de questions posées (Yves Le Fur, thèse de Jordi Ballester) : ce vin est-il un bon exemple de Chardonnay (vs Muscadet, par exemple) ? Conclusion : effectivement, les experts sont bien experts, mais comment le deviennent-ils ? ou "comment passer de l'expérience à l'expertise ?"

Supports neuronaux

Quels sont les supports neuronaux du concept d'aliment vs autres concepts, "d'arbre" par exemple, ou d'outil de couleur. Si on évoque le concept de "marteau", on active le cortex moteur.

On va vers une forte interaction avec les sciences sociales

A travers le programme européen "Truefood", dont l'objectif est d'innover dans les aliments traditionnels, la recherche a pour but d'identifier et de quantifier la perception et l'attente des consommateurs, de clarifier le concept de produit traditionnel qui a une forte consonnance culturelle et locale. Ceci a une grosse importance socio-économique.

A travers le programme "Edusens" (ANR), on aborde les effets d'une éducation sensorielle au cours de l'enfance : évolution des préférences vers des produits plus "complexes", diminution de la néophobie alimentaire et augmentation de la variété alimentaire. Le relais familial a une importance considérable.

La comparaison des "habitudes alimentaires nationales" (Allemagne vs France, thèse d'Andrea Maier) fait apparaître une plus grande diversité du régime français. L'allaitement favorise l'acceptation d'un nouvel aliment (se retrouve quand l'aliment est re-présenté plus tard)

Dans le programme "Opaline" (ANR, Sophie Nicklaus), l'objectif est de définir le contexte familial (par questionnaires) et d'observer comment se développent les préférences à l'âge de 2 ans. On se pose également la question de connaître l'influence sociale par exemple (perception des autres) sur une sensation "pure" (ex : olfaction). Ce contexte social est toujours présent chez l'enfant (ndlr : mais aussi chez l'animal). Rôles croisés des émotions, de l'aliment, des interactions sociales (Sylvie Rousset, ANR blanche).

2.3. L'approche insecte comme modèle intégratif (Frédéric Marion-Poll)

Intervention centrée sur les rapprochements entre le modèle *Drosophile*, outil exceptionnel pour le lien entre la génétique et le comportement, et le modèle humain/mammifère (projet "Adaptamer" ou "Apaversif"). Même s'il y a $3 \cdot 10^5$ neurones chez la droso et 10^{11} chez l'homme, leur système olfacto-gustatif est construit largement sur le même principe fonctionnel et dans les deux cas il permet une adaptation à l'environnement et un dialogue inter-modalités :

- les sensilles sont par structure des organes multimodaux (odeur, eau, mécanique)
- le système olfactif a des projections chimiotopiques et le système gustatif des projections chimio- et somatotopiques
- exemple, dans un article récent, des drosophiles qui perçoivent des odeurs alimentaires vieillissent plus vite que les contrôles [Libert S, Zwiener J, Chu X, Vanvoorhies W, Roman G, Pletcher SD. (2007) Regulation of *Drosophila* life span by olfaction and food-derived odors]. *Science*. 315(5815):1133-7]
- maladies neurodégénératives, expression de gènes humains, ex Alzheimer
- rôle de l'insuline "comme chez les mammifères" [Meunier et coll, *J Exp Biol* (2007) vol 210 p 1424] [Wu Q. and Brown M. R. 2006. Signaling and function of insulin-like peptides in insects. *Annu. Rev. Entomol.* 51: 1-24.] ; rôle dans l'homéostasie du sucre, signalisation liée à la mobilisation des réserves / tissu gras ; rôle dans la longévité, la croissance, le métabolisme, etc.
- comportement : rythmes, apprentissages, addiction

Perspectives principales

1/ physiologie des récepteurs olfactifs et gustatifs très accessibles car à l'extérieur, rôle des partenaires moléculaires (OBP, récepteurs, enzymes de détoxification)

2/ modèle de contrôle alimentaire : apprentissage, anticipation, santé, pathologies, stress ; contrôle neuroendocrine du signal chimique

3/ animal "biosenseur", vecteur d'expression de récepteurs (ou de gènes) humains par exemple

4/ variabilité génétique (ex *Droso melanogaster* vs *D Sechellia* qui se nourrit d'un seul fruit, chez l'abeille, il y a moins de récepteurs à l'amer, moins d'enzymes de détoxification), mais aussi expression des récepteurs en fonction de l'environnement, de l'état physiologique (<< ce point est très important dans notre approche multimodalité).

5/ valeur hédonique du signal olfacto-gustatif : amertume = toxicité mais pas toujours, apprentissage, conditionnement aversif, transmission sociale du signal de reconnaissance (nourriture mais aussi animal malade, valable de la drosophile à l'abeille, du rat à l'homme).

2.4. Ontogénèse de la multimodalité (Jean Gascuel)

Il faut bien dire qu'il n'y a pratiquement rien. L'explication réside dans le fait que chaque système est déjà complexe et difficile à comprendre en lui-même. Les principales données proviennent des systèmes visuel et auditif et des mécanismes de plasticité à la base des phénomènes de compensation fonctionnelles (ex : aveugles et sourds). Cas le plus illustratif et le plus documenté: celui des aveugles et du système auditif.

Compensation cross modalitaire : dans le cortex de chats dont les noyaux optiques ont été détruits, certains neurones répondent à des stimulations auditives (Yaka et al. 2000). Chez l'homme, de telles réorganisations peuvent être réalisées par des cerveaux adultes (pour revue Kujala et al., 2000).

Des aveugles entraînés à discriminer l'orientation d'un stimulus appliqué sur la langue montrent des activations de leur cortex visuel (Ptito et Kuppers 2005).

2.5. Sens chimiques et comportements sociaux: pistes de recherches (Frédéric Lévy)

Comportements sociaux = sexuel, maternel, relations de dominance/subordination, défense du territoire. Décliné ici sous deux aspects principaux : les odeurs impliquées dans les comportements de reproduction et les odeurs impliquées dans les relations mère-jeune.

> Sur les comportements de reproduction, les points suivants sont mis en avant : attraction pour le partenaire sexuel; régulation du comportement de monte ou d'acceptation du male; induction ou répression du comportement d'oestrus; blocage de la gestation. Les applications concernent :

- la maîtrise de la reproduction
- la lutte contre les rongeurs nuisibles
- de nouvelles méthodes de contrôle de la reproduction des mammifères domestiques permettant une connaissance plus précise des moments d'ovulation et sans apport d'hormones exogènes (question : application à l'espèce humaine ?).

> Sur la relation mère-jeune, les applications concernent :

- la facilitation de la prise lactée (enfants prématurés ou dans le cas de changement de formule lactée)
- l'utilisation d'odeurs apaisantes pour le nouveau-né isolé de sa mère
- la facilitation de la transition alimentation liquide –solide par utilisation de guide chimique (enfants et jeunes mammifères domestiques)
- l'utilisation de molécules attractives pour piégeage de nuisibles.

> Dans les deux cas, on peut isoler 5 chapitres d'intérêt :

1. Identification de la nature chimique des odeurs

- Odeur d'oestrus chez les Rongeurs & Ongulés domestiques
- Odeur du male responsable de la reprise de la cyclicité femelle; Rongeurs & ongulés domestiques
- Odeur responsable de l'arrêt de la gestation, souris

Nécessite développement de tests comportemental ou endocrinien rapides. Influence génétique sur la signature olfactive: importance du complexe majeur d'histocompatibilité

2. Identification de récepteurs impliqués dans le traitement de ces odeurs

- Mise en évidence de récepteurs et de protéines porteuses spécifiques? Importance fonctionnelle de ces protéines

- Localisation dans systèmes principal et/ou accessoire?

3. Identification des réseaux neuronaux impliqués dans le traitement de ces odeurs

- Importance relative des systèmes accessoires et principal (spécialisation ?) et synergie entre les 2 systèmes

- Codage spécifique de ces odeurs au niveau du bulbe olfactif principal et secondaire
- Identification des structures centrales impliquées dans le traitement de ces odeurs et dans la réponse comportementale ou neuroendocrinologique induite
- Caractérisation des processus neuroendocriniens impliqués dans le traitement de ces odeurs

4. Mécanismes d'apprentissage de la signification du stimulus olfactif

- importance de l'expérience olfactive précoce (anté- et post-natale) pour la préférence d'un congénère
- Identification des mécanismes associatifs mis en jeu
- Facteurs hormonaux et neuro hormonaux

5. Construction multisensorielle de l'identité sexuelle du partenaire

Etude de la complémentarité et synergie des systèmes sensoriels olfaction, vision, audition qui concourent à l'identité sexuelle du partenaire

2.6. Programme multisensorialité du département ALIMH (Sophie Nicklaus, d'après le projet préparé avec Charles-Henri Malbert)

Tout d'abord volonté d'harmoniser les approches de Alimh et de Aromagri.

Nécessite la collaboration essentielle de Jean-Pierre Royet à Lyon car à l'INRA personne ne fait d'imagerie cérébrale chez l'homme, peut-être aussi T Hummel en Allemagne.

Programme (2008-2010) axé sur l'intégration centrale du message sensoriel (conscient et inconscient) et du message digestif dû à l'aliment ; axé aussi sur l'apprentissage puisque l'empreinte mnésique est déterminante. Ce programme est lancé dès maintenant à l'intérieur de Alimh par CH Malbert : il porte sur les remontées viscérales par la voie vagale du message

alimentaire. A partir de cette expérience princeps, l'idée est de dégager les grandes lignes d'un programme et de fédérer les équipes qui pourraient participer à une ANR en 2010.

1^{ère} expérience (coût env 50 k€) : une stimulation chimique du duodénum par un bolus de lipides (6 gélules ?). 1/ chez le porc (St-Gilles), vérifier le modèle pharmacodynamique ; 2/ en physiologie sensorielle (Dijon), mettre au point le modèle olfactif (la stimulation lipidique modifie-t-elle la perception olfactive ?) et 3/ en imagerie fonctionnelle (Lyon) mettre en place le modèle complet chez l'homme.

Se rapprocher de NeuroSpin ?

A terme, on peut chercher à adjoindre des aspects de signalisation cellulaire par les nutriments, présents modestement dans Alimh, mais non intégrés dans la première étape du programme.

Informations reçues depuis le 14 mai : la DG de l'INRA a accordé un post-doc sur ce projet, et le CD d'AlimH a validé le budget correspondant à la première expérience.