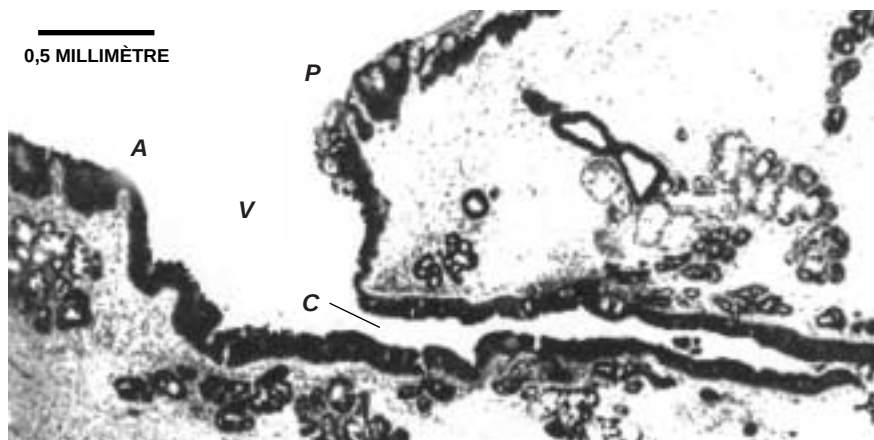
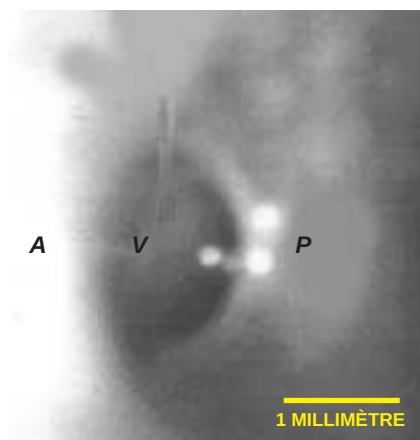




Comme Elar et Michel Wassel

4. OUVERTURE D'UNE CAVITÉ VOMÉRONASALE observée par endoscopie à la surface de la cloison nasale d'un homme adulte (à gauche). Cette ouverture forme une dépression en entonnoir d'environ un millimètre de diamètre. Le bord postérieur (P) et le

bord antérieur (A) du vestibule (V) sont indiqués. La coupe de droite montre que le vestibule se prolonge vers l'arrière par un canal (C) étroit couvert par un épithélium. On n'a pas trouvé de neurones, dans cet épithélium.

molécules stimulantes empruntent la voie nasale pour y arriver. Chez les animaux dont les organes voméronasaux s'ouvrent dans le canal palatin, les molécules stimulantes passent par le nez et aussi par la bouche. Beaucoup de mammifères, tels les chiens léchant l'urine des femelles en chaleur, s'aident de la langue pour se stimuler.

Certains mammifères, notamment les félidés et les ongulés, ont ainsi un comportement typique, lors des rapports socio-sexuels et lors de l'analyse des liquides biologiques émis par les congénères : ils relèvent la tête, plissent le nez, retroussent la lèvre supérieure et cessent momentanément de respirer. Cette grimace, nommée *Flehmen*, facilite l'accès des molécules stimulantes aux organes voméronasaux. Chez le cheval, le *Flehmen* est souvent associé à un hennissement. Chez les ongulés, il accompagne le contact avec l'urine ou avec les sécrétions vaginales. Lors de rencontres hétérosexuelles, seul le chat mâle montre ce comportement après contact du museau avec les sécrétions à analyser. En revanche, les chattes présentent parfois ce comportement lorsqu'elles analysent un objet marqué par un mâle en l'absence de ce dernier. Le comportement de *Flehmen* dépend des espèces, du sexe et du contexte.

Chez les serpents et chez divers reptiles (tels les dragons de Komodo, voir *Pour la Science*, mai 1999), les organes voméronasaux, beaucoup plus développés que les organes olfactifs, semblent utilisés pour la chasse. La langue assure le transport des molécules stimulantes vers l'ouverture des organes, dans la bouche.

L'éléphant est l'animal dont l'organe voméronasal est le plus gros : 25 centimètres de long et 4 centimètres de diamètre. Cet organe joue un rôle prépondérant dans la communication chimique rapprochée de ces animaux : l'éléphant d'Asie mâle trempe sa trompe dans l'urine de femelles en phase pré-ovulatoire, puis il transporte ce liquide vers les ouvertures buccales de ses organes voméronasaux. Son comportement de *Flehmen* répété plusieurs fois précède l'éveil sexuel, l'érection et la copulation.

Un organe actif

Comment l'organe voméronasal fonctionne-t-il ? Les explications anatomiques ont d'abord été complétées par des explorations physiologiques et, plus récemment, par des études de biologie cellulaire. En contact avec la partie postérieure et inférieure de la cloison des cavités nasales, les organes voméronasaux reposent sur ses deux prolongements antérieurs. Une lamelle osseuse ou cartilagineuse enveloppe le côté latéral de l'organe, l'isolant de la cavité nasale et le maintenant dans une capsule rigide.

En coupe transversale (voir la figure 3), le canal de l'organe voméronasal est en forme de croissant. Les neurones sensoriels sont exclusivement dans l'épithélium qui forme la face interne, concave du canal. La face latérale convexe n'est pas sensorielle ; elle est couverte de cellules ciliées, analogues à celles du système respiratoire, qui brassent le mucus.

Le canal est un cul-de-sac fermé vers l'arrière et son ouverture antérieure

est étroite : comment le mucus externe et les molécules stimulantes qu'il contient sont-ils entraînés à l'intérieur du canal ? En 1949, le physiologiste M. Hamlin a découvert un système de pompage, assuré par une variation de la turgescence du tissu caverneux qui se trouve sous l'épithélium non sensoriel du canal. Ce tissu caverneux est traversé par une grosse veine. Comme l'organe est maintenu rigidement sur sa périphérie, la contraction du tissu caverneux dilate le canal interne et aspire les molécules stimulantes pendant plusieurs secondes. Puis, la vasodilatation du tissu comprime le canal et expulse le liquide analysé.

La détection par l'organe voméronasal est donc un mécanisme actif. Selon Michael Meredith, de l'Université de Floride, la pompe s'active, chez des hamsters en captivité, lors de toute situation nouvelle : présence d'un congénère, ouverture de la cage, etc.

Les neurones sensoriels de l'organe voméronasal assurent la double fonction de détection des molécules stimulantes et de transmission de l'information nerveuse au cerveau. Leurs axones (l'axone est le prolongement des neurones, qui établit un contact avec d'autres neurones qui reçoivent l'information), très longs, se regroupent en plusieurs rameaux nerveux, qui courent le long de la cloison nasale. Ils passent la lame criblée, qui sépare la cavité nasale du cerveau, et établissent des contacts synaptiques avec les neurones d'une zone du bulbe olfactif, nommée bulbe olfactif accessoire en raison de sa taille (pas de sa fonction!).

Comme les neurones olfactifs, les neurones voméronasaux proviennent

de la différenciation du tissu olfactif embryonnaire. Comme les neurones olfactifs, encore, les neurones voméronasaux possèdent une longue dendrite (une ramification qui porte les zones recevant l'information), dont l'extrémité sort dans le canal voméronasal, à la surface de l'épithélium (voir la figure 6). Cependant cette extrémité porte de nombreuses microvillosités, tandis que les neurones olfactifs, eux, ont des prolongements ciliaires. Les neurones voméronasaux ont également, à la base de leur dendrite, un réticulum endoplasmique très développé, dont la fonction reste mystérieuse (le réticulum endoplasmique est un réseau de citernes intracellulaires chargé, notamment, d'exporter dans la cellule les protéines nouvellement synthétisées).

La physiologie des deux types de neurones diffère également. Selon les études de biologie moléculaire effectuées depuis une dizaine d'années par plusieurs groupes (tels ceux de Catherine Dulac, Richard Axel et Linda Buck, à Harvard, ou de N. Ryba, à l'Université de Bethesda), les neurones voméronasaux comportent, dans leur membrane, des protéines spécifiques qui semblent être les récepteurs des molécules stimulantes.

Ces protéines réceptrices putatives diffèrent des protéines réceptrices des neurones olfactifs. Elles sont codées par des gènes distincts, moins nombreux que les gènes qui codent les protéines réceptrices olfactives. Les neurones voméronasaux et les neurones olfactifs procèdent donc à des lectures différentes du monde chimique environnant.

Le mécanisme de transduction voméronasale, c'est-à-dire la suite des événements moléculaires et électriques qui mènent de la protéine réceptrice activée à l'émission des impulsions nerveuses, diffère également du mécanisme de transduction olfactive.

Organe hétérogène, activation spécifique

On a longtemps pensé que la population des neurones sensoriels de l'organe voméronasal était homogène. En 1995, Mimi Halpern, de l'Université de Brooklyn, L. Buck et K. Mori, de l'Université d'Osaka, ont montré que cette hypothèse était fautive : une zone apicale de l'épithélium sensoriel (proches du lumen) est composée de neurones

différents de ceux de la zone basale (en profondeur). Les neurones de la zone apicale de l'épithélium, à courte dendrite, contiennent des protéines réceptrices dont le repliement amène sept segments dans la membrane cellulaire (type V1R) et envoient l'information nerveuse vers la partie antérieure du bulbe olfactif accessoire. En revanche, des gènes codant des protéines réceptrices V2R s'expriment surtout dans les neurones de la zone basale, qui transmettent l'information à la partie postérieure du bulbe olfactif accessoire.

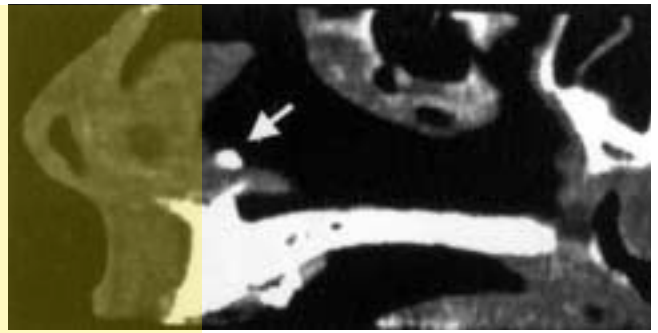
Dans les deux parties de l'organe, les neurones sont d'excellents détecteurs, au moins aussi sensibles que les cellules réceptrices de l'olfaction.

Le système voméronasal se distingue également du système olfactif par les zones cérébrales qui traitent l'information qu'il envoie. La séparation que l'on observe à la périphérie et dans les bulbes olfactifs se poursuit pour les relais cérébraux centraux. Chez le hamster, par exemple, l'information olfactive provenant du bulbe olfactif se dirige non seulement vers les zones sous-corticales, par exemple les régions «olfactives» de l'amygdale, mais également vers le cortex. L'information voméronasale, en provenance du bulbe olfactif accessoire, semble confinée aux zones sous-corticales (il n'existe pas de perception de l'information voméronasale).

Les phéromones de mammifères

Chez de nombreux mammifères, les signaux chimiques émis dans les liquides biologiques se comportent comme des «phéromones», qui déclenchent, favorisent ou modulent certains aspects de la physiologie de la reproduction.

Le terme «phéromone» a été proposé par les biologistes Peter Karlson et Adolphe Butenandt en 1959 : le mot est composé du mot grec *pherein*, transport, et *hormon*, excitation : une phéromone est une substance sécrétée par un individu et qui déclenche chez un congé-



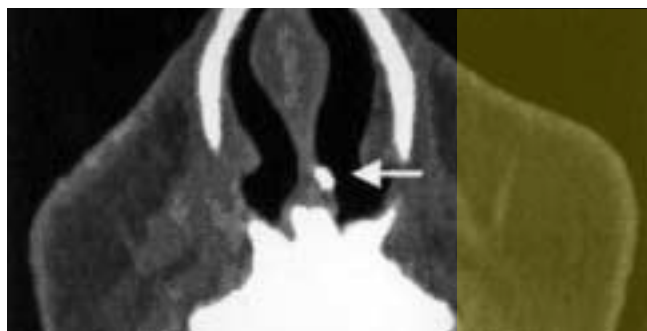
5. ON A CHERCHÉ L'ORGANE VOMÉRONASAL dans la cloison nasale humaine par tomographie aux rayons X. La cavité voméronasale apparaît comme une tache blanche après injection d'un produit de contraste. Dans l'image de gauche, le plan d'observation frôle la cloison nasale, et la narine est visible à gauche. La structure blanche allongée sous

nère une réaction spécifique, tels un comportement, un processus de développement, une sécrétion hormonale ou une autre réaction physiologique.

Ainsi l'activation de l'organe voméronasal par les stimulus naturels augmente la libération dans le sang de l'hormone lutéotrope LH (libérée par l'hypothalamus) et de la testostérone. L'augmentation de la concentration sanguine en LH fait probablement intervenir les cellules de l'hypothalamus sécrétrices de l'hormone LHRH (encore nommée GnRH), car cette hormone, libérée par l'hypothalamus, agit sur l'hypophyse pour régler la sécrétion des hormones hypophysaires gonadotropes qui sont primordiales pour le bon développement des gonades (les glandes sexuelles) et la sécrétion d'hormones stéroïdiennes.

Cependant, l'information qui passe par l'organe voméronasal ne provoque pas d'effet par tout ou rien. Par exemple, l'ablation de l'organe chez les hamsters n'abolit pas complètement le comportement reproducteur. Ce sont les jeunes animaux sans expérience sexuelle préalable qui sont les plus affectés.

Chez la souris, l'organe voméronasal assure clairement une détection remarquablement précise des phéromones de la reproduction : en 1959, M. Bruce observa un blocage de la gestation chez une souris mise, dans les quatre jours qui suivirent la copulation, en présence des phéromones d'un mâle adulte autre que le mâle qui l'avait fécondée. Particulièrement étudié par le groupe de Barry Keverne, à l'Université de Cambridge, ce phénomène résulterait d'une modification de l'activité des cellules «mitrales» du bulbe olfactif accessoire (les cellules mitrales sont les cellules auxquelles sont connectées les neurones voméronasaux).



cette cavité correspond au palais. À droite, le plan d'observation est perpendiculaire à la cloison nasale, dont toute la hauteur est visible; la cavité voméronasale se situe près du plancher de la cavité nasale. Ces images ont été réalisées en collaboration avec Corinne Eloit, Jean-Lou Bensimon et Michel Wassef, de l'Hôpital Lariboisière, à Paris.

Avant la copulation, les cellules mitrales activées par les phéromones du mâle transmettent l'information à l'amygdale voméronasale (une structure dans le cerveau). Puis, au moment de la copulation et pendant les heures qui suivent, une molécule neuromédiatrice (la noradrénaline) libérée dans le bulbe olfactif accessoire augmente l'activité des cellules inhibitrices des cellules mitrales.

Ainsi les cellules mitrales qui ont déjà été activées par les phéromones du mâle géniteur ne transmettent plus l'information aux centres cérébraux : le message provenant des substances de ce mâle est bloqué localement. Dans certaines conditions expérimentales, cette empreinte provoquée dans le réseau de neurones du bulbe olfactif accessoire par l'information phéromonale du mâle persiste une trentaine de jours.

En revanche, quand un mâle d'une autre lignée apparaît, ses phéromones sont différentes. Elles stimulent certaines cellules mitrales qui n'ont pas été inhibées, de sorte que ces dernières activent des neurones de l'hypothalamus qui libèrent un autre neuromédiateur, la dopamine. Cette dernière agit sur l'hypophyse pour réduire sa sécrétion de prolactine, ce qui réduit la sécrétion de progestérone par le corps jaune ovarien et provoque l'arrêt de la gestation.

Cette description montre que l'activité du système voméronasal déclenche parfois des bouleversements neuroendocriniens; elle montre aussi que ce système sensoriel permet une analyse fine de l'information individuelle au sein d'une espèce. La nature et la diversité des phéromones permettant une telle distinction restent inconnues.

Les phéromones agissent également sur le développement des animaux. Par

exemple, on a découvert en 1969 et réexploré ces dernières années comment des phéromones de souris qui sont libérées par des mâles reproducteurs accélèrent la puberté des jeunes de l'espèce. On a finalement identifié que le phénomène est dû à la présence, dans l'urine des mâles, de protéi-

nes qui appartiennent au «complexe protéique urinaire majeur» et qui sont synthétisées dans le foie. Sécritées en grande quantité (plusieurs milligrammes par jour) dans l'urine des mâles, ces «protéines MUP» se fixent à des molécules plus petites qui peuvent activer certains neurones de l'organe voméronasal de la souris.

Cependant, comme l'a montré récemment Carla Mucignat-Caretta, de l'Université de Parme, l'addition de ces petites molécules à de l'urine de jeunes mâles impubères (qui contient peu de protéines MUP) ne provoque pas l'effet phéromonal attendu. Il ne provoque notamment pas d'accroissement rapide de la masse de l'utérus chez les jeunes femelles. En revanche, l'addition dans cette urine juvénile de protéines MUP sans ligands fixés ou, mieux encore, d'un hexapeptide (une molécule formée par l'enchaînement de six acides aminés) très semblable à une extrémité des protéines MUP restaure l'activité phéromonale.

La détermination des molécules stimulant l'organe voméronasal commence seulement, mais il est intéressant de constater que, dans tous les exemples connus, des protéines porteuses de petites molécules jouent un rôle clé. L'avenir nous dira quelle est la part d'information portée par les protéines et par les petits ligands. Leur association peut être fortuite comme elle peut être nécessaire pour déclencher l'effet biologique.

Signalons également que, dans certaines circonstances, l'organe voméronasal n'est pas nécessaire pour détecter des phéromones. Par exemple, le ver rat sexuellement actif émet dans sa salive une grande quantité d'une molécule nommée androsténone. La truie en œstrus est attirée par cette phéromone

qui facilite une posture réceptive en réaction à une pression sur le dos. À l'Université Tufts, en 1995, Katherine Dories a découvert que l'obturation des organes voméronasaux de la truie n'avait pas d'effet sur ce comportement : autrement dit, l'organe voméronasal n'est pas l'unique système de détection des phéromones. L'organe olfactif lui-même pourrait assurer ce rôle, ou bien l'organe septal que l'on trouve dans la cavité nasale de beaucoup de mammifères (cet organe, découvert en 1943 par le biologiste italien Rodolfo Masera, est un petit îlot de neurones localisé sur la partie basse de la cloison nasale ; à part le fait que ces neurones ressemblent morphologiquement aux neurones olfactifs, on ne sait à peu près rien de leur physiologie).

Un vestige humain

On sait aujourd'hui que les organes voméronasaux apparaissent chez les individus de notre espèce pendant le développement embryonnaire. Ils sont clairement visibles comme deux organes tubulaires, à la base de la cloison nasale, entre 12 et 23 semaines de gestation. Selon N. Boehm et B. Gasser, de l'Université de médecine de Strasbourg, ils contiennent alors des neurones. De surcroît, à 22 semaines, les fibres du nerf voméronasal sont connectées au bulbe olfactif accessoire.

Comme chez les autres mammifères, le contact du nerf voméronasal avec le cerveau en formation est important pour la migration des cellules sécrétrices de l'hormone LHRH. Ces cellules apparaissent dans l'organe voméronasal après 8 à 12 semaines de gestation ; on les trouve jusqu'à 19 semaines le long du nerf voméronasal et du nerf terminal : elles empruntent ce trajet pour atteindre diverses régions du cerveau, principalement l'hypothalamus. Puis, à partir de l'hypothalamus, ces cellules émettent la LHRH dans un circuit sanguin qui amène l'hormone à l'hypophyse ; l'action de l'hormone règle la sécrétion, par l'hypophyse, de l'hormone LH et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), qui déterminent le développement des organes sexuels et leur fonctionnement. L'absence de migration des cellules sécrétrices de LHRH perturbe le développement du système reproducteur et, dans l'espèce humaine, détermine le syndrome de Kallmann- De Morsier, souvent associé à un défaut de perception olfactive. Le