



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **21 octobre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame GRECO Juliette**

Titre de la thèse : « *Olfaction : marqueur et outil pour bien vieillir* »

Résumé



Le vieillissement normal s'accompagne de déficits cognitifs et sensoriels, notamment olfactifs qui affectent la qualité de vie et la santé des individus âgés. Cependant, le vieillissement normal (indépendamment de toute pathologie dégénérative) reste peu étudié et les changements de la structure et du fonctionnement cérébraux qui sous-tendent ces déficits sont encore largement méconnus. Ce manque de connaissances limite la prise en charge des sujets âgés ainsi que le développement de stratégies de remédiation pour lutter contre le vieillissement olfactif et cognitif.

Les objectifs de cette thèse étaient premièrement d'avancer dans la compréhension du vieillissement olfactif et des mécanismes neuronaux qui sous-tendent ces déficits chez la souris, puis dans un second temps, d'améliorer le fonctionnement du cerveau vieillissant.

Dans une première étude, nous avons utilisé le modèle de l'apprentissage olfactif perceptif pour identifier des mécanismes cellulaires sous-tendant le vieillissement olfactif en conditions basales et dans des conditions sollicitant la plasticité. Cet apprentissage permet l'amélioration de la discrimination de deux odorants proches d'un point de vue perceptif, après une exposition répétée à ceux-ci. Chez le rongeur, il nécessite l'apport de nouveaux neurones dans le bulbe olfactif adulte. Nous avons étudié finement la cinétique d'apparition des déficits d'apprentissage olfactif perceptif au cours de la vie de la souris (de 2 à 18 mois) et révélé que la rétention à long terme de l'apprentissage olfactif perceptif est altérée dès l'âge de 12 mois, avant la perte totale des capacités d'apprentissage à 18 mois. Ces déficits de rétention sont associés à une altération de la plasticité structurale des nouveaux neurones granulaires du bulbe olfactif.

Dans une deuxième étude, nous avons développé une stratégie de remédiation du vieillissement olfactif et cognitif, basée sur une stimulation olfactive avec une nouvelle odeur chaque jour (enrichissement). Des sessions d'enrichissement olfactif ont été répétées tout au long de la vie de l'animal afin de permettre la constitution d'une réserve cognitive. Ce concept est associé chez l'humain à un niveau de stimulation cognitive élevé et à une résistance face aux effets délétères du vieillissement sur les performances cognitives et pourrait constituer une stratégie efficace pour promouvoir le bien-vieillir. Les souris soumises à un tel enrichissement olfactif présentent de meilleures performances de discrimination olfactive à un âge avancé, ainsi que de mémoire spatiale et de flexibilité cognitive, indiquant que les bénéfices d'un enrichissement olfactif tout au long de la vie s'étendent au-delà de la sphère olfactive et incluent des bénéfices cognitifs plus larges. Au niveau cellulaire, nous n'avons pas observé de modifications de la neurogenèse adulte bulbaire, un mécanisme connu pour sous-tendre l'apprentissage et la mémoire olfactifs dans le bulbe olfactif jeune adulte. En revanche, nous révélons une augmentation de l'innervation noradrénergique qui corrèle avec les performances comportementales. Enfin, nous mettons en évidence des remaniements des réseaux cérébraux

mis en jeu par les tâches comportementales, qui pourraient sous-tendre l'amélioration des performances cognitives chez les souris âgées soumises à l'enrichissement olfactif tout au long de la vie.

Dans l'ensemble, nos données contribuent à approfondir notre connaissance des altérations des mécanismes de plasticité cérébrale liées au vieillissement et leur implication dans les déficits d'apprentissage et de mémoire. De plus, ce travail propose l'enrichissement olfactif répété tout au long de la vie comme une stratégie efficace de lutte contre le vieillissement non seulement olfactif, mais cognitif en général, induisant des remaniements structuraux et fonctionnels dans le cerveau des souris âgées.