

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Projections anatomiques des bulbes olfactifs chez la lamproie

par

Melissa St-Pierre

Département de Physiologie

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître ès Sciences (M.Sc.)

En sciences neurologiques

Août 2007

© Melissa St-Pierre, 2007



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Projections anatomiques des bulbes olfactifs chez la lamproie

présenté par :

Melissa St-Pierre

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Allan Smith

Président- rapporteur

Dr Réjean Dubuc

Directeur de recherche

Dr Barbara Zielinski

Membre du jury

Résumé

Chez la lamproie comme chez plusieurs espèces animales, l'olfaction influence les comportements moteurs. Afin d'identifier les projections nerveuses pouvant être impliquées, des traceurs anatomiques ont été injectés dans des régions du prosencéphale qui reçoivent des afférences du bulbe olfactif. Des injections dans trois différentes régions du pallium latéral ont marqué des cellules dans des régions bien distinctes de la partie latérale du bulbe olfactif. Ceci suggère une organisation topographique des voies nerveuses. Des injections dans le neuropile médian, une structure médiane au pallium latéral, ont également marqué des neurones dans la partie latérale du bulbe olfactif mais en position plus médiane que les cellules qui projettent au pallium latéral. Par ailleurs, des injections dans le tubercule postérieur, une structure du diencephale ventral ont révélé des neurones situés uniquement dans la partie médiane du bulbe olfactif. Un double marquage a permis de mettre en évidence des appositions rapprochées entre les fibres descendantes du bulbe olfactif et des neurones marqués de façon rétrograde à partir de la région locomotrice du mésencéphale (RLM) au niveau du tubercule postérieur. Une autre région diencephalique, l'habénula, reçoit des projections des régions latérales et médianes du bulbe olfactif. Les résultats de cette étude suggèrent qu'une voie de sortie de la partie médiane du bulbe olfactif projetterait vers le tubercule postérieur et puis vers la RLM. Cette voie pourrait jouer un rôle important dans les comportements moteurs induits par les stimuli olfactifs. D'autre part, il est possible que les projections du bulbe olfactif latéral, organisées de façon topographique, soient à l'origine d'une voie destinée à la détection et l'intégration des signaux olfactifs.

Mots-clés: lamproie, traçages antéro- et rétrogrades, bulbes olfactifs, pallium latéral, habénula, tubercule postérieur, région locomotrice du mésencéphale, locomotion

Summary

In lampreys, as in many other vertebrate species, olfaction influences motor behaviors. To identify the neural pathways involved, anatomical tracers were injected in prosencephalic regions receiving inputs from the olfactory bulbs. Injections in three different parts of the lateral pallium labeled cells in distinct areas of the lateral part of the olfactory bulb, suggesting a topographic organization. Similarly, injections in the dorso median telencephalic neuropil, located medially to the lateral pallium, labeled neurons in the lateral portion of the olfactory bulb but more medially located than the lateral pallium projecting cells. On the other hand, injections in the posterior tuberculum, a ventral diencephalic region, labeled cells exclusively in the medial portion of the olfactory bulb. A double labeling technique shed light on putative connections between descending olfactory fibers and neurons retrogradly labeled from the mesencephalic locomotor region (MLR). A second diencephalic region, the habenula, received inputs from the lateral and medial regions of the olfactory bulb. Results from this study suggest that a lateral pathway from the olfactory bulb could be involved in the detection and the integration of olfactory signals. On the other hand, a medial pathway from the olfactory bulb terminates in the posterior tuberculum, which in turn projects to the MLR. These connections could play an important role in eliciting motor behaviors in response to olfactory stimuli.

Keywords: lamprey, antero- and retrograde labeling, olfactory bulbs, lateral pallium, habenula, posterior tuberculum, mesencephalic locomotor region, locomotion

Table des matières

Résumé.....	i
Summary.....	iii
Table des matières.....	iv
Liste des figures.....	viii
Liste des abréviations.....	x
Remerciements.....	xii
INTRODUCTION.....	1
REVUE DE LITTÉRATURE.....	3
1. LA LOCOMOTION.....	3
1.1 – LES CPG.....	4
<i>1.1.1 Principes.....</i>	<i>4</i>
<i>1.1.2 Étude des mécanismes chez la lamproie.....</i>	<i>5</i>
<i>1.1.3 Récepteurs synaptiques, neurotransmetteurs et ions impliqués.....</i>	<i>9</i>
<i>1.1.4 Afférences sensorielles.....</i>	<i>11</i>
1.2 LA FORMATION RÉTICULÉE ET LES CELLULES RÉTICULOSPINALES.....	12
1.3 LES STRUCTURES IMPLIQUÉES DANS L’AMORCE DE LA LOCOMOTION.....	15
<i>1.3.1 RLM.....</i>	<i>15</i>
a) Les mammifères.....	15
b) La lamproie.....	16
<i>1.3.2 RLD / Thalamus ventral.....</i>	<i>18</i>

1.4 LES INFLUENCES TÉLENCÉPHALIQUES	19
1.5 LA COORDINATION OLFAC TO-LOCOMOTRICE	22
2. LE SYSTÈME OLFACTIF	23
2.1 LE SYSTÈME OLFACTIF PRINCIPAL	24
2.1.1 <i>Épithélium olfactif</i>	24
a) Les vertébrés terrestres	24
b) Les poissons osseux	26
c) La lamproie	27
2.1.2 <i>Bulbes olfactifs</i>	29
a) Structure générale	30
b) La lamproie	33
2.1.3 <i>Projections du bulbe olfactif</i>	36
a) Les mammifères	36
b) Les poissons	38
c) La lamproie	39
2.2 LES PHÉROMONES	45
2.2.1 <i>Le système voméronasal</i>	47
a) L'organe voméronasal	47
b) Les bulbes olfactifs accessoires	49
c) Connexions du système voméronasal avec les centres supérieurs chez les mammifères	51
2.2.2 <i>Perception des phéromones chez les poissons</i>	52
a) Les poissons	53

b) La lamproie	53
c) Région potentiellement phéromonale du bulbe olfactif chez les poissons.	56
OBJECTIF DE L'ÉTUDE	59
MATÉRIEL ET MÉTHODES	61
1. DISSECTION	61
2. INJECTION DES TRACEURS	62
3. FIXATION ET CONSERVATION DU TISSU	62
4. COUPES AU CRYOSTAT ET MONTAGE DES LAMES	63
5. MICROSCOPIE	63
RÉSULTATS	65
1. LES PROJECTIONS BULBAIRES VERS LE TÉLENCÉPHALE	65
<i>1.1 Le pallium latéral</i>	65
<i>1.2 Le neuropile dorsomédian</i>	70
2. LES PROJECTIONS BULBAIRES VERS LE DIENCÉPHALE	73
<i>2.1 Le tubercule postérieur</i>	73
<i>2.2 L'habénula</i>	79
DISCUSSION	81
1. LE SYSTÈME INTÉGRATEUR	82
<i>1.1 Le pallium latéral</i>	82
<i>1.2 Cas de la région médiane du bulbe olfactif</i>	84
<i>1.3 Le neuropile dorsomédian</i>	85
2. LE SYSTÈME OLFACŒTO-LOCOMOTEUR	87

2.1 <i>Le tubercule postérieur</i>	87
2.2 <i>L'habénula</i>	92
3. CONSIDÉRATIONS FONCTIONNELLES	94
3.1 <i>Le bulbe olfactif latéral</i>	94
3.2 <i>Le bulbe olfactif médian</i>	95
PERSPECTIVES D'AVENIR	100
CONCLUSION	101
BIBLIOGRAPHIE	102

Liste des figures

Revue de littérature

Figure 1 : Schéma et coupes schématisées du système nerveux central de <i>Petromyzon marinus</i>	7
Figure 2 : Schéma du tronc cérébral chez la lamproie.....	13
Figure 3 : Schéma récapitulatif des projections supraspinales locomotrices chez les vertébrés.....	20
Figure 4 : Schéma récapitulatif des projections olfactives chez les mammifères.....	37
Figure 5 : Comparaison des efférences du bulbe olfactif de la lamproie selon trois études.....	41

Résultats

Figure 6 : Distribution des neurones rétrogradement marqués dans le bulbe olfactif suite à une injection dans le pallium latéral dorsal.....	66
Figure 7 : Distribution des neurones rétrogradement marqués dans le bulbe olfactif suite à une injection dans la région latérale du pallium latéral.....	67
Figure 8 : Distribution des neurones rétrogradement marqués dans le bulbe olfactif suite à une injection dans le pallium latéral ventral.....	69
Figure 9 : Distribution des neurones rétrogradement marqués dans le bulbe olfactif suite à une injection dans le neuropile dorsomédian.....	71-72
Figure 10 : Distribution des neurones rétrogradement marqués dans le bulbe olfactif suite à une injection dans le tubercule postérieur.....	74
Figure 11 : Trajet des fibres en provenance de la partie médiane du bulbe olfactif....	75

Figure 12 : Double marquage à partir du bulbe olfactif médian et de la RLM.....	76-77
Figure 13 : Distribution des neurones rétrogradement marqués dans le bulbe olfactif suite à une injection dans l'habénula et la commissure habénulaire.....	80

Discussion

Figure 14 : Sommaire des résultats.....	90
Figure 15 : Voies intégratrice et olfacto-motrice.....	99

INTRODUCTION

L'attraction d'une abeille vers une fleur, le chien qui suit la trace du gibier, la répulsion d'un prédateur par l'émanation nauséabonde de la mouffette, la localisation d'une mère par son odeur familière; ces exemples illustrent tous un même aspect : la perception de molécules olfactives peut induire la locomotion. Toutefois, le lien au sein du système nerveux central entre le système olfactif et le système moteur reste à éclaircir. Pour ce faire, l'utilisation d'un modèle animal simple, tel que la lamproie, est un atout pour identifier les réseaux sous-tendant les comportements moteurs induits par des stimuli olfactifs.

Chez la lamproie, il existe deux structures périphériques dans la cavité nasale qui contiennent des neurones récepteurs : les épithéliums olfactifs principal et accessoire. Le rôle spécifique de ces deux structures reste à établir, mais leurs projections centrales au bulbe olfactif diffèrent. Par exemple, l'organe olfactif principal projette vers l'ensemble du bulbe olfactif alors que l'organe olfactif accessoire projette uniquement à sa partie médiane. Il est donc possible que les inputs olfactifs soient traités par des voies différentes dans le système nerveux central et qu'il existe une ou plusieurs voies impliquées dans la transformation d'un signal olfactif en une commande locomotrice.

Des études anatomiques ont été réalisées dans le passé pour identifier les projections centrales des bulbes olfactifs de la lamproie en utilisant des marqueurs antérogrades. Toutefois, la distribution des neurones du bulbe olfactif projetant aux différentes régions cibles dans le système nerveux central demeure inconnue. Je décrirai dans ce mémoire la distribution des neurones dans le bulbe olfactif marqués

par des injections dans différentes cibles télencéphaliques et diencephaliques connues pour recevoir des inputs des bulbes olfactifs. L'objectif de mes recherches était aussi d'identifier les structures de relais entre le bulbe olfactif et les centres de contrôle de la locomotion. Une région diencephalique recevant des projections spécifiques de la partie médiane du bulbe olfactif, le tubercule postérieur, a été étudiée plus en détail par une technique de double marquage anatomique à l'aide de deux traceurs différents. Un premier traceur était injecté dans la portion médiane du bulbe olfactif et une seconde dans la région locomotrice du mésencéphale connue pour son rôle dans l'amorce et le contrôle de la locomotion. Nous décrivons les résultats de cette étude qui montre des fibres descendantes du bulbe olfactif à proximité de corps cellulaires marqués par le traceur injecté dans la région locomotrice.

REVUE DE LITTÉRATURE

1. La locomotion

La nage, le vol, la reptation et la marche sont des mouvements locomoteurs nécessitant une activation rythmique de muscles agonistes et antagonistes des membres ou du tronc propulsant l'animal vers une cible donnée ou pour un comportement préétabli tel que la fuite. Les mécanismes neuronaux qui sous-tendent ce patron moteur semblent relativement conservés chez les vertébrés. Dans le système nerveux central (SNC), les réseaux neuronaux impliqués dans la genèse d'un patron locomoteur de base se trouvent dans les régions les plus caudales, soit le tronc cérébral et la moelle épinière. Cependant, puisque la locomotion doit être continuellement actualisée pour faire face aux obstacles de l'environnement ou pour atteindre un but, les réseaux élémentaires de la moelle épinière sont contactés par les afférences sensorielles et les centres supérieurs du SNC. Néanmoins, ceux-ci ne sont pas nécessaires pour produire l'activation alternée des muscles locomoteurs. Ce processus est basé sur des circuits neuronaux intrinsèques à la moelle épinière appelés CPG ou '*central pattern generator*'. En premier lieu, je présenterai les principes sous-tendant ces réseaux et ensuite comment les systèmes sensoriels et certaines structures supraspinales peuvent initier et modifier l'activité des CPG. De plus, j'effectuerai une brève introduction de la lamproie, modèle animal de choix dans l'étude de la circuiterie neuronale sous-tendant la locomotion, de par sa relative simplicité, de la caractérisation de ses réseaux la plus détaillée jusqu'à maintenant et de la conservation de ces réseaux au cours de l'évolution.

1.1 – Les CPG

1.1.1 Principes

La nage tout comme la marche implique la coordination d'un grand nombre de muscles. Leur activation dans une séquence précise décrit un patron moteur spécifique répété dans chaque cycle locomoteur. Il est donc permis de supposer l'existence de réseaux neuronaux complexes au niveau de la moelle épinière qui soutiennent la locomotion. L'idée de ces réseaux intrinsèques à la moelle épinière est venue d'observations du comportement moteur suite à une transection spinale et d'une déafférentation par la section des racines dorsales chez le chat (Brown, 1911; 1914). La réhabilitation du patron de marche suite à la chirurgie, a permis de démontrer l'autonomie du système nerveux central pour générer des mouvements locomoteurs. La théorie du modèle du demi-centre voit le jour, où la moelle épinière contiendrait des réseaux neuronaux qui génèrent un rythme simple et alterné au niveau des muscles fléchisseurs et extenseurs d'un membre (Brown, 1911; 1914).

Cependant, l'importance des afférences sensorielles pour la genèse d'un rythme est mise en doute. Des approches plus récentes utilisant des enregistrements de locomotion fictive sur des préparations paralysées ou isolées *in vitro* couplés aux techniques électrophysiologiques plus modernes ont permis de déterminer que l'essentiel du patron rythmique est établi par la moelle épinière et que ce patron est présent même en l'absence des afférences sensorielles (Grillner et Zangger, 1975; 1979). Ces travaux ont montré que des enregistrements au niveau des racines ventrales démontrent l'existence d'éléments neuronaux dont les propriétés et la connectivité peuvent produire des patrons caractéristiques d'activité rythmique et envoyer la commande appropriée aux muscles concernés. Ensuite, un animal dont les

circuits de la moelle épinière sont isolés des centres supérieurs et des afférences sensorielles par spinalisation et paralysie, peut développer un patron de marche fictive en présence de L-DOPA, substance intermédiaire dans la synthèse des catécholamines tel que la dopamine (Grillner et Zangger, 1975; 1979) ou de clonidine, un agoniste α -2 noradrénergique (Forssberg et Grillner, 1973). Ces drogues ont pour effet de simuler l'activation des voies excitatrices descendantes du tronc cérébral au niveau de la moelle épinière.

L'ensemble de ces connaissances suggèrent un nouveau modèle où les circuits d'interneurones excitateurs et inhibiteurs localisés dans chaque renflement de la moelle épinière, cervical et lombaire chez les tétrapodes, ont la capacité intrinsèque de générer un rythme qui a la forme complexe du cycle locomoteur observé chez l'animal intact. Ces réseaux ont été nommés générateur central de patron ou CPG. En réalité, il existerait un CPG non seulement pour chaque membre mais aussi pour chaque articulation et groupe de muscles (pour revue, voir Grillner, 1981). Chez les animaux comme la lamproie, où la nage par ondulation du corps est le mode déplacement, il existe un CPG par segment de moelle épinière (Wallén et Williams, 1984). Le CPG aurait pour rôle d'activer les motoneurones dans une séquence appropriée et de contrôler l'excitabilité des interneurones faisant partie des voies réflexes ou des voies descendantes (pour revue, voir Rossignol et al., 1985; Rossignol et Dubuc, 1994; Grillner et al., 2000).

1.1.2 Étude des mécanismes chez la lamproie

Le nombre élevé de neurones chez les mammifères rend complexe l'étude des CPG dans leur ensemble. À l'inverse, les invertébrés possèdent un système nerveux plus simple avec peu de neurones mais dont l'organisation anatomique est très

différente. Une extrapolation des données sur l'organisation anatomique générale du SNC entre les vertébrés et les invertébrés est difficile.

La lamproie est le vertébré le plus primitif vivant à ce jour. Dissocié de la lignée évolutive des vertébrés il y a 450 millions d'années, son cerveau plus simple retient tout de même les caractéristiques de base des mécanismes neuronaux présents chez les vertébrés. Son système nerveux non-myélinisé conserve une architecture de base similaire à la structure rencontrée chez les embryons (Fig. 1). La moelle épinière de la lamproie, qui s'étend sur toute la longueur de l'animal, contient environ 100 segments minces, aplatis dans l'axe dorso-ventral (environ 0,3 mm d'épaisseur et 1,5 mm de largeur) et dont les racines dorsales et ventrales en sortent séparément. Chaque hémisegment compte environ 500 cellules (Rovainen, 1979).

La lamproie nage par l'ondulation du corps au moyen de vagues de contraction des muscles axiaux qui se propagent rostro-caudalement. L'ondulation repose sur une contraction alternée des muscles contralatéraux qui se propage rythmiquement le long des segments spinaux avec une augmentation de l'amplitude du mouvement (Grillner et Kashin, 1976).

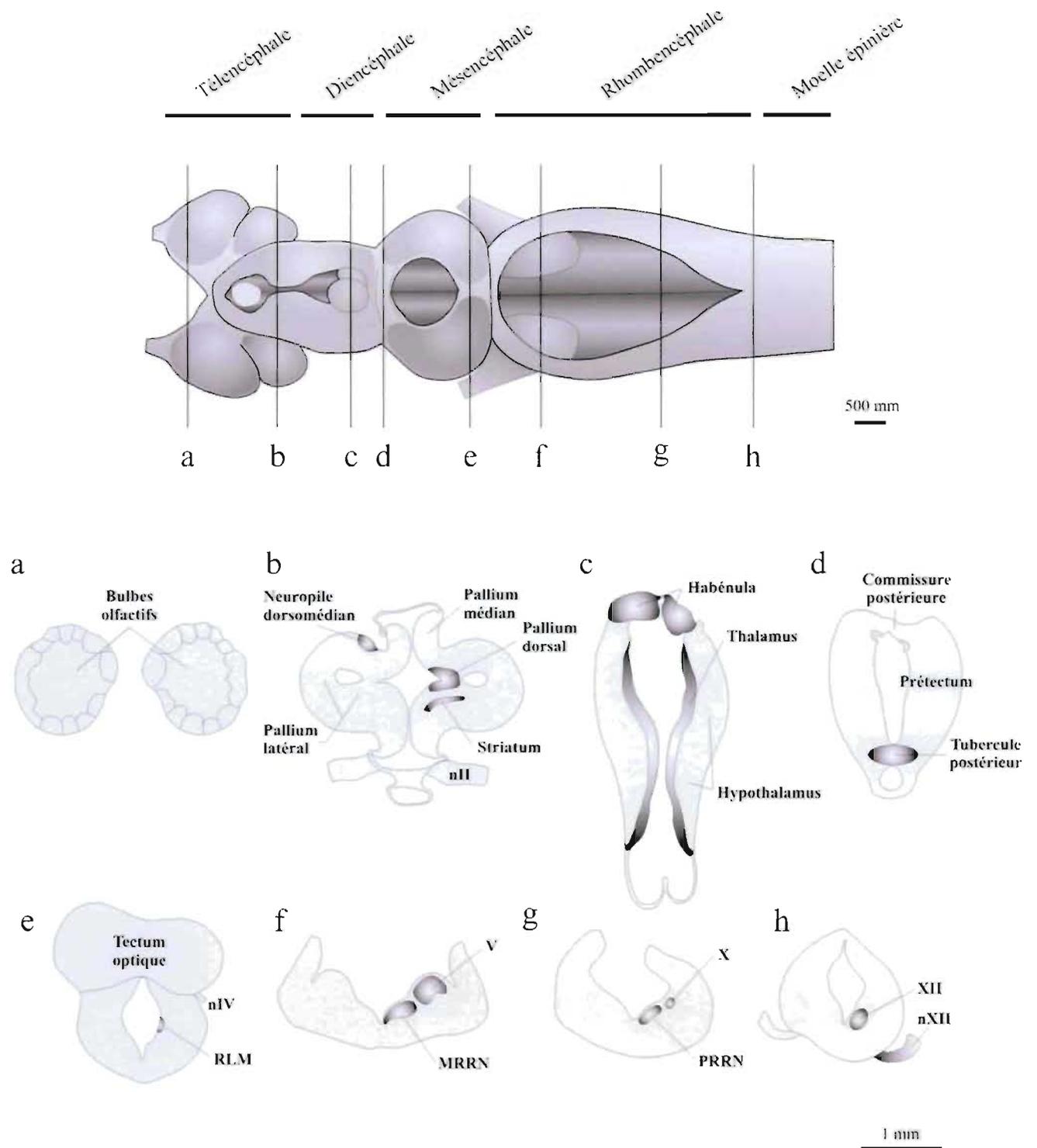


Figure 1: Schéma et coupes schématisées du système nerveux central de *Petromyzon marinus* au stade adulte.

Haut: Les différentes régions du cerveau. Bas: coupes schématisées à divers niveaux du cerveau illustrant les structures importantes pour ce projet. Les échelles sont approximatives.

L'étude détaillée des réseaux spinaux chez les vertébrés a été possible grâce à l'utilisation de la lamproie en tant que modèle expérimental. Plusieurs avantages de ce modèle animal permettent une analyse cellulaire détaillée des réseaux neuronaux sous-tendant la locomotion. Une préparation du tronc cérébral et de la moelle épinière peut être maintenue *in vitro* pendant deux jours (Viana Di Prisco et al., 1997). L'absence de vaisseaux sanguins dans la moelle épinière et son aplatissement dorso-ventral permettent aux cellules de profiter d'un accès facilité au liquide céphalorachidien qui diffuse les nutriments et l'oxygène nécessaires à leur survie (Hibbard, 1963). Ainsi, la circulation et la composition du fluide extracellulaire peuvent être contrôlées par l'expérimentateur permettant différentes manipulations pharmacologiques. De plus, il est possible d'enregistrer les cellules individuellement par une microélectrode. Le patron moteur sous-tendant la locomotion peut être produit dans ce type de préparation et enregistré à l'aide d'électrodes de verre placées sur les racines ventrales. On observe un décalage de phase de 1% de la durée du cycle entre deux segments consécutifs permettant la production d'une seule vague de contraction par cycle locomoteur. Ce patron 'fictif' d'activité est semblable à celui observé durant la nage d'une lamproie *in vivo* (Wallén et Williams, 1984). D'autre part, l'enregistrement intracellulaire des motoneurones suite à une perfusion de NMDA (N-méthyl-aspartate) a démontré des oscillations rythmiques de leur potentiel membranaire même lorsque les affluences en provenance des interneurones étaient inhibées par la TTX (tétrodotoxine; Wallén et Grillner, 1987; Wallén et Williams, 1984).

La production d'activité motrice rythmique par les CPG dépend des propriétés cellulaires intrinsèques et synaptiques des neurones du réseau, ainsi que des patrons

de connexions (Buchanan et Grillner, 1987). Les études sur la lamproie ont permis la caractérisation détaillée des composantes du CPG. D'abord, les motoneurons qui ne font pas partie du CPG sont contrôlés directement par les interneurons prémoteurs excitateurs et inhibiteurs du CPG. Leurs axones quittent la moelle épinière par les racines ventrales et se terminent dans un segment de myotome (Rovainen, 1979; Wallén et al., 1985). Le CPG est composé de plusieurs types d'interneurons ayant pour rôle l'alternance gauche – droite des muscles axiaux. Des interneurons prémoteurs excitateurs glutamatergiques (E) activent les motoneurons et les interneurons ipsilatéraux sur plusieurs segments (Buchanan et Grillner, 1987). Les interneurons prémoteurs glycinergiques inhibiteurs (I) inhibent les interneurons et motoneurons controlatéraux. Il existe trois catégories d'interneurons inhibiteurs: les interneurons-CC dont l'axone croise et descend caudalement pour inhiber son homologue controlatéral, les interneurons latéraux (L) possédant un long axone ipsilatéral et de petits interneurons inhibiteurs segmentaires (Grillner et al., 1986). D'autre part, les interneurons L, localisés dans la moelle épinière rostrale, inhibent les interneurons I ipsilatéraux. Ce type d'interneurone désinhibe le réseau controlatéral et serait à l'origine de la gouverne au cours de la nage ainsi que le contrôle de l'orientation du corps (Buchanan, 1982).

1.1.3 Récepteurs synaptiques, neurotransmetteurs et ions impliqués

Les propriétés membranaires et synaptiques des interneurons des CPG jouent un rôle primordial dans la formation de l'activité du réseau (pour revue, voir Grillner, 2003). Les synapses excitatrices sont composées de récepteurs glutamatergiques de type kainate/AMPA, NMDA et mGluR, chacun ayant un patron d'activation temporel spécifique (Hellgren et al., 1992; Krieger et al., 1998). La fin de l'activité du neurone

est déterminée par plusieurs mécanismes où l'activation des canaux K^+ calcium-dépendants semblent jouer un rôle déterminant (Tegner et al., 1997). L'activité induite par les canaux K^+ peut être modulée par différents neurotransmetteurs. Chez la lamproie, l'application locale de 5-hydroxytryptamine (5-HT) dans le plexus ventromédian de la moelle épinière produit une augmentation de la fréquence de dépolarisation (Wallén et al., 1989). Ces travaux ont montré que la 5-HT agissait sur les canaux K^+ calcium-dépendant des interneurons. En diminuant l'amplitude de la post-hyperpolarisation après un potentiel d'action, ceci permet d'avoir un second potentiel d'action plus rapidement, ce qui a pour conséquence d'augmenter la vitesse de nage (pour revue, voir Grillner 2003).

Ce plexus ventromédian contient des cellules dopaminergiques qui sont capables de réduire la phase de post-hyperpolarisation tardive pendant le potentiel d'action des motoneurons (McPherson et Kemnitz, 1994) en agissant sur les canaux calciques de type N (Svensson et al., 2003). En outre, il a été démontré que ces neurotransmetteurs, la 5-HT et la dopamine, peuvent être co-localisés dans un même neurone du plexus ventral. Ainsi, ces monoamines peuvent diminuer la post-hyperpolarisation par deux mécanismes cellulaires différents mais complémentaires (Schotland et al., 1995).

D'autre part, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) diminue les potentiels post-synaptiques (PPSE), le taux de décharge et l'amplitude de la phase tardive de post-hyperpolarisation. De plus, le GABA peut modifier la coordination intersegmentaire (Tegnér et al., 1993).

En résumé, plusieurs systèmes de neurotransmetteurs modulent les patrons de locomotion fictive en agissant pour la plupart sur la conductance calcique soutenue

par des calciques de type N, P/Q et L présents dans la moelle épinière de la lamproie (El Manira et Bussièrès, 1997).

1.1.4 Afférences sensorielles

Le patron moteur des CPG est constamment modifié par des récepteurs périphériques et centraux qui véhiculent l'information proprioceptive (toucher, pression et position des membres ou du corps dans l'espace) et nociceptive. Les études au sujet du contrôle périphérique sur le cycle de marche ont d'abord été effectuées en locomotion fictive chez le chat. Cette technique implique une transection caudale de la moelle épinière et une curarisation de l'animal. Ces expériences ont permis de démontrer, entre autre, que le feedback provenant des mouvements sinusoïdaux de la hanche peuvent déclencher un patron moteur classique enregistré dans les nerfs innervant les muscles des membres inférieurs (Grillner et Rossignol, 1978; Anderson et Grillner, 1983). Chez les animaux qui utilisent la marche comme moyen de locomotion, les propriocepteurs de la hanche, comme les organes tendineux de Golgi et les fuseaux neuromusculaires, pourraient réguler la transition de la phase d'appui à la phase de balancement (Hiebert et al., 1996).

Chez la lamproie, il existe des mécanorécepteurs intra-spinaux sensibles à l'étirement accolés de part et d'autre à la moelle épinière (Grillner et al., 1982). Ces derniers auraient la capacité de percevoir les mouvements latéraux ondulatoires du corps de l'animal. Ces récepteurs sont de deux types : un excitateur qui active les réseaux ipsilatéraux et un autre qui inhibe les interneurons du CPG du côté controlatéral (côté actif). Par conséquent, lorsqu'un côté se contracte, le mécanorécepteur du côté opposé s'active graduellement et contribue ainsi à l'inhibition du côté en contraction (Viana Di Prisco et al., 1990).

D'autre part, des événements imprévus peuvent induire la stimulation de certains neurones sensoriels cutanés qui transmettent l'information de pression et de toucher. Ces cellules, de type T pour le toucher et de type P pour la pression ont des temps de latence différents (Christenson et al., 1988a). Les axones de ces afférences peuvent contacter, avant de monter ou descendre dans la colonne dorsale, les interneurons des CPG et peuvent modifier leur excitabilité tout en tenant compte de la phase de locomotion (Christenson et al., 1988a; 1988b).

1.2 La formation réticulée et les cellules réticulospinales

L'activité des CPG est constamment modulée par les centres supraspinaux qui leur procurent maintes informations entre autre sur l'initiation de la locomotion, le type de patron moteur à employer et les mouvements précis à exécuter. Chez la lamproie, la principale voie descendante excitatrice vers la moelle épinière qui active les CPG provient des cellules réticulospinales du tronc cérébral (Fig. 2). Le rôle des cellules réticulospinales est d'activer la locomotion par l'apport d'inputs monosynaptiques glutamatergiques excitateurs sur les récepteurs NMDA et non-NMDA des interneurons et motoneurons de la moelle épinière (Rovainen, 1974; Buchanan et al., 1987; Ohta et Grillner, 1989). Les cellules réticulospinales jouent un rôle crucial dans l'amorce de la locomotion par la présence de dépolarisations soutenues accompagnées de potentiels d'action (Viana Di prisco et al., 1997, 2000). Elles peuvent ainsi moduler le niveau d'excitabilité des neurones du réseau locomoteur spinal (McClellan et Grillner, 1984). La formation réticulée peut aussi contrôler l'orientation de la locomotion et la posture pendant les mouvements en

modifiant leur amplitude, vitesse et force (Deliagina et al., 2007; El Manira et al., 1997).

La formation réticulée, est située ventralement dans la portion caudale du mésencéphale et dans le rhombencéphale (Fig. 2). Elle se compose de 4 noyaux réticulaires: un dans le mésencéphale, le noyau réticulaire mésencéphalique (MRN) et trois autres dans le rhombencéphale: antérieur (ARRN), médian (MRRN) et postérieur (PRRN) (Nieuwenhuys, 1972 et 1977). Le MRN se situe dans le tegmentum du mésencéphale et compte environ 93 neurones, dont 3 cellules de Müller, qui projettent du côté ipsilatéral seulement (Bussières, 1994). L'étude qualitative et quantitative de Bussières (1994) a révélé un peu moins de 1200 neurones dans la formation réticulée du rhombencéphale : 87 cellules dans l'ARRN, dont une cellule de Müller, 328 neurones dans le MRRN, dont 11 cellules de Müller

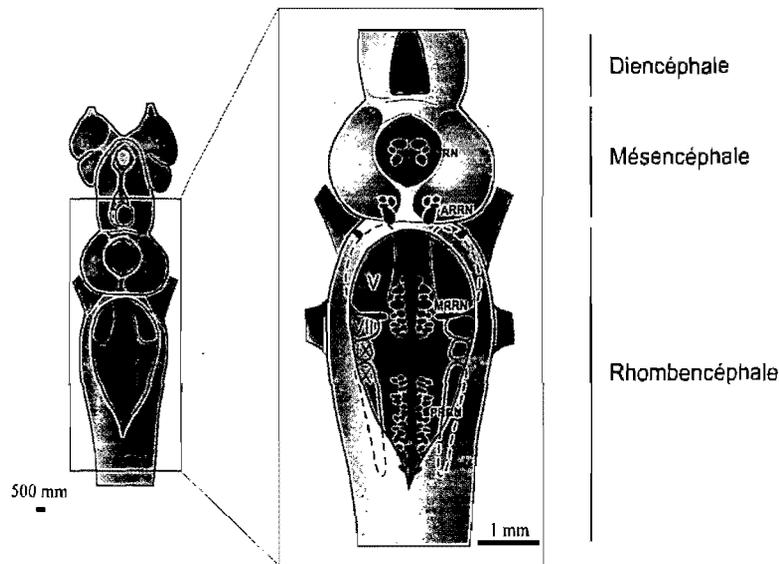


Figure 2 : Schéma du tronc cérébral chez la lamproie.

L'illustration de droite montre la localisation des noyaux moteurs du tronc cérébral. Les échelles sont approximatives.

et une cellule de Mauthner, 732 neurones dans le PRRN, sans aucune cellule de Müller.

Les cellules de Müller sont des neurones de projections ayant un corps cellulaire de grand diamètre avec un arbre dendritique proéminent et un axone géant (Rovainen, 1967). Le tronc cérébral contient aussi des cellules de Mauthner dont les axones croisent et descendent via le tractus latéral. Ces dernières, ainsi que d'autres cellules réticulospinales, auraient un rôle à jouer dans les réponses de fuite (pour revue, voir Rovainen, 1978; Viana Di Prisco et al., 2000).

Les cellules réticulospinales reçoivent des afférences sensorielles et centrales. Les informations sensorielles proviennent des afférences vestibulaires (Bussièrès et Dubuc, 1992; Orlovsky et al., 1992), trigéminales (Viana Di Prisco et al., 1995), cutanées du tronc (Dubuc et al., 1993a,b), olfactives (Rovainen, 1982), visuelles (Deliagina et al., 1993; Zompa et Dubuc, 1996) et de la ligne latérale (Deliagina et al., 1995). Ces projections permettent à la formation réticulée d'obtenir une variété d'informations en ce qui concerne le positionnement du corps et du comportement à adopter face à certaines situations (El Manira et al., 1997). Notamment, une étude sur les réponses des cellules réticulospinales suite à une stimulation cutanée a démontré qu'un stimulus de forte intensité induit de larges plateaux de dépolarisation dans les cellules réticulospinales ainsi que des mouvements de nage. À l'inverse, des stimulations de faibles intensités entraînent des réponses postsynaptiques sous-liminaires, sans comportement de nage (Viana Di Prisco et al., 1997).

D'autre part, les régions locomotrices mésencéphalique (RLM) et diencéphalique (RLD) sont les principales structures centrales qui projettent vers les

cellules des noyaux de la formation réticulée (Brocard et Dubuc, 2003; Le Ray et al., 2003). La RLM et la RLD seront discutées dans la prochaine section.

L'organisation tronc cérébral - moelle épinière est une manière de hiérarchiser le contrôle qu'exerce le SNC sur l'initiation de la locomotion. Ainsi, le tronc cérébral n'aurait qu'un pouvoir décisionnel sur l'induction de la locomotion ainsi que le niveau général d'activation, tandis que la genèse de patrons moteurs complexes se ferait au niveau de la moelle épinière.

1.3 Les structures impliquées dans l'amorce de la locomotion

Comme indiqué précédemment, plusieurs noyaux et régions précises projettent à la formation réticulée. Cependant, il semble que seulement quelques unes de ces structures ont un impact majeur sur l'activité de ces cellules, surtout lorsqu'il s'agit de l'initiation de la locomotion. Chez les mammifères, la région locomotrice mésencéphalique (RLM) et le thalamus ventral remplissent ce rôle. Le thalamus ventral est aussi appelé région locomotrice diencephalique (RLD). Il est à noter que d'autres structures ont un rôle similaire et qu'il existerait donc plusieurs circuits capables de déclencher la locomotion selon la nature du stimulus.

1.3.1 RLM

a) Les mammifères

La RLM a été décrite pour la première fois chez le chat (Shik et al., 1966). Cette structure est située latéralement à l'aqueduc à la limite du mésencéphale et du pons. Elle est composée majoritairement des noyaux cunéiforme et pédonculopontique (pour revue, voir Grillner et al., 1997). D'autre part, cette structure peut être divisée de façon plus fonctionnelle. Trois aires spécifiques peuvent

générer la locomotion selon l'objectif de l'animal, soit l'exploration, la recherche de nourriture, ou les comportements de défense (pour revue, voir Jordan, 1998). Chez le chat, il a été observé que la RLM stimulée électriquement active le système postural du corps, initie l'activité locomotrice, l'arrête lorsque la stimulation cesse et contrôle la puissance de la locomotion selon l'intensité de la stimulation (Orlovsky et al., 1966; Shik et al., 1966; Sirota et Shik, 1973; Grillner, 1976; Shik et Orlovsky, 1976; Grillner et al., 1997). Les afférences de la RLM proviennent majoritairement des ganglions de la base, en particulier du globus pallidus, de la substance noire et de deux régions hypothalamiques (Garcia-Rill, 1986).

b) La lamproie

Les avantages de la préparation du tronc cérébral *in vitro* de la lamproie tels que mentionnés précédemment, permettent une investigation approfondie de la RLM et de ses connexions. Chez la lamproie, cette région est également située dans la jonction entre le mésencéphale et le rhombencéphale dans la région isthmique (Sirota et al. 2000). La RLM envoie des projections excitatrices glutamatergiques et cholinergiques sur les cellules réticulospinales du MRRN et du PRRN (Brocard et Dubuc, 2003; Le Ray et al., 2003). Ces noyaux constituent les principales sources des voies descendantes vers la moelle épinière (pour revue, voir Brodin et al., 1988; Bussièrès, 1994). Les microstimulations électriques de la RLM (2-10 Hz; 0.1-5.0 μ A) évoquent une nage coordonnée et contrôlée. Il est à noter que la force et la fréquence des contractions musculaires augmentent en fonction de l'intensité et de la fréquence des stimulations au niveau de la RLM. Ces stimulations produisent de vastes potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) dans les cellules réticulospinales du

MRRN. Toutefois, les cellules du MRRN et du PRRN ont des propriétés distinctes. Ainsi, une stimulation de la RLM produit des réponses monosynaptiques excitatrices de plus grande amplitude dans le MRRN que dans le PRRN. Les cellules de cette dernière région commencent à décharger pour des gammes de stimulations qui induisent déjà un taux de décharge maximal au niveau des cellules du MRRN. Ces données indiquent que les cellules réticulospinales ont un patron de recrutement spécifique pendant la locomotion induite par la RLM (Brocard et Dubuc, 2003).

La RLM est sous un contrôle tonique inhibiteur au repos. Chez la lamproie, il a été démontré qu'une éjection d'agoniste GABAergique dans la RLM bloque la locomotion, alors que la présence d'un antagoniste l'initie (Ménard et al., 2007). La majorité des projections GABAergiques vers la RLM proviennent de neurones localisés dans le pallium médian, le striatum et la partie ventrale du pallium latéral. Il a été proposé que ces régions seraient des composantes des ganglions de la base pouvant être impliquées dans la sélection des programmes moteurs (Ménard et al., 2007). Les mêmes types de projections en provenance de l'hypothalamus et du thalamus seraient impliqués dans l'aspect motivationnel du comportement moteur. D'autres projections existent, mais elles ne semblent pas être de nature GABAergiques : tectum optique, tegmentum mésencéphalique, tores semicirculaires, noyau de la commissure postérieure, aire mamillaire, tubercule postérieur, thalamus ventral, hypothalamus dorsal, habénula (occasionnellement), aire thalamique dorsale et pallium dorsal. Ces connexions démontrent que d'autres types de projections pourraient lever l'inhibition tonique (Ménard et al., 2007).

1.3.2 RLD / Thalamus ventral

Le thalamus ventral a aussi la capacité d'initier et de contrôler la locomotion (El Manira et al., 1995). Il est composé de neurones glutamatergiques qui activent directement le système réticulospinal, en particulier les cellules du MRRN et du PRRN via le fascicule longitudinal médian. Ainsi, il a été démontré que des stimulations à haute fréquence dans le thalamus ventral induisent une activité rythmique dans les cellules réticulospinales qui à leur tour déclenche la locomotion (El Manira et al., 1997).

La RLD reçoit des afférences GABAergiques du striatum et du pallidum ventral (Pombal et al., 1997). Cette structure reçoit aussi des projections inhibitrices du striatum (Pombal et al., 1997). Ainsi, il est donc possible, mais non-exclusif, que la RLD soit inhibée par le striatum ou activée par un circuit de double inhibition passant par le pallidum ventral (Ménard et al., 2007).

Le thalamus ventral reçoit des projections des bulbes olfactifs, des pallium dorsal et médian et de la région ventrale du pallium latéral, du striatum, du noyau préoptique, de l'hypothalamus, du thalamus dorsal, du tectum optique et du gris isthmique dorsal (El Manira et al., 1995). Plusieurs travaux ont suggéré que des cellules mitrales du bulbe olfactif médian projetteraient au thalamus ventral (Polenova et Vesselkin, 1993; El Manira et al., 1995). Cependant, il est aussi possible que les fibres observées dans cette structure ne soient que de passage. Ces données seront remises en question dans ce mémoire.

Chez les mammifères, la zona incerta est l'analogue du thalamus ventral de la lamproie (El Manira et al., 1997). Plus particulièrement, l'hypothalamus et la zona

incerta projettent au noyau pédonculopontin (PPN), région de la RLM chez la lamproie (Swanson et al., 1984; Sinnamon, 1993).

1.4 Les influences télencéphaliques

Les centres supraspinaux modulent constamment l'activité rythmique des CPG afin d'adapter les mouvements dont les caractéristiques sont à la mesure des demandes. De ces centres, les régions sensorielles télencéphaliques permettent des modulations en fonction des entrées sensorielles en provenance des organes des sens comme la vision et le toucher. D'autres systèmes viennent également modifier le patron moteur et seront discutés dans cette section.

Plusieurs régions participent à l'adaptation du patron moteur chez les mammifères (Fig. 3). Encore une fois, les ganglions de la base jouent un rôle fondamental en tant que relais des connexions motrices. Par exemple, l'ablation du noyau caudé empêche l'animal d'arrêter un comportement locomoteur (Villablanca et al., 1976). D'autres études sur le noyau accumbens démontrent que l'administration d'un agoniste de la dopamine dans ce noyau augmente le niveau d'activité motrice (Mogenson, 1991). Des expériences anatomiques ont révélé que cette structure envoie des projections GABAergiques vers le pallidum ventral qui établit des connexions GABAergiques vers la RLM (Swanson et Mogenson, 1981). Mises ensembles, ces études démontrent encore une fois que la RLM est activée suite à une désinhibition autant chez les mammifères que chez la lamproie.

Plus en amont dans la hiérarchie des commandes motrices, on observe chez les mammifères le cortex moteur primaire, le cortex prémoteur composé de diverses aires dorsales, ventrales et cingulaire, ainsi que le cortex moteur supplémentaire.

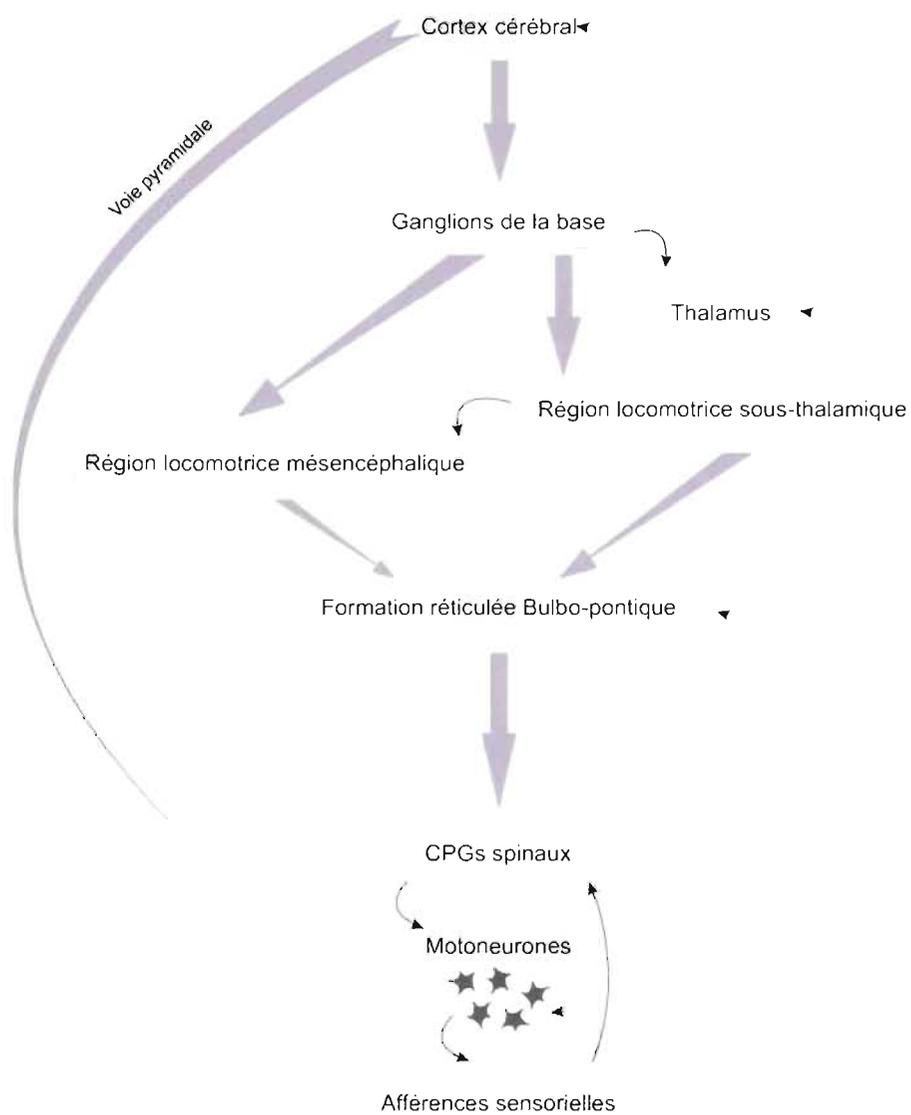


Figure 3 : Schéma récapitulatif des projections supraspinales locomotrices chez les vertébrés.

Le cortex moteur primaire reçoit une grande partie des informations périphériques organisées topographiquement et selon des modalités spécifiques.

Les fonctions intégratrices telles que la planification et la programmation de la séquence des mouvements s'effectuent dans les régions prémotrices et supplémentaires. L'ensemble du cortex moteur reçoit des afférences entre autre du thalamus, du globus pallidus et du cervelet. D'autre part, toutes les aires prémotrices établissent des connexions réciproques avec le cortex moteur et les aires pariétales (Johnson et al., 1996). Par conséquent, l'information envoyée vers une petite partie du cortex moteur provient de différentes sources ce qui en fait une structure hautement intégratrice.

En ce qui a trait à la locomotion, le cortex moteur semble jouer un rôle essentiel dans le contrôle précis de la trajectoire du membre et du positionnement du pied. Par exemple, l'ablation du cortex moteur ou une transection du tractus pyramidal entraîne une perte substantielle de l'adaptation de la locomotion dans différentes situations malgré une récupération rapide de la marche sur surface plane (pour revue, voir Armstrong, 1986). D'autre part, une microstimulation de cette région corticale modifie le rythme locomoteur en augmentant ou diminuant l'activité des muscles fléchisseurs et extenseurs en fonction de la phase de marche (Armstrong et Drew, 1985; Drew, 1991). L'enregistrement de l'activité au niveau cellulaire de ces neurones ont démontré une augmentation de décharges lors d'un accroissement de la complexité des tâches (Armonstrong, 1986; Beloozerova et Sirota, 1988). D'autres expériences électrophysiologiques ont démontré que l'activité neuronale du cortex moteur dépend de la précision des mouvements lors de la locomotion (Beloozerova et Sirota, 1993). Ainsi, une déafférentation des pattes postérieures chez le chat produit

des changements d'excitabilité des neurones corticaux et de la moelle épinière (Bretzner et Drew, 2005).

Les afférences sensorielles procurent des informations essentielles à l'adaptation de la synergie locomotrice au but de l'animal et à son environnement, dont l'anticipation d'obstacles. Chez les tétrapodes, plusieurs systèmes tels que le système somatosensoriel, l'appareil vestibulaire et le système visuel permettent ces ajustements. Les connexions entre ces différents systèmes et le cortex moteur permettent, par exemple, une coordination visuo-motrice exacte pour un parcours à obstacles (Georgopoulos et Grillner, 1989).

Chez les poissons, telle que la lamproie, les centres supérieurs peuvent contrôler la propulsion de l'animal, modifier sa condition posturale et assurer la coordination visuo-motrice ou l'olfacto-motrice qui oriente l'animal vers une direction ciblée tout en évitant les obstacles. Cependant, peu d'études ont été effectuées sur les centres télencéphaliques de la lamproie, quant aux rôles des diverses régions et de leur connexions avec les centres moteurs mésencéphaliques et rhombencéphaliques autres que la RLM. Le striatum est une structure centrale de relais d'information limbique et sensorielle vers ces centres moteurs de part ses neurones GABAergiques et cholinergiques ainsi que ses connexions privilégiées avec la RLM (Pombal et al., 1997).

1.5 La coordination olfacto-locomotrice

Les centres supérieurs, le tronc cérébral, les afférences périphériques et les CPG constituent un ensemble interactif qui génère, contrôle et adapte les mouvements rythmiques. Des afférences sensorielles, le système olfactif joue un rôle

important dans les comportements locomoteurs alimentaires et sexuels, non seulement chez la lamproie, mais également pour beaucoup d'autres animaux (pour revue, voir Cheal et Sprott, 1971). La recherche active des cibles appropriées implique une coordination entre le système locomoteur et le système olfactif. Par exemple, une étude sur le passage de la reptation à la marche chez les rats nouveau-nés a démontré que les stimulations olfactives pouvaient induire la locomotion à condition que la tête de l'animal soit supportée (Jamon et Clarac, 1998). D'autre part, chez les serpents venimeux, la relocalisation de la proie suite à l'attaque initiale est possible en suivant l'odeur captée par le système voméronasal lors de la première morsure (Chiszar et Scudder, 1980a-b; Chiszar et al., 1983). Chez la lamproie, l'odeurs de larves (Bjerselius et al., 2000; Teeter 1980) ou l'eau récoltée de ruisseau contenant des larves (Vrieze et Sorensen, 2001) attirent les adultes en stade migratoire placés dans un labyrinthe. Cependant le lien anatomique entre les systèmes locomoteur et olfactif est peu connu. La prochaine section servira à exposer les notions connues du système olfactif, pour ensuite décrire les objectifs d'étude de ce mémoire.

2. Le système olfactif

L'olfaction est une fonction sensorielle permettant la perception de molécules olfactives. En général, celles-ci peuvent être sous forme d'acides aminés ou de nucléotides chez les poissons, et de protéines chez certains animaux. La détection, l'analyse et l'intégration de ces types de signaux sont régies par le système olfactif

principal. Certains animaux possèdent un sous-ensemble de récepteurs reconnus pour leur rôle dans la perception des phéromones. Chez les vertébrés terrestres, ce sous-système est connu sous le nom de système voméronasal. En général, les molécules olfactives sont détectées par un épithélium spécialisé. L'information récoltée est ensuite dirigée vers les bulbes olfactifs où s'effectue un premier traitement du signal. À ce niveau, des cellules de projection contactent, chez les mammifères, d'autres structures du télencéphale alors que ces projections s'étendent jusqu'au diencéphale et au mésencéphale chez les poissons. Ces informations peuvent induire des changements comportementaux, développementaux ou hormonaux.

Cette section débute par une description du système olfactif principal selon les étapes séquentielles du traitement de l'information en tenant compte des divergences rencontrées chez différentes espèces, en particulier la lamproie. Le système voméronasal sera ensuite présenté sommairement, afin de conclure cette section avec la perception des phéromones chez les poissons.

2.1 Le système olfactif principal

2.1.1 Épithélium olfactif

a) Les vertébrés terrestres

Les signaux olfactifs interagissent directement avec les neurones sensoriels de l'épithélium olfactif. En entrant dans les cavités nasales, les particules sont captées par des récepteurs spécifiques sur les neurones de l'épithélium. L'air entre par les narines de façon passive par la respiration ou activement par reniflement et conduite jusqu'aux cavités nasales. Chez les vertébrés terrestres, la cavité nasale est bilatérale, séparée par un septum et est tapissée par un épithélium ayant une organisation de

replis symétriques. Cet épithélium est composé de cellules basales, de cellules de soutien et de neurones sensoriels olfactifs. Le mucus est sécrété par les glandes de Bowman et acheminé à la surface de l'épithélium par des canaux voués à cette fonction (Frisch, 1967; Moulton et Beidler, 1967). Cet environnement aqueux détient un rôle important dans la captation des molécules olfactives par sa composition moléculaire et ionique stabilisatrice (pour revue, voir Getchell et al., 1984).

La détection des odeurs s'effectue par les neurones sensoriels olfactifs. Ces neurones de premier ordre ont la capacité de capter un signal olfactif chimique et de le transformer en signal électrique. Les récepteurs olfactifs font partie d'une superfamille multigènes très diversifiée de protéines hétérodimériques liant le GTP ce qui permet la discrimination d'une grande variété de molécules olfactives (Buck et Axel, 1991). La morphologie de ces neurones a été décrite par Schultze il y a plus d'un siècle (Schultze, 1856, 1863). Ils ont une forme bipolaire; ils portent à leur pôle apical une dendrite en forme de renflement cilié qui s'allonge jusqu'à la surface de l'épithélium alors que son axone au pôle basal traverse la lame criblée pour rejoindre le bulbe olfactif. C'est sur les extrémités apicales que se retrouvent les récepteurs membranaires spécifiques au neurone (pour revue, voir Zippel, 1993; Schild et Restrepo, 1998).

D'autre part, des études d'hybridation *in situ* chez la souris et le rat ont démontré une ségrégation spatiale dans la distribution des divers types de récepteurs olfactifs. L'épithélium est organisé en quatre régions, où les neurones sensoriels portant un certain type de récepteur membranaire se retrouvent explicitement dans une même zone (Ressler et al., 1993; Vassar et al., 1993). La spécificité du récepteur se retrouve dans sa composition en acides aminés et donc sa conformation. Ainsi, les

récepteurs partageant une forte identité de séquence génétique peuvent lier des odeurs de structure similaire (Malnic et al., 1999). Cette organisation en zone est relativement préservée jusqu'au bulbe olfactif. Des expériences d'hybridation *in situ* à l'aide de sondes spécifiques à un type de récepteurs (Vassar et al., 1994) ainsi que des études de traçage rétrograde à partir du bulbe olfactif (Saucier et Astic, 1986) suggèrent une ségrégation spatiale des glomérules en quatre zones semblable à celle retrouvée dans l'épithélium olfactif.

b) Les poissons osseux

Chez les poissons osseux, il existe une diversité considérable dans l'anatomie et le développement de l'organe olfactif. Une étude comparative effectuée par Hansen et Zielinski (2005) a démontré que l'épithélium est multilamellaire. D'ailleurs, contrairement aux mammifères, il existe au sein de l'épithélium olfactif des poissons osseux trois types de neurones sensoriels avec des morphologies distinctes. Ces cellules réceptrices ont été identifiées et classées selon la localisation de leur corps cellulaire dans l'épithélium et la longueur de leurs dendrites. Il faut aussi noter que leurs axones projettent à des territoires spécifiques du bulbe olfactif selon le ligand olfactif. L'épithélium comprend des cellules ciliées, microvilli et cryptes. Les cellules ciliées sont considérées comme homologues aux neurones sensoriels identifiés chez les mammifères de par leur morphologie. Ces neurones sont associés à la détection des acides biliaires et projettent leurs axones vers la région médiane du bulbe olfactif. Quant aux cellules à microvilli, elles seraient aptes à la détection des nucléotides. Ces récepteurs contactent la portion postéro-latérale du bulbe. Les acides aminés sont perçus à la fois par les cellules ciliées et les cellules à microvilli. Ces molécules sont traitées par la partie antéro-latérale du bulbe olfactif. Finalement, les cellules de

soutien dites cryptes sont exclusives aux poissons osseux, requins, raies et lamproies. La nature des molécules détectée par les cellules cryptes est inconnue jusqu'à présent. Cependant, il est possible que la détection s'effectue dans une invagination tapissée de cils et de microvilli (Hansen et Zeiske, 1998; Hansen et Finger, 2000; Morita et Finger, 1998).

c) La lamproie

Nous débutons cette section par un bref aperçu du cycle de vie de la lamproie pour ensuite mieux comprendre le rôle de l'olfaction aux différents stades de leur maturation.

Le cycle de vie d'une lamproie marine (*Petromyzon marinus*) débute dans les ruisseaux d'eau douce où elle peut passer de 1 à 7 ans en stade larvaire (Hardisty et Potter, 1971). Suite à une métamorphose radicale, la lamproie adulte parasitaire migre vers l'océan ou un grand lac afin de s'alimenter (Beamish, 1980). À l'approche de la maturation sexuelle, les adultes retournent aux ruisseaux pour la reproduction (Applegate, 1950) suivant la trace de signaux olfactifs relâchés par les larves (Li et al., 1995). Les adultes sexuellement matures sont aveugles (Manion et Hanson, 1980) et arrêtent de s'alimenter (Larson 1980). D'autre part, ces mâles adultes relâchent aussi des phéromones pour attirer les femelles (Li et al., 2002).

La lamproie possède un seul organe olfactif. Cet organe comprend une narine unique, médiane et dorsale, un tube nasal, une capsule nasale où se situe l'épithélium olfactif et la poche nasopharyngienne (Hagelin et Jehnels, 1955; VanDenbossche et al., 1995). L'olfaction en milieu aqueux s'effectue par une circulation d'eau aspirée par la poche nasopharyngienne via le tube nasal. Une valve flexible est située entre le tube nasal et la capsule nasale permettant donc la circulation de l'eau dans la chambre

épithéliale (Kleerekoper et van Erkel, 1960). L'épithélium olfactif chez la lamproie adulte est replié longitudinalement et radialement tapissant les parois latérales de la capsule nasale et est divisé verticalement par un septum (Kleerekoper, 1972). Ces replis permettent entre autre d'augmenter la surface de détection des molécules olfactives.

L'épithélium olfactif est lamellaire, et comme chez les autres vertébrés, contient trois types cellulaires : des cellules basales, des cellules de soutien et des cellules sensorielles. Les cellules basales se situent près de la base de l'épithélium et sont en forme de poire, ayant un mince prolongement apical jusqu'à la surface de l'épithélium. Ces cellules donneront naissance à un nouveau neurone sensoriel dans le cycle continu de renouvellement. Le support de cet épithélium est assuré par les cellules de soutien. Elles ont une morphologie allongée et portent à leur extrémité apicale des cils; cependant l'organisation et le nombre de microtubules divergent des cils sensoriels. (VanDenbossche et al., 1995)

Tel que décrit précédemment chez les poissons osseux, la lamproie possède aussi trois types de neurones sensoriels (Laframboise et al., 2007). Un marquage rétrograde de ce type de cellules à partir d'injections dans les bulbes olfactifs a permis d'étudier leur morphologie et de les classer selon leur taille, soit les grands neurones, les neurones intermédiaires et les cellules cryptes. Les grands neurones sensoriels ressemblent beaucoup aux cellules ciliées, leur corps cellulaire se trouve en position basale dans l'épithélium et leurs longues dendrites se rendent jusqu'à la surface de l'épithélium. Ces dendrites portent un renflement apical cilié. Ce type cellulaire est le morphotype dominant de l'épithélium olfactif. Il existe deux formes de grands neurones sensoriels: les 'fins' dont les dendrites font la moitié de la

longueur du corps cellulaire alors que les 'larges' ont des dendrites de la même longueur que le corps cellulaire. Les neurones sensoriels de taille intermédiaire seraient apparentés aux cellules microvilli des autres poissons de par leur noyau au milieu de l'épithélium et leur forme allongée. Ces cellules ont un axone évident et des dendrites avec un renflement apical ayant de courtes projections qui sembleraient être des microvilli. Les cellules cryptes sont des neurones courts de forme ovoïde avec un noyau apical. Ces cellules n'ont vraisemblablement pas de dendrites, mais plutôt une projection fine qui se termine avant de rejoindre la surface. Ces trois types cellulaires ne démontrent aucune évidence d'un patron de distribution précis dans l'épithélium.

Une synthèse de ces données soulève deux points importants. D'abord, l'olfaction pourrait jouer un rôle important durant chaque stade de vie de la lamproie puisque ces neurones sensoriels sont présents chez les larves jusqu'au stade adulte mature. Toutefois, le manque de résultats électrophysiologiques ne permet pas de conclure s'ils sont fonctionnels à tous les stades vitaux. En deuxième lieu, d'un point de vue plus évolutif, les résultats de ces recherches sur la lamproie démontrent une certaine conservation des différents morphotypes des neurones sensoriels olfactifs chez les poissons.

2.1.2 Bulbes olfactifs

Le bulbe olfactif est la première structure du système nerveux central contacté par les projections des neurones sensoriels de l'épithélium olfactif ce qui lui confère le rôle de premier centre intégrateur des signaux olfactifs. Cette section débute par un rappel anatomique et fonctionnel général des bulbes olfactifs basé sur des études chez les mammifères. S'en suit une description plus élaborée des bulbes olfactifs chez la lamproie.

a) Structure générale

On observe une grande diversité dans la taille, la différenciation cellulaire, le développement laminaire ainsi que la complexité des bulbes olfactifs chez différentes espèces de mammifères. Cependant, leur organisation générale et leur localisation demeurent similaires.

Ces protubérances bilatérales à la partie antéro-inférieure du cerveau sont supportées et protégées par la lame criblée. Le bulbe olfactif est composé de 7 couches en ordre de l'extérieur vers l'intérieur: la couche des fibres du nerf olfactif, la couche glomérulaire, la couche plexiforme externe, la couche des cellules mitrales, la couche plexiforme interne, la couche des cellules granulaires et la couche activité périventriculaire.

Le nerf olfactif, composé d'axones des neurones sensoriels olfactifs, atteint le bulbe dorsalement et s'étend en une couche de fibres nerveuses recouvrant les glomérules. Ces derniers forment une couche distincte, soit la couche glomérulaire. Un glomérule est un neuropile acellulaire composé de terminaisons nerveuses des neurones sensoriels qui contactent dans cette même structure les dendrites primaires des cellules mitrales et touffues ainsi que des cellules gliales (Mori et al., 1999). La démonstration d'une organisation topographique des glomérules n'en est qu'à ses débuts. Belluscio et Katz (2001) ont étudié cette question en regardant l'intrinsèque des glomérules dans les bulbes olfactifs de la souris à l'aide de techniques d'enregistrements optiques. Ils ont d'abord remarqué que les patrons d'activation, pour une molécule olfactive donnée, semblent symétriques dans les glomérules du bulbe olfactif controlatéral. Cependant, le nombre, la position exacte et l'intensité varient entre les deux bulbes et entre les individus. Néanmoins, le glomérule activé

demeure à l'intérieur d'une certaine zone bulbaire spécifique. De plus, les glomérules traitant les molécules olfactives de structure moléculaire similaire se retrouvent dans des régions adjacentes. Par exemple, des stimulations olfactives par des aldéhydes aliphatiques différents démontrent une activation séquentielle de glomérules se déplaçant rostro-caudalement dans la partie dorsale du bulbe selon la longueur de la chaîne de carbone de la molécule d'aldéhyde. Ces données semblent démontrer l'existence d'une organisation topographique basée sur la structure de la molécule olfactive (Belluscio et Katz, 2001).

Les cellules mitrales et touffues sont les neurones de projections des bulbes olfactifs. La modulation de l'information sortante de ce premier centre intégrateur s'effectue via des synapses dendrodendritiques des cellules de projections sur les interneurones périglomérulaires et les cellules granulaires. Il existe plusieurs différences morphologiques entre les cellules mitrales et touffues. La forme de la dendrite primaire et la distribution laminaire des collatérales divergent entre ces deux types. D'autre part, le corps cellulaire des cellules mitrales est plus volumineux et se situe dans la couche des cellules mitrales. Elles projettent leurs longues dendrites secondaires profondément dans la couche plexiforme externe alors que leurs axones font synapse dans toutes les régions du cortex olfactif. Les corps cellulaires des cellules touffues sont petits et sont dispersés dans la couche plexiforme externe. Les courtes dendrites secondaires de ces neurones se propagent dans la portion superficielle de cette même couche. De plus, les cellules touffues projettent uniquement vers la partie antéromédiane du cortex olfactif (Haberly et Price, 1977; Pinching et Powell, 1971). Les variations morphologiques sous-tendent des divergences au niveau de leur activité électrique. Des enregistrements de potentiels

évoqués par des odorants chez le rat ont démontré un faible taux de décharge de cellules mitrales en comparaison aux cellules touffues. D'ailleurs, ces neurones semblent moins sensibles que les cellules mitrales à l'inhibition provenant des autres cellules environnantes tels que les interneurons périglomérulaires (Nagayama et al., 2004). Les petits corps cellulaires de ceux-ci forment les limites internes et latérales de chaque glomérule. Les neurones périglomérulaires sont inhibiteurs de type dopaminergiques ou GABAergiques (Gall et al., 1987) et peuvent contacter plusieurs glomérules adjacents. Chez les mammifères, on croit que ce système dopaminergique fait du bulbe olfactif une région hautement adaptative aux niveaux d'intensité des stimulations olfactives en réglant la sensibilité des cellules mitrales pour la détection de molécules olfactives (Duchamp-Viret et al. 1997; Hsia et al. 1999; Davila et al. 2003).

Sous les glomérules, on retrouve la couche plexiforme externe composée de dendrites basales ou secondaires des cellules mitrales et touffues, des dendrites des cellules granulaires et des afférences centrifugales (Kratskin, 1995). Les informations excitatrices des cellules mitrales et touffues sont transmises aux cellules granulaires qui en retour inhibent via leurs synapses dendrodritiques sur ces mêmes appendices basales des cellules mitrales (Jahr et Nicoll, 1980). Cette organisation a été proposée comme étant la base de l'inhibition latérale procurant un mécanisme précisant la sélectivité des réponses olfactives.

Le bulbe olfactif est le premier centre intégrateur des signaux olfactifs où la convergence et l'inhibition latérale sont les premières étapes de discrimination des différentes odeurs. Les bulbes olfactifs ont aussi pour but d'améliorer la sensibilité à la détection de certaines molécules par la filtration d'autres signaux de fond jugés

inutiles. Cet aspect est aussi possible par les afférences provenant de centres supérieurs impliqués dans la stimulation et l'attention ce qui permet ainsi de modifier la détection et la discrimination des molécules olfactives.

L'ensemble des études décrites précédemment suggère trois niveaux d'organisation spatiale de l'activité induite par les molécules olfactives. Premièrement, il existe des régions qui répondent préférentiellement à des odeurs de propriétés moléculaires similaires. Deuxièmement, dans une même région, par exemple celle des aldéhydes, la distribution de l'activité est organisée selon les propriétés élémentaires des chaînes latérales de ces molécules. Troisièmement, la modulation de l'activité d'un glomérule par les interneurones ou autres afférences permet un raffinement du signal.

En ce qui a trait aux poissons, ceux-ci semblent conserver la structure générale des bulbes olfactifs des mammifères. Par contre, la morphologie des cellules semble moins diversifiée alors que l'arrangement en couches est absent. Toutefois, l'organisation sous forme d'unité olfactive, soit le glomérule, demeure présente.

b) La lamproie

L'organisation cellulaire des bulbes olfactifs de la lamproie a d'abord été étudiée chez *Petromyzon marinus* par Heier (1948) et plus tard par Iwahori et al. chez *Lampetra japonica* (1987). Les travaux plus récents d'Iwahori et al. (1987) décrivent une organisation laminaire dans cette structure. Même si la stratification semble diffuse, ces chercheurs dénombrent 4 couches : la couche de fibres olfactives, la couche glomérulaire et de cellule mitrales, la couche granulaire et la couche épendymaire. Il est à noter qu'aucune couche plexiforme n'a été décrite puisque la stratification des fibres dendritiques et axonales est inexistante.

La couche de fibres des neurones sensoriels olfactifs est organisée en faisceaux formant un plexus qui s'étend surtout dorsalement et latéralement sur la surface du bulbe. Leurs axones se terminent dans les glomérules sous forme de varicosités libres. Cette unité fonctionnelle a un diamètre d'environ 140 μm et on en dénombre entre 41 et 65 (Iwahori et al., 1987). Un glomérule comprend l'arborisation terminale des fibres des neurones sensoriels olfactifs, les dendrites des cellules mitrales, les prolongements des cellules granulaires et des cellules épendymaires.

Il n'existe aucune couche de cellules mitrales bien définie; leurs corps cellulaires se regroupent autour des glomérules. Sauf à de rares exceptions, ces cellules ne font synapse que dans un seul glomérule. Cependant, aucune dendrite secondaire n'a été observée. Par conséquent, l'inhibition latérale telle que décrite chez les mammifères semble s'effectuer de façon différente chez la lamproie. Iwahori et al. (1987) décrit 2 types de cellules mitrales classées selon la taille du soma et l'épaisseur des dendrites primaires. Toutefois, il n'a pas observé de distribution particulière de ces deux types. Ceci laisse croire que ces neurones sont peut-être analogues aux cellules mitrales, touffues ou périglomérulaires retrouvées chez les mammifères.

Sous-jacent aux glomérules et aux cellules mitrales se trouve la couche des cellules granulaires. Cette couche couvre les deux tiers du bulbe olfactif et les cellules s'y trouvent en grande densité. Les petits somas des cellules granulaires sont de façon générale fusiforme ou triangulaire. Leurs projections sont longues et minces portant des varicosités épineuses et dispersées. Les fibres de ces cellules projettent beaucoup de collatérales qui contactent de 6 à 9 glomérules (Iwahori et al., 1987). Par conséquent, plusieurs cellules granulaires peuvent contacter un même glomérule.

Puisque ces cellules ne peuvent faire synapse sur les dendrites secondaires des cellules mitrales, mais plutôt sur les dendrites primaires, cette distribution des connexions implique une organisation différente du glomérule comparativement aux mammifères.

D'autre part, il existe une couche de cellules épendymaires autour des ventricules latéraux. Ces cellules n'ont qu'une seule projection mais celle-ci envoie plusieurs collatérales qui font contact soit dans les glomérules ou se rendent directement à la surface du bulbe olfactif.

En résumé, on note quelques différences fondamentales avec les mammifères. D'abord, les cellules mitrales se trouvent dans l'aire périglomérulaire, donc autour et entre les glomérules. L'inhibition latérale est probablement effectuée de manière différente chez la lamproie puisque les cellules mitrales ne semblent pas avoir de dendrites secondaires. D'autre part, les couches plexiformes sont absentes et les cellules granulaires font synapse dans les glomérules (Iwahori et al., 1987). La morphologie des cellules mitrales et l'organisation diffuse des régions cellulaires ont aussi été observées chez les myxines (Jansen, 1930), d'autres espèces de poissons (Johnston, 1901) et la salamande (Herrick, 1948).

Il existe deux façons non-exclusives de décrire la topographie des glomérules, soit anatomiquement ou fonctionnellement. Frontini et al. (2003) ont partagé les territoires glomérulaires en des tranches horizontales des bulbes olfactifs chez *Petromyzon marinus* en stade larvaire. Ainsi, dans l'ordre, le bulbe olfactif comprend le groupe dorsal qui contient 6 à 10 glomérules. Tout juste sous-jacent, on observe l'anneau dorsal composé de 7 à 10 glomérules. Le plexus antérieur et la chaîne latérale se trouvent, d'une vue horizontale, au milieu du bulbe olfactif. Plus

ventralement, l'anneau ventral contient entre 10 et 14 glomérules et le groupe ventral se compose de 7 à 10 glomérules. Trois glomérules médians ont été observés: l'antérieur-radial, le postérieur-radial et la commissure antérieure.

Une division plus fonctionnelle a été décrite chez les cyprinidés mais pas encore chez la lamproie. Friedrich et Korsching (1998) ont fait des enregistrements optiques de l'activité des glomérules du poisson zèbre suite à un traçage antérograde d'un marqueur sensible au voltage des axones des cellules réceptrices olfactives. Ils ont remarqué que certaines régions sont activées préférentiellement par certaines classes de substances olfactives. Ainsi, les acides aminés activent les glomérules dans la région antéro-latérale, alors que les nucléotides et quelques autres acides aminés activent la portion postéro-latérale. D'autre part, la région médiane répond particulièrement aux acides biliaires alors que la région ventrale répond spécifiquement à une substance hormonale, la prostaglandine $F2\alpha$.

2.1.3 Projections du bulbe olfactif

a) Les mammifères

Les cellules mitrales et touffues, chez le rat, projettent via le tractus olfactif latéral (Eisthen, 1997; Fig. 4). Des projections des bulbes olfactifs ont été montrées dans le noyau olfactif antérieur qui projette à son tour au bulbe olfactif controlatéral en traversant par la commissure antérieure. Les autres axones et collatérales projettent au cortex olfactif qui inclut le cortex pyriforme, des aires spécialisées du cortex entorhinal, l'insula agranulaire, le tubercule olfactif et quelques aires corticales associées à l'amygdale (pour revue, voir Switzer et al., 1985; Price, 1987). Les projections ne sont présentes qu'ipsilatéralement contrairement au reste des vertébrés.

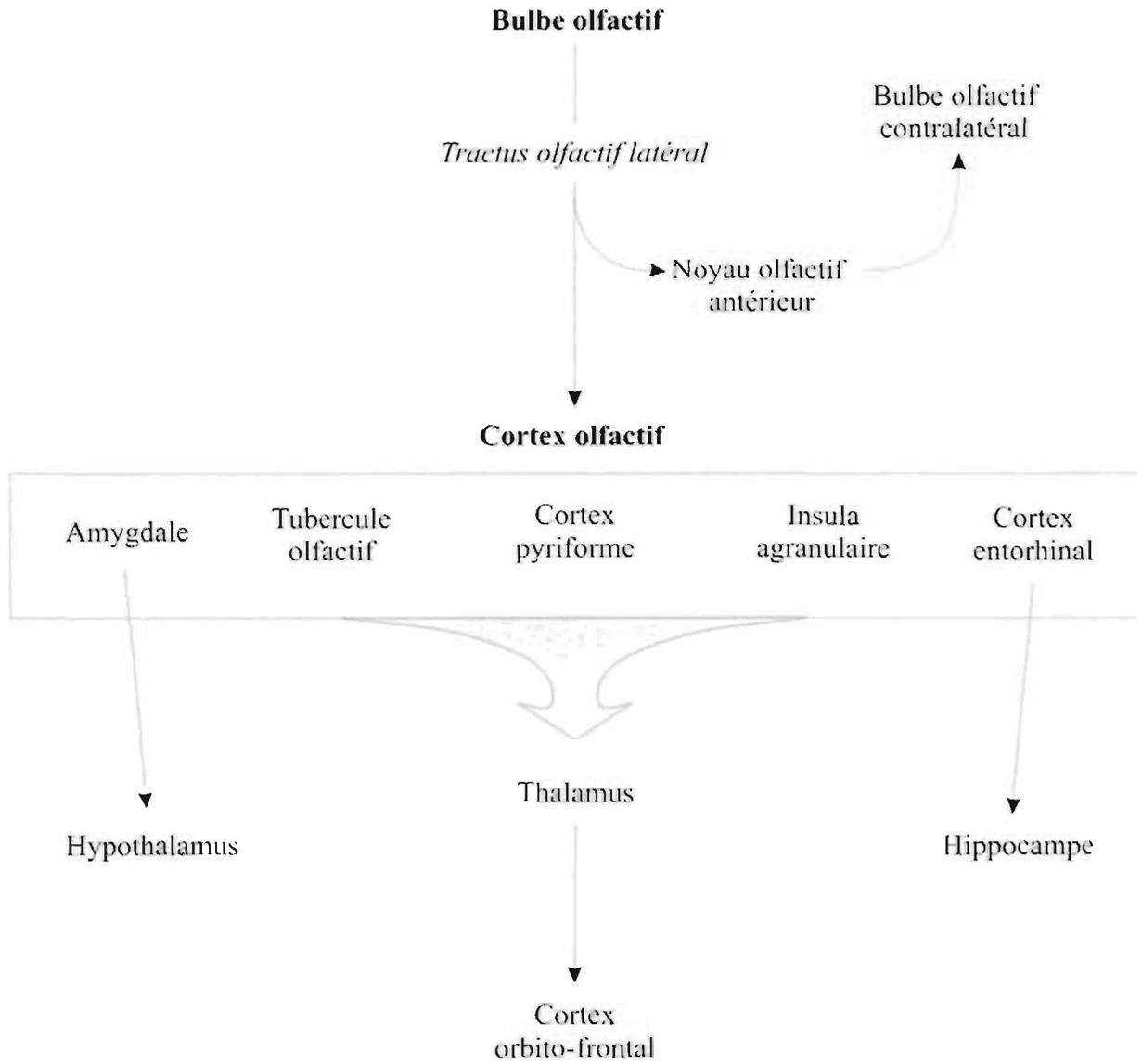


Figure 4 : Schéma récapitulatif des projections olfactives chez les mammifères.

Les projections olfactives de troisième ordre du cortex olfactif passent par le thalamus pour rejoindre le cortex orbitofrontal. Cette aire corticale permet en outre la perception et la discrimination des diverses odeurs. Les aspects émotionnels et motivationnels de l'olfaction sont traités par l'hypothalamus qui reçoit des projections spécifiques des aires olfactives de l'amygdale. Cet input vers l'hypothalamus peut provoquer des effets physiologiques et comportementaux sur l'animal. L'hippocampe est alimenté par des projections du cortex entorhinal, la source primaire d'information pour la mémoire olfactive (pour revue, voir Kandel et al., 2000). Il est à noter qu'une voie extra-bulbaire qui origine de l'épithélium olfactif voyage jusqu'à l'hypothalamus (Scalia et Winans, 1975).

b) Les poissons

En général les poissons conservent l'organisation des projections en deux voies de sortie soit le tractus olfactif latéral et le tractus olfactif médian. Chez le poisson rouge, le tractus olfactif latéral innerve le champ de terminaison postérieur de l'aire dorsalis, région probablement homologue à la partie dorsale du pallium latéral chez la lamproie de par sa localisation dans le télencéphale et ses connexions avec le bulbe olfactif. D'autre part, le tractus olfactif médian est composé d'axones projetant vers l'aire dorsalis et l'aire ventralis du télencéphale, équivalent aux parties dorsale et ventrale, respectivement, du pallium latéral de la lamproie (Weigle et Northcutt, 1999). De plus, les fibres de ce faisceau projettent au noyau préoptique et d'autres cibles dans le diencéphale dont un noyau près du tubercule postérieur, et dans le mésencéphale. En ce qui a trait aux afférences, cette même étude décrit 4 groupes cellulaires dans le télencéphale qui projettent au bulbe olfactif. Ces populations de

neurones sont situées en position dorsale, ventromédiane, antérolatérale et postérieure dans le télencéphale (Levine et Dethier, 1985).

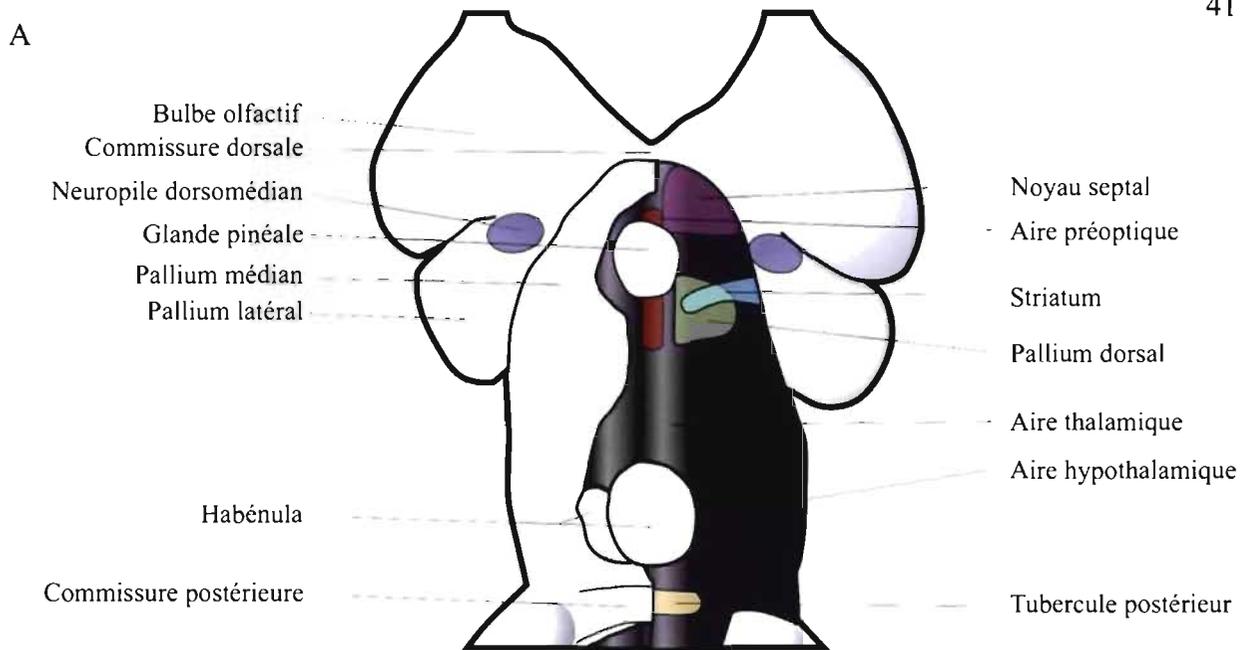
Des études récentes conduites par Nikonov et al. (2005), ont établi une carte odotopique des projections du bulbe olfactif dans différentes populations neuronales du pallium chez le poisson-chat. À l'aide d'électro-olfactogramme et d'enregistrements unitaires *in vivo*, les connexions ont pu être catégorisées selon la classe d'odeur. D'abord, les acides aminés, considérés comme des indices olfactifs alimentaires, excitent la population latéroventrale du pallium latéral. Plus dorsalement et caudalement à cette région, se trouve une population de neurones plus médiane répondant préférentiellement aux nucléotides. Quant aux acides biliaires, les réponses excitatrices sont observées dans la portion médiane et rostrale du télencéphale, une région considérée homologue à une partie de l'amygdale des vertébrés supérieurs (Wullimann et Mueller, 2004). Cependant, il a été noté que certaines cellules du télencéphale pouvaient répondre à plusieurs types d'acides aminés et de nucléotides ce qui démontre une certaine convergence de l'information olfactive pour une même fonction. D'autre part, Nikonov et al. (2005) ont observé que les cellules à réponses inhibitrices aux molécules olfactives sont dispersées aléatoirement dans le télencéphale. Cette étude s'ajoute au cumul de données voulant démontrer l'homologie du pallium latéral au cortex olfactif des autres vertébrés.

c) La lamproie

Puisque les bulbes olfactifs chez la lamproie sont les structures les plus volumineuses du télencéphale et que l'olfaction joue un rôle majeur dans son cycle vital, il est donc attendu que les connexions de ces structures soient massives et réparties dans plusieurs régions du SNC. Trois études décrivent les efférences des

bulbes olfactifs chez la lamproie, soit Northcutt et Puzdrowski (1988), Polenova et Vesselkin (1993), Ren (2006), résumées à la Figure 5. Les types de traceurs et les espèces qui ont été utilisés sont différents, mais les projections ipsilatérales demeurent relativement semblables. Il est à noter que ces trois études décrivent 2 tractus olfactifs, soit latéral et médian, comparables aux tractus décrits chez les poissons.

Toutes les injections dans le bulbe olfactif ont marqué des fibres traversant la commissure dorsale et qui se terminent dans le bulbe olfactif controlatéral. D'autre part, les portions évaginées des hémisphères télencéphaliques, les pallia latéraux, accolés caudalement aux bulbes olfactifs (Fig. 1B et haut) reçoivent bilatéralement une grande partie des projections secondaires olfactives via le tractus olfactif latéral (Nieuwenhuys, 1977; Northcutt et Wicht, 1997). Les régions dorsale et ventrale du pallium latéral peuvent être distinguées par leurs différences de densité cellulaire et d'agglomération. Les corps cellulaires de la portion ventrale sont plus regroupés qu'en dorsal; ces groupements ont tendance à être arrangés de façon parallèle, surtout rostralement (Heier, 1948; Schober, 1964).



B) Northcutt et Puzdrowski, 1988
(*Ichthyomyzon unicuspis*)

C) Polenova et Vesselkin, 1993
(*Lampetra fluviatilis*)

D) Ren, 2006
(*Petromyzon marinus*)

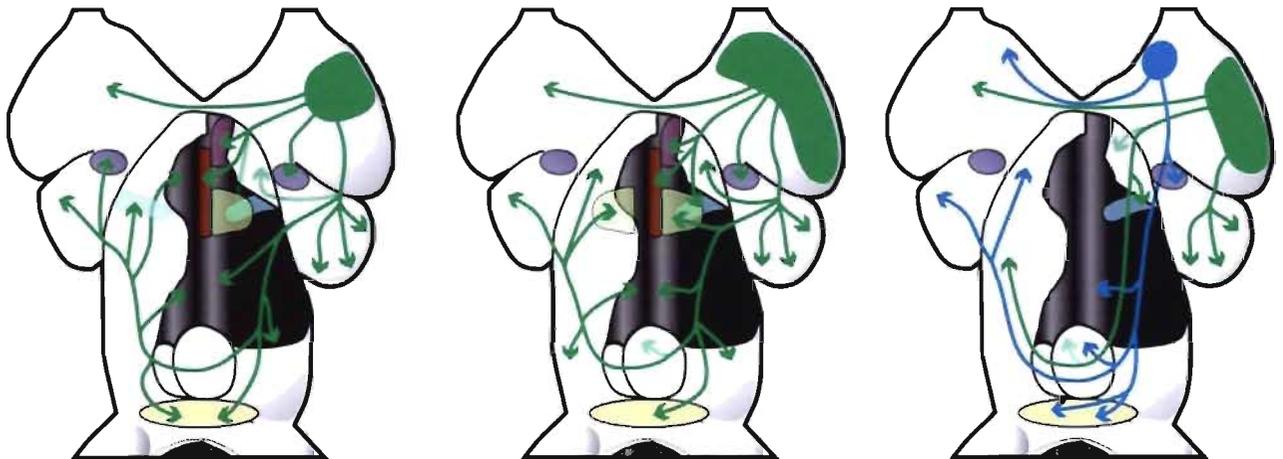


Figure 5 : Comparaison des efférences du bulbe olfactif de la lamproie selon trois études.

A: Schéma de la surface dorsale du télencéphale et diencephale du cerveau de la lamproie adulte. B-C-D: Schéma résumé des efférences des bulbes olfactifs de la lamproie. À gauche une vue plutôt dorsale alors qu'à droite les structures ventrales sont illustrées; l'emplacement des régions colorées est approximatif. B) *Ichthyomyzon unicuspis* selon l'article de Northcutt et Puzdrowski (1988); C) *Lampetra fluviatilis* selon l'article de Polenova et Vesselkin (1993); D) *Petromyzon marinus* selon le mémoire de maîtrise de Xiang Ren (2006). Cette dernière étude compare les efférences des bulbes olfactifs selon une injection dans la région médiane (en bleu) et dans la chaîne latérale (en vert) du bulbe olfactif.

Des expériences d'immunohistochimie dans le pallium latéral ont révélé une prépondérance de fibres et de corps cellulaires GABAergiques dans la région ventrale du pallium latéral (*Lampetra fluviatilis* : Pombal et al., 1997; *Petromyzon marinus* : Ménard et al., 2007). D'autre part, ces auteurs ont remarqué que le striatum envoie des fibres GABAergiques au pallium latéral ventral. Cette région serait aussi reconnue pour ces projections à la RLD dans le thalamus ventral (El Manira et al., 1997) et la RLM (Ménard et al., 2007), structures potentielles pour l'activation de la locomotion par leur communication directe aux cellules réticulospinales. Ainsi, cette voie pourrait être à la base de la coordination olfacto-locomotrice. Toutefois, Nieuwenhuys (1977) ainsi que le groupe de Northcutt et Puzdrowski (1988) croient que ces régions dorsales et ventrales ne forment qu'une seule structure, soit le pallium latéral, puisqu'elles reçoivent toutes deux des projections olfactives de 2e ordre.

Un neuropile d'un volume assez important se situe dorsomédialement entre le pallium latéral et le bulbe olfactif, d'où le nom de neuropile dorsomédian. Schober (1964) et Nieuwenhuys (1977) ont proposé que cette région soit un glomérule caudal du bulbe olfactif alors que Schnitzlein (1982) préconise l'hypothèse d'un bulbe olfactif accessoire. Cependant, des injections de traceurs dans l'épithélium olfactif démontrent que le nerf olfactif ne se termine pas dans ce neuropile (Northcutt et Puzdrowski, 1988). Cette même étude a démontré que le neuropile dorsomédian reçoit des projections du bulbe olfactif ipsilatéral. Il est possible que le neuropile dorsomédian soit la portion médiane du pallium latéral. Toutefois, aucune fonction ne lui a été attribuée jusqu'à présent.

Le tractus olfactif latéral se divise en deux : environ la moitié des fibres se terminent dans le pallium latéral alors que la seconde partie continue vers la région

non-évaginée du télencéphale. Cette région comprend deux populations de neurones soit le pallium médian et pallium dorsal (Fig. 1B). Toutefois, les champs de terminaisons dans ces structures ne sont pas évidents. Seule l'étude de Polenova et Vesselkin (1993) a montré des terminaisons identifiables dans le pallium dorsal. À l'inverse, les projections dans le pallium médian ne sont que putatifs.

Le tractus latéral continue caudalement alors que quelques fibres délaissent graduellement cette voie pour se terminer dans le thalamus, l'hypothalamus ventral et le tubercule postérieur. Une seconde portion de ce faisceau, plus connue sous le nom de faisceau olfacto-habénulaire, traverse la commissure habénulaire ou la commissure postérieure pour se disperser dans des structures de l'hémisphère controlatéral. D'abord, l'hypothalamus forme la majeure partie du diencephale entourant la portion ventrale du troisième ventricule et qui s'étend du chiasma optique jusqu'au tubercule postérieur. Les neurones y sont dispersés sauf autour du ventricule où ils forment une couche assez dense (Heir, 1948). Sa fonction est surtout neuroendocrine pour la reproduction par la libération de GnRH (gonadotropin-releasing hormone; King et al., 1988). Plus dorsalement, l'organisation cellulaire du thalamus ressemble sommairement à l'hypothalamus (Heir, 1948). Cette structure de relais reçoit des afférences de différents centres intégrateurs de modalités sensorielles, telles que des projections visuelles (Kosareva, 1980) et aurait la capacité de redistribuer l'information à travers le SNC. Au-dessus de cette structure, on retrouve l'habénula, localisée dans la partie dorsale du diencephale. L'habénula est une structure double mais asymétrique. Par conséquent, la distribution bilatérale des cellules est différente. Dans le côté le plus volumineux, les neurones occupent une position corticale, centrale, ventrale et sont organisés en noyaux séparés par des aires neuropiles

sillonnés par de nombreux faisceaux. Du côté opposé, les cellules se situent surtout dans la portion ventrale. D'autre part, l'habénula est traversée par une imposante commissure composée de fibres provenant du télencéphale et du diencephale permettant à certaines structures d'entrer en communication avec leur homologue du côté opposé (Heier, 1948). Les afférences vers les noyaux de l'habénula ont été étudiées par Yanez et Anadon (1994) chez la lamproie en stade larvaire. De ceux-ci, notons le pallium médian et la partie rostrale du thalamus dorsal. Ces auteurs ont suggéré que d'autres régions télencéphaliques, tel que le bulbe olfactif, pourraient établir des contacts de passage en traversant la commissure. Cependant, ces terminaisons sont difficiles à visualiser à cause de l'imposante commissure. Les fibres efférentes forment les faisceaux rétrofléchis, asymétriques aussi et se rendent jusqu'aux noyaux interpédonculaires situés dans le mésencéphale. Enfin, le tubercule postérieur se situe ventralement entre le plancher du troisième ventricule et les corps mamillaires et limité de part et d'autre par l'hypothalamus. Il a été proposé que cette structure soit homologue à l'aire tegmentale ventrale ou à la substance noire des mammifères par la présence de cellules dopaminergiques (Pombal et al., 1997).

Un deuxième tractus olfactif, médian et plus court, contacte des noyaux télencéphaliques : le noyau septal, l'aire préoptique et le striatum rostral. Le striatum peut être reconnu par son importante densité de corps cellulaires. Ses connexions GABAergiques avec la division ventrale du pallium latéral (Pombal et al., 1997) en fait une structure impliquée dans la locomotion puisque cette portion du pallium latéral peut inhiber la RLD par le principe de locomotion par désinhibition (El Manira et al., 1997). Plus rostralement, les neurones deviennent plus petits et dispersés, région connue comme le noyau septal. Finalement, l'aire préoptique est une structure

périvericulaire et est localisée plus ventralement. Comme le striatum, l'aire préoptique est facilement distinguable par sa densité cellulaire compacte (Northcutt et Puzdrowski, 1988). Seule l'étude de Ren (2006) n'a pas montré de projections du bulbe olfactif dans les noyaux septal et préoptique lors d'injections dorso-latérales.

Les expériences de Ren (2006) comportent cependant un grand avantage. À l'aide d'un marquage à la biocytine et d'injections plus localisées, il a fait une description comparative entre les projections de la portion médiane du bulbe olfactif versus la chaîne glomérulaire latérale (Fig. 3C; Chang, 2006; Ren, 2006). Le traçage à partir des glomérules médians a révélé un faisceau de fibres se dirigeant directement vers l'hypothalamus ventral et le tubercule postérieur. Quelques terminaisons potentielles ont été observées dans le neuropile dorsomédian, le thalamus et l'habénula. À l'inverse, les injections dans la région latérale ont marqué des fibres et des cellules en très grande majorité dans le pallium latéral avec quelques fibres dans le pallium médian et l'habénula (Ren, 2006).

Il est à noter que les projections controlatérales peuvent varier selon le type et la durée de transport du marqueur. Ainsi, toutes les structures télencéphaliques mentionnées précédemment ont montré des efférences controlatérales dans l'une ou l'autre des trois études décrites à la Figure 5.

2.2 Les phéromones

Les stratégies de communication permettant l'identification, l'attraction de partenaires et la distinction du statut social et sexuel des individus de la même espèce implique l'émission et la détection de phéromones. Chez les vertébrés inférieurs, tels que les reptiles, les phéromones sont aussi à la base de comportements de forage,

d'alimentation et de combat (Halpern, 1987). Tel que définie par Karlson et Lusher (1959), une phéromone est une substance sécrétée à l'extérieur de l'animal et perçue par un autre animal de la même espèce qui exprime une réaction spécifique comportementale ou développementale. La taille de cette molécule détermine sa volatilité alors que sa polarité définit sa solubilité. Les phéromones sont classées selon deux catégories en fonction de leurs effets comportementaux. D'abord, le type 'releaser' provoque une réponse comportementale immédiate, par exemple l'agression et la reproduction. À l'inverse, les phéromones de type 'primer' produisent des changements à plus long terme tel qu'endocriniens ou développementaux. (Wilson et Bossert, 1963)

Cet échange d'informations existe autant chez les organismes unicellulaires que chez les mammifères. Chez les invertébrés et les vertébrés, le traitement de ces signaux par divers processus neuronaux dans différentes régions du cerveau provoque certains changements dans le comportement et le système endocrinien de l'animal. Par exemple, la détection de phéromones chez les rats peut provoquer le début de la puberté chez le jeune, influencer la durée de l'oestrus, causer une augmentation rapide de testostérone chez les mâles qui déclenche le comportement de cour ou une position de lordose chez la femelle (pour revue, voir Boehm, 2006). Ainsi, l'étude de ce type de communication chimique fournit une opportunité unique de découvrir les processus neuronaux sous-tendant ces comportements génétiquement pré-programmés puisque les réponses aux phéromones sont hautement reproductibles et spécifiques à l'espèce. Cependant, des molécules similaires peuvent être utilisées comme phéromones par différentes espèces (Sorensen et Stacey, 1999). D'autre part, dans une mer de signaux, comment ceux-ci peuvent être perçus comme étant

spécifiques à l'espèce? L'hypothèse actuelle expliquant cette problématique découle d'observations faites chez les insectes, où les phéromones ne sont pas que de composés simples, mais plutôt une combinaison de composés détectés selon leur ratio dans un ensemble de signaux chimiques (Sorensen et al., 1998).

Les systèmes olfactifs principal et voméronasal perçoivent à la fois les phéromones ainsi que toute autre molécule volatile (pour revue, voir Eisthen, 1997). L'organe voméronasal n'existe que chez les amphibiens, les reptiles (sauf l'ordre des crocodiles) et certains mammifères (pour revue, voir Brennan et Zufall, 2006). Toutefois, des récepteurs microvilli ont été récemment identifiés chez les poissons et auraient aussi la capacité de répondre spécifiquement aux phéromones (Sorensen et Caprio, 1998). C'est pourquoi la prochaine section ne décrira que sommairement le système voméronasal pour ensuite se concentrer plutôt sur la perception des phéromones chez les poissons.

2.2.1 Le système voméronasal

a) L'organe voméronasal

Le système voméronasal chez les mammifères a été décrit pour la première fois par Jacobson (1813). Le terme voméronasal provient de la proximité de l'organe de ce système au vomer, os de la cavité nasale. Cet organe est bilatéral, tubulaire et contenu dans une capsule cartilagineuse localisée à la base du septum nasal (Halpern et Martinez-Marcos, 2003). L'animal établit d'abord un contact physique direct avec la source phéromonale. Cette situation excitatrice spécifique active un mécanisme de dilatation et de constriction de l'organe agissant comme une pompe vasculaire. Cet événement serait d'abord perçu par l'épithélium olfactif principal qui

communiquerait avec l'organe voméronasal et aurait vraisemblablement un rôle dans l'activation de la pompe (Meredith, 1994).

Chacun des récepteurs voméronasaux reconnaîtrait différents types de stimuli et entraînerait donc différents comportements. Une étude faite par Leinders-Zufall et al. (2000) sur des préparations de coupes *in vivo* d'organe voméronasal de souris, a démontré des réponses excitatrices dans 6 neurones sensorielles (NSV) distincts suite à la présence de 6 phéromones différentes. L'utilisation d'imagerie calcique confocale a permis de remarquer que chaque ligand active une unique sous-catégorie de NSV et ce, sans chevauchement. Les propriétés électrophysiologiques de ces neurones sont hautement spécifiques et ne démontrent aucune variation par rapport à la concentration du signal phéromonal.

Le neuroépithélium de l'organe voméronasal se compose de deux types cellulaires qui expriment chacun un type de récepteur et qui diffèrent dans leur profil moléculaire et leur position anatomique (pour revue, voir Buck, 2000). Les neurones sensoriels portent sur leur membrane apicale des récepteurs de la superfamille RV1 (*Vomeronasal Receptor 1*) spécialisés dans la détection de petites molécules volatiles organiques et ce, à très basse concentration. Les cellules RV1 projettent vers la partie antérieure du bulbe olfactif accessoire (Jia et Halpern, 1996). Une deuxième famille de récepteurs a été décrite, les récepteurs RV2 (*Vomeronasal Receptor 2*) n'ayant pas vraiment de similarités dans la séquence nucléotidique avec les RV1 (Naito et al., 1998). Les cellules RV2 projettent vers la partie postérieure du bulbe olfactif accessoire (Jia et Halpern, 1996; Yoshihara et al., 1997). Mis à part leur rôle dans la détection de protéines (Krieger et al., 1999), les neurones RV2 pourraient avoir des fonctions neuronales durant le développement (Lioubinski et al., 2006).

b) Les bulbes olfactifs accessoires

Le bulbe olfactif accessoire (BOA) est un relais sensoriel et le premier centre neuronal intégrateur du système voméronasal. Le nerf voméronasal, composé des axones des neurones sensoriels de l'organe voméronasal, suit le septum nasal, passe dans la lame criblée et traverse le bulbe olfactif principal pour entrer dorsalement dans le bulbe olfactif accessoire. Cette structure est bilatérale située dorsocaudalement par rapport aux bulbes olfactifs principaux mais en demeure néanmoins indépendante. Elle est divisée en 2 régions, soit rostrolatérale et caudomédiane. Chaque partie reçoit des inputs de différentes couches de l'épithélium de l'organe voméronasal exprimant différentes familles de récepteurs, soit les RV1 et les RV2 (Jia et Halpern, 1996). Les fibres des neurones sensoriels font des contacts synaptiques excitateurs avec les dendrites des neurones de relais et de sortie dans la couche glomérulaire (Barber et Raisman, 1974).

La première description de l'architecture du bulbe olfactif accessoire remonte à Cajal (1901). Celui-ci a remarqué plusieurs différences entre les bulbes principaux et accessoires. Depuis, plusieurs travaux ont repris les descriptions de Cajal dont Stephan (1965) chez le rat, qui dénombre 6 couches. La couche du nerf voméronasal est la couche la plus superficielle. Les faisceaux de fibres minces, non-myélinisées mais entourées d'astrocytes proviennent des cellules sensorielles de l'organe voméronasal (Halpern, 1987). Contrairement au bulbe olfactif principal, ces fibres s'arborescent et se terminent dans plus d'un glomérule. Par conséquent, les récepteurs de même type contactent plusieurs glomérules (Del Punta et al., 2002). Les glomérules sont diffus puisque les cellules périglomérulaires et granulaires internes sont dispersées.

La couche glomérulaire paraît diffuse : les glomérules n'étant pas très bien délimités puisque les cellules périglomérulaires et granulaires sont dispersées. Il est tout de même possible d'observer que les glomérules ont une taille diversifiée. La plupart sont simples et petits alors que quelques uns sont regroupés en agglomérats. Les cellules périglomérulaires délimitent la couche glomérulaire de la couche plexiforme externe. Elles sont petites, projettent un axone court et sont peu nombreuses en comparaison au bulbe olfactif principal (BOP). Tout comme les cellules périglomérulaires du BOP, elles sont inhibitrices GABAergiques (McLean et Shipley, 1992). Sous-tendant les glomérules, la couche plexiforme externe est moins développée que dans le BOP. Elle contient les dendrites basales et les corps cellulaires des cellules mitrales et touffues et les dendrites apicales des cellules granulaires. Par conséquent, les cellules mitrales ne forment pas une couche distincte. Ces neurones peuvent avoir jusqu'à 6 dendrites apicaux, chacun entrant dans un glomérule différent. Les dendrites basales sont plus courtes que ceux retrouvés dans le BOP et contactent donc moins de glomérules voisins. L'inhibition latérale s'avère moins étendue. Elle s'effectue surtout sur les dendrites apicaux au niveau des connexions entre les cellules mitrales et granulaires ce qui donne lieu principalement à une inhibition réursive (Brennan et Keverne, 1997).

La couche plexiforme interne du BOA est d'une épaisseur négligeable par rapport à celle du BOP. Toutefois, une nouvelle couche s'ajoute : la couche des fibres du tractus olfactif, composée d'axones myélinisés du tractus olfactif formé de 2 faisceaux : un profond formé de fibres des cellules mitrales du BOP et l'autre superficielle provenant des cellules mitrales et touffues du BOA (Wahle et al., 1990).

La couche cellulaire la plus interne est composée de cellules granulaires GABAergiques de morphologie similaire à celle rencontrée dans le BOP mais plus petites et possédant une arborisation dendritique moins importante. De plus, leur distribution est très dispersée (Takami et Graziadei, 1992). Les dendrites basales de ces cellules reçoivent des signaux de l'amygdale alors que les dendrites apicales contactent les dendrites basales des cellules mitrales et touffues (McLean et Shipley, 1992). Finalement, la couche épendymaire est composée de cellules épendymaires de la zone périventriculaire qui assure le renouvellement continu des cellules granulaires (Bonfanti et al., 1997).

Les cellules de cette structure ont des caractéristiques physiologiques distinctes des cellules du bulbe olfactif principal en termes d'activité électrique de repos et des réponses sensorielles par exemple. Une augmentation lente et graduelle de l'activité neuronale des cellules du bulbe olfactif accessoire suite à une exploration olfactive active, nous suggère que le système voméronasal ne sert pas nécessairement à détecter les variations fugaces dans l'environnement. Ces cellules démontrent une haute sélectivité aux individus de la même espèce et ce, à partir d'une relativement petite population de neurones avec des propriétés électrophysiologiques hautement spécifiques (Luo et al., 2003).

c) Connexions du système voméronasal avec les centres supérieurs chez les mammifères

Les axones des neurones de sortie forment le tractus olfactif accessoire. Ce faisceau se rend à l'amygdale voméronasale, zone spécialisée pour ce système qui comprend les noyaux amygdaloïdes antéromédian, postéromédian et cortical postérieur. De plus des projections ont été observées dans les noyaux du tractus

olfactif accessoire et de la *stria terminalis* de l'hypothalamus (souris : Barber et Field, 1975; rat : De Olmos et al., 1978).

La ségrégation des fonctions dépend des projections activées par le signal olfactif. Ainsi, un stimulus associé à la reproduction sera traité par la région dorsale du noyau amygdaloïde postéromédian alors que la région ventrale de ce noyau est plutôt associée aux stimuli de défense (Choi et al., 2005). L'implication de l'hypothalamus dans ces processus permet le contrôle de la libération d'hormones de la glande pituitaire ce qui altère l'état endocrinien de l'animal. Ainsi, chez les mammifères, les régions antérieures de l'hypothalamus contenant des neurones qui sécrètent la GnRH peuvent intégrer l'information sensorielle du système voméronasal aux mécanismes neuroendocriniens du système reproducteur. D'ailleurs, ces mêmes neurones GnRH contactent entre autre le pallidum ventral et la formation réticulée, structures reconnues pour leur rôle dans la locomotion (Boehm et al., 2005). L'input olfactif peut donc influencer les aspects instinctifs et appris de la reproduction, la maternité, la reconnaissance du partenaire, les interactions mère-enfant, la reconnaissance familiale et intraspécifique et les comportements d'alimentation chez certaines espèces (Johnston, 1985; Wysocki et Meredith, 1987; Eisthen, 1997).

2.2.2 Perception des phéromones chez les poissons

L'utilisation de signaux chimiques pour la communication à longue distance est très importante pour les animaux aquatiques à cause de l'étendue de leur milieu de vie. L'environnement aqueux est un média idéal pour le transport de ce type de signal, que ce soit pour l'attraction du partenaire vers le site de nidification ou pour l'identification de proies ou de prédateurs.

a) Les poissons

Les poissons utilisent des stéroïdes, des prostaglandines et des métabolites d'origine hydrique comme phéromones d'origine hormonale. En plus de leur rôle classique endogène, ces composés chimiques peuvent être impliqués dans des actions exogènes sur des individus de leur propre espèce. Par exemple, les femelles en période pré-ovulatoire libèrent séquentiellement une phéromone stéroïde et une phéromone prostaglandine post-ovulatoire qui influencent le comportement, la physiologie et l'aptitude reproductive des mâles. Ainsi, la spermatogénèse et l'ovulation peuvent être synchronisées (Dulka et al. 1987). Il a été démontré que les mâles utilisent aussi des dérivés hormonaux comme phéromones. Chez les mâles de la famille des Gobies, certaines cellules dans les testicules qui ne sont pas impliquées dans la spermatogénèse, produisent du étiocholanolone glucuronide, un métabolite androgène qui attire les femelles ovulantes de son espèce vers le nid (Colombo et al., 1980).

Cependant, comme mentionné précédemment, l'organe voméronasal tel que n'existe pas chez les poissons. L'épithélium olfactif est plutôt un mélange de cellules ciliées et de cellules à microvilli. Il est possible que ces dernières seraient aptes à répondre aux signaux phéromonaux.

b) La lamproie

1- les phéromones

Les acides biliaires sont des stimulants olfactifs et gustatifs chez plusieurs espèces de poissons (Hara, 1994; Li et al., 1995; Michel et Lubomudrov, 1995). Actuellement, aucun acide biliaire n'a été identifié comme phéromone chez les poissons osseux. À l'inverse, ce type de stéroïde est spécifiquement utilisés chez la

lamproie à titre de phéromones et dont les fonctions sont maintenant relativement connues.

Les types de signaux libérés dépendent du stade de développement de l'animal. Ainsi, les larves relâchent des acides biliaires particuliers, soit le sulfate de pétromyzonol (Haselwood et Tokes, 1969) et le pétromyzonamine disulfate (Sorensen et al., 2005). Ces substances sont sécrétées par la vésicule biliaire qui déverse son contenu dans le tractus intestinal et évacuées dans l'environnement. Les deux phéromones sont dites migratoires puisqu'elles ont pour effet d'attirer des mâles en phase de spermatogénèse vers les ruisseaux d'eau douce pour la reproduction (Li et al, 1995). Les mâles reproducteurs construisent leur nid dans les ruisseaux où le débit est relativement élevé, soit entre 0.5 et 1.5 m/sec (Manion et Hanson, 1980). Dès ce moment, ils libèrent deux autres types de phéromones : le pétromyzonol sulfate (3kPZS) (Li et al., 2002; Yun et al., 2002) et l'acide 3-keto allocholique (3kACA) (Yun et al., 2003). Ces acides biliaires sont synthétisés simultanément par les hépatocytes, transportés par les veines hépatiques vers le cœur pour aboutir aux branchies. Ces dernières sont tapissées de cellules glandulaires ornées de papilles sécrétrices libérant les phéromones. Ces cellules spécialisées ne sont retrouvées que chez les mâles en migration (Yun et al., 2002; Siefkes et al. 2003).

Les phéromones, en particulier le 3kPZS, attirent les femelles ovulantes vers le site de reproduction. Le changement de l'orientation de la nage par les phéromones a été étudié à l'aide de tests comportementaux (Li, 2005). Ces recherches ont révélé que l'eau qui a été en contact avec des mâles en phase de spermatogénèse induit une augmentation de l'activité de nage chez les femelles ovulantes ainsi qu'un comportement de préférence et de recherche (Siefkes et Li, 2004). Cependant, dans la

nature, les phéromones doivent parcourir un long trajet avant d'atteindre les femelles. La dilution est donc inévitable. Néanmoins, trois éléments clés permettent aux femelles matures de détecter les phéromones. D'abord, les acides biliaires, surtout les sulfatés, sont solubles dans l'eau et peuvent être produits en plus grande quantité que les stéroïdes due à l'efficacité de synthèse du foie (Li et al., 2002). D'autre part, ces phéromones sont relâchées dans un courant à fort débit près du site de reproduction car elles ont une énorme distance à parcourir. Finalement, la détection des phéromones se fait à très basse concentration, de l'ordre de 10^{-12} molaires pour le 3KPZS et 10^{-10} molaires pour le 3KACA (Siefkes et Li, 2004). Ainsi, les femelles en phase ovulatoire peuvent suivre le trajet inverse des phéromones en suivant leur gradient de concentration. Il est à noter que le 3kACA serait plutôt de type 'primer', impliqué dans la régulation du système endocrinien reproducteur afin de favoriser la maturation sexuelle des animaux de la même espèce et ainsi augmenter la sensibilité des femelles au 3kPZS (Li, 2005).

2- L'épithélium de l'organe olfactif accessoire

La différence entre les phéromones des larves et des mâles en phase de reproduction est le groupe carbonyle versus hydroxyle sur le carbone 3. Il s'est donc avéré important de déterminer si la discrimination par les récepteurs de l'organe olfactif accessoire était possible avec une différence aussi mineure dans la composition chimique de ces acides biliaires. Pour ce faire Siefkes et Li (2004) ont enregistré l'activité électrique de populations de cellules réceptrices épithéliales de la lamproie femelle à l'aide d'une micropipette de verre étirée, technique nommée électro-olfactogamme. Il s'est avéré que ces cellules sont hautement

sensibles au 3kPZS et démontrent un patron d'activité électrique spécifique à cette phéromone.

Deux hypothèses décrivent la perception de ces signaux. La première implique que la détection des phéromones se fait au niveau de l'épithélium olfactif puisque l'organe voméronasal semble inexistant. La deuxième hypothèse implique l'organe olfactif accessoire, structure en grappe dont chaque diverticule débouche dans la cavité nasale par des conduits étroits. Cette structure est tapissée d'un épithélium cuboïdal pouvant contenir des neurones (Kleerekoper, 1972). D'autre part, des études préliminaires ont été entreprises par le groupe de B. Zielinski qui démontrent une innervation du territoire médian des bulbes olfactifs par les neurones de l'organe olfactif accessoire et de l'épithélium olfactif. Les études anatomiques pour ce type de perception chez les lamproies ne sont qu'à leur début, beaucoup d'éléments manquants restent à élucider (Chang, 2006; St-Pierre et al. 2006).

c) Région potentiellement phéromonale du bulbe olfactif chez les poissons

Puisque le système voméronasal tel que décrit chez les tétrapodes paraît être absent chez les poissons, le bulbe olfactif accessoire semble donc inexistant. Cependant, puisque les poissons utilisent aussi les phéromones comme molécule de communication, ces informations doivent être tout de même être intégrées par une structure quelconque. Chez le poisson rouge, ce sont des glomérules particuliers dans la région médiane des bulbes olfactifs principaux qui semblent remplir ce rôle (Fujita et al., 1991). Des enregistrements extracellulaires des cellules mitrales ont démontré que la majorité des cellules répondant aux phéromones sexuelles se situent dans la portion médiane du bulbe (Fujita et al., 1991). D'autre part, des expériences sur le poisson zèbre de Friedrich et Korsching (1998) décrites précédemment, précisent les

résultats obtenus par Fujita et al. (1991). Ils ont marqué les axones des récepteurs olfactifs avec un traceur sensible au voltage pour ensuite faire des enregistrements optiques de l'activité des neurones projetant aux divers glomérules du bulbe olfactif suite à différentes stimulations olfactives. Ainsi, le composé $17\alpha,20\beta$ -dihydroxy-4-pregnene-3-one-20-sulfate (17,20P-S) induit une activité neuronale restreinte à la portion médiane du bulbe olfactif contenant plusieurs petits glomérules. Le groupe ventral contient de multiples gros glomérules où plus spécifiquement la prostaglandine $F2\alpha$ active le glomérule ventro-médian, le plus volumineux du bulbe olfactif. Ces données suggèrent que le groupe ventral est constitué de glomérules réglés spécifiquement à des molécules olfactives particulières.

Des enregistrements multi-unitaires des tractus olfactifs du poisson rouge ont démontré une préférence du tractus médian pour les phéromones alors que le tractus latéral répond plus favorablement aux acides aminés (Sorensen et al., 1991). Cette expérience est confirmée par des recherches comportementales, de lésions et de stimulations sélectives effectuées sur diverses espèces de téléostéens montrant la ségrégation du traitement des informations alimentaires par rapport aux signaux phéromonaux (morue : Doving et Selset, 1980; poisson rouge : Stacey et Kyle, 1983).

Cette ségrégation se poursuit dans les projections du bulbe olfactif. De ce fait, des études anatomiques sur les poissons démontrent que les fibres voyageant dans le tractus olfactif médian se divisent en deux faisceaux (pour revue, voir Hamdani et Doving, 2007). L'un semble chevaucher les sites de terminaisons du tractus latéral, soit les portions dorsale et ventrale du pallium latéral. L'autre faisceau innerve uniquement la partie ventrale du pallium latéral. De plus les fibres du tractus médian (les deux faisceaux) innervent l'aire préoptique et quelques cibles diencephaliques

dont l'habénula et le tubercule postérieur, et mésencéphaliques, soit le noyau du faisceau longitudinal médian, le tectum optique et le corpus cerebelli (poisson rouge: Levine et Dethier, 1985).

OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Il existe de nombreux exemples chez toutes les espèces de vertébrés où les comportements moteurs peuvent être guidés par l'olfaction. D'une part, il est connu que les indices alimentaires et les phéromones par exemple, sont des signaux captés par les neurones sensoriels olfactifs et traités par diverses structures du SNC (Fig. 4 et 5). D'autre part, les données portant sur les principes sous-tendant l'initiation de la locomotion et les mécanismes présents dans les centres moteurs commencent à s'accumuler. Cependant, le lien neuronal entre le système olfactif et le système moteur à l'origine des comportements moteurs induits par l'olfaction demeure inconnu. L'objectif de ce projet est d'abord de décrire la distribution des cellules de projection des bulbes olfactifs afin de déterminer s'il existe une organisation topographique des neurones de 2^o ordre. Pour ce faire, l'utilisation de la lamproie s'avère un excellent modèle expérimental de par la facilité d'accès aux différentes régions du SNC. Des injections de traceurs sont effectuées dans diverses structures télencéphaliques et diencephaliques, ayant des caractéristiques propices à un centre de relais olfacto-locomoteur, afin de décrire cette organisation. À partir des trois études schématisées à la Figure 5, nous avons déterminé les cibles les plus probables de recevoir l'information olfactive et qui seraient susceptibles de contacter des régions vouées à la locomotion. Les structures choisies sont le pallium latéral, le neuropile dorsomédian, le tubercule postérieur et l'habénula. Par l'observation de la distribution de cellules marquées rétrogradement dans le bulbe olfactif, nous avons déterminé que le tubercule postérieur est la seule structure qui reçoit explicitement des afférences d'une zone précise située rostro-médialement dans le bulbe olfactif. À

partir de ces données, nous avons effectué une technique de double marquage, où des Dextran amines d'une couleur étaient injectées dans cette région bulbaire médiane suivi d'une seconde injection d'une autre couleur dans la RLM, région reconnue pour ses connexions avec les cellules réticulospinales et le tubercule postérieur.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Un total de 47 lamproies de l'espèce *Petromyzon marinus* ont été utilisées dans cette étude. Selon la disponibilité, les animaux étaient des adultes reproducteurs (n = 28) provenant du Centre de contrôle des lamproies marines du ministère des Pêches et des Océans du Canada à Sault-Sainte-Marie ou nouvellement métamorphosés (n = 19) achetés de ACME Lamprey Co. (ME, USA). Les lamproies adultes utilisées mesuraient entre 40 et 55 cm de long et pesaient entre 200 et 350g. Les lamproies métamorphosées mesuraient entre 12 et 16 cm et pesaient entre 4 et 7 g. Les expériences effectuées étaient conformes aux règles d'éthique du Conseil canadien de protection des animaux (CCPA) et approuvées par le Comité de Déontologie de l'expérimentation sur les animaux de l'Université de Montréal (CDEA) et le Comité institutionnel de protection des animaux de l'UQAM (CIPA).

1. Dissection

Les lamproies sont d'abord anesthésiées au sel éthyle 3-aminobenzoate, acide méthanesulfonique (MS-222, Sigma, Oakville, ON, Canada), substance soluble. L'animal est pesé et mesuré pour ensuite être décapité au niveau du cinquième arc branchial. Afin d'obtenir une qualité de tissu optimale, la tête est drainée de son sang par le cœur et les branchies qui sont toujours fonctionnels et par une pression manuelle en direction longitudinale. Pour la suite des manipulations, la tête de la lamproie est immergée dans une solution de Ringer (130 mM NaCl, 2,1 mM KCl, 2,6 mM CaCl₂, 1,8 mM MgCl₂, 4 mM HEPES, 4 mM dextrose, 1 mM NaHCO₃, pH 7,4) oxygénée avec 100% O₂. Le cerveau est exposé dorsalement, ne laissant que le

minimum de cartilage. Il est à noter que la partie rostrale de la moelle épinière est aussi conservée.

2. Injection des traceurs

Avant d'entamer les procédures de lésions et d'injections, des aiguilles entomologiques sont préparées. Les cristaux de Dextran amines (Fluorescein, FITC, Molecular Probe, poids moléculaire de 3000, longueur d'onde entre 494 et 521 ou Texas Red, Molecular Probe, poids moléculaire de 3000, longueur d'onde entre 595 et 615) sont dilués de manière à former une pâte qui sera déposée sur le bout de ces aiguilles. Dans le but d'effectuer une injection petite et précise, le tissu est d'abord endommagé à l'aide d'une micropipette de verre. Aussitôt, les cristaux de Dextran amines sont insérés dans la fente, se dissolvent au contact du milieu aqueux du cerveau et sont captés par les axones lésés. Pour nos expériences, environ 7 amas de cristaux suffisent pour un marquage adéquat. Suite à ces manipulations, les cerveaux sont maintenus en vie dans un bain refroidi à 8 °C et ayant une circulation constante de Ringer oxygéné à 100% d'O₂. La durée de transport du traceur dépend de la localisation de l'injection. Ainsi si la région est près du bulbe olfactif, moins de temps sera alloué au transport. Ceci dit, on accorde entre 20 et 30 heures pour la diffusion du traceur.

3. Fixation et conservation du tissu

Les cerveaux sont fixés dans une solution de paraformaldéhyde (PFA) 4% et d'acide picrique (AP) (0.4%) dilués dans du tampon phosphate 0.1 M à un pH de 7.4 pour une durée de 6 heures. Par la suite, ces derniers sont transférés dans du tampon

phosphate de sucrose à une concentration de 30% pour assurer la cryoprotection du tissu. Douze heures dans ce milieu est nécessaire avant la congélation.

4. Coupes au cryostat et montage des lames

Les cerveaux sont congelés dans du 2-méthyl-butane à -45°C pour ensuite être retenus sur un porte-objet par un enrobage d'OCT (*Optimal Cutting Temperature* : alcool de polyvinyl, glycol de polyéthylène, ingrédients non réactifs). Ces cerveaux sont coupés dans le plan transverse au cryostat. Chaque coupe a une épaisseur de 30 μm et est montée sur une lame gélatinée. Suite à une période de séchage d'environ 12 heures, les sections sont rincées 3 fois à 7 minutes d'intervalle au tampon phosphate salin (PBS) 0.9% 0.1 M pH 7.4. Les coupes sont conservées à 37°C pour une seconde période de séchage d'environ 1 heure et montées au Vectashield® Hard-set™ (85% glycérol) ayant une composante DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole) qui permet de visualiser au microscope à fluorescence les noyaux de toutes les cellules présentes sur la coupe. Les lames sont finalement scellées à l'aide de vernis à ongle.

5. Microscopie

L'analyse qualitative de la distribution des neurones rétrogradement marqués dans les bulbes olfactifs à partir des cibles injectées s'effectue par microscopie à fluorescence. (Filtre G-2A pour Texas Red, filtre d'excitation : 532-587 nm, filtre de barrière : 595 nm; B-2A pour FITC, filtre d'excitation : 450-490 nm, filtre de barrière : 520 nm; UV-2A pour DAPI, filtre d'excitation : 340-380 nm, filtre de barrière : 400 nm) Les images sont prises avec une caméra digitale (Coolpix 995,

Nikon) adaptée sur le microscope (Optiphot-2, Nikon). Le montage des photos a été fait à l'aide du programme Corel Draw®12.

RÉSULTATS

1. Les projections bulbaires vers le télencéphale

1.1 *Le pallium latéral*

Des injections de Dextran amines conjuguées au Texas Red ont été réalisées dans trois parties différentes du pallium latéral, soit : dorsale, latérale et ventrale (Fig. 6, 7 et 8). Dans l'ensemble des expériences, les injections pénétraient au tiers de l'épaisseur du pallium, soit environ 200 μm , et marquaient de nombreuses fibres et neurones autour du site d'injection. Selon la disponibilité des animaux, des adultes reproducteurs et des lamproies nouvellement métamorphosées ont été utilisés pour tous les types d'injections décrites dans ce mémoire. Aucune différence dans les résultats n'a été relevée entre ces deux stades.

L'injection de traceurs dans la région dorsale du pallium latéral ($n = 7$; Fig. 6A-B-C) a marqué de nombreux neurones dans le bulbe olfactif ipsilatéral (Fig. 6D). Des cellules mitrales situées autour des glomérules dont le soma était faiblement marqué ainsi que des cellules granulaires marquées plus intensément mais de plus petites tailles, situées en position centrale ont été observées (Fig. 6E-F). Il est à noter que la partie ventrale du bulbe olfactif présentait moins de neurones marqués que la partie dorsale. Chez deux animaux, quelques cellules ont été marquées dans la région médiane. D'autre part, très peu de neurones marqués ont été observés dans la région dorso-latérale dans le bulbe olfactif controlatéral au site d'injection.

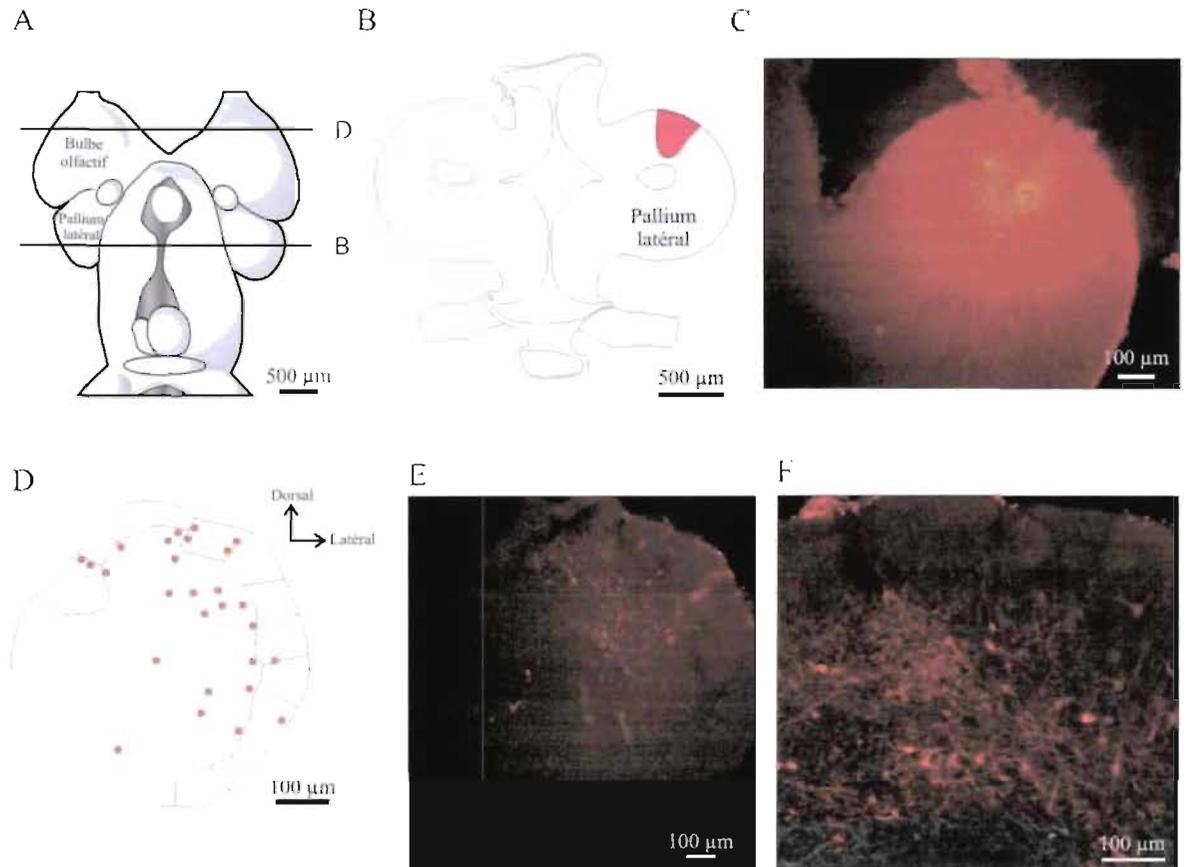


Figure 6 : Distribution des neurones rétrogradement marqués dans le bulbe olfactif suite à une injection dans le pallium latéral dorsal.

A: Schéma de la surface dorsale du télencéphale et du diencephale du cerveau de lamproie adulte. Les traits B et D indiquent les niveaux rostro-caudaux des coupes transverses illustrées en B et D. B: Coupe transverse schématisée illustrant le site d'injection (région orangée) dans le pallium latéral dorsal. C: Photomicrographie du site d'injection illustré en B. D: Coupe transverse schématisée du bulbe olfactif ipsilatéral au site d'injection illustrant la distribution des neurones rétrogradement marqués suite à des injections illustrées en B. Les neurones illustrés sur ce schéma étaient tous situés sur une même coupe transverse. E: Photomicrographie d'une coupe transverse du bulbe olfactif ipsilatéral au site d'injection. F: Photomicrographie de la région dorsale du bulbe olfactif ipsilatéral au site d'injection.

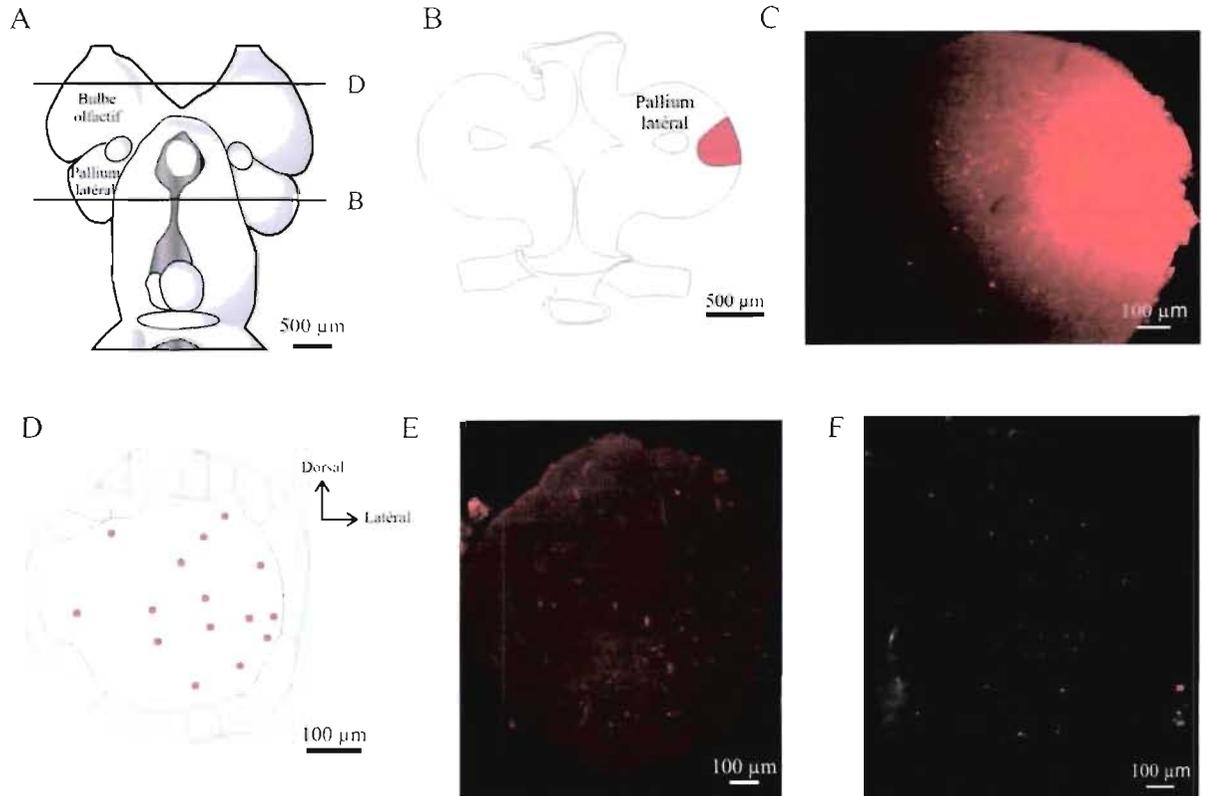


Figure 7 : Distribution des neurones rétrogradement marqués dans le bulbe olfactif suite à une injection dans la région latérale du pallium latéral .

A: Schéma de la surface dorsale du télencéphale et du diencephale du cerveau de lamproie adulte. Les traits B et D indiquent les niveaux rostro-caudaux des coupes transverses illustrées en B et D. B: Coupe transverse schématisée illustrant le site d'injection (région orangée) dans le pallium latéral dorsal. C: Photomicrographie du site d'injection illustré en B. D: Coupe transverse schématisée du bulbe olfactif ipsilatéral au site d'injection illustrant la distribution des neurones rétrogradement marqués suite à des injections illustrées en B. Les neurones illustrés sur ce schéma étaient tous situés sur une même coupe transverse. E: Montage de photomicrographies d'une coupe transverse du bulbe olfactif ipsilatéral au site d'injection. F: Montage de photomicrographies d'une coupe transverse du bulbe olfactif ipsilatéral au site d'injection au niveau de la commissure dorsale.

La portion latérale du pallium latéral a été injectée chez 5 animaux (Fig. 7 A-B-C). Des cellules mitrales et granulaires ont été marquées majoritairement dans la région latérale du bulbe olfactif ipsilatéral (Fig 7 D-E-F). À l'inverse, une faible quantité de neurones a été marquée dans les portions dorso-médianes et ventro-médianes. Par contre, nous n'avons pas observé de marquage dans et près des glomérules médians.

Le traçage effectué à partir de la région ventrale du pallium latéral ($n = 3$; Fig. 8 A-B-C) a montré une distribution des cellules du bulbe olfactif ipsilatéral de façon plus importante dans sa partie ventrale, que dorsale (Fig. 8 D-E-F). Chez quelques animaux où la lésion était plus profonde, quelques neurones ont été observés dans la portion médiane du bulbe. D'autre part, nous avons remarqué entre 2 et 4 fibres passant par la commissure dorsale et se terminant dans le bulbe olfactif controlatéral, mais sans distribution particulière (données non montrées).

Des cellules ont aussi été marquées dans d'autres structures du télencéphale et du diencephale suite aux injections dans les trois différentes régions du pallium latéral. Ainsi, toutes les injections dorsales, ventrales et latérales dans le pallium latéral ont marqué des neurones dans le striatum, le pallium dorsal et le neuropile dorsomédian. Ainsi, trois faisceaux principaux ont été tracés à partir du site d'injection :

- Le faisceau olfacto-habénulaire est composé de fibres qui se terminent entre autre dans le pallium médian et l'habénula. Une portion de ce faisceau traverse la commissure habénulaire et rejoint le pallium latéral controlatéral tandis que quelques fibres passent par la commissure postérieure pour atteindre le télencéphale du côté opposé.

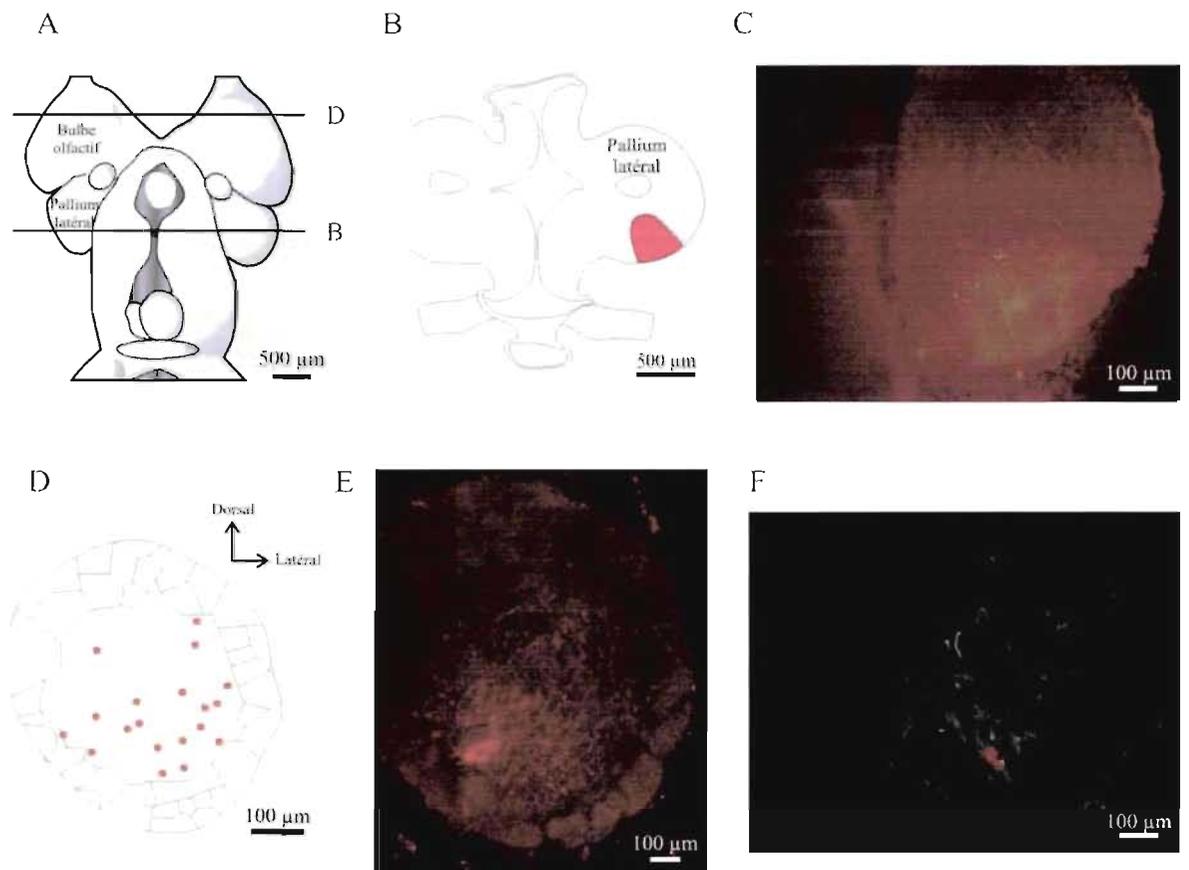


Figure 8 : Distribution des neurones rétrogradement marqués dans le bulbe olfactif suite à une injection dans le pallium latéral ventral.

A: Schéma de la surface dorsale du télencéphale et du diencephale du cerveau de lamproie adulte. Les traits B et D indiquent les niveaux rostro-caudaux des coupes transverses illustrées en B et D. B: Coupe transverse schématisée illustrant le site d'injection (région orangée) dans le pallium latéral ventral. C: Photomicrographie du site d'injection illustré en B. D: Coupe transverse schématisée du bulbe olfactif ipsilatéral au site d'injection illustrant la distribution des neurones rétrogradement marqués suite à des injections illustrées en B. Les neurones illustrés sur ce schéma étaient tous situés sur une même coupe transverse. E: Montage de photomicrographies d'une coupe transverse du bulbe olfactif ipsilatéral au site d'injection. F: Photomicrographie de la région ventrale du bulbe olfactif ipsilatéral au site d'injection.

- Un second faisceau plus court a montré des fibres se terminant dans le striatum et le pallium dorsal.

- Un troisième faisceau a été identifié plus ventralement projetant vers l'hypothalamus et dont quelques fibres se terminaient dans le thalamus.

1.2 Le neuropile dorsomédian

Les injections dans le neuropile dorsomédian (n = 7; Fig. 9 A-B-C) ont marqué des cellules mitrales et granulaires dispersées dans le bulbe olfactif ipsilatéral (Fig. 9 D-E-F). Cependant, les cellules étaient plus fréquemment localisées dans la région dorsomédiane par rapport aux régions strictement dorsale et latérale. Lorsque les sites d'injection transperçaient le neuropile jusqu'au pallium latéral, (n = 4), des cellules de la région médiane du bulbe olfactif étaient marquées. Le bulbe olfactif controlatéral contenait des fibres qui ont traversé au niveau de la commissure dorsale et se terminaient dans les portions dorsale et dorsomédiane (Fig. 9 G-H-I).

Les injections dans le neuropile ont également montré un marquage de quelques corps cellulaires dans l'habénula, le striatum, ainsi que la région septale, les pallia latéral, dorsal et médian. De plus, des fibres ont été remarquées dans l'hypothalamus, le neuropile dorsomédian controlatéral et le bulbe olfactif controlatéral, les pallia latéral et médian.

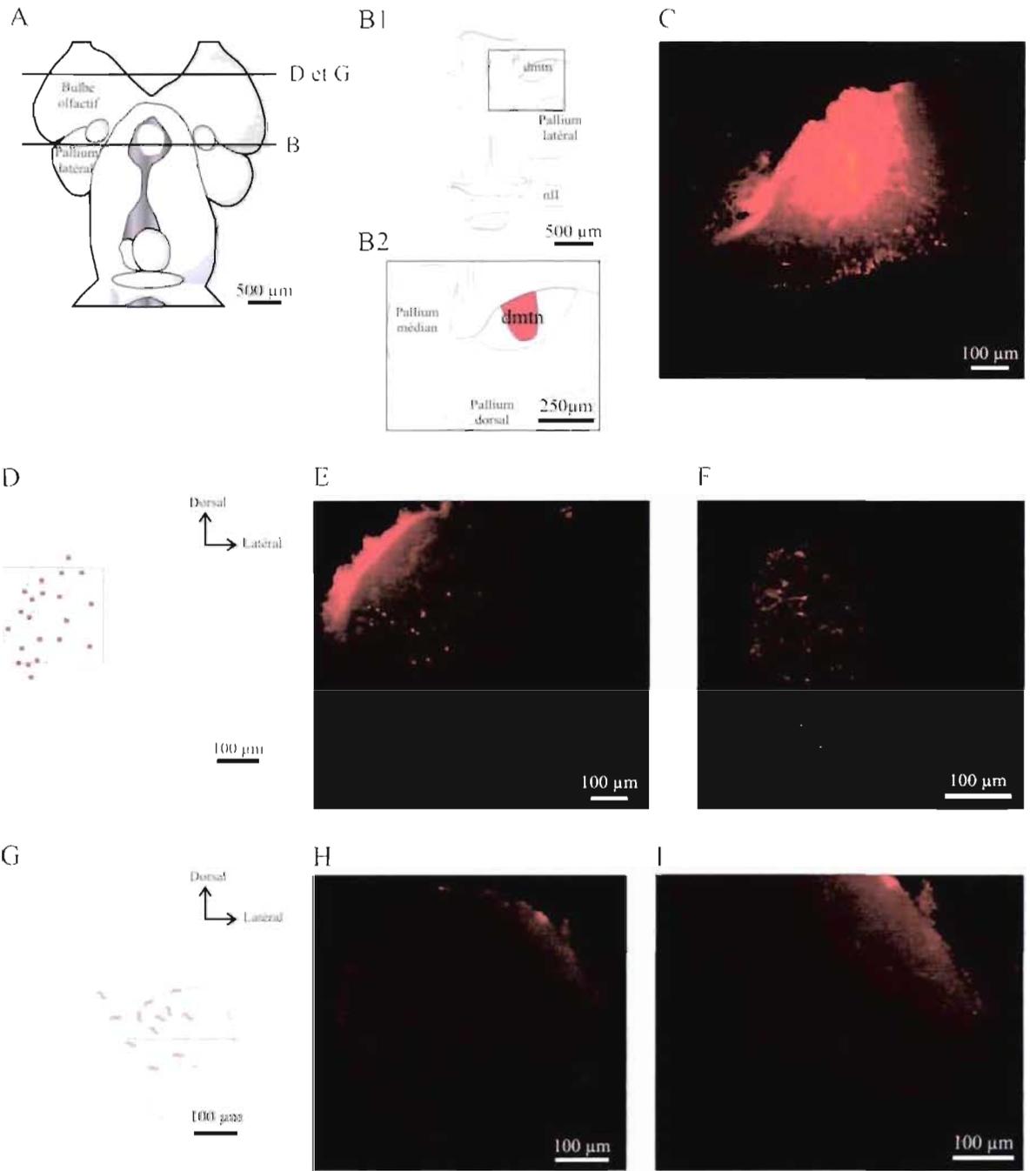


Figure 9: Distribution des neurones rétrogradement marqués dans le bulbe olfactif suite à une injection dans le neuropile dorsomédian (dmtn).

A: Schéma de la surface dorsale du télencéphale et du diencéphale du cerveau de lamproie adulte. Les traits B, D et G indiquent les niveaux rostro-caudaux de coupes transverse illustrées en B, D et G. B1: Coupe transverse schématisée au niveau du site d'injection. B2: Agrandissement de la portion encadrée en B1 démontrant le site d'injection (région orangée) dans le neuropile dorsomédian. C: Photomicrographie du site d'injection illustré en B. D: Coupe transverse schématisée du bulbe olfactif ipsilatéral au site d'injection illustrant la distribution typique des neurones rétrogradement marqués. E: Photomicrographie d'une coupe transverse du bulbe olfactif ipsilatéral au site d'injection. F: Photomicrographie correspondant à la région encadrée en D. G: Coupe transverse schématisée du bulbe olfactif contralatéral au site d'injection illustrant la distribution typique des fibres marquées antérogradement dans le bulbe olfactif. H: Photomicrographie d'une coupe transverse du bulbe olfactif controlatéral au site d'injection. I: Photomicrographie correspondant à la région encadrée en G.

2. Les projections bulbaires vers le diencéphale

2.1 *Le tubercule postérieur*

Les injections de traceurs dans le tubercule postérieur (n = 5; Fig. 10 A-B-C) ont révélé un marquage de neurones situés uniquement dans la partie médiane des bulbes olfactifs (Fig. 10 D). Bien que les bulbes olfactifs ipsi et controlatéraux soient marqués à partir d'un seul site d'injection, nous avons observé un marquage plus important du côté ipsilatéral (comparer les Fig. 10 F et Fig. 10 E). En effet, le corps cellulaire des cellules mitrales, situées autour, mais surtout à l'intérieur du glomérule était volumineux et leur arborisation dendritique très étendue par rapport aux cellules du bulbe olfactif latéral. De plus, le marquage des cellules dans la région médiane du bulbe olfactif était en général plus intense que celui des cellules précédemment marquées dans les régions latérales.

Le parcours des axones des cellules du bulbe médian vers le tubercule postérieur a été suivi à partir de coupes successives. Les fibres avaient un parcours bien défini (Fig. 11). En sortant de la région médiane (Fig. 11 A-B), les axones se divisaient en deux groupes, l'un dorsal, l'autre ventral (Fig. 11 C-D). Ces axones transitaient dans cette position jusqu'au diencéphale. Le faisceau dorsal, composé en majorité de fibres de gros calibre, voyageait sous le neuropile dorsomédian (Fig. 11 E) et sortait du pallium latéral au niveau caudal (Fig. 11 F). Le faisceau ventral, qui comprenait en général de fibres de plus faible diamètre, empruntait un parcours caudal à travers les aires septale et préoptique (Fig. 11 E). Les deux groupes se rejoignaient dans l'hypothalamus rostral (Fig. 11 G-H) et continuaient leur trajet en commun jusqu'au tubercule postérieur (Fig. 11 I). Nous avons observé que certaines

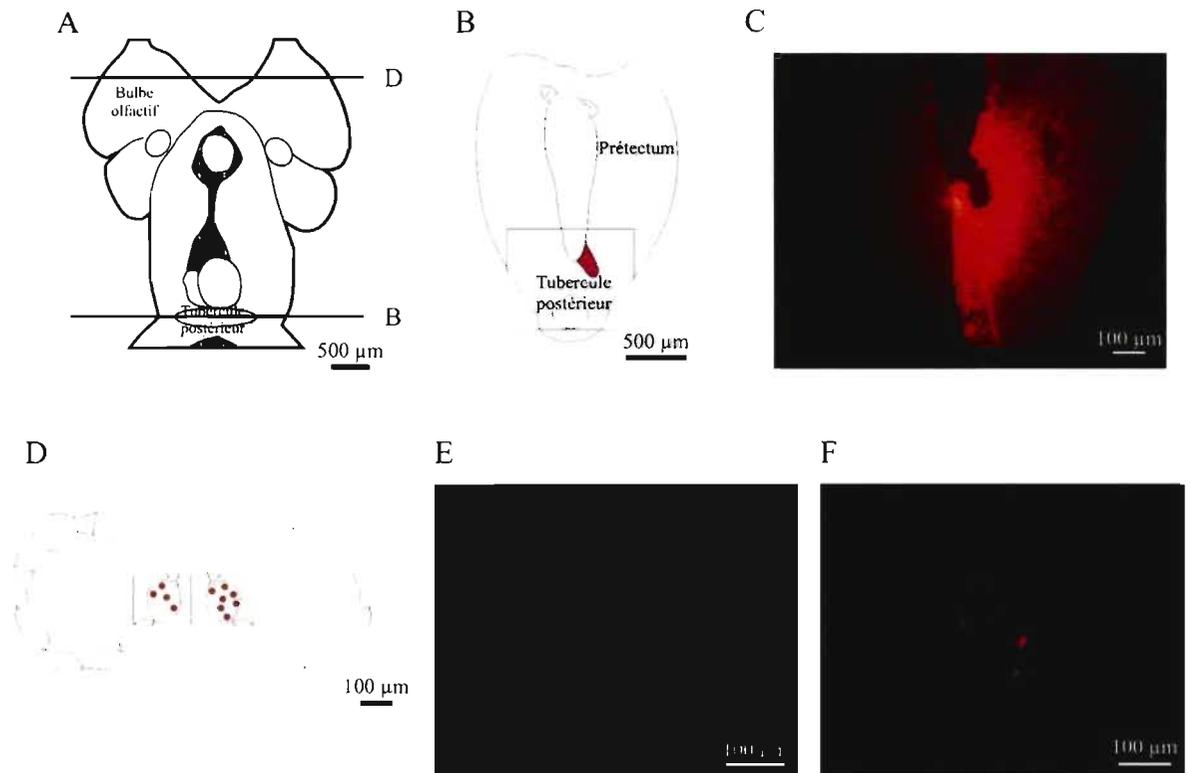


Figure 10 : Distribution des neurones rétrogradement marqués dans le bulbe olfactif suite à une injection dans le tubercule postérieur.

A: Schéma de la surface dorsale du télencéphale et du diencephale du cerveau de lamproie adulte. Les traits B et D indiquent les niveaux rostro-caudaux des coupes transverses illustrées en B et D. B: Coupe transverse schématisée montrant le site d'injection (région orangée) dans le tubercule postérieur. C: Photomicrographie de la région encadrée en B. D: Coupe transverse schématisée des bulbes olfactifs illustrant la distribution typique des neurones rétrogradement marqués dans les bulbes olfactifs à la suite d'une injection telle qu'illustrée en B. E: Photomicrographie de la région médiane du bulbe olfactif controlatéral au site d'injection encadrée en D. F: Photomicrographie de la région médiane du bulbe olfactif ipsilatéral au site d'injection encadrée en D.

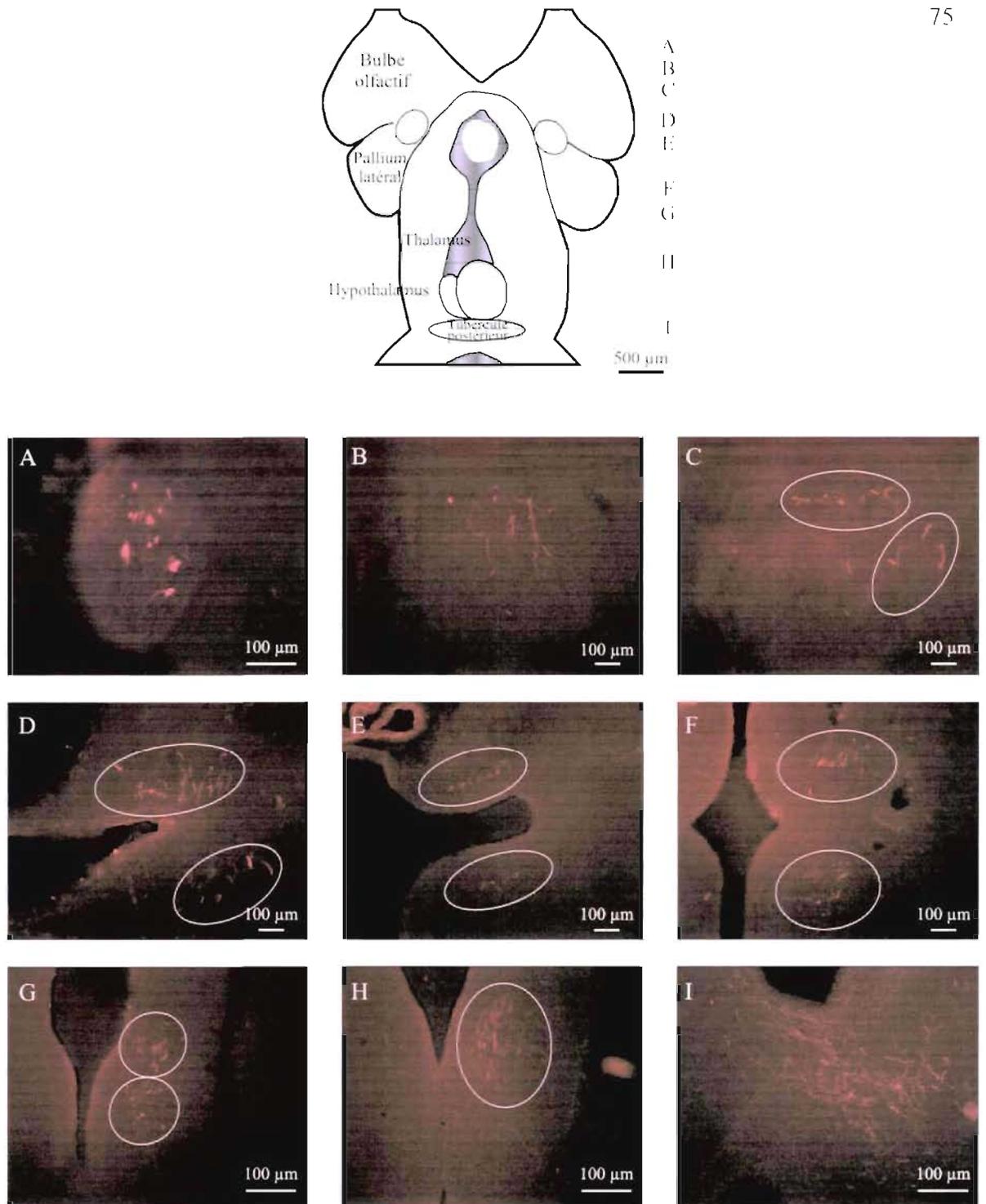


Figure 11 : Trajet des fibres en provenance de la partie médiane du bulbe olfactif.

Haut: Schéma de la surface dorsale du télencéphale et du diencéphale du cerveau de lamproie adulte. Les traits de A à I indiquent les niveaux rostro-caudaux des photomicrographies A à I. A à I: Photomicrographies à différents niveaux du cerveau. Les faisceaux de fibres sont encadrés sur les coupes de C à H. Échelles: A-G-H-I 20X; B à F 10X.

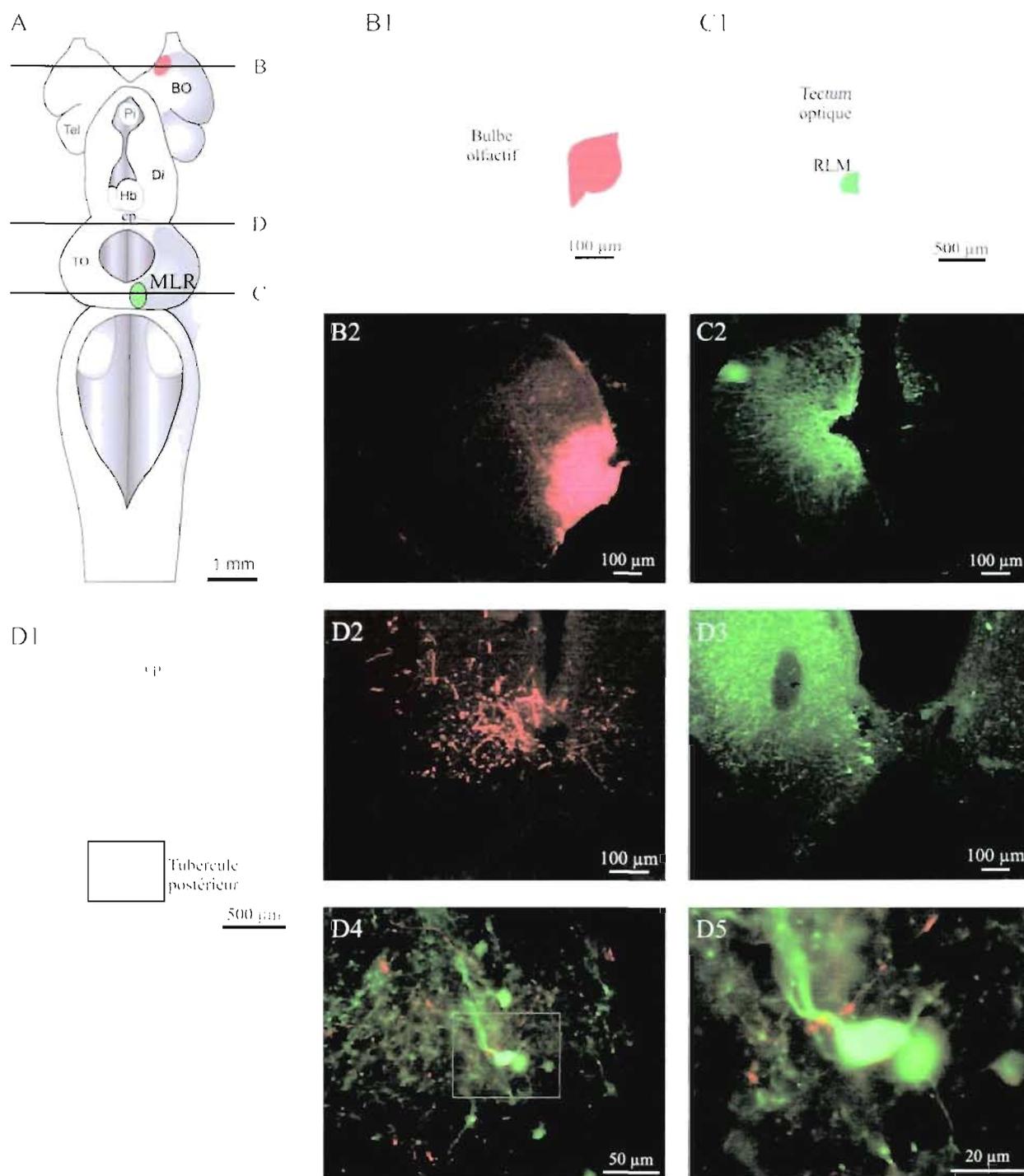


Figure 12: Double marquage à partir du bulbe olfactif médian et de la RLM.

A: Schéma de la surface dorsale du cerveau de lamproie adulte. Les traits B, C et D indiquent les niveaux rostro-caudaux des coupes transverse illustrées en B, C et D. La région orangée illustre le site d'injection dans le bulbe olfactif. La région verte correspond au site d'injection dans la RLM. B1: Coupe transverse schématisée au niveau du site d'injection (région orangée) dans le glomérule médian. B2: Photomicrographie du site d'injection illustré en B1. C1: Coupe transverse schématisée au niveau du site d'injection (région verte) dans la RLM. C2: Photomicrographie de la région encadrée en C1. D1: Coupe transverse schématisée au niveau du tubercule postérieur. D2: Photomicrographie d'une coupe transverse du tubercule postérieur illustrant les fibres tracées lors des injections dans le bulbe olfactif ipsilatéral. D3: Photomicrographie d'une coupe transverse du tubercule postérieur illustrant les cellules marquées suite à des injections dans la RLM ipsilatérale. D4: Montage de photomicrographies des fibres (en rouge) provenant de la région médiane du bulbe olfactif et des corps cellulaires (en vert) marqués à partir de la RLM ipsilatérale, au niveau du tubercule postérieur, région encadrée en D1. D5: Agrandissement de la région encadrée en D4.

fibres en provenance du bulbe olfactif croisaient au niveau des commissures habénulaire et postérieure, pour rejoindre le tubercule postérieur controlatéral.

Afin d'établir un lien anatomique entre le système olfactif et des structures jouant un rôle dans la locomotion, 8 expériences de double marquage ont été effectuées (Fig. 12). Des Dextran amines conjuguées au Texas Red ont été injectées dans la région médiane correspondant à celle marquée spécifiquement par des injections dans le tubercule postérieur (Fig. 12 A-B1-B2). Sur le même cerveau, des Dextran amines conjuguées au FITC ont été injectées dans la RLM (Fig. 12 C1-C2). Il s'agit d'une région identifiée pour son rôle dans l'initiation de la locomotion (Sirota et al., 2000; Brocard et Dubuc, 2003) et qui a été tout récemment montrée comme recevant des projections du tubercule postérieur (Ménard et al., 2007). Les injections dans la portion médiane du bulbe olfactif ont marqué des fibres se terminant dans le tubercule postérieur et dont certaines croisaient au niveau de cette structure pour s'y terminer du côté opposé (Fig. 12 B3). Les injections dans la RLM ont marqué plusieurs cellules dans le tubercule postérieur (Fig. 12 D1-C3). Les photomicrographies de la Figure 12 D2 et 12 D3 montrent un exemple de projections du bulbe olfactif (en vert) qui se terminent près des dendrites des cellules du tubercule postérieur marquées par une injection dans la RLM (en rouge). Notons que le traçage décrit ici était présent chez tous les animaux mais la probabilité d'observer des fibres terminales près des cellules marquées dans le tubercule postérieur dépendait de la qualité des injections, par rapport à la quantité de fibres injectées et la dilution du marqueur.

2.2 L'habénula

Des injections bilatérales de traceurs rétrogrades ont été réalisées dans l'habénula. Cependant, nous n'avons considéré que les résultats des injections profondes ayant affecté les noyaux cellulaires et la commissure habénulaire (n = 12; Fig. 13 A-B-C). Le marquage a été observé dans les deux bulbes olfactifs, et en particulier, au niveau des régions dorsales et dorsomédianes (Fig. 13 D-F). De plus, quelques neurones de projection ont été identifiés dans la région médiane (Fig. 13 G). Nos résultats montraient également une plus faible proportion de neurones marqués ainsi que des intensités de marquage plus faible du côté controlatéral à l'injection (Fig. 13 E).

Les projections axonales des cellules du bulbe olfactif marquées par les injections dans l'habénula transitaient par le faisceau olfacto-habénulaire. Confirmant le traçage observé au niveau du bulbe olfactif, une plus grande densité de fibres était marquée dans cette voie du côté ipsilatéral que controlatéral. D'autre part, la lésion de la commissure habénulaire a permis un traçage de quelques fibres de gros diamètre projetant vers le tubercule postérieur. La voie de sortie principale de l'habénula est le faisceau rétrofléchi et les fibres de ce dernier formaient un amas compact projetant bilatéralement aux noyaux interpédunculaires.

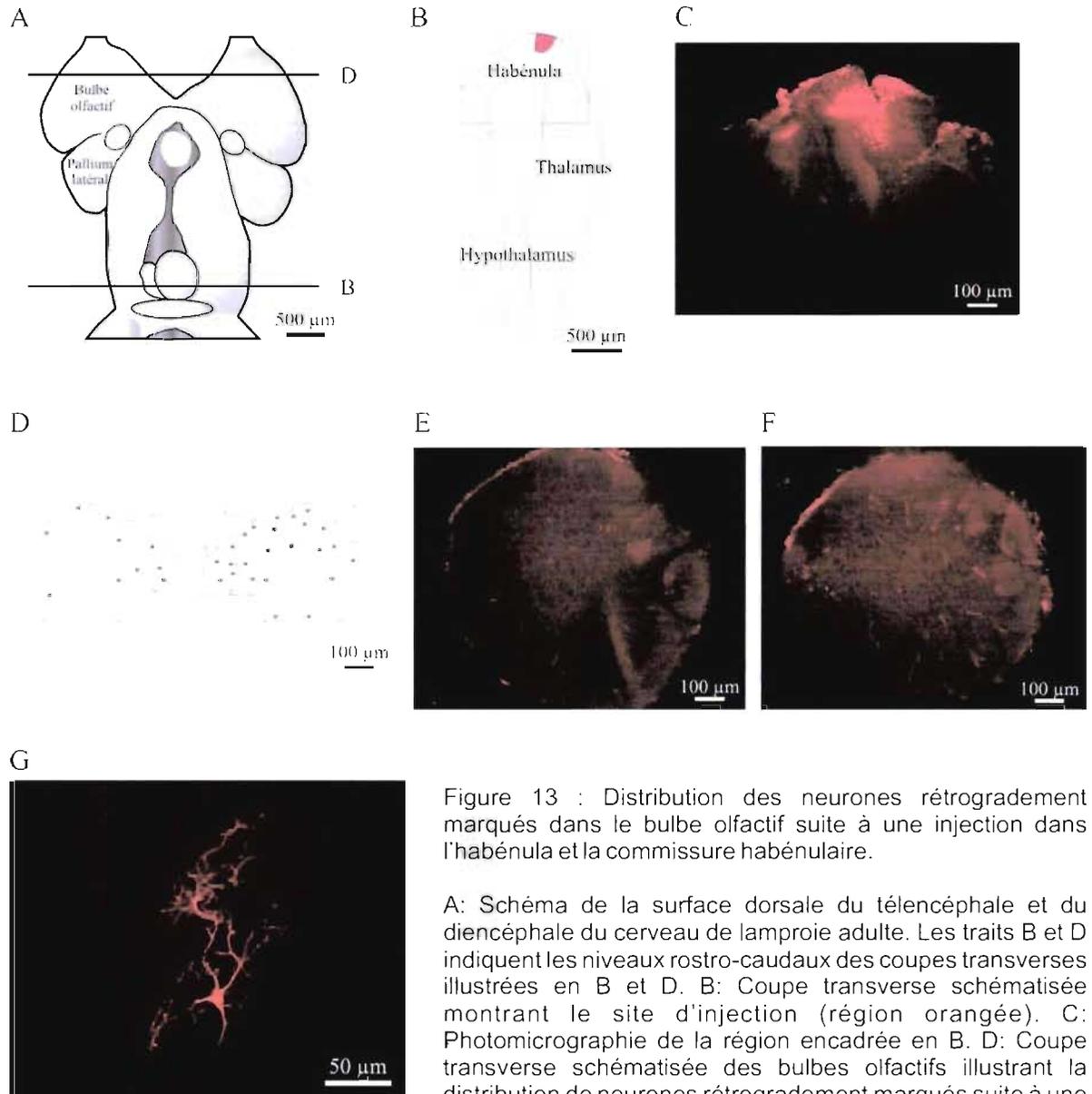


Figure 13 : Distribution des neurones rétrogradement marqués dans le bulbe olfactif suite à une injection dans l'habénula et la commissure habénulaire.

A: Schéma de la surface dorsale du télencéphale et du diencephale du cerveau de lamproie adulte. Les traits B et D indiquent les niveaux rostro-caudaux des coupes transverses illustrées en B et D. B: Coupe transverse schématisée montrant le site d'injection (région orangée). C: Photomicrographie de la région encadrée en B. D: Coupe transverse schématisée des bulbes olfactifs illustrant la distribution de neurones rétrogradement marqués suite à une injection telle qu'illustrée en B. E: Photomicrographie du bulbe olfactif controlatéral au site d'injection. F: Photomicrographie du bulbe olfactif ipsilatéral au site d'injection. G: Photomicrographie de la région encadrée en D montrant un neurone et son arbre dendritique dans le glomérule médian.

DISCUSSION

Les résultats de cette étude ont mis en évidence des projections spécifiques du bulbe olfactif vers différentes structures du prosencéphale chez la lamproie. En effet, la majeure partie du bulbe olfactif projette au pallium latéral et au neuropile dorsomédian. La spécificité de projections d'une région à l'autre suggère par ailleurs une forme d'organisation topographique de ces connexions. Ces travaux démontrent également que la partie médiane du bulbe olfactif projette vers des structures plus caudales du diencéphale, et plus particulièrement, le tubercule postérieur. Des études de double marquage ont montré que les projections axonales issues de la partie médiane du bulbe olfactif se terminent dans le tubercule postérieur près des corps cellulaires de neurones marqués de façon rétrograde par des injections de traceurs dans la RLM.

Dans leur ensemble, ces résultats suggèrent qu'il existe au moins deux voies anatomiques de sortie des bulbes olfactifs. La première prend naissance dans la majeure partie du bulbe olfactif, dans les régions dorsales, latérales et ventrales, et projette de façon massive vers le pallium latéral. La seconde qui comprend exclusivement les cellules de la région médiane du bulbe olfactif, emprunte un trajet plus médian et projette directement au tubercule postérieur. Cette région envoie des fibres vers un centre de contrôle moteur dans le mésencéphale, la RLM. Cette voie médiane pourrait jouer un rôle considérable dans la genèse et le contrôle de mouvements locomoteurs induits par des molécules olfactives.

1. Le système intégrateur

1.1 *Le pallium latéral*

Les injections dans le pallium latéral ont marqué des cellules dispersées dans toutes les différentes portions du bulbe olfactif ipsilatéral, à l'exception de la région médiane. Il est important de noter que des injections de marqueurs très localisées dans les régions dorsales, ventrales et latérales du pallium latéral, ont marqué de façon spécifique les parties homologues (dorsales, ventrales et latérales respectivement) du bulbe olfactif. Ces travaux montrent donc qu'il existe une organisation topographique des projections anatomiques à partir du bulbe olfactif vers ses structures cibles tel que le pallium latéral.

Nos résultats confirment et complètent les travaux de Polenova et Vesselkin (1993) sur les projections anatomiques des différentes régions du bulbe olfactif chez la lamproie. En effet, par des techniques de marquage antérograde, ils ont également observé que les glomérules dorsaux et ventraux du bulbe olfactif projetaient vers les régions dorsales et ventrales respectivement du pallium latéral. Cependant, nos résultats sont en opposition avec les travaux antérieurs de Northcutt et Puzdrowski (1988) qui ont montré que le tractus olfactif latéral projetait dans l'ensemble du pallium latéral. D'autre part, ils ont observé que les fibres de ce faisceau se terminaient dans la couche superficielle de la division ventrale du pallium latéral et que les terminaisons dans la division dorsale étaient plus profondes. Ainsi, ces auteurs ont également remarqué une organisation topographique dans les projections des neurones mais pas en fonction de la zone d'origine dans le bulbe olfactif puisque le traçage était antérograde.

Les expériences de marquage rétrograde à partir du pallium latéral de Northcutt et Wicht (1997) n'ont pas révélé de distribution particulière des cellules marquées au niveau du bulbe olfactif. Il est probable que le choix du marqueur soit mis en cause, puisque le DiI utilisé est connu pour sa tendance à s'étendre au niveau du site d'injection.

Cette organisation topographique du traitement de l'information olfactive n'est pas spécifique à la lamproie puisque des observations similaires ont été effectuées chez certaines espèces de poissons osseux. En effet, chez le poisson-chat, Nikonov et Caprio (2001) ont décrit que certaines molécules olfactives activaient des cellules mitrales dans des zones spécifiques dans le bulbe olfactif. Par exemple, une activité excitatrice pouvait être enregistrée dans la portion médiane du bulbe lors de perfusions de solutions contenant des sels biliaires sur l'épithélium olfactif. Les perfusions de solutions composées d'acides aminés par contre activaient les neurones rostraux de la partie dorsolatérale du bulbe olfactif, tandis que les nucléotides activaient les cellules les plus caudales de la même région.

Des travaux plus récents ont confirmé que cette organisation fonctionnelle était maintenue au niveau du télencéphale du poisson-chat (Nikonov et al. 2005). Par conséquent, les sels biliaires activent les neurones de la région médiane du pallium analogue à l'amygdale, alors que les acides aminés et les nucléotides induisent une activité excitatrice dans le pallium latéral. Toutefois ces études électrophysiologiques, n'ont pas décrit les distributions anatomiques des cellules de projections du bulbe olfactif telle que nous l'avons réalisé.

La ségrégation des projections des bulbes olfactifs a aussi été observée chez le rat (Scott et al., 1980). Des études de traçage rétrograde montrent que des

injections dans le cortex piriforme (ou cortex olfactif), une structure qui pourrait être homologue au pallium latéral chez la lamproie, marquent des cellules de projection principalement situées dans les régions dorsale et antérieure du bulbe olfactif. À l'inverse, les injections dans le tubercule olfactif ont marqué des neurones dans la région ventrale du bulbe olfactif.

Les neurones olfactifs de projection observés suite aux injections précises dans le pallium latéral se situaient partout dans le bulbe olfactif mais certaines régions démontraient un peu plus de cellules marquées. Ce gradient de marquage peut être dû à divers éléments techniques ou anatomiques de trajectoire et d'emplacement. Par exemple, les fibres des cellules mitrales projetant vers le pallium latéral voyagent à la surface de cette structure formant un faisceau étendu et diffus nommé tractus olfactif latéral (Heier, 1948). Il est possible que quelques-unes de ces fibres voyagent dorsalement, mais aient une origine et une destination latérale ou ventrale. Ainsi, une injection dans la région dorsale du pallium latéral a pu marquer des axones provenant de la région latérale et ventrale du bulbe olfactif et donc un marquage de leur corps cellulaire. Ce même phénomène serait aussi applicable pour les lésions latérales et ventrales.

1.2 Cas de la région médiane du bulbe olfactif

À de rares occasions, des cellules de la région médiane du bulbe olfactif ont été rétrogradement marquées suite à des injections dorsales et ventrales dans le pallium latéral. Chez ces spécimens, il est probable que nous avons eu des problèmes de spécificité d'injection des traceurs. En effet, il est envisageable que les injections dorsales du pallium latéral aient pu être en contact avec des fibres qui empruntent le

parcours dorsal vers le tubercule postérieur et du même coup marquer les neurones de la portion médiane du bulbe olfactif. La même cause pourrait aussi expliquer le marquage des neurones de cette même région bulbaire lors d'injections dans le pallium latéral ventral, particulièrement les injections profondes. Ces injections pourraient avoir marqué les fibres ventrales du tractus olfactif qui se rendent jusqu'au tubercule postérieur. Les expériences de marquage rétrograde à partir du tubercule postérieur confirment que certaines fibres dorsales et ventrales traversant le pallium latéral proviennent du bulbe olfactif médian. Les résultats obtenus par X. Ren (2006) ainsi que ceux observés lors de nos injections bulbaires pour les expériences de double marquage confirment cette hypothèse dans la mesure où, les injections dans le glomérule médian chez *Petromyzon marinus* ne montrent aucune efférence vers le pallium latéral.

1.3 Le neuropile dorsomédian

Les injections dans le neuropile dorsomédian ont marqué des cellules dispersées dans toutes les régions du bulbe olfactif. Toutefois, une plus grande densité de neurones était localisée dans la portion dorsale du bulbe olfactif.

Le neuropile dorsomédian est une structure qui a été très peu étudiée jusqu'à maintenant. Sa position anatomique suggère une fonction olfactive, puisque cette région chevauche médialement le bulbe olfactif et le pallium latéral. Certains auteurs supposent que le neuropile dorsomédian soit un glomérule du bulbe olfactif (Schober, 1964; Nieuwenhuys, 1977) alors que d'autres pensent qu'il serait l'équivalent d'un bulbe olfactif accessoire (Schnitzlein, 1982). Nos travaux n'ont pas mis en évidence de fibres remontant le nerf olfactif suite à un marquage du neuropile. Ce résultat

indique que cette structure ne reçoit pas d'afférence de 1^{er} ordre de l'épithélium olfactif.

Des études de traçage du bulbe olfactif ont démontré que le neuropile dorsomédian recevait effectivement des fibres du bulbe olfactif, projections voyageant dorsomédialement dans cette structure (Northcutt et Puzdrowski, 1988). Le marquage de neurones bilatéralement dans le neuropile dorsomédian suite à des injections de DiI dans le pallium latéral et le pallium médian a aussi été observé (Northcutt et Wicht, 1997).

Nous avons observé que ce neuropile démontre plus de cibles efférentes similaires au pallium latéral qu'au bulbe olfactif. Il est donc possible que le neuropile dorsomédian corresponde à la région médiane du pallium latéral. Il est difficile d'établir si les différences de projections par rapport au pallium latéral et au bulbe olfactif sont dues à des fonctions différentes ou aux difficultés qui ont été rencontrées avec ce type d'injection. Ce neuropile est une structure difficile à manipuler, de par sa position très superficielle et sa petite dimension. Il arrive fréquemment que la lésion mécanique pour injecter les traceurs lésait le pallium latéral sous-jacent, ce qui permettait au marqueur de tracer des fibres du faisceau dorsal qui voyage sous le neuropile dorsomédian vers le tubercule postérieur. Toutefois, même si le rôle de ce neuropile semble être de nature olfactive de par sa position anatomique et ses connexions, sa fonction exacte demeure inconnue.

2. Le système olfacto-locomoteur

2.1 Le tubercule postérieur

Le tubercule postérieur était une cible de choix en raison de ses projections connues vers des centres locomoteurs (Ménard et al., 2007). Les injections dans cette structure ont révélé des fibres suivant un trajet particulier jusqu'à la région médiane du bulbe olfactif. Les cellules marquées dans cette zone se situent autour mais surtout dans le neuropile glomérulaire. En quittant la région médiane, les fibres des cellules de projection peuvent emprunter un chemin dorsal ou ventral. Généralement, les axones de gros calibre voyagent dorsalement alors que les fibres plus fines optent pour un parcours plus ventral. Toutefois, ces deux faisceaux fusionnent à la sortie caudale du pallium latéral et continuent leur route ensemble à travers l'hypothalamus jusqu'au tubercule postérieur. Ces résultats constituent la première évidence d'une projection directe entre des cellules mitrales d'une zone spécifique du bulbe olfactif vers une région localisée du diencephale.

Pour vérifier si le tubercule postérieur pouvait être un relais entre le système olfactif et moteur, des expériences de doubles injections dans la partie médiane du bulbe olfactif simultanément à la RLM ont été menées. La RLM est une structure précédemment décrite comme jouant un rôle d'initiation de la locomotion en activant les cellules réticulospinales. L'analyse des projections antérogrades du bulbe olfactif et des cellules rétrogradement marquées dans le tubercule postérieur a révélé la possibilité de contacts synaptiques.

Des travaux antérieurs avaient déjà mentionné l'importance du tubercule postérieur dans la transmission de l'information olfactive. En effet, des études de traçage antérograde avaient indiqué qu'il recevait des fibres du bulbe olfactif et de

l'épithélium olfactif (Northcutt et Puzdrowski, 1988). Une autre étude plus récente démontre aussi un traçage de fibres jusqu'au tubercule postérieur suite à une injection dans le bulbe olfactif et dans le pallium latéral (Polenova et Vesselkin, 1993). Cependant, les injections des expériences décrites ci-haut ont probablement manqué de précision. Les travaux récents de Ren (2006) ont permis de comparer les afférences des régions médiane et latérale du bulbe olfactif. Ses résultats confirment nos observations, à savoir que le tubercule postérieur est innervé uniquement par des fibres provenant de la région médiane du bulbe olfactif. Il semble donc que les injections dans le pallium latéral effectuées par Polenova et Vesselkin (1993) ont pu contaminer des fibres de passage se dirigeant vers le diencephale. Cependant, nos travaux actuels ne nous permettent pas de conclure si le tubercule postérieur recevait des projections directes de l'épithélium olfactif, dans la mesure où notre traceur aurait pu ne pas avoir suffisamment migré vers cette structure.

Les projections olfactives de 2^e ordre vers le diencephale caudal ont aussi été observées chez d'autres espèces des poissons comme les myxines (Northcutt, 1985) et les poissons osseux (Northcutt et Davis, 1983; Levine et Dethier, 1985; Szabo et al., 1991). Par exemple, chez le poisson rouge, des terminaisons ont été observées dans le tubercule postérieur suite à des injections massives dans le bulbe olfactif (Levine et Dethier, 1985).

Néanmoins, ce type de projections n'a jamais été décrit chez les élasmobranches et les tétrapodes. Il est donc possible que ce caractère qui semble primitif fut perdu au cours de l'évolution lors de l'émergence des élasmobranches et des tétrapodes, ce qui coïnciderait avec la mise en place du système voméronasal.

L'étude de double marquage consiste en l'injection de Dextran amines conjuguées au Texas Red dans la région médiane du bulbe olfactif et de Dextran amines conjuguées au FITC dans la structure locomotrice. Nous avons débuté nos recherches avec des injections dans les cellules réticulospinales du MRRN. Comme décrit précédemment, le MRRN reçoit entre autre une activation de la RLD; il est donc probable que le tubercule postérieur ait également cette propriété. Cependant, les neurones marqués par ce traçage rétrograde se situaient trop latéralement par rapport aux zones terminales des fibres olfactives. Nous avons donc poursuivi notre étude de double marquage avec des injections dans la RLM. Ce type de traçage rétrograde a déjà été effectué par Ménard et al., (2007) qui ont observé le marquage de cellules dans le tubercule postérieur. Ces neurones se sont aussi avérés immunoréactifs pour le GABA. Ainsi, tel que démontré à la Figure 14, les fibres du glomérule médian contacteraient les cellules du tubercule postérieur qui projettent à la RLM. La nature neurochimique des cellules contactées n'est toujours pas établie. La présence d'appositions rapprochées entre des fibres descendantes et des somata de cellules projetant à la RLM n'est pas une preuve de contacts synaptiques. Seule la

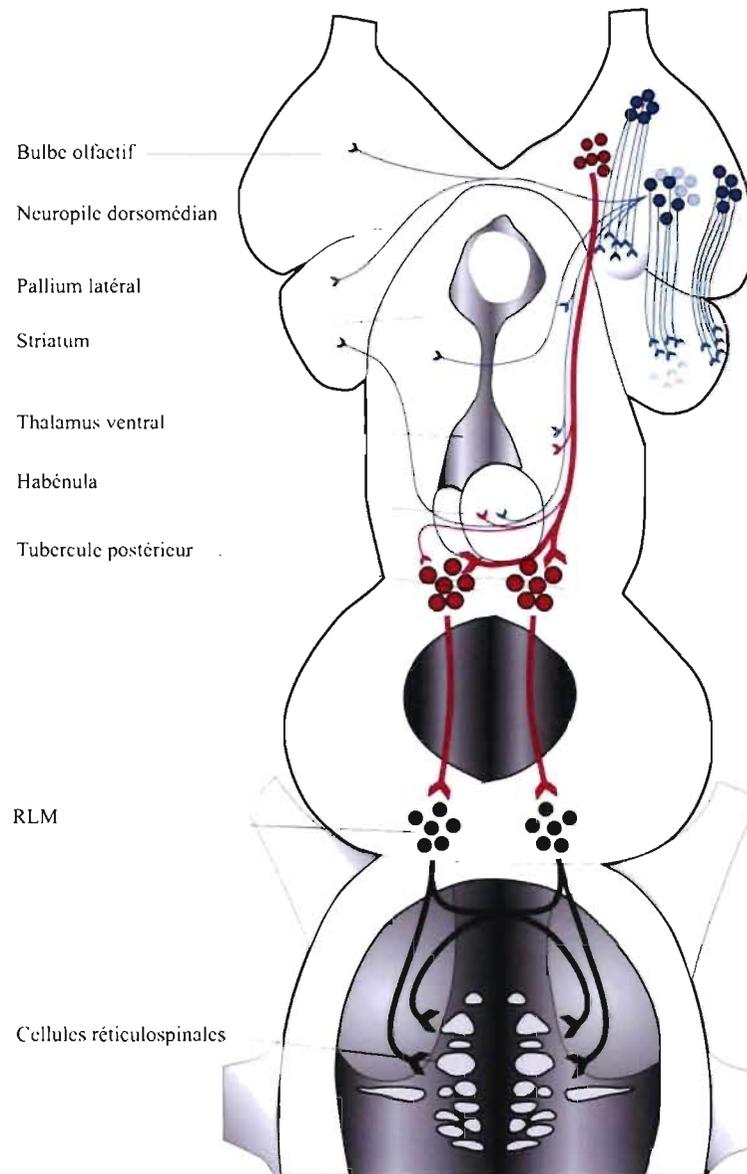


Figure 14 : Sommaire des résultats.

Schéma de la surface dorsale du cerveau de la lamproie. Les cellules et les fibres illustrées en bleu foncé montrent les projections des neurones du bulbe olfactif latéral selon leur localisation. Les cellules et les fibres illustrées en rouge font partie de la voie olfacto-motrice qui prend origine dans la région médiane du bulbe olfactif, passe par le tubercule postérieur, contacte la RLM et se termine dans les noyaux de cellules réticulospinales.

microscopie électronique peut répondre de façon conclusive. Il est aussi possible que la lésion de la RLM ait touché le fascicule longitudinal médian. Ce faisceau qui projette vers le MRRN et le PRRN contient des fibres pouvant provenir du tubercule postérieur. Nos résultats d'injections dans le MRRN prouvent que ce ne sont pas les mêmes cellules qui descendent vers la RLM et le MRRN. Toutefois, ces mêmes données n'excluent pas les fibres afférentes du PRRN qui voyagent aussi à travers le fascicule longitudinal médian.

Des expériences immunohistochimiques ont révélé des neurones dans le tubercule postérieur positifs pour la substance-P, la tyrosine hydroxylase (Weigle et Northcutt, 1999), la 5-HT (Pierre et al., 1992), et la dopamine (Pierre et al., 1997). D'autre part, des expériences électrophysiologiques dans le laboratoire ont montré que l'éjection de glutamate dans le tubercule postérieur induisait une réponse excitatrice des cellules réticulospinales ainsi que des activités de type locomotrice au niveau des racines ventrales. À l'inverse, la réponse synaptique des cellules réticulospinales à la stimulation du nerf olfactif pouvait être inhibée par l'injection d'AP5 et de CNQX ou de xylocaine dans cette même région (Derjean D. données préliminaires). D'autres expériences électrophysiologiques et anatomiques complémentaires seront nécessaires afin de confirmer notre théorie. D'abord l'analyse des contacts dans le tubercule postérieur devra être effectuée en microscopie confocale afin d'avoir une meilleure visualisation de ces synapses. Ensuite, une technique de triple marquage pourrait être intéressante. La troisième couleur proviendrait d'un marquage immunohistochimique pour déterminer le type de neurone projetant vers la RLM et qui reçoit du même coup l'information olfactive.

2.2 L'habénula

Plus dorsalement dans le diencephale, les injections dans l'habénula et la commissure habénulaire ont marqué des cellules dans la portion dorsale et latérale des bulbes olfactifs et plus particulièrement dans les régions dorsale et dorsomédiane. Des neurones ont été observés dans la portion médiane, cellules possiblement marquées par la lésion de la commissure habénulaire. Ces injections ont permis de suivre le faisceau rétrofléchi, voie de sortie principale de l'habénula, jusqu'aux noyaux interpedonculaires. Comme mentionné dans la section résultat, les afférences semblaient nombreuses puisque la commissure habénulaire a été touchée par la diffusion du marqueur.

Cette structure a été choisie comme cible d'injection pour plusieurs raisons: l'habénula est l'une des structures des plus conservées du cerveau chez les vertébrés. Elle est considérée comme un centre intégrateur entre le striatum et le système limbique chez les mammifères (Sutherland, 1982). D'ailleurs, l'habénula semble jouer un rôle important dans les systèmes comportementaux incluant entre autre l'olfaction, l'alimentation, la reproduction, les fonctions endocrines, la motivation et la stimulation du cerveau (Sutherland, 1982). Des lésions de cette structure chez le rat provoquent un décalage du cycle reproducteur et du cycle hormonal de la femelle (Modianos et al., 1975) ainsi que des problèmes de discrimination de stimulus olfactifs et visuels (Rosene, 1976). C'est pour l'ensemble de ces raisons que nous nous sommes intéressés à l'habénula dans la mesure où elle pourrait jouer un rôle dans le traitement des stimuli sexuels induits par les phéromones. De plus, des corps cellulaires ont été rétrogradement marqués dans certains noyaux habénulaires suite à

une injection dans la RLM (Ménard et al., 2007). Ces projections vers des voies motrices pourraient expliquer les comportements d'attraction et de reproduction.

L'habénula a été peu étudiée chez la lamproie. Polenova et Vesselkin (1993) ont mentionné l'existence de synapses en passant dans cette structure lors d'injections d'HRP dans les bulbes olfactifs. D'autre part, lors d'injections dans le pallium latéral et le pallium médian, Northcutt et Wicht (1997) ont remarqué des neurones bilatéralement dans cette structure. Cette observation est confirmée par nos résultats lors d'injections dans la portion dorsale du pallium latéral. Une étude anatomique plus complète des afférences et efférences de l'habénula a été effectuée sur des larves de lamproie (Yanez et Anadon, 1994). Cependant, la distribution des neurones dans le bulbe olfactif n'a pas été décrite.

Des expériences électrophysiologiques récentes ont démontré une réduction des réponses dans les cellules réticulospinales suite à l'éjection de xylocaine dans l'habénula, alors que l'ablation de cette structure ou l'injection d'antagonistes glutamatergiques n'ont eu aucun effet (Derjean, données préliminaires). Comme mentionné précédemment, seulement 2 ou 3 fibres provenant de la région glomérulaire médiane traversent cette commissure, ce qui pourrait expliquer la faible modification des réponses réticulospinales, lorsque l'habénula est inhibée.

Actuellement, nous possédons peu d'informations à propos du rôle exact de l'habénula dans le traitement de l'information olfactive. D'une part, les axones des neurones des bulbes olfactifs traversent la commissure habénulaire mais il n'est pas clair s'ils y font un relais. Ensuite, si cette commissure n'est pas touchée par la lésion, aucun traçage n'est observé dans le pallium latéral et les bulbes olfactifs. Puisque ces types d'injections sont habituellement rostrales et ne touchent donc pas les noyaux

ventraux et latéraux, nous ne pouvons affirmer que l'habénula ne projette pas aux bulbes olfactifs ni au pallium latéral.

L'ensemble de ces observations suggère que l'habénula serait un centre de transit et aurait des fonctions plus indirectes par rapport à l'activation de la locomotion, telles que la modulation et l'intégration de l'information sensorielle.

3. Considérations fonctionnelles

Les expériences anatomiques décrites dans ce projet suggèrent que le bulbe olfactif possède deux principales voies de sorties. La première prend origine dans la portion latérale du bulbe et projette massivement vers le pallium latéral, tandis que la seconde établit une connexion directe entre la portion médiane du bulbe et le tubercule postérieur. Ces deux voies anatomiques pourraient avoir des fonctions physiologiques distinctes.

3.1 Le bulbe olfactif latéral

L'étude des projections en provenance de la région latérale du bulbe olfactif vers le pallium latéral ont montré que les fibres sensorielles maintenaient leurs organisations spatiales entre ces deux structures. Cette particularité rappelle l'organisation anatomique générale des autres systèmes sensoriels telle que la somatotopie observée au niveau du cortex somato-sensoriel (Rose et Mountcastle, 1952), ou encore le traitement des informations visuelles de façon laminaire (Hubel et Wiesel, 1962).

En effet, il n'est pas exclu que l'information olfactive soit également traitée de façon laminaire au niveau du bulbe olfactif et du pallium latéral chez la lamproie. Des travaux récents ont par ailleurs montré que le bulbe olfactif était organisé sous forme de territoires glomérulaires chez la lamproie en stade larvaire (Frontini et al., 2003). Cette organisation glomérulaire pourrait être un facteur important permettant l'identification et le traitement d'une information olfactive donnée.

Cette particularité a été précédemment observée chez d'autres espèces aquatiques telles que le poisson zèbre (Freidrich et Korsching 1998). Des enregistrements électrophysiologiques au niveau du bulbe olfactif avaient montré que des zones glomérulaires distinctes sont activées de façon spécifique par la présence de certaines molécules olfactives. Par exemple, des indices alimentaires tels que les acides aminés et les nucléotides activaient la région latérale du bulbe olfactif tandis que la partie médiane répondait uniquement aux signaux reproducteurs médiés par les acides biliaires.

D'autre part, il a été récemment observé que les glomérules de la partie latérale du bulbe olfactif exprimaient la protéine G_{olf} (Frontini et al., 2003). Il s'agit d'une protéine G nécessaire à la transduction du signal sensoriel olfactif chez les mammifères (Belluscio et al., 1998). Ceci suggère que cette région latérale du bulbe olfactif serait impliquée dans la détection et l'identification des substances olfactives.

3.2 Le bulbe olfactif médian

La partie médiane du bulbe olfactif envoie des projections axonales qui se terminent dans le tubercule postérieur. Cette dernière a été identifiée comme étant un relais de projection vers les centres moteurs (Ménard et al., 2007).

Des interactions fonctionnelles entre le système olfactif et moteur ont été mis en évidence par des observations comportementales chez plusieurs animaux. En particulier chez le rat, l'odeur maternelle a été montrée comme étant capable d'induire des mouvements des membres chez le nouveau-né (Fady et al., 1998). Dans le cas de la lamproie, des travaux comportementaux ont démontré la préférence des femelles en phase ovulatoire pour l'eau provenant des bassins contenant des mâles relâchant des phéromones sexuelles, par rapport à la partie du labyrinthe contenant l'eau non-conditionnée (Li et al 2002).

L'existence d'une interaction directe entre les systèmes olfactif et moteur par l'intermédiaire de la partie médiane du bulbe olfactif fait de cette zone un candidat idéal permettant la transduction d'un influx sensoriel olfactif en réponse motrice. D'autre part, les glomérules médians du bulbe olfactif n'expriment pas la protéine G_{olf} (Frontini et al., 2003). Cette constatation indique que cette région médiane a probablement un rôle différent par rapport à la portion latérale du bulbe olfactif.

Toutefois, les interactions olfacto-motrices pourraient également emprunter d'autres voies anatomiques dans le télencéphale chez la lamproie. Des expériences d'immunohistochimie dans le pallium latéral ont montré une prépondérance de fibres et de corps cellulaires GABAergiques dans sa région ventrale (Pombal et al., 1997; Ménard et al., 2007). Une partie de ces fibres semblent provenir du striatum. Le pallium latéral ventral est aussi connu pour ses projections vers la RLD (El Manira et al., 1997) et à la RLM (Ménard et al., 2007). Ces structures peuvent activer la locomotion grâce à leurs communications directes avec les cellules réticulospinales. Il n'est donc pas exclu que ce circuit d'activation par double inhibition entre le

striatum, le pallium latéral ventral et la RLD ou la RLM soit capable d'activer la locomotion chez la lamproie.

Cependant, des expériences récentes en électrophysiologie menées dans le laboratoire ont montré que l'ablation des parties latérales du bulbe olfactif et du pallium latéral n'abolit pas la réponse des cellules réticulospinales suite à la stimulation du nerf olfactif (Derjean et Dubuc, données non publiées). Au cours de ces expériences, les voies efférentes vers le tubercule postérieur n'ont pas été affectées par la chirurgie, contrairement au circuit passant par le striatum. Ces observations suggèrent que les voies anatomiques passant par la région médiane du bulbe olfactif et le tubercule postérieur semblent constituer la structure principale de communication entre l'épithélium olfactif et le système moteur.

Ces observations sont importantes dans la mesure où, la partie médiane du bulbe olfactif a été montrée comme étant spécifiquement connectée aux régions de l'épithélium olfactif détectant les phéromones. Des données préliminaires obtenues dans le laboratoire de B. Zielinski démontrent que les sels biliaires ayant une action phéromonale chez la lamproie, déclenchent des réponses électrophysiologiques dans la région caudo-ventrale de l'organe olfactif qui contient l'épithélium olfactif principal et l'organe olfactif accessoire. Ce même groupe de chercheurs a montré une innervation provenant de ces deux structures primaires dans la région médiane du bulbe olfactif (Ren, 2006). De plus, des expériences électrophysiologiques effectuées dans le laboratoire de R. Dubuc ont démontré l'activation de cette même région suite à des stimuli olfactifs alimentaires et phéromonaux (Derjean, données préliminaires). Il a été couramment admis, que les signaux sensoriels olfactifs étaient traités par différentes parties de l'épithélium olfactif, en fonction de leur nature, selon le

principe d'une voie principale et d'une voie accessoire pour les phéromones. Nous pouvons ainsi supposer que le système sensoriel olfactif permettant la détection des phéromones serait lié au système moteur et les indices alimentaires au système principal. Des données récentes montrent cependant que la ségrégation entre la transduction des deux types de signaux olfactifs n'est pas si exclusive (Xu et al., 2005). En effet, chez la souris, les phéromones sont capables d'activer aussi bien l'épithélium accessoire que principal. De la même façon, les molécules olfactives telles que l'arginine, et les phéromones sont capables d'activer les cellules réticulo-spinales (Derjean et Dubuc, données personnelles).

Nos travaux montrent donc une nouvelle perspective quant à la ségrégation du traitement des informations olfactives. Les données anatomiques suggèrent l'existence d'une voie vouée à la détection et l'intégration des signaux olfactifs (Fig. 15 en bleu) et une autre voie liée à l'induction d'une réponse motrice à une information olfactive (Fig. 15 en rouge et vert). Les interactions entre ces deux voies principales ne sont pas exclues dans la mesure où les interconnexions anatomiques sont nombreuses de l'épithélium olfactif jusqu'au tronc cérébral, et qu'elles ne sont pas toutes identifiées actuellement.

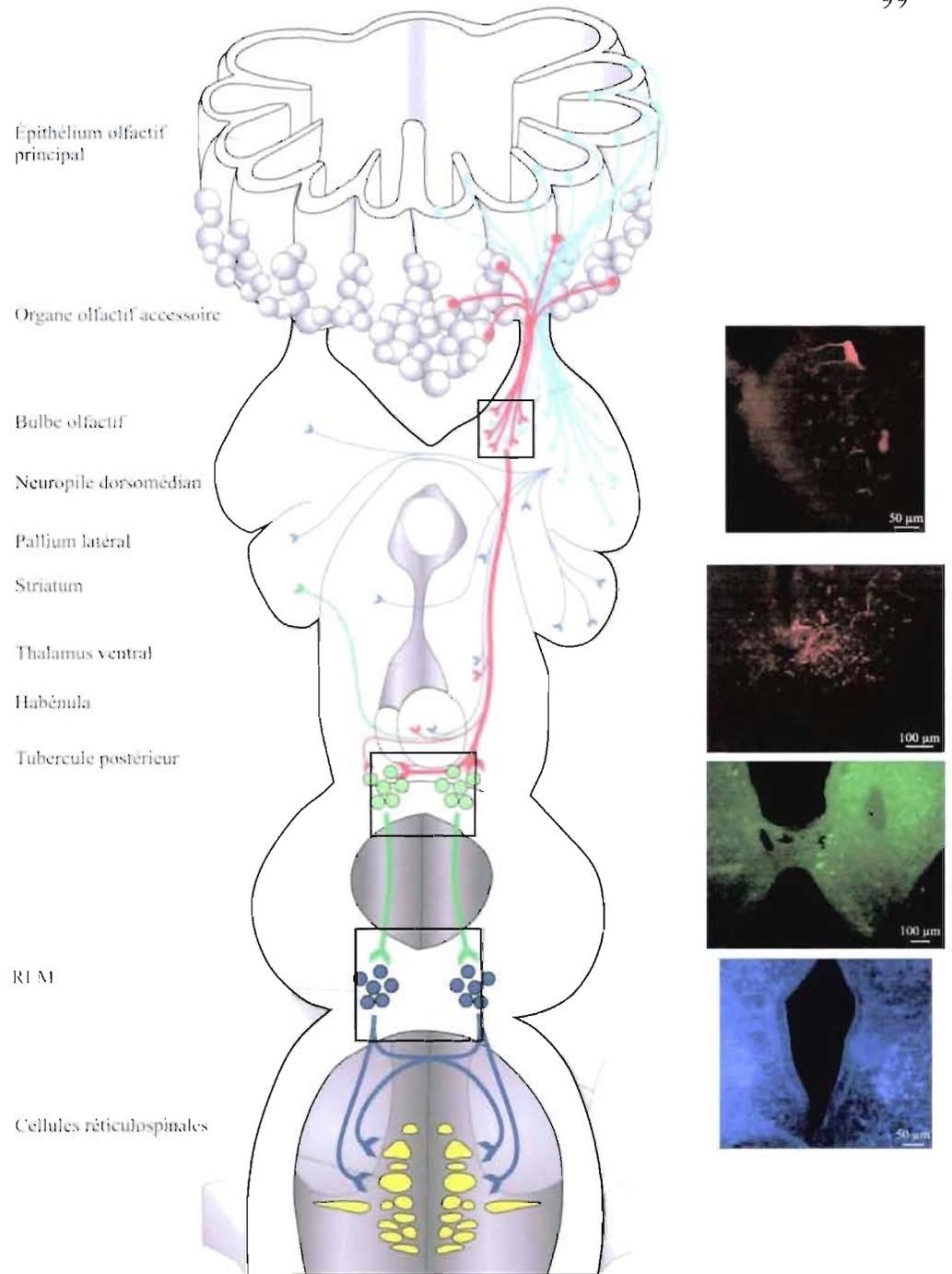


Figure 15 : Voies intégratrice et olfacto-motrice

Schéma de la surface dorsale du cerveau de lamproie adulte. La voie d'intégration de l'information olfactive prend origine des neurones sensoriels de l'épithélium olfactif principal. Ceux-ci contactent la région latérale du bulbe olfactif latéral. Les neurones de 2^e ordre de cette voie projettent partout dans le prosencéphale, plus particulièrement dans le pallium latéral. Les neurones sensoriels de l'épithélium olfactif accessoire ainsi que certains récepteurs de l'épithélium principal font synapse dans la portion médiane du bulbe olfactif. Cette région projette spécifiquement au tubercule postérieur qui en retour établit des contacts avec la RLM. Les cellules de cette structure peuvent initier la locomotion en activant les cellules réticulospinales.

PERSPECTIVES D'AVENIR

Les données décrites dans ce projet sont des résultats préliminaires très intéressants. Cependant, ces mêmes expériences devront être reprises chez les lamproies en stade larvaire et métamorphosé afin de confirmer les voies de détection et olfacto-motrice chez ces animaux. D'autre part, les connexions entre les fibres olfactives et les cellules du tubercule postérieur qui projettent vers la RLM devront être confirmées à l'aide de microscopie électronique. Éventuellement, des expériences complémentaires en électrophysiologie et immunohistochimie seront nécessaires afin d'établir les structures concernées dans la modulation de la voie olfacto-motrice. Ces travaux permettront aussi de déterminer les neurotransmetteurs et les récepteurs impliqués dans la transmission de l'information olfactive vers les centres moteurs et la modulation de cette voie.

CONCLUSION

Ce projet a permis d'apporter un éclairage additionnel sur les projections émanant du bulbe olfactif. D'abord, suite à des injections dans différentes régions du pallium latéral, une distribution particulière de neurones rétrogradement marqués dans le bulbe olfactif a été mise en évidence. Cette organisation topographique suggère que le pallium latéral aurait un rôle dans la perception de molécules olfactives spécifiques. Cependant, la découverte la plus intéressante est la présence du lien neuronal entre le système olfactif et le système moteur, une première chez les vertébrés (Fig. 13). Ainsi, les injections dans le tubercule postérieur, structure ayant des connexions avec les centres locomoteurs, ont marqué des neurones situés dans une zone médiane distincte dans le bulbe olfactif. De plus, une technique de double marquage a révélé des fibres provenant de cette zone médiane dans le tubercule postérieur terminant près des dendrites de cellules marquées rétrogradement suite à une injection dans la RLM. Cette voie serait utilisée pour la genèse de mouvements locomoteurs en réponse à des stimuli olfactifs. Ainsi, les signaux olfactifs peuvent être traités par deux voies, l'une latérale dont le rôle n'est pas connu mais qui pourrait être impliquée dans la discrimination spécifique des molécules olfactives et une seconde, plus médiane pour l'activation des centres locomoteurs.

BIBLIOGRAPHIE

Andersson O. and Grillner S. Peripheral control of the cat's step cycle: entrainment of the central pattern generators for locomotion by sinusoidal hip movements during fictive locomotion. *Acta Physiol. Scand.* 118: 229-239 (1983)

Applegate V.C. Natural history of the sea lamprey (*Petromyzon marinus*). Michigan U.S. Fish Wild Serv. Spec. Sci. Rep. 55: 1-237 (1950)

Armstrong D.M. Supraspinal contributions to the initiation and control of locomotion in the cat. *Prog. Neurobiol.* 26: 273-361 (1986)

Armstrong D.M. and Drew T. Forelimb electromyographic responses to motor cortex stimulation during locomotion in the cat. *J. Physiol.* 367: 327-351 (1985)

Barber P.C. and Field P.M. Autoradiographic demonstration of afferent connections of the accessory olfactory bulb in the mouse. *Brain Res.* 85: 201-203 (1975)

Barber P.C. and Raisman G. An autoradiographic investigation of the projection of the vomeronasal organ to the accessory olfactory bulb in the mouse. *Brain Res.* 81: 21-30 (1974)

Beamish F.W.H. Biology of the North American anadromous sea lamprey *Petromyzon marinus*. *Can. J. Fish Aquat. Sci.* 37: 1924-1943 (1980)

Belluscio L. and Katz L.C. Symmetry, stereotopy, and topography of odorant representations in mouse olfactory bulbs. *J. Neurosci.* 21: 2113-2122 (2001)

Belluscio L., Gold G.H., Nemes A., Axel R. Mice deficient in G(olf) are anosmic. *Neuron* 20: 69-81 (1998)

Beloozerova I.N. and Sirota M.G. Role of the motor cortex in control of locomotion. In: *Stance and Motion: Facts and Concepts*. Edited by: Gurnfinkel V.S., Ioffe M.E., Massion J., Roll J.P. Plenum, New York, pp.163-176 (1988)

Beloozerova I.N. and Sirota M.G. The role of the motor cortex in the control of accuracy of locomotor movements in the cat. *J. Physiol.* 461: 1-25 (1993)

Bjerselius R., Li W., Teeter J.H., Seelye J.G., Johnsen P.B., Maniak P.J., Grant G.C., Polkinghorne C.N., Sorensen P.W. Direct behavioral evidence that unique bile acids released by larval sea lamprey (*Petromyzon marinus*) function as migratory pheromone. *Can. J. Fish. Aquat. Sc.* 57: 557-569 (2000)

Boehm U. The vomeronasal system in mice: from the nose to the hypothalamus- and back. *Sem. Cell Dev. Biol.* 17: 471-479 (2006)

Boehm U., Zou Z., Buck L.B. Feedback loops link odor and pheromone signaling with reproduction. *Cell* 123: 683-695 (2005)

Bonfanti L., Peretto P., Merighi A., Fasolo A. Newly-generated cells from the rostral migratory stream in the accessory olfactory bulb of the adult rat. *Neuroscience* 81: 489-502 (1997)

Brennan P.A. and Keverne E.B. Neural mechanisms of mammalian olfactory learning. *Prog. Neurobiol.* 51: 457-481 (1997)

Brennan P.A. and Zufall F. Pheromonal communication in vertebrates. *Nature* 444: 308-315 (2006)

Bretzner F. and Drew T. Changes in corticospinal efficacy contribute to the locomotor plasticity observed after unilateral cutaneous denervation of the hindpaw in the cat. *J. Neurophysiol.* 94: 2911-2927 (2005)

Brocard F., Dubuc R. Differential contribution of reticulospinal cells to the control of locomotion induced by the mesencephalic locomotor region. *J. Neurophysiol.* 90: 1714-1727 (2003)

Brodin L., Grillner S., Dubuc R., Ohta Y., Kasicki S., Hokfelt T. Reticulospinal neurons in lamprey: transmitters, synaptic interactions and their role during locomotion. *Arch. Ital. Biol.* 126: 317-345 (1988)

Brown T.G. The intrinsic factors in the act of progression in the mammal. *Proc. Royal Soc. Lond.* 84: 308-319 (1911)

Brown T.G. On the nature of the fundamental activity of the nervous centers together with a analysis of the conditioning of rhythmic activity in progression and a theory of the evolution of function in the nervous system. *J. Physiol.* 48: 18-46 (1914)

Buchanan J.T. Identification of interneurons with contralateral, caudal axons in the lamprey spinal cord: synaptic interactions and morphology. *J. Neurophysiol.* 47: 961-975 (1982)

Buchanan J.T., Brodin L., Dale N., Grillner S. Reticulospinal neurones activate excitatory amino acid receptors. *Brain Res.* 408: 321-325 (1987)

Buchanan J.T. and Grillner S. Newly identified 'glutamate interneurons' and their role in locomotion in the lamprey spinal cord. *Science* 236: 312-314 (1987)

Buck L.B. The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals. *Cell* 100: 611-618 (2000)

Buck L. and Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65: 175-187 (1991)

Bussi eres N. Les systèmes descendants chez la lamproie.  tude anatomique et fonctionnelle (thèse doctorale). Montréal, Québec, Canada: Université de Montréal, (1994)

Bussieres N. and Dubuc R. Phasic modulation of transmission from vestibular inputs to reticulospinal neurons during fictive locomotion in lampreys. *Brain Res.* 582: 147-153 (1992)

Cajal S.R. Textura del lobulo olfativo accessorio. *Trab, del Lab de Invest. Biol.* , Tome 1. (1901); Republished in *Rev. Microsc.* , 1: 141-150 (1902)

Chang S. The neural connectivity of olfactory bulb regions in ovulated females lampreys (*Petromyzon marinus*). M.Sc. Thesis, University of Windsor. May 2006

Cheal M.L. and Sprott R.L. Social olfaction: a review of the role of olfaction in a variety of animal behaviors. *Psychol. Rep.* 29: 195-243 (1971)

Chiszar D., Radcliffe C.W., Scudder K.M., Duvall D. Strike-induced chemosensory searching by rattle snakes: the role of envenomation-related chemical cues in the post-strike environment. In: *Chemical Signals in Vertebrates 3*. Edited by: Muller-Schwarze D. and Silverstein R.M. Plenum Press, New York pp.125-139 (1983)

Chiszar D. and Scudder K.M. Chemosensory searching by rattlesnakes during predatory episodes. In: *Chemical signals in vertebrates and aquatic invertebrates*. Edited by: Muller-Schwarze D. and Silverstein R.M. Plenum Press, New York pp.125-139 (1980a)

Chiszar D. and Scudder K.M. Use of the vomeronasal system by bull snakes (*Pituophis melanoleucus*). *Bull. Psychon. Soc.*, 15: 35-36 (1980b)

Choi G.B., Dong H.W., Murphy A.J., Valenzuela D.M., Yancopoulos G.D., Swanson L.W., Anderson D.J. Lhx6 Delineates a pathway mediating innate reproductive behaviors from the amygdala to the hypothalamus. *Neuron* 46: 647–660 (2005)

Christenson J., Boman A., Lagerback P.A., Grillner S. The dorsal cell, one class of primary sensory neuron in the lamprey spinal cord. I. Touch, pressure but no nociception--a physiological study. *Brain Res.* 440: 1-8 (1988) a

Christenson J., Lagerback P.A., Grillner S. The dorsal cell, one class of primary sensory neuron in the lamprey spinal cord. II. A light- and electron microscopical study. *Brain Res.* 440: 9-17 (1988) b

Colombo L., Marconato A., Belvedere P.C., Frisco C. Endocrinology of the teleost reproduction: a testicular steroid pheromone in the black goby, *Gobius joso* L. *Bull. Zool.* 47: 355-364 (1980)

Davila N.G., Blakemore L.J., Trombley P.Q. Dopamine modulates synaptic transmission between rat olfactory bulb neurons in culture. *J. Neurophysiol.* 90: 395–404 (2003)

De Olmos J., Hardy H., Heimer L. The afferent connections of the main and the accessory olfactory bulb formations in the rat: an experimental HRP-study. *J. Comp. Neurol.* 181: 213-244 (1978)

Del Punta K., Puche A., Adams N., Rodriguez I., Mombaerts P. A divergent pattern of sensory axonal projections is rendered convergent by second-order neurons in the accessory olfactory bulb. *Neuron* 35: 1057-1066 (2002)

Deliagina T.G., Grillner S., Orlovsky G.N., Ullen F. Visual input affects the response to roll in reticulospinal neurons of the lamprey. *Exp. Brain Res.* 95: 421-428 (1993)

Deliagina T.G., Ullén F., Gonzalez M.J., Ehrsson H., Orlovsky G.N., Grillner S. Initiation of locomotion by lateral line photoreceptors in lamprey: behavioural and neurophysiological studies. *J. Exp. Biol.* 198: 2581-2591 (1995)

Deliagina T.G., Zelenin P.V., Beloozerova I.N., Orlovsky G.N. Nervous mechanisms controlling body posture. *Physiol. Behav.* 92: 148-154

Doving K.B. and Selset R. Behavior patterns in cod released by electrical stimulation of olfactory tract bundlelets. *Science* 207: 559-560 (1980)

Drew T. The role of the motor cortex in the control of gait modification in the cat. In: *Neurobiological Basis of Human Locomotion*. Edited by: Shimamura M., Grillner S., Edgerton V.R. Japan Scientific Societies, Tokyo, pp. 201-212 (1991)

Dubuc R., Bongianni F., Ohta Y., Grillner S. Anatomical and physiological study of brainstem nuclei relaying dorsal column inputs in lampreys. *J. Comp. Neurol.* 327: 260-270 (1993a)

Dubuc R., Bongianni F., Ohta Y., Grillner S. Dorsal root and dorsal column mediated synaptic inputs to reticulospinal neurons in lampreys: involvement of glutamatergic, glycinergic, and GABAergic transmission. *J. Comp. Neurol.* 327: 251-259 (1993b)

Duchamp-Viret P., Coronas V., Delaleu J.C., Moyse E., Duchamp A. Dopaminergic modulation of mitral cell activity in the frog olfactory bulb: a combined radioligand binding-electrophysiological study. *Neuroscience* 79: 203–216 (1997)

Dulka J.G., Stacey N.E., Sorensen P.W., Van Der Kraak G.J. Asteroid sex pheromone synchronizes male-female spawning readiness in goldfish. *Nature* 325: 251-253 (1987)

Eisthen H.L. Evolution of vertebrate olfactory systems. *Brain Behav. Evol.* 50: 222-233 (1997)

El Manira A. and Bussi eres N. Calcium channel subtypes in lamprey sensory and motor neurons. *J. Neurophysiol.* 78: 1334-1340 (1997)

El Manira A., Pombal M.A., Grillner S. Diencephalic control of reticulospinal neurons involved in the initiation of locomotion in the lamprey. *Rapid Communications*, Oxford: Fourth IBRO World Congress of Neuroscience, p.57 (1995)

El Manira A., Pombal M.A., Grillner S. Diencephalic projections to reticulospinal neurons involved in the initiation of locomotion in adult lampreys *Lampetra fluviatilis*. *J. Comp. Neurol.* 389: 603-616 (1997)

Fady J.C. Jamon M., Clarac F. Early olfactory-induced rhythmic limb activity in the newborn rat. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 108: 111-123 (1998)

Forsberg H. and Grillner S. The locomotion of the acute spinal cat injected with clonidine i.v. *Brain Res.* 50: 184-186 (1973)

Friedrich R.W. and Korsching S.I. Chemotropic, combinatorial, and noncombinatorial odorant representations in the olfactory bulb revealed using a voltage sensitive axon tracer *J. Neurosci.* 23: 9977-9988 (1998)

Frisch D. Ultrastructure of mouse olfactory mucosa. *Am. J. Anat.* 121: 87-120 (1967)

Frontini A., Zaidi A.U., Hua H., Wolak T.P., Greer C.A., Kafitz K.W., Li W., Zielinski B.S. Glomerular territories in the olfactory bulb from the larval stage of the sea lamprey *Petromyzon marinus*. J. Comp. Neurol. 465: 27-37 (2003)

Fujita I., Sorensen P.W., Stacey N.E., Hara T.J. The olfactory system, and not the terminal nerve, functions as the primary chemosensory pathway mediating responses to sex pheromones in male goldfish. Brain Behav. Evol. 38: 313-321 (1991)

Gall C.M., Hendry S.H., Seroogy K.B., Jones E.G., Haycock J.W. Evidence for coexistence of GABA and dopamine in neurons of the rat olfactory bulb. J. Comp. Neurol. 266: 307-318 (1987)

Garcia-Rill E. The basal ganglia and the locomotor regions. Brain Res. 396: 47-63 (1986)

Georgopoulos A.P. and Grillner S. Visuomotor coordination in reaching and locomotion. Science 245: 1209-1210 (1989)

Getchell T.V., Margolis F.L., Getchell M.L. Perireceptor and receptor events in vertebrate olfaction. Prog. Neurobiol. 23: 317-345 (1984)

Grillner S. Some aspects on the descending control of the spinal circuits generating locomotor movements. In: Neural control of locomotion. Edited by: Herman R.M., Grillner S., Stein P.S.G., Stuart D.G. Plenum, New York, pp.351-375 (1976)

Grillner S. *Control of locomotion in bipeds, tetrapods and fish*. In: *Handbook of Physiology*. Section I: The nervous system. Vol 2, Part 2. Edited by: Brookhart J.M., Mountcastle V.B. and Brooks V.B. American Physiological Society, Bethesda, pp. 1179-1236 (1981)

Grillner S. The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. *Nat. Rev. Neurosci.* 4: 573-86 (2003)

Grillner S., Brodin L., Sigvardt R., Dale N. On the spinal networks generating locomotion in lamprey: transmitters, membrane properties and circuitry. In: *Neurobiology of Vertebrate Locomotion*. Edited by: Grillner S., Stein P.S.G., Stuart D.G., Forssberg H., Herman R.M. MacMillan Press, London, pp. 335-361 (1986)

Grillner S., Cangiano L., Hu G. Y., Thompson R., Hill R., Wallén P. The intrinsic function of a motor system – from ion channels to networks and behavior. *Brain Res.* 886: 224-236 (2000)

Grillner S., Georgopoulos A.P., Jordan L.M. Selection and initiation of motor behavior. In: *Neurons, Networks and Motor Behavior*. Edited by: Stein P.S.G., Grillner S., Selverston A.I., Stuart D.G. MIT Press, Cambridge MA, pp.3-19 (1997)

Grillner S. and Kashin S. On the generation and performance of swimming in fish. In: *Neural Control of Locomotion*. Edited by: Herman R.M., Grillner S., Stein P.S.G., Stuart D.G. Plenum Publishing New York pp. 181-203 (1976)

Grillner S., McClellan A., Sigvardt K. Mechanosensitive neurones in the spinal cord of the lamprey. *Brain Res.* 235: 169-173 (1982)

Grillner S. and Rossignol S. On the initiation of the swing phase of locomotion in chronic spinal cats. *Brain Res.* 146: 269-277 (1978)

Grillner S. and Zangger P. How detailed is the central pattern generation for locomotion? *Brain Res.* 88: 367-371 (1975)

Grillner S. and Zangger P. On the central generation of locomotion in the low spinal cat. *Exp. Brain Res.* 34: 241-261 (1979)

Haberly L.B. and Price J.L. The axonal projection patterns of the mitral and tufted cells of the olfactory bulb in the rat. *Brain Res.* 129: 152-157 (1977)

Hagelin L. and Johnels A. On the structure and function of the accessory olfactory organ in lampreys. *Acta Zoologica. Bd. XXXVI:* 113-125 (1955)

Halpern M. The organization and function of the vomeronasal system. *Ann. Rev. Neurosci.* 10: 325-362 (1987)

Halpern, M. and Martinez-Marcos, A. Structure and function of the vomeronasal system : an update. *Prog. Neurobiol.* 70: 245-318 (2003)

Hamdani el H. and Døving K.B. The functional organization of the fish olfactory system. *Prog. Neurobiol.* 82: 80-86 (2007)

Hansen A. and Finger T.E. Phyletic distribution of crypt-type olfactory receptor neurons in fishes. *Brain Behav. Evol.* 55: 100-110 (2000)

Hansen A. and Zeiske E. The peripheral olfactory organ of the zebrafish, *Danio rerio*: an ultrastructural study. *Chem. Senses* 23: 39-48 (1998)

Hansen A. and Zielinski B.S. Diversity in the olfactory epithelium of bony fishes: development, lamellar arrangement, sensory neuron cell types and transduction components. *J. Neurocytol.* 34: 183-208 (2005)

Hara T.J. The diversity of chemical stimulation in fish olfaction and gestation. *Rev. Fish Biol. Fish* 4: 1-35 (1994)

Hardisty M.W. and Potter I.C. The general biology of adult lamprey. In: *The biology of lampreys*, vol.1. Edited by: Hardisty M.W. and Potter I.C. Academic Press, London, pp. 127-206 (1971)

Haslewood G.A. and Tokes L. Comparative studies of bile salt – bile salt of lamprey *Petromyzon marinus* L. *Biochem. J.* 114: 179 (1969)

Heier P. Fundamental principles in the structure of the brain. A study of the brain of *Petromyzon fluviatilis*. Acta Anat. [Suppl] 8: 1–213 (1948)

Hellgren J., Grillner S., Lansner A. Computer simulation of the segmental neural network generating locomotion in lamprey by using populations of network interneurons. Biol. Cybern. 68: 1-13 (1992)

Herrick C.J. The brain of the tiger salamander, *Ambystoma tigrinum* Univ. Chicago Press, Chicago (1948)

Hibbard E. The vascular supply to the central nervous system of the larval lamprey. Am. J. Anat. 113:93-99 (1963)

Hiebert G.W., Whelan P.J., Prochazka A., Pearson K.G. Contribution of hind limb flexor muscle afferents to the timing of phase transitions in the cat step cycle. J. Neurophysiol. 75: 1126-1137 (1996)

Hsia A.Y., Vincent J.D., Lledo P.M. Dopamine depresses synaptic inputs into the olfactory bulb. J. Neurophysiol. 82: 1082–1085 (1999)

Hubel D.H. and Wiesel T.N. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. J. Physiol. 160: 106–154 (1962)

Iwahori N., Kiyota E., Nakamura K. A golgi study on the olfactory bulb in the lamprey *Lampetra japonica*. Neurosci. Res. 5: 126-139 (1987)

Jacobson L. Anatomisk Beskrivelse over et nyt Organ i Huusdyrenes Næse. *Veterinær=Selskabet's Skrifter* [in Danish] 2: 209–246 (1813)

Jahr C.E. and Nicoll R.A. Dendrodendritic inhibition: demonstration with intracellular recording. *Science* 207: 1473-1475 (1980)

Jamon M. and Clarac F. Early walking in the neonatal rat: a kinematic study. *Behav. Neurosci.* 112: 1-11 (1998)

Jansen J. The brain of *myxine glutinosa*. *J. Comp. Neurol.* 49: 359-507 (1930)

Jia C. and Halpern M. Subclasses of vomeronasal receptor neurons: differential expression of G protein ($G_{i\alpha 2}$ and $G_{o\alpha}$) and segregated projections of the accessory olfactory bulb. *Brain Res.* 719: 117-128 (1996)

Johnson P.B., Ferraina S., Bianchi L., Caminiti R. Cortical networks for visual reaching: physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions. *Cereb. Cortex* 6: 102-119 (1996)

Johnston J.B. The brain of *acipenser*. *Zool. Jb.* 15: 59-260 (1901)

Johnston R.E. Olfactory and vomeronasal mechanisms of communication. In: Taste, olfaction and the central nervous system. Edited by: Pfaff D.W. Rockefeller University Press, New York, pp. 322-346 (1985)

Jordan L.M. Initiation of locomotion in mammals. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 860: 83-93 (1998)

Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, New York p. 633 (2000)

Karlson P. and Luscher M. "Pheromones": a new term for a class of biologically active substances. *Nature* 183: 55-56 (1959)

King J.C., Sower S.A., Anthony E.L. Neuronal systems immunoreactive with antiserum to lamprey gonadotropin-releasing hormone in the brain of *Petromyzon marinus*. *Cell Tissue Res.* 253: 1-8 (1988)

Kleerekoper H. The sense organs. In *The Biology of Lampreys*. Edited by: Hardisty M.W. and Potter I.C., vol. 2. Academic Press, London, pp. 373-404 (1972)

Kleerekoper H. and van Erkel G.A. The olfactory apparatus of *Petromyzon marinus* L. *Can. J. Zool.* 38: 209-223 (1960)

Kosareva A.A. Retinal projections in lampreys (*Lampetra fluviatilis*). J. Hirnforsch. 21: 243–256 (1980)

Kratskin I.L. Functional anatomy, central connections and neurochemistry of the mammalian olfactory bulb. In: Handbook of olfaction and gustation. Edited by: Doty R.L., Marcel Dekker, New York, pp.103-126 (1995)

Krieger P., Grillner S., El Manira A. Endogenous activation of metabotropic glutamate receptors contributes to burst frequency regulation in the lamprey locomotor network. Eur. J. Neurosci. 10: 3333-3342 (1998)

Krieger J., Schmitt A., Lobel D., Gudermann T., Schultz G., Breer H., Boekhoff I. Selective activation of G protein subtypes in the vomeronasal organ upon stimulation with urine-derived compounds. J. Biol. Chem. 274: 4655-4662 (1999)

Laframboise A.J., Ren X., Chang S., Dubuc R., Zielinski B.S. Olfactory sensory neurons in the sea lamprey display polymorphisms. Neurosci. Lett. 414: 277-281 (2007)

Larson L.O. Physiology of adult lampreys, with special regard to natural starvation, reproduction, and death after spawning. Can. J. Fish. Aquat. Sci. 37: 1762-1779 (1980)

Le Ray D., Brocard F., Bourcier-Lucas C., Auclair F., Lafaille P., Dubuc R.

Nicotinic activation of reticulospinal cells involved in the control of swimming in lampreys. *Eur. J. Neurosci.* 17: 137-148 (2003)

Leinders-Zufall T., Lane A.P., Puche A.C., Ma W., Novotny M.V., Shipley M.T., Zufall F. Ultrasensitive pheromone detection by mammalian vomeronasal neurons. *Nature* 405: 792-796 (2000)

Levine R.L. and Dethier S. The connections between the olfactory bulb and the brain in the goldfish. *J. Comp. Neurol.* 237: 427-444 (1985)

Li W. Potential multiple functions of a male sea lamprey pheromone. *Chem. Senses* 30: 307-308 (2005)

Li W., Scott A.P., Siefkes M.J., Yan H., Liu Q., Yun S., Gage D.A. Bile acid secreted by male sea lamprey that act as a sex pheromone. *Science* 296: 138-141 (2002)

Li W., Sorensen P.W., Gallaher D. The olfactory system of migratory adult sea lamprey (*Petromyzon marinus*) is specifically and acutely sensitive to unique bile acids released by conspecific larvae. *J. Gen. Physiol.* 105: 567-587 (1995)

- Lioubinski O., Alonso M.T., Alvarez Y., Vendrell V., Garrosa M., Murphy P., Schimmang T. FGF signalling controls expression of vomeronasal receptors during embryogenesis. *Mech. Dev.* 123: 17-23 (2006)
- Luo M., Fee M.S., Katz L.C. Encoding pheromonal signals in the accessory olfactory bulb of behaving mice. *Science* 299: 1196-1201 (2003)
- Malnic B., Hirono J., Sato T., Buck L.B. Combinatorial receptor codes for odor. *Cell* 96: 713-723 (1999)
- Manion P.J. and Hanson L.H. Spawning behavior and fecundity of lampreys from the upper three Great Lakes. *Can. J. Fish. Aquat. Sci.* 37: 1635-1640 (1980)
- McClellan A.D. and Grillner S. Activation of 'fictive swimming' by electrical microstimulation of brainstem locomotor regions in an in vitro preparation of the lamprey central nervous system. *Brain Res.* 300: 357-361 (1984)
- McLean J.H. and Shipley M.T. Neuroanatomical substrates of olfaction. In: *Science of olfaction*. Edited by: Sherby M.J. and Chobor K.L., Springer, New York, pp.126-171 (1992)
- McPherson D.R. and Kemnitz C.P. Modulation of lamprey fictive swimming and motoneuron physiology by dopamine, and its immunocytochemical localization in the spinal cord. *Neurosci. Lett.* 166: 23-26 (1994)

Ménard A., Auclair F., Bourcier-Lucas C., Grillner S., Dubuc R. Descending GABAergic projections to the mesencephalic locomotor region in the lamprey *Petromyzon marinus*. *J. Comp. Neurol.* 501: 260-273 (2007)

Meredith, M. Chronic recording of vomeronasal pump activation in awake behaving hamsters. *Physiol. Behav.* 56: 345-354 (1994)

Michel W.C. and Lubomudrov L.M. Specificity and sensitivity of the olfactory organ of the zebrafish, *Danio rerio*. *J. Comp. Physiol. [A]* 177: 191-199 (1995)

Modianos D.T., Hitt J.C., Poplow H.B. Habenular lesions and feminine sexual behavior of ovariectomized rats: Diminished responsiveness to the synergistic effects of oestrogen and progesterone. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 89: 231-237 (1975)

Mogenson G.J. The role of mesolimbic dopamine projections to the ventral striatum in response initiation. In: *Neurobiological Basis of Human Locomotion*. Edited by: Shimamura M., Grillner S., Edgerton V.R. Japan Scientific Societies, Tokyo, pp. 33-44 (1991)

Mori K., Nagao H., Yoshihara Y. The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information. *Science* 286: 711-715 (1999)

Morita Y. and Finger T.E. Differential projections of ciliated and microvillous olfactory receptor cells in the catfish, *Ictalurus punctatus*. J. Comp. Neurol. 398: 539-550 (1998)

Moulton D.G. and Beidler L.M. Structure and function in the peripheral olfactory system. Physiol. Rev. 47: 1-53 (1967)

Nagayama S., Takahashi Y.K., Yoshihara Y., Mori K. Mitral and tufted cells differ in the decoding manner of odor maps in the rat olfactory bulb. J. Neurophysiol. 91: 2532-2540 (2004)

Naito T., Saito Y., Yamamoto J., Nozaki Y., Tomura K., Hazama M., Nakanishi S., Brenner S. Putative pheromone receptors related to the Ca²⁺-sensing receptor in Fugu. Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 5178-5181 (1998)

Nieuwenhuys R. Topological analysis of the brain stem of the lamprey *Lampetra fluviatilis*. J. Comp. Neurol. 145:165-178 (1972)

Nieuwenhuys R. The brain of the lamprey in a comparative perspective. Ann. N. Y. Acad. Sci. 299: 97-145 (1977)

Nikonov A.A. and Caprio J. Electrophysiological evidence for a chemotopy of biologically relevant odors in the olfactory bulb of the channel catfish. J. Neurophysiol. 86: 1869-1876 (2001)

Nikonov A.A., Finger T.E., Caprio J. Beyond the olfactory bulb: an odotopic map in the forebrain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102: 18688-18693 (2005)

Northcutt R.G. Efferent projections of the olfactory bulb in the Pacific hagfish. *Am. Zool.* 25: 106A (1985)

Northcutt R.G. and Davis R.E. Telencephalic organization in rayfined fishes. In: *Fish Neurobiology, Vol 2.* Edited by: Davis R.E. and Northcutt R.G. The University of Michigan Press, Ann Arbor pp. 203–236 (1983)

Northcutt R.G. and Puzdrowski R.L. Projections of the olfactory bulb and nervus terminalis in the silver lamprey. *Brain Behav. Evol.* 32: 96–107 (1988)

Northcutt R.G. and Wicht H. Afferent and efferent connections of the lateral and medial pallia of the silver lamprey. *Brain Behav. Evol.* 49: 1–19 (1997)

Ohta Y. and Grillner S. Monosynaptic excitatory amino acid transmission from the posterior rhombencephalic reticular nucleus to spinal neurons involved in the control of locomotion in lamprey. *J. Neurophysiol.* 62: 1079-1089 (1989)

Orlovsky G.N., Deliagina T.G., Wallén P. Vestibular control of swimming in lamprey. I. Responses of reticulospinal neurons to roll and pitch. *Exp. Brain Res.* 90: 479-88. (1992)

Orlovsky G.N., Severin S.V., Shik M.L. Locomotion induced by stimulation of the mesencephalon. Dok. Akad. Nauk SSSR 169: 1223-1226 (1966)

Pierre J., Mahouche M., Suderevskaya E.I., Reperant J., Ward R.

Immunocytochemical localization of dopamine and its synthetic enzymes in the central nervous system of the lamprey *Lampetra fluviatilis*. J. Comp. Neurol. 380: 119-135 (1997)

Pierre J., Reperant J., Ward R., Vesselkin N.P., Rio J.P., Miceli D., Kratskin I. The serotonergic system of the brain of the lamprey, *Lampetra fluviatilis*: an evolutionary perspective. J. Chem. Neuroanat. 5: 195-219 (1992)

Pinching A.J. and Powell T.P. The neuron types of the glomerular layer of the olfactory bulb. J. Cell. Sci. 9: 305-345 (1971)

Polenova O.A. and Vesselkin N.P. Olfactory and nonolfactory projections in the river lamprey (*Lampetra fluviatilis*) telencephalon. J. Hirnforsch. 34: 261-279 (1993)

Pombal M.A., El Manira A., Grillner S. Organisation of the lamprey striatum – transmitters and projections. Brain Res. 766: 249-254 (1997)

Price J.L. The central olfactory and accessory olfactory systems. In: Neurobiology of Taste and Smell. Edited by: Finger T.E., Silver W.L. John Wiley & Sons, New York, pp.179-203 (1987)

Ren X. The medial olfactory glomeruli in the sea lamprey *Petromyzon marinus*: peripheral input and central projections. M.Sc. Thesis, University of Windsor.

October 2006

Ressler K.J., Sullivan S.L., Buck L.B. A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. *Cell* 73: 597-609 (1993)

Rose J. and Mountcastle V. B. The thalamic tactile region in the rabbit and cat. *J. Comp. Neurol.* 97 : 441-490 (1952)

Rosene D.L. Limbic versus olfactory functions of the diencephalons: A comparison of the effects of lesions in the habenula, mediodorsal thalamic nucleus, fasciculus retroflexus and olfactory mucosa. Unpublished Ph.D. thesis, University of Rochester, Rochester, NY, USA (1976)

Rossignol S., Dubuc R. Spinal pattern generation. *Curr. Opin. Neurobiol.* 4: 894-902 (1994)

Rossignol S., Lund J.P., Drew T., Dubuc R. Genèse et Adaptation des mouvements rythmiques. *Union Med. Can.* 114: 988-994 (1985)

Rovainen C.M. Synaptic interactions of identified nerve cells in the spinal cord of the sea lamprey. *J. Comp. Neurol.* 154: 189-206 (1974)

Rovainen C.M. Physiological and anatomical studies on large neurons of central nervous system of the sea lamprey (*Petromyzon marinus*). I. Müller and Mauthner cells. *J. Neurophysiol.* 30: 1000-1023 (1967)

Rovainen, C. M. Müller cells, "Mauthner" cells and other identified reticulospinal neurons in the lamprey. In: *Neurobiology of the Mauthner Cell*. Edited by: Faber D. and Korn H. Raven Press, New York pp.245-269 (1978)

Rovainen C.M. Neurobiology of lampreys. *Physiol. Rev.* 59: 1007-1077 (1979)

Rovainen C.M. Neurophysiology. In: *The biology of lampreys*, Vol 4A. Edited by: Hardisty M.W. and Potter I.C. Academic Press, London, pp.1-136 (1982)

Saucier D. and Astic L. Analysis of the topographical organization of olfactory epithelium projections in the rat. *Brain Res. Bull.* 16 : 455-462 (1986)

Scalia F. and Winans S.S. The differential projections of the olfactory bulb and accessory olfactory bulb in mammals. *J. Comp. Neurol.* 161 : 31-56 (1975)

Schild D. and Restrepo D. Transduction mechanisms in vertebrate olfactory receptor cells. *Physiol. Rev.* 78: 429-66 (1998)

Schnitzlein H.N. The telencephalon of fishes. In: *Comparative correlative neuroanatomy of the vertebrate telencephalon*. Edited by: Crosby EC and Schnitzlein H.N. MacMillan, New York pp. 3-160 (1982)

Schober W. Vergleichend-anatomische Untersuchungen am Gehirn der Larven und adulten Tiere von *Lampetra fluviatilis* und *Lampetra planeri*. *J. Hirnforsch.* 7: 107-209 (1964)

Schotland J., Shupliakov O., Wikstrom M., Brodin L., Srinivasan M., You Z.B., Herrera-Marschitz M., Zhang W., Hokfelt T., Grillner S. Control of lamprey locomotor neurons by colocalized monoamine transmitters. *Nature* 374: 266-268 (1995)

Schultze M. Über die Endigungsweise des Geruchsnerven und die Epithelialgebilde der Nasenschleimhaut. *Monatsberichten der Königlichen Akademie der Wissenschaften zu Berlin.* 2: 504-514 (1856)

Schultze M. Untersuchungen über den Bau der Nasenschleim haut. *Abhandlungen der naturforschenden Gesellschaft zu Halle.* 7: 1-100 (1863)

Scott J.W., McBride R.L., Schneider S.P. The organization of projections from the olfactory bulb to the piriform cortex and olfactory tubercle in the rat. *J. Comp. Neurol.* 194: 519-534 (1980)

Shik M.L. and Orlovsky G.N. Neurophysiology of locomotor automatism. *Physiol. Rev.* 56: 465-501 (1976)

Shik M.L., Severin F.V., Orlovsky G.N. Control of walking and running by means of electrical stimulation in the midbrain. *Biofizika* 11: 659-666 (1966)

Siefkes M.J. and Li W. Detection and discrimination of bile acids of mature sea lampreys (*Petromyzon marinus*) by the olfactory epithelium of conspecific females. *J. Comp. Physiol. A*, 190: 193-199 (2004)

Siefkes M.J., Zielinski B., Scott A.P., Yun S.-S., Li W. A novel release mechanism for male sea lamprey sex pheromone. *Biol. Reprod.* 69: 125-132 (2003)

Sinnamon H.M. Preoptic and hypothalamic neurons and the initiation of locomotion in the anesthetized rat. *Prog. Neurobiol.* 41: 323-344 (1993)

Sirota M.G., Di Prisco G.V., Dubuc R. Stimulation of the mesencephalic locomotor region elicits controlled swimming in semi-intact lampreys. *Eur. J. Neurosci.* 12: 4081-4092 (2000)

- Sirota M.G. and Shik M.L. Locomotion of the cat on the stimulation of the mesencephalon. *Fiziol. Zh SSSR* 59: 1314-1332 (1973)
- Sorensen P.W. and Caprio J. Chemoreception in fish. In: *The Physiology of Fishes*, second edition. Edited by: Evans D.H., CRC Press, Boca Raton, pp. 375-406 (1998)
- Sorensen P.W., Christensen T.A., Stacey N.E. Discrimination of pheromonal cues in fish: emerging parallels with insects. *Curr. Opin. Neurobiol.* 8: 458-467 (1998)
- Sorensen P.W., Fine J.M., Dvornikovs V., Jeffrey C.S., Shao F., Wang J., Vrieze L.A., Anderson K.R., Hoye T.R. Mixture of new sulfated steroids functions as a migratory pheromone in the sea lamprey. *Nat. Chem. Biol.* 1: 324-328 (2005)
- Sorensen P.W., Hara T.J., Stacey N.E. Sex pheromones selectively stimulate the medial olfactory tracts of male goldfish. *Brain Res.* 558: 343-347 (1991)
- Sorensen P.W. and Stacey N.E. Evolution and specialization of fish hormonal pheromones. In: *Advances in Chemical Signals in Vertebrates*. Edited by: Johnston R.E., Müller-Schwarze D., Sorensen P.W. Plenum Press, New York, pp. 15-48 (1999)
- Stacey N.E. and Kyle A.L. Effects of olfactory tract lesions on sexual and feeding behavior in the goldfish. *Physiol. Behav.* 30: 621-628 (1983)

Stephan H. Der bulbus olfactorius accessorius bei Insektivoren und Primaten. *Acta Anat.* 62: 215-253 (1965)

St-Pierre M., Auclair F., Zielinski B., Dubuc R. Projections of olfactory bulb neurons in the sea lamprey. Society for Neuroscience, Atlanta 2006.

Sutherland R.J. The dorsal diencephalic conduction system: A review of the anatomy and functions of the habenular complex. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 6: 1-13 (1982)

Svensson E., Wikström M.A., Hill R.H., Grillner S. Endogenous and exogenous dopamine presynaptically inhibits glutamatergic reticulospinal transmission via an action of D₂ receptors on N-type Ca²⁺ channels. *Eur. J. Neurosci.* 17: 447-454 (2003)

Swanson L.W. and Mogenson G.J. Neural mechanisms for the functional coupling of autonomic, endocrine and somatomotor responses in adaptive behavior. *Brain Res.* 228:1-34 (1981)

Swanson L.W., Mogenson G.J., Gerfen C.R., Robinson P. Evidence for a projection from the lateral preoptic area and substantia innominata to the 'mesencephalic locomotor region' in the rat. *Brain Res.* 295: 161-178 (1984)

Switzer R.C., de Olmos J., Heimer L. Olfactory system. In: *The rat nervous system Forebrain and midbrain.* Edited by: Paxinos G. Academic Press, Sydney, pp. 1-36 (1985)

Szabo T., Blähser S., Denizot J.P., Ravaille-Veron M. Extensive primary olfactory projections beyond the olfactory bulb in teleost fish. *Neurobiology* 312: 555-560 (1991)

Takami S. and Graziadei P.P. The morphology of GABA-immunoreactive neurons in the accessory olfactory bulb of rats. *Brain Res.* 588: 317-323 (1992)

Teeter J. Pheromone communication in sea lampreys (*Petromyzon marinus*): implications for population management. *Can. J. Fish. Aquat. Sci.* 37: 2123-2132 (1980)

Tegnér J., Hellgren-Kotaleski J., Lansner A., Grillner S. Low-voltage-activated calcium channels in the lamprey locomotor network: simulation and experiment. *J. Neurophysiol.* 77: 1795-1812 (1997)

Tegnér J., Matsushima T., El Manira A., Grillner S. The spinal GABA system modulates burst frequency and intersegmental coordination in the lamprey: differential effects of GABAA and GABAB receptors. *J. Neurophysiol.* 69: 647-657 (1993)

VanDenbossche J., Seelye J.G., Zielinski B.S. The morphology of the olfactory epithelium in larval, juvenile and upstream migrant stages of the sea lamprey, *Petromyzon marinus*. *Brain Behav. Evol.* 45: 19-24 (1995)

Van Denbossche J., Yousson J.H. Pohlman D., Zielinski B.S. Metamorphosis of the olfactory organ of the sea lamprey (*Petromyzon marinus* L.): morphological changes and morphometric analysis. *J. Morphol.* 231: 41-52 (1997)

Vassar R., Chao S.K., Sitcheran R., Nuñez J.M., Vosshall L.B., Axel R. Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. *Cell* 79: 981-991 (1994)

Vassar R., Ngai J., Axel R. Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium. *Cell* 74: 309-318 (1993)

Viana Di Prisco G., Ohta Y., Bongianni F., Grillner S., Dubuc R. Trigeminal inputs to reticulospinal neurones in lampreys are mediated by excitatory and inhibitory amino acids. *Brain Res.* 695: 76-80 (1995)

Viana Di Prisco G., Pearlstein E., Robitaille R., Dubuc R. Role of sensory-evoked NMDA plateau potentials in the initiation of locomotion. *Science* 278: 1122-1125 (1997)

Viana Di Prisco G., Pearlstein E., Le Ray D., Robitaille R., Dubuc R. A cellular mechanism for the transformation of a sensory input into a motor command. *J. Neurosci.* 20: 8169-8176 (2000)

Viana Di Prisco G., Wallén P., Grillner S. Synaptic effects of intraspinal stretch receptor neurons mediating movement-related feedback during locomotion. *Brain Res.* 530: 161-166 (1990)

Villablanca J.R., Marcus R.J., Olmstead C.E. Effects of caudate nuclei or frontal cortical ablations in cats. I. Neurology and gross behavior. *Exp. Neurol.* 52: 389-420 (1976)

Vrieze L.A. and Sorensen P.W. Laboratory assessment of the role of a larval pheromone and natural stream odor in spawning stream localization by migratory sea lamprey (*Petromyzon marinus*). *Can. J. Fish. Aquat. Sci.* 58: 2374-2385 (2001)

Wahle P., Sanides-Kohlrausch C., Meyer G., Lubke J. Substance P- and opioid-immunoreactive structures in olfactory centers of the cat: adult pattern and postnatal development *J. Comp. Neurol.* 302: 349-369 (1990)

Wallén P., Buchanan J.T., Grillner S., Hill R.H., Christenson J., Hokfelt T. Effects of 5-hydroxytryptamine on the afterhyperpolarization, spike frequency regulation, and oscillatory membrane properties in lamprey spinal cord neurons. *J. Neurophysiol.* 61: 759-768 (1989)

Wallén P. and Grillner S. N-methyl-D-aspartate receptor-induced, inherent oscillatory activity in neurons active during fictive locomotion in the lamprey. *J. Neurosci.* 7: 2745-2755 (1987)

Wallén P., Grillner S., Feldman J.L., Bergelt S. Dorsal and ventral myotome motoneurons and their input during fictive locomotion in lamprey. *J. Neurosci.* 5: 654-661 (1985)

Wallén P. and Williams T.L. Fictive locomotion in the lamprey spinal cord in vitro compared with swimming in the intact and spinal animal. *J. Physiol.* 347: 225-239 (1984)

Weigle C. and Northcutt R.G. The chemoarchitecture of the forebrain of lampreys: evolutionary implications by comparisons with gnathostomes. *Eur. J. Morphol.* 37: 122-125 (1999)

Wilson E.O. and Bossert W.H. Chemical communication among animals. *Recent Prog. Horm. Res.* 19: 673-716 (1963)

Wullimann M.F. and Mueller T. Teleostean and mammalian forebrains contrasted: Evidence from genes to behavior. *J. Comp. Neurol.* 475: 143-162 (2004)

Wysocki C.J. and Meredith M. The vomeronasal system. In: Neurobiology of taste and olfaction. Edited by: Finger T.E. and Silver W.L., Wiley, New York, pp. 125-150 (1987)

Xu F., Schaefer M., Kida I., Schafer J., Liu N., Rothman D.L., Hyder F., Restrepo D., Shepherd G.M. Simultaneous activation of mouse main and accessory olfactory bulbs by odors or pheromones. *J. Comp. Neurol.* 489: 491-500

Yanez J. and Anadon, R. Afferent and efferent connections of the habenula in the larval sea lamprey (*Petromyzon marinus* L.): an experimental study. *J. Comp. Neurol.* 345: 148 -160 (1994)

Yoshihara Y., Kawasaki M., Tamada A., Fujita H., Hayashi H., Kagamiyama H., Mori K. OCAM: a new member of the neural cell adhesion molecule family related to zone-to-zone projection of olfactory and vomeronasal axons. *J. Neurosci.* 17: 5830-5842 (1997)

Yun S.S., Scott A.P., Li W. Pheromones of the male sea lamprey, *Petromyzon marinus* L.: structural studies on a new compound, 3-keto allocholic acid, and 3-keto petromyzonol sulfate. *Steroids* 68: 297-304 (2003)

Yun S.S., Siefkes M.J., Scott A.P., Li W. Development and application of an ELISA for a sex pheromone released by the male sea lamprey (*Petromyzon marinus* L.). Gen. Comp. Endocrinol. 129:163-170 (2002)

Zippel H.P. Regeneration in the peripheral and the central olfactory system: a review of morphological, physiological and behavioral aspects. J. Hirnforsch. 34: 207-229 (1993)

Zompa I.C. and Dubuc R. A mesencephalic relay for visual inputs to reticulospinal neurons in lampreys. Brain Res. 718: 221-227 (1996)