

Université de Montréal

**Effet de la cécité congénitale sur la perception des odeurs et la
plasticité du système olfactif chez la souris :
Une étude comportementale et immunohistochimique**

Par

Cyrine Trabelsi

Programme de sciences biomédicales

Faculté de médecine

En extension à l'université du Québec à Trois-Rivières

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise

En sciences biomédicales

Mars 2025

© Cyrine Trabelsi, 2025

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

L'auteur de ce mémoire, de cette thèse ou de cet essai a autorisé l'Université du Québec à Trois-Rivières à diffuser, à des fins non lucratives, une copie de son mémoire, de sa thèse ou de son essai.

Cette diffusion n'entraîne pas une renonciation de la part de l'auteur à ses droits de propriété intellectuelle, incluant le droit d'auteur, sur ce mémoire, cette thèse ou cet essai. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire, de cette thèse et de son essai requiert son autorisation.

Université de Montréal

Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé

**Effet de la cécité congénitale sur la perception des odeurs et la plasticité du
système olfactif chez la souris :
Une étude comportementale et immunohistochimique**

Présenté par

Cyrine Trabelsi

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Dr. Alexandre Fissette
Président-rapporteur

Dr. Syrina Al Aïn
Directrice de recherche

Dr. Nathalie Buonviso
Membre du jury

Remerciements

Je tiens d'abord à exprimer ma profonde gratitude à Syrina Al Aïn, directrice de mon projet de recherche et professeur à l'UQTR, pour son soutien et son rôle essentiel dans l'élaboration de ce mémoire. Ses corrections minutieuses, ses conseils éclairés et sa rigueur académique m'ont permis d'apprendre bien plus que je ne l'aurais imaginé. Grâce à elle, j'ai pu non seulement approfondir mes connaissances, mais aussi développer une méthodologie et une réflexion critique qui m'accompagneront tout au long de ma carrière.

Je tiens également à remercier chaleureusement mon collègue et ami Clément pour son aide précieuse dès mon arrivée à l'université. En tant qu'étudiante étrangère découvrant un nouvel environnement et une culture différente, j'ai souvent eu l'impression d'être plongé dans un autre monde. Grâce à lui, cette transition a été beaucoup plus fluide. Il m'a aidé à m'intégrer rapidement et a toujours été là pour répondre à mes questions, me guider et m'accompagner dans mes premiers pas ici. Travailler en collaboration avec Clément a été une expérience enrichissante et agréable. J'apprécie particulièrement sa patience, son attention, son écoute et sa capacité à expliquer les choses avec clarté et pédagogie. Son professionnalisme et sa bienveillance ont non seulement facilité mon intégration, mais ont également fait de lui un partenaire de travail avec qui j'ai pris beaucoup de plaisir à collaborer.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Sara Touj, PhD, postdoctorante au Laboratoire CoBrA - Centre d'imagerie cérébrale, Institut universitaire en santé mentale Douglas, pour son aide précieuse.

Je tiens également à remercier infiniment ma meilleure amie et confidente, Nouhaila, qui a toujours été là pour moi dans les hauts et les bas. J'ai été tellement heureuse d'avoir une collègue qui est devenue ma meilleure amie de la vie. J'ai adoré nos bureaux côté à côté à l'université, nos discussions matinales, nos pauses café et déjeuner ensemble. Nouhaila n'a pas seulement été une amie exceptionnelle, mais aussi ma famille dans ce pays loin de mes proches. Sa capacité à écouter, son grand cœur et sa disponibilité ont fait d'elle une personne unique dans ma vie, et je lui en suis éternellement reconnaissante.

Je voudrais également exprimer ma profonde reconnaissance à Gabriel, mon amour, pour son soutien. Merci d'avoir été là, à chaque étape, dans les moments de doute comme dans les petites victoires. Ta patience, ton écoute, ton soutien et ton amour m'ont donné la force d'avancer, même quand tout semblait flou. Et bien sûr, un immense merci pour les fleurs, qui sont toujours un geste touchant. Je t'aime plus que tout mon amour.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à mon professeur de l'école nationale d'ingénieurs de Sfax, Mohamed Bouaziz. Merci de ne jamais avoir cessé de prendre de mes nouvelles et de me soutenir tout au long de mon parcours au Canada. Tes appels mensuels, ton encouragement constant et ta fameuse phrase "concentre-toi sur tes études, c'est le plus important" ont été des sources de motivation précieuses. Je suis profondément reconnaissante pour ta bienveillance et ton soutien indéfectible. Tu es mon meilleur professeur au monde.

Je souhaite exprimer toute ma gratitude à ma chère maman. Malgré ton combat courageux contre le cancer, tu n'as jamais cessé de m'encourager et de me pousser à aller de l'avant. J'espère de tout mon cœur que tu guériras rapidement, et je te promets que je serai à tes côtés bientôt, pour te soutenir comme tu l'as toujours fait pour moi. Je t'aime infiniment.

Je tiens à adresser mes plus sincères remerciements à mon père pour son soutien constant tout au long de cette aventure. À ma sœur Sabrine, ma confidente et mon pilier, tu es la meilleure sœur qu'on puisse rêver d'avoir. Mon neveu Ayoub, ton sourire et ta joie de vivre ont été une véritable source de lumière dans mes moments difficiles et sans oublier ma nièce adorée Janna. À mon frère Brahim, merci du fond du cœur pour ton soutien moral. Tu es véritablement le meilleur frère au monde. Ta gentillesse, ton écoute et tes encouragements m'ont donné la force de persévérer. Je suis infiniment reconnaissante de t'avoir.

Je tiens également à remercier ma meilleure amie Hela et son mari Iheb. Sans vous, je ne serais peut-être pas arrivée jusque-là. Vous avez toujours été ma force, me soutenant dans les moments difficiles et me guidant vers la réussite. Merci infiniment pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Je tiens à remercier chaleureusement mes amis Ahlem, Malia, Amira, Houda et Dorra, merci d'avoir été présentes pour moi, de m'avoir encouragée, et de partager avec moi des moments précieux. Je tiens également à exprimer ma gratitude à mes amis d'enfance, Omar et Mohamed. Je suis tellement heureuse que le destin nous ait réunis au Canada. Votre amitié signifie beaucoup pour moi et je suis profondément reconnaissante de vous avoir dans ma vie.

Je vous aime.

Table des matières

Remerciements	i
Liste des figures	vi
Liste des sigles et abréviations	viii
Résumé	ix
Abstract	x
CHAPITRE 1 – REVUE DE LA LITTERATURE	1
1.1 Système visuel fonctionnel et non fonctionnel	1
1.1.1 La perception visuelle	1
1.1.2 Les déficiences visuelles	4
1. 2. Plasticité cérébrale et période critique	5
1.2.1 Plasticité cérébrale	6
1.2.2 Période critique du développement	6
1.3. Les systèmes chimiosensoriels.....	8
1.3.1. Le système olfactif	8
1.3.2. Le système trigéminal	11
1.3.3. Interaction entre le système olfactif et trigéminal	12
1.4. La compensation sensorielle chez les personnes souffrant de cécité.....	14
1.4.1. Des études qui font consensus chez les êtres humains	14
1.5 Les personnes atteintes de cécité ont-elles un meilleur odorat ? <i>Un débat toujours d'actualité.</i>	17
1.5.1 Performances olfactives	17
1.5.2 Plasticité cérébrale en lien avec les perceptions olfactives	19
1.6. Compensation sensorielle chez les modèles rongeurs de privation visuelle	20
1.6.1. Généralités : Les modèles rongeurs de privation visuelle	20
1.6.4. Impact de la perte visuelle chez des modèles rongeurs de privation visuelle	26
1.7 Objectifs et hypothèses de recherche	28
CHAPITRE 2 – CONCEPT MÉTHODOLOGIQUE	31
2.1. Le modèle animal	31

2.2. Description de la souche utilisée.....	32
2.3. Étude 1 : Effet de la cécité congénitale sur l'activité cérébrale induite par des stimuli chimiques « classiques » chez les souris de souche ZRDBA.....	33
2.3.1. Animaux expérimentaux et conditions olfactives.....	33
2.3.2. Stimuli chimiques.....	33
2.3.3. Procédure d'exposition olfactive	34
2.3.4. Étude immunohistochimique	34
2.3.5. Analyses statistiques.....	39
2.4. Étude 2 : Effet de la cécité congénitale sur la perception des odeurs sociales chez les souris de souche ZRDBA.....	40
2.4.1. Animaux expérimentaux.....	40
2.4.2. Stimuli olfactifs sociaux	40
2.4.3. Dispositif	40
2.4.4. Tests comportementaux.....	41
2.4.5. Procédure expérimentale	41
2.4.6. Analyses statistiques.....	42
CHAPITRE 3. RESULTATS	43
3.1. Étude 1 : Effet de la cécité congénitale sur l'activité cérébrale induite par des stimuli chimiques « classiques » chez les souris de souche ZRDBA.....	43
a. Bulbe olfactif principal	43
b. Couche glomérulaire du bulbe olfactif principal.....	45
c. Couche mitrale du bulbe olfactif principal	47
d. Couche granulaire du bulbe olfactif principal.....	49
e. Noyau olfactif antérieur.....	51
f. Cortex Piriforme	53
g. Noyau accumbens.....	55
h. Noyau ventro postéro-médian (VPM) du thalamus	57
i. Cortex somatosensoriel	59
3.2. Effet de la cécité congénitale sur la perception des odeurs sociales chez les souris de souche ZRDBA.....	62
3.2.1 Test d'attractivité olfactive	62
3.2.2. Test de préférence olfactive	65

CHAPITRE 4 - DISCUSSIONS.....	69
4.1. Étude 1 : Effet de la cécité congénitale sur l'activité cérébrale induite par des stimuli chimiques « classiques » chez les souris de souche ZRDBA.....	69
a. Les stimuli olfactif et mixte activent les régions olfactives plus fortement chez les souris anophthalmes.....	69
b. Les stimuli mixte et trigéminal activent les régions trigéminales plus fortement chez les souris anophthalmes	
71	
c. Plasticité du noyau accumbens et intégration des stimuli sensoriels.....	72
4.2. Effet de la cécité congénitale sur la perception des odeurs sociales chez les souris de souche ZRDBA.....	74
a. Perception des odeurs sociales similaires chez les souris anophthalmes et voyantes.....	74
b. Préférence des souris ZRDBA envers les odeurs urinaires de femelles, indépendamment de la souche de la souris donneuse.....	76
c. Effets de la cécité congénitale sur l'activité locomotrice	77
d. Effets de la cécité congénitale sur le toilettage.....	78
CONCLUSION	80
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	82

Liste des figures

Figure 1 : Les voies perceptives du système visuel (Stoll, 2017).	3
Figure 2 : Illustration du système visuel avec localisation de la lésion en fonction de l'atteinte du champ visuel (Source : CEN, 2019, illustration de Carole Fumat)	3
Figure 3 : Le système olfactif chez l'Homme (Source : Phodé, 2017).....	10
Figure 4 : Schéma illustrant les différentes branches du nerf trijumeau.	12
Figure 5 : Histologie schématique d'une coupe de muqueuse olfactive.	22
Figure 6 : Schéma du système olfactif périphérique de la souris (Hussain,2011)	23
Figure 7 : Schéma des projections bulbaires vers les structures supérieures chez la souris (Rey, 2010).	23
Figure 8 : Représentation schématique du système trigéminal chez la souris (Oury et al., 2006).	26
Figure 9 : Photographie de la souris de souche ZRDBA (Touj et al., 2019). A : souris voyante de la souche ZRDBA, B : souris anophtalme de la souche ZRDBA.	33
Figure 10 : Illustration du dispositif d'exposition aux stimulations chimiques.	34
Figure 11 : Les régions cérébrales d'intérêt identifiées en violet sur les coupes du Allen Brain Atlas.	38
Figure 12 : Dispositif de la cage de l'expérimentation.	42
Figure 13 : Schéma expérimental du protocole de tests comportementaux expérimental.	43
Figure 14 : Expression de C-Fos dans le bulbe olfactif principal.	45
Figure 15 : Expression de C-Fos dans la couche glomérulaire du bulbe olfactif (BO) principal.	47
Figure 16 : Expression de C-Fos dans la couche mitrale du bulbe olfactif (BO) principal.	49
Figure 17 : Expression de C-Fos dans la couche granulaire du bulbe olfactif (BO) principal.	52
Figure 18 : Expression de C-Fos dans le noyau olfactif antérieur.	54

Figure 19 : Expression de C-Fos dans le cortex piriforme.	56
Figure 20 : Expression de C-Fos dans le noyau accumbens.	58
Figure 21 : Expression de C-Fos dans le noyau ventro postéro-médian (VPM) du thalamus.	60
Figure 22 : Expression de C-Fos dans le cortex somatosensoriel.	62
Figure 23 : Résultats des tests d'attractivité olfactive chez des souris ZRDBA adultes exposées à des odeurs urinaires.	66
Figure 24 : Résultats des tests de préférences olfactives chez des souris ZRDBA adultes exposées à des odeurs urinaires.	69

Liste des sigles et abréviations

2-MB : l'acide 2-méthylbutyrique

ACL : L'amaurose congénitale de Leber

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messager

BO : Bulbe olfactif

CGL : les corps géniculés latéraux

CO₂ : Dioxyde de carbone

H2O₂ : Peroxyde d'hydrogène

IHC : Immunohistochimie

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRMF : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

NOA : Noyau olfactif antérieur

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAF : Paraformaldéhyde

PBS : Phosphate buffer saline

Résumé

Chez l'humain, la vision joue un rôle crucial dans la perception d'objets et d'autrui, ainsi que de leurs expressions faciales, facilitant l'adaptation de l'individu à son environnement. Un dysfonctionnement à n'importe quel niveau du circuit visuel peut entraîner divers troubles visuels qui auront des répercussions notables chez les personnes atteintes, aussi bien au niveau de leur autonomie, leur mobilité, leur sécurité, que de leur bien-être social, affectif et émotionnel. Bien que la déficience visuelle représente un handicap majeur pour les individus, cette altération induit aussi des processus de compensation sensorielle tels que la potentialisation d'autres modalités sensorielles, associées à des altérations neuroanatomiques et fonctionnelles dans certaines zones cérébrales. En d'autres termes, la cécité provoque des adaptations sensorielles et comportementales, supportées par une réorganisation cérébrale. Bien qu'il y ait un relatif consensus scientifique sur l'existence d'une compensation sensorielle chez les aveugles congénitaux et précoce, ce phénomène reste encore sujet à débat en ce qui concerne la compensation olfactive.

De ce fait, l'objectif général de ces travaux de maîtrise est d'examiner l'effet de la cécité congénitale sur la perception des odeurs et la plasticité du système olfactif/trigéminal chez un modèle murin, en utilisant des techniques immunohistochimique (marquage C-fos) et d'évaluation du comportement. *Le premier objectif* de ce mémoire est d'évaluer et de comparer l'activation du système olfactif/trigéminal lors de l'exposition à des stimuli chimiques classiques non-biologiques (stimuli olfactif, trigéminal, bimodal) chez des souris anophthalmes et voyantes. Nous avons montré, chez les souris anophthalmes, une activité neuronale augmentée dans plusieurs régions des systèmes olfactif et trigéminal en fonction du stimulus testé, notamment au sein du bulbe olfactif principal (incluant ses couches granulaire, glomérulaire et mitrale), du noyau olfactif antérieur, du cortex piriforme, du noyau accumbens, du noyau ventro postéro-médian (VPM) du thalamus et du cortex somatosensoriel par rapport aux souris voyantes. *Le deuxième objectif* est d'étudier la fonction olfactive chez des souris anophthalmes et voyantes lors de l'exposition à des odeurs sociales (urine de souris). Les souris aveugles et voyantes ont exprimé une préférence olfactive envers l'urine de femelles par rapport à celle de mâles, et ce, de façon similaire quelle que soit la souche de la souris donneuse. Par ailleurs, les souris aveugles congénitales ont passé plus de temps à explorer leur environnement et moins de temps à se toiletter lors de la diffusion d'odeurs, au regard de leurs homologues voyants. Ces résultats soutiennent l'idée que la cécité congénitale entraîne une plasticité sensorielle, permettant une compensation fonctionnelle induisant l'amélioration des capacités olfactives et l'exploration accrue du milieu environnant.

Mots-clés : Cécité congénitale, olfaction, plasticité cérébrale, immunohistochimie, comportement, souris.

Abstract

Vision is a fundamental sense in humans, shaping how individuals perceive their surroundings, recognize others, and interpret social cues like facial expressions. Any dysfunction within the visual system can result in visual impairments that significantly impact an individual's autonomy, mobility, safety, and overall social, emotional, and affective well-being. However, vision loss is not only a limitation—it also drives adaptive mechanisms, allowing other sensory modalities to compensate. This phenomenon, supported by structural and functional changes in the brain, illustrates the remarkable plasticity of the nervous system. While there is strong evidence of sensory compensation in congenital and early blinds, the extent to which olfaction benefits from this reorganization remains a topic of debate.

This research aims to explore how congenital blindness affects odor perception and the plasticity of the olfactory and trigeminal systems, using a mouse model. By combining immunohistochemical approaches (C-fos labeling) with behavioral experiments, the study investigates two main aspects. First, it examines how anophthalmic and sighted mice respond to various non-biological chemical stimuli—olfactory, trigeminal, and bimodal—by assessing neural activation in key sensory regions. Results reveal that blind mice show increased activity in multiple areas of the olfactory and trigeminal systems, including the main olfactory bulb (granular, glomerular, and mitral layers), the anterior olfactory nucleus, the piriform cortex, the nucleus accumbens, the ventroposteromedial (VPM) thalamic nucleus, and the somatosensory cortex.

The second part of the study focuses on how congenital blindness influences olfactory-driven behaviors, particularly in response to social odors like mouse urine. Both sighted and blind mice display a preference for female urine over male urine, independent of the strain of the donor. However, blind mice differ in their exploration patterns, spending more time investigating their surroundings and less time grooming when exposed to odors.

These findings reinforce the idea that congenital blindness triggers sensory plasticity, leading to functional adaptations that enhance olfactory abilities and promote more active engagement with the environment.

Keywords: congenital blindness, olfaction, mice, plasticity, behavior, immunohistochemistry.

CHAPITRE 1 – REVUE DE LA LITTERATURE

Comme le mentionne le philosophe Aldous Huxley (1954) : « *Nos cinq sens sont les portes de notre perception du monde* ». La théorie des cinq sens, énoncée par le philosophe et savant grec Aristote répertorie 5 sens, incluant la vision, l'ouïe, le toucher, le goût et l'odorat; chacun étant relié à un organe sensoriel, tels que les yeux, les oreilles, la peau, la langue et le nez. Cette définition initiale des sens peut toutefois être élargie. À ces 5 sens externes s'ajoutent, d'une part, des sens ou mécanismes internes qui nous informent sur l'état de notre propre corps, et d'autre part, des sens liés à un type de récepteur sensoriel plutôt qu'à un organe (Marzvanyan & Alhawaj, 2019). En outre, nous possédons d'autres modalités sensorielles/sensitives, comme par exemple, le système vestibulaire localisé dans l'oreille interne et la proprioception (la perception de la position, des mouvements du corps et de l'équilibre, (Proske & Gandevia, 2012), la nociception (la perception de la douleur), ou la thermoception (la perception de la température).

Chez l'humain, la vision est l'un des sens le plus développé et le plus important ; il joue un rôle central dans notre adaptation à notre environnement et nos interactions, facilitant ainsi les tâches quotidiennes telles que la lecture, l'écriture ou la détection, l'identification, la reconnaissance des objets et des individus qui nous entourent, et nos actions à leur égard. La vision est également impliquée dans la navigation, la détection des obstacles ou des dangers.

1.1 Système visuel fonctionnel et non fonctionnel

1.1.1 La perception visuelle

Brièvement, le système visuel humain est un réseau complexe qui permet de détecter et de traiter l'information lumineuse pour aboutir à la perception visuelle consciente de notre environnement. Il commence par la détection des rayons lumineux par l'œil et se termine par l'interprétation des signaux visuels dans le cerveau.

Le système visuel périphérique: La lumière traverse un ensemble de milieux transparents, comprenant la cornée, l'humeur aqueuse, le cristallin et l'humeur vitrée, qui permet la formation de l'image d'un objet au niveau de la rétine (Goel et al., 2010). Lorsque la lumière atteint la rétine, elle déclenche des réactions chimiques dans les cellules appelées photorécepteurs. Il existe deux types de photorécepteurs, les cônes et les bâtonnets (Lamb, 2016), qui génèrent un influx nerveux se propageant dans le nerf optique (Arshavsky et al., 2002; Ingram et al., 2016).

Le système visuel central: Les informations visuelles sont ensuite traitées et intégrées par les aires visuelles du cerveau, qui occupent 20 à 30 % du cortex, incluant le cortex visuel primaire et les aires associatives. Ainsi, ces messages nerveux atteignent le chiasma optique et rejoignent ultimement le cortex occipital de l'hémisphère cérébral opposé, via les tractus optiques et les corps géniculés latéraux (CGL). Plus précisément, l'information visuelle détectée par la région nasale de chaque rétine croise au niveau du chiasma optique pour atteindre l'hémisphère controlatéral, tandis que l'information détectée par la partie temporelle de la rétine demeure ipsilatérale. Ce phénomène permet à chaque hémisphère cérébral de traiter les informations provenant du champ visuel opposé, assurant une représentation cohérente de l'espace visuel (Petros et al., 2008). L'influx nerveux est envoyé à l'aire visuelle primaire V1 (ou aire striée), qui est une zone du cortex occipital, via les radiations optiques (radiations géniculo-calcarines) (Rabbo et al., 2015). Ensuite, les aires visuelles associatives prennent le relais : l'aire V3 permet de reconnaître la forme, l'aire V4 permet de reconnaître la couleur et l'aire V5 est impliquée dans la reconnaissance du mouvement (Heywood et al., 1992). Toutes ces régions visuelles interconnectées font partie du système visuel principal, permettent à l'individu de percevoir et d'interpréter son environnement physique et social de façon intégrée (Jacobson et al., 2018).

Par ailleurs, un dysfonctionnement à n'importe quel niveau du circuit visuel peut entraîner diverses déficiences de la perception visuelle, telle que la cécité. Elle peut résulter de diverses causes et affecter plusieurs structures anatomiques et processus au sein du système visuel périphérique (yeux) et central (cerveau) (Ray et al., 2016).

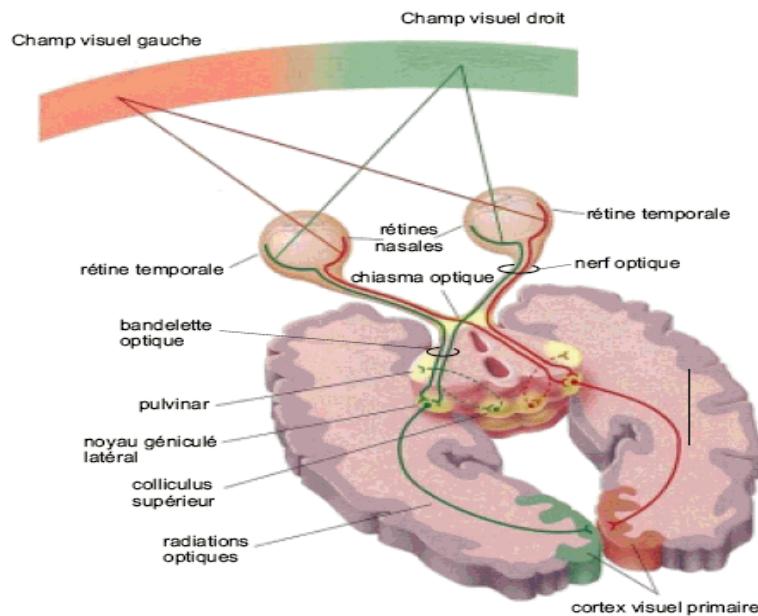


Figure 1 : Les voies perceptives du système visuel (Stoll, 2017)

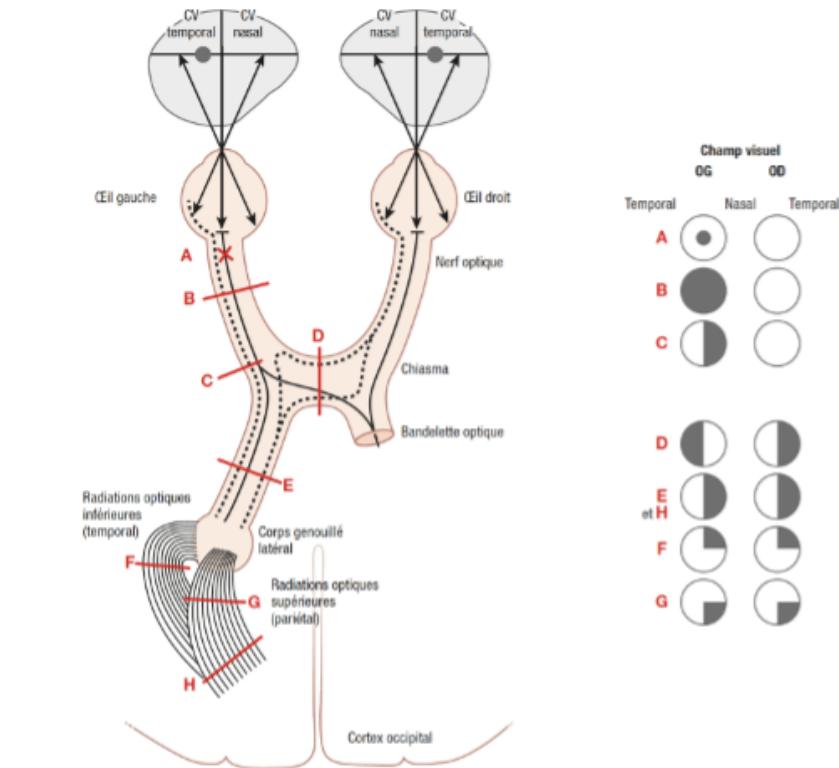


Figure 2 : Illustration du système visuel avec localisation de la lésion en fonction de l'atteinte du champ visuel (Source : CEN, 2019, illustration de Carole Fumat).

1.1.2 Les déficiences visuelles

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS, Octobre 2023), 2,2 milliards de personnes dans le monde présentent une déficience visuelle, touchant aussi bien les nouveau-nés prématurés que les personnes de plus de 50 ans. Ce nombre devrait tripler d'ici 2050 avec la croissance démographique et le vieillissement de la population. La déficience visuelle désigne aussi bien une altération de la vision, une diminution de la sensibilité visuelle ou un changement de la perception des couleurs, qu'une perte définitive ou irréversible de la vision, affectant un œil ou les deux. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a classifié les déficiences visuelles en cinq catégories en fonction de l'acuité et du champ visuel :

1. Déficience moyenne : Acuité visuelle corrigée comprise entre 3/10 et 1/10 avec un champ visuel d'au moins 20°
2. Déficience sévère : Acuité visuelle corrigée comprise entre 1/20 et 1/10
3. Déficience profonde : Acuité visuelle corrigée comprise entre 1/50 et 1/20 ou champ visuel compris entre 5° et 10°
4. Déficience presque totale ou Cécité : Acuité visuelle inférieure à 1/50, mais perception lumineuse préservée ou champ visuel inférieur à 5°
5. Déficience totale ou cécité absolue: Absence de perception lumineuse.

La cécité peut être congénitale ou acquise. En effet, elle peut apparaître à différents stades du développement: a) soit dès la naissance (i.e., cécité congénitale), ou b) au cours du développement précoce (i.e., cécité précoce), allant de la naissance jusqu'à l'âge de 2 à 7 ans (Ellemborg et al., 1999; Kalia et al., 2014), ou c) du développement tardif, débutant après l'âge de 7 ans (i.e., cécité tardive). De plus, une perte visuelle peut survenir progressivement au cours de la vie (ex.: cataracte) ou de manière brutale à la suite d'un accident ou d'une maladie comme la rétinopathie du prématuré (Hellström et al., 2013).

Cécité congénitale : La cécité congénitale résulte de diverses causes, telles que des conditions génétiques, des problèmes de développement durant la grossesse, ou des complications survenues lors de la naissance (Voss, 2013). Parmi les causes les plus courantes, on retrouve : 1) la rétinopathie du prématuré causée par une croissance anormale des vaisseaux sanguins dans la rétine des nourrissons prématurés (Hellström et al., 2013), 2) la cataracte congénitale, définie par une opacification du cristallin dès la naissance (Taylor & Rice, 1982), et 3) des anomalies génétiques comme l'amaurose congénitale de Leber, caractérisée par une dégénérescence rétinienne (Hanein et al., 2005). De plus, certaines infections maternelles survenant pendant la grossesse comme la rubéole (Dewan & Gupta, 2012) et la toxoplasmose (Khan & Khan, 2018)

peuvent être transmises de la mère au fœtus, entraînant des malformations oculaires (O'Neill, 1998). D'un point de vue neuroanatomique, la cécité congénitale provoque une atrophie au niveau de la voie visuelle principale, en particulier les nerfs optiques, le chiasma optique et le cortex visuel primaire (Noppeney et al., 2005; Ptito et al., 2008).

Cécité précoce : La cécité précoce survient après la naissance, mais avant la fin de la période critique. C'est la période durant laquelle le cerveau présente une forte plasticité lui permettant de s'adapter aux stimuli externes et aux contraintes environnementales, tel que l'absence d'entrées visuelles, affectant ainsi l'établissement ou le renforcement des connexions neuronales entre les régions de traitement de la vision entre-elles ou entre ces aires visuelles et les aires de traitement d'autres modalités sensorielles. Cette période commence dès la naissance et dure jusqu'à 2 à 7 ans chez les humains (Maller et al., 2016; Voss, 2013), alors qu'elle a lieu de la naissance jusqu'à 30 jours après la naissance chez la souris (Zhang et al., 2002). La rétinopathie du prématuré est considérée comme la principale cause de ce type de cécité, impliquant des troubles du développement de la rétine et du système vasculaire rétinien (Daruich et al., 2020). L'amaurose congénitale de Leber (ACL) est une maladie génétique héréditaire, se manifeste par des dystrophies rétiennes héréditaires ce qui peuvent entraîner une perte visuelle après la naissance (Hanein et al., 2005).

Cécité tardive : La cécité tardive est une privation visuelle qui survient après la période critique de plasticité cérébrale, soit entre l'âge de 7 ans environ jusqu'à l'âge adulte (Voss, 2013). Parmi les causes de cécité tardive, nous pouvons noter : 1) la rétinite pigmentaire, maladie héréditaire qui cause la dégénérescence progressive des cellules photoréceptrices de la rétine (Wright et al., 2010), 2) le glaucome, qui se caractérise par une détérioration progressive du nerf optique (Weinreb et al., 2014), et 3) la rétinopathie diabétique, qui se manifeste par des lésions au niveau de la rétine (Antonetti, 2021).

Contrairement à la cécité congénitale ou acquise au cours des premières années de vie (c'est-à-dire la cécité précoce), la cécité tardive donne généralement lieu à des mécanismes compensatoires sensorielles et comportementaux plus limités (Dormal et al. 2016 ; Voss et al. 2013).

1. 2. Plasticité cérébrale et période critique

Le cerveau se remodèle pour faire face à l'absence/perte de la vision, un phénomène nommé plasticité cérébrale.

1.2.1 Plasticité cérébrale

La plasticité cérébrale, également appelée neuroplasticité, désigne la capacité du cerveau à se réorganiser en réponse aux contraintes environnementales, aux expériences ou aux lésions. Ce terme associe « neurone », l'unité fonctionnelle du cerveau, et « plastique », reflétant cette aptitude adaptative. Elle se manifeste à travers deux principaux mécanismes : la plasticité structurelle, qui implique des ajustements morphologiques tels que le volume ou l'épaisseur des régions cérébrales, et la plasticité fonctionnelle, qui permet au cerveau de réorganiser l'activité neuronale, notamment en cas de perte sensorielle (La Rosa et al., 2020; Lambert et al., 2004). Ce remodelage peut s'exprimer à deux niveaux : soit par un transfert des informations entre différentes modalités sensorielles, caractérisant la plasticité intermodale, soit au sein de la même modalité, définissant la plasticité intramodale (Bell et al., 2019; Frasnelli et al., 2014; Touj et al., 2021).

De manière générale, la plasticité cérébrale s'illustre dans des contextes variés tels que l'apprentissage ; cette phase d'entraînement favorise la réorganisation neuronale conduisant à la formation de nouvelles connexions ou au renforcement des connexions déjà existantes. Ce processus suit le principe du « use it or lose it » : les réseaux neuronaux non sollicités de manière régulière tendent à se dégrader (Valyear et al., 2020). Par ailleurs, cette plasticité joue un rôle crucial dans la récupération après des lésions ou des pertes sensorielles. En réponse à des événements tels que la perte d'un membre, d'une fonction sensorielle ou un AVC, le cerveau engage des mécanismes de réorganisation, permettant de compenser ces déficiences (Valyear et al., 2019).

En somme, cette neuroplasticité permet aux personnes aveugles de développer une compensation sensorielle afin de s'adapter à leur environnement physique et social.

1.2.2 Période critique du développement

La période critique est une phase au cours de laquelle le système nerveux est sensible à des stimuli environnementaux spécifiques et joue un rôle crucial dans la restructuration et la réorganisation des circuits neuronaux. Au cours de cette période, le cerveau manifeste une plasticité accrue (Harrison et al., 1993; Kolb et al., 2013). Par exemple, chez les humains, l'apprentissage musical avant l'âge de 10 ans est essentiel pour développer l'oreille absolue, une capacité qui devient pratiquement impossible si l'entraînement commence après la période critique (Trainor, 2005; Zatorre et al., 1998). En outre, chez les enfants, la discrimination des fréquences sonores atteint sa maturité pendant l'enfance, et les sons complexes sont intégrés de manière optimale avant la puberté, suggérant l'existence d'une période critique pour le traitement auditif (Clarkson et al., 1985; Olsho et al., 1987; Trainor, 2005). Chez les rats,

des études ont également confirmé l'existence de périodes critiques dans le développement auditif. Par exemple, l'exposition à des bruits entre le 9^e et le 30^e jour postnatal entraîne des perturbations des cartes tonotopiques chez les rats exposés plus tôt, tandis que ceux exposés après 30 jours ne montrent aucune altération. Ces données révèlent que l'exposition précoce aux sons est cruciale pour le développement normal des circuits auditifs, et que cette capacité diminue après cette période chez cette espèce (Zhang et al., 2002).

Par ailleurs, la perte de la vision peut également entraîner des mécanismes de neuroplasticité spécifiques aux périodes sensibles du développement. En effet, les aveugles congénitaux développent des compensations sensorielles plus marquées que chez les voyants, comme l'amélioration de l'acuité tactile ou auditive, ce qui explique une plasticité neuronale accrue qui a lieu à la naissance (Gougoux et al., 2004; Röder et al., 2021). Par exemple, bien que le cortex occipital soit activé lors d'une tâche de traitement sonore chez les individus aveugles congénitaux et tardifs, la cécité congénitale produit une plus forte réorganisation du cortex visuel que la cécité tardive (Chebat & Ptito, 2025). Aussi, Gougoux et al. (2005) ont mis en évidence une activation du cortex occipital corrélée à une performance supérieure en localisation sonore chez les aveugles précoces par rapport aux voyants, indiquant que les mécanismes sous-jacents activés durant la période critique permettent davantage une réorganisation cérébrale en réponse à un stimulus auditif. De plus, des études montrent une capacité de localisation améliorée chez les individus atteints de cécité congénitale, mais pas chez les individus atteints de cécité tardive, lors de la sollicitation de modalités auditives (Lessard et al. 1998 ; Röder et al. 1999 ; Voss et al. 2004 ; Collignon et al. 2006) et tactiles (Van Boven et al. 2000 ; Goldreich et Kanics 2003). En d'autres termes, la perception spatiale et l'orientation restent plus efficaces chez les aveugles congénitaux, tandis que les aveugles tardifs semblent conserver une certaine dominance des stratégies perceptuelles visuelles acquises avant la cécité, soulignant l'optimisation de la réorganisation fonctionnelle pendant la période critique (Collignon et al., 2013). Au regard de la littérature, la plasticité cérébrale chez les aveugles tardifs reste généralement modérée et variable selon les tâches et les régions cérébrales impliquées, largement façonnée par les expériences sensorielles vécues avant la perte de la vision (Burton, 2003; Silva et al., 2018).

Ainsi, la période critique est caractérisée par une forte plasticité et favorise le développement optimal des circuits neuronaux sensoriels, notamment pour l'audition et la vision. De manière similaire, cette période critique influence également le développement et la mise en place des systèmes chimiosensoriels, incluant les systèmes olfactifs, gustatif et trigéminal (Kupers et al., 2011).

1.3. Les systèmes chimiosensoriels

La perception chimiosensorielle est la capacité de détecter et traiter les informations chimiques (substances solubles ou volatiles) provenant de l'environnement (Spielman et al., 2016). Elle est générée par trois systèmes, incluant le système olfactif, le système trigéminal, le système gustatif. Le système trigéminal permet de percevoir des substances irritantes ou piquantes et les sensations de chaleur et de froid (Hummel & Frasnelli, 2019; Mollo et al., 2022). Ces systèmes chimiosensoriels permettent à l'individu de détecter les composés chimiques présents dans son environnement grâce aux récepteurs chimiosensoriels (olfactifs, trigémiaux et gustatifs), principalement situés au sein des cavités nasale et buccale (Mollo et al., 2022).

Les stimuli olfactifs purs sont des substances chimiques qui activent quasi- uniquement le système olfactif, tels que la vanilline (Doty, 1975), l'alcool phénéthylique (Tremblay & Frasnelli, 2018) et le sulfure d'hydrogène (H_2S) (Doty, 1975). Les stimuli trigémiaux purs activent quasi- exclusivement le système trigéminal, par exemple le dioxyde de carbone (CO_2) ou la capsaïcine (Doty, 1975), qui provoquent des sensations de chaleur ou de brûlure (Frasnelli et al., 2011). Toutefois, la majorité des odorants sont capables d'activer les 2 systèmes simultanément et sont appelés des stimuli bimodaux ou mixtes olfactif-trigéminal (ex : le salicylate de méthyle (la menthe) (Cashion et al., 2006) ; la cannelle (Dragich & Halpern, 2008)). Par exemple, la menthe déclenche une sensation de fraîcheur résultant de l'activation du système trigéminal et une odeur de menthe induite par l'activation du système olfactif. Ces stimuli chimiques, convertis en influx nerveux, sont dirigés vers, et traités par, le système nerveux central, lequel générera ultimement une perception chimiosensorielle globale, influençant nos décisions et actions (Porter et al., 2007). Ces systèmes chimiosensoriels ont un impact sur notre façon de percevoir le monde, que ce soit en évaluant les saveurs des aliments (Porter et al., 2007) ou en signalant la présence de substances potentiellement toxiques ou d'un prédateur (Cain & Turk, 1985).

Dans le cadre de ce mémoire, nous nous intéresserons plus particulièrement au système olfactif et au système trigéminal, ainsi qu'à leurs interactions mutuelles.

1.3.1. Le système olfactif

1.3.1.1. Anatomie et traitement de l'information olfactive

L'information olfactive est traitée en plusieurs phases, commençant par la détection des molécules odorantes, transportées au sein de la cavité nasale de manière directe (orthonasale) ou indirecte via la bouche (rétronasale), suivie de la perception olfactive générée par plusieurs structures du système

nerveux central (Rombaux et al., 2006b). Les molécules odorantes interagissent avec des récepteurs spécifiques des neurones localisés au sein de l'épithélium olfactif tapissant le cornet nasal supérieur (Mainland & Sobel, 2006). Le *neuroépithélium olfactif* abrite trois types de cellules: les cellules de soutien, piliers de cet épithélium pseudostratifié, les cellules basales horizontales et glomérulaires, et les cellules réceptives (neurones) olfactives (Jaloux et al., 2021). Chaque *neurone olfactif* présente un seul type de récepteurs métabotropiques, parmi 400 différents, capables de détecter les caractéristiques chimiques des molécules odorantes (Doty et al., 2000). Ensuite, les axones des neurones (qui expriment des récepteurs identiques) traversent la lame criblée de l'os ethmoïde, convergent et établissent des *connexions synaptiques avec les cellules mitrales au sein de la couche glomérulaire du bulbe olfactif* (Doty et al., 2000; Jaloux et al., 2021). Le *bulbe olfactif* constitue le premier relais nerveux du système olfactif. Il est de forme ovoïde, situé dans la fosse crânienne antérieure, sur la lame criblée de l'os ethmoïde, sous le lobe frontal (Huart et al., 2013). Les informations olfactives, traitées par le bulbe olfactif, sont ensuite transmises, via le *tractus olfactif latéral*, vers le cortex olfactif primaire, notamment le *cortex piriforme* (Ressler et al., 1994). Les études histologiques ont révélé une organisation en colonnes fonctionnelles dans le cortex piriforme, suggérant une spécificité spatiale dans le traitement des informations olfactives (Neville & Haberly, 2004). Cette région corticale est également impliquée dans la modulation de l'attention et de la mémoire olfactive, contribuant ainsi à la reconnaissance et à la perception des odeurs dans notre environnement (Gottfried, 2007). Anatomiquement, le cortex piriforme est étroitement connecté à d'autres régions cérébrales sensorielles, dont le *cortex orbitofrontal*, *l'insula*, *l'hippocampe*, *le thalamus*, *l'hypothalamus*, *l'amygdale* et *le cortex cingulaire* (Gottfried, 2010), ce qui en fait un nœud central dans la formation de la perception olfactive globale (Carmichael & Price, 1995). Plus particulièrement, le cortex piriforme travaille en tandem avec le cortex orbitofrontal pour le traitement conscient des stimuli odorants, l'évaluation de ceux-ci et l'intégration des informations en provenance d'autres modalités sensorielles (Gottfried, 2007). Cette interaction est renforcée par l'amygdale, une structure sous-corticale impliquée dans les réponses émotionnelles et la mémoire olfactive (Gottfried, 2010).

Par ailleurs, le noyau accumbens joue un rôle clé dans la modulation de la perception olfactive en intégrant les informations sensorielles et motivationnelles. En tant que structure du système limbique, il est impliqué dans le traitement des récompenses et la motivation dirigée par les odeurs. Une étude a montré que l'activation du noyau accumbens est associée à l'attrait ou à l'aversion pour certains stimuli olfactifs, mettant en évidence son rôle dans la valeur hédonique des odeurs (Howard et al., 2008).

En conclusion, complexe et fortement interconnecté, le système olfactif joue un rôle crucial dans la perception et le traitement des stimuli chimiques. Des structures corticales et sous-corticales, telles que le cortex piriforme, le cortex orbitofrontal et l'amygdale, orchestrent la formation des percepts olfactifs. Cette interaction entre les différentes régions cérébrales permet une intégration sensorielle riche et subtile, contribuant à notre expérience sensorielle et émotionnelle.

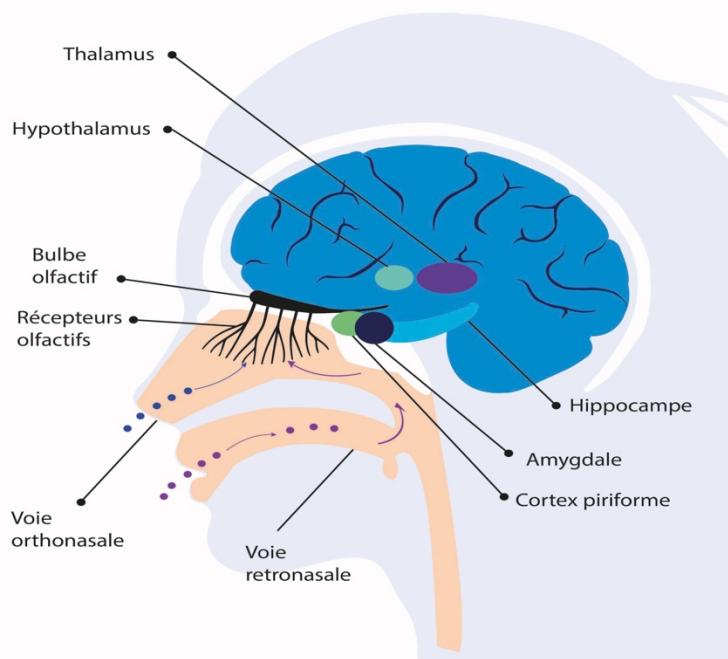


Figure 3 : Le système olfactif chez l'Homme (Source : Phodé, 2017)

1.3.1.2. Corrélation entre performances olfactives et caractéristiques neuroanatomiques

Plusieurs études rapportent une corrélation entre les performances olfactives et certaines caractéristiques neuroanatomiques. Par exemple, des patients ayant une perte olfactive due à une rhinosinusite chronique, un traumatisme crânien ou des infections aiguës présentent une réduction du volume du bulbe olfactif et de la profondeur du sillon olfactif droit. Cette diminution structurelle est corrélée à une baisse de performances olfactives, notamment dans les tâches d'identification, de détection et de discrimination des odeurs, comparativement aux témoins normaux (Hummel et al., 2015; Rombaux et al., 2009; Rombaux et al., 2006a). Une étude, chez des patients affectés par une infection des voies respiratoires supérieures, a montré des altérations morphologiques dans le cortex orbitofrontal droit et le bulbe olfactif. Ces modifications étaient corrélées à une diminution des performances olfactives, notamment dans les tâches d'identification et de détection des odeurs (Yao et al., 2018). En conclusion, les études présentées révèlent

une corrélation entre les performances olfactives et les caractéristiques neuroanatomiques, soulignant l'impact des changements dans les structures cérébrales sur la fonction olfactive.

1.3.2. Le système trigéminal

La perception chimiosensorielle intranasale s'appuie sur deux systèmes sensoriels distincts, d'une part, le système olfactif déjà évoqué, et d'autre part, le système trigéminal intranasal. Les molécules chimiques sont donc détectées au niveau des récepteurs olfactifs et trigéminaux présents dans la muqueuse nasale. Le système trigéminal est composé du nerf trijumeau (nerf crânien V); ce nerf sensitivo-moteur, composé de fibres nerveuses sensitives et motrices, se ramifie en trois branches principales : la branche ophthalmique (V1), branche maxillaire (V2) et la branche mandibulaire (V3) qui innervent respectivement les yeux, le nez, et la bouche (Woolfall & Coulthard, 2001).

Plus spécifiquement, le système trigéminal intranasal joue un rôle clé dans la transmission des sensations somatosensorielles, telles que le picotement, la brûlure, la chaleur et la fraîcheur, via des récepteurs spécialisés (Kelly, 1981; Kleemann et al., 2009). Spécifiquement, les récepteurs TRP (*transient receptor potentiel*), jouent un rôle essentiel dans la détection de stimuli chimiques et nocifs, participant ainsi à la perception des sensations de brûlure, de fraîcheur, ou de picotement (Kollendorfer et al., 2015). Différentes sous-familles de TRP ont été reconnues pour leur rôle dans la transmission des signaux chimiques et des changements de la température : tels que le TRPV1 est activé par les températures élevées et les composés irritants comme la capsaïcine et le CO₂ (Caterina et al., 1997; Thürauf et al., 1991). Le TRPM8 est activé par les températures froides et les composés associés à une sensation de fraîcheur comme le menthol et l'eucalyptol (McKemy et al., 2002; Peier et al., 2002). Un troisième récepteur TRPA1, sensible à des substances telles que l'huile de moutarde ou le cinnamaldéhyde (composé principal de la cannelle), conduit à des sensations de picotement et de brûlure (Bandell et al., 2004; Jordt et al., 2004). Les stimuli trigémiaux sollicitent les fibres nociceptives C, non myélinisées, impliquées dans les sensations de brûlure, ainsi que les fibres A δ myélinisées, qui transmettent des sensations plus aiguës de douleur et de picotement (Frasnelli et al., 2011; Hummel & Frasnelli, 2019).

Les informations chimiosensorielles passent d'abord par *le ganglion de Gasser (ganglion trigéminal)*, qui est localisé dans le cavum Meckel (Borsook et al., 2003). Ensuite, les signaux sont transmis aux noyaux sensoriels (*complexe sensitif*) du nerf trijumeau situés dans le tronc cérébral. Ces informations sont ensuite dirigées vers deux structures thalamiques principales : *le noyau ventral postéro-médial*, impliqué dans la transmission des signaux somatosensoriels vers les cortex somatosensoriels primaires et secondaires, et le noyau thalamique dorsomédial, qui joue un rôle clé dans l'intégration multisensorielle. Finalement, ces

informations atteignent plusieurs aires corticales impliquées dans la perception sensorielle, la douleur et l'intégration multisensorielle : le *cortex somatosensoriel primaire (S1)* et *secondaire (S2)*, qui assurent une représentation somatotopique des stimuli trigéminaux ; le *cortex insulaire*, essentiel à l'intégration des signaux somatosensoriels et viscéraux ; le *cortex orbitofrontal*, impliqué dans l'évaluation cognitive des sensations chimiques ; et le *cortex cingulaire*, qui module les aspects affectifs et attentionnels des stimuli trigéminal (Haque et al., 2012; Nash et al., 2010). L'organisation somatotopique des différentes zones de la face innervée par les branches du nerf trijumeau dans le cortex permet une représentation distincte des zones ophtalmiques, maxillaires et mandibulaires au sein des cortex somatosensoriels primaire et secondaire (Van der Cruyssen & Politis, 2018).

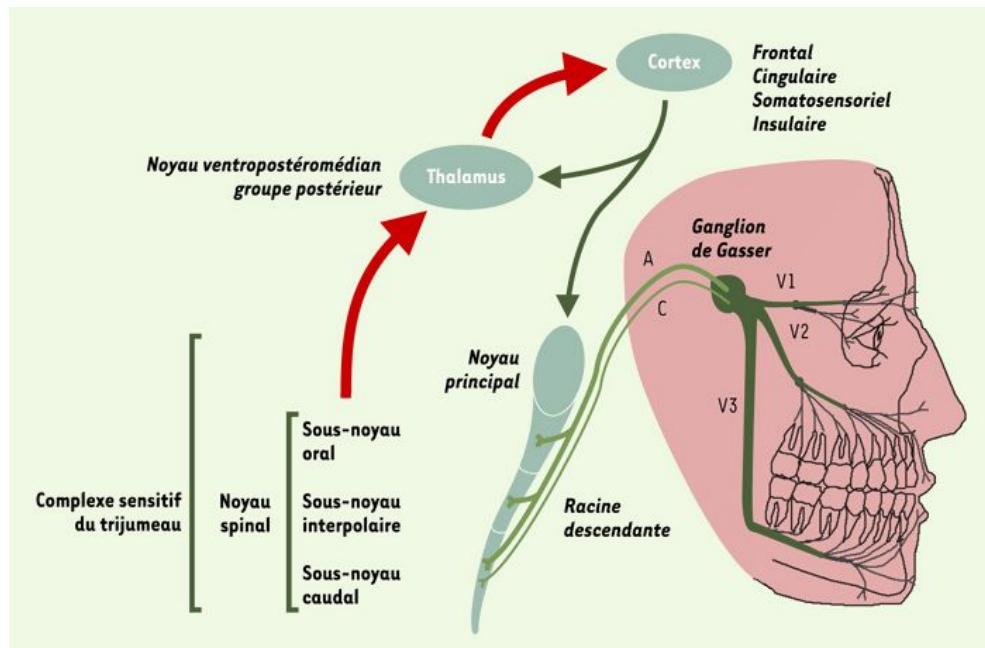


Figure 4 : Schéma illustrant le système trigéminal chez l'humain. Les flèches rouges représentent les voies ascendantes provenant du complexe sensitif du trijumeau ou du thalamus, tandis que les flèches vertes indiquent les voies descendantes émanant du cortex. A : fibres A ; C : fibres C ; V1 : branche ophtalmique du nerf trijumeau ; V2 : branche maxillaire ; V3 : branche mandibulaire (Dallel et al., 2003).

1.3.3. Interaction entre le système olfactif et trigéminal

L'interaction entre les systèmes olfactif et trigéminal est un phénomène complexe. Il est encore difficile de déterminer clairement comment les deux systèmes olfactif et trigéminal interagissent, coexistent, et influencent le traitement mutuel de l'information. Une étude électrophysiologique pionnière, menée chez le lapin (Stone et al., 1966), a révélé que la plupart des odeurs qui stimulent les récepteurs olfactifs,

déclenchaient aussi une réaction au niveau du nerf trijumeau. Cette étude, ainsi que d'autres recherches subséquentes, suggèrent que, bien que ces deux systèmes proviennent de nerfs crâniens distincts, ils sont étroitement interconnectés, permettant à l'un de moduler la réponse de l'autre, que ce soit par inhibition ou stimulation (Cain & Murphy, 1980; Hummel & Livermore, 2002). Les stimuli trigéminal, qui sont généralement associés à des sensations de douleur ou de picotement, peuvent activer des régions corticales typiquement olfactives, comme le cortex piriforme et l'insula, tandis que des odeurs spécifiques, comme la nicotine, peuvent aussi activer des régions trigéminal (Boyle et al., 2007; Hummel & Nordin, 2005). Cette interaction est modulée par la concentration et la nature des stimuli. À des concentrations élevées, un stimulus trigéminal peut même supplanter la perception olfactive, comme le démontre l'exemple du dioxyde de carbone (CO_2), qui, lorsqu'il est combiné avec l'odeur du sulfure d'hydrogène (H_2S), réduit l'intensité de cette dernière (Cain & Murphy, 1980; Hummel & Livermore, 2002). À l'inverse, le système olfactif peut amplifier la sensation trigéminal, rendant des stimuli, comme le CO_2 , plus intenses lorsqu'ils sont associés à des odeurs pures, comme le H_2S ou la vanilline (Livermore et al., 1992). Ainsi, les systèmes olfactif et trigéminal, bien qu'indépendants dans leur activation, sont fortement interconnectés et leur interaction peut modifier la perception globale des stimuli chimiques dans notre environnement.

Cette interconnexion est renforcée par la possibilité de rétroaction entre les systèmes à travers des mécanismes périphériques, tels que l'activation de réflexes nasaux, comme les éternuements ou l'augmentation de la sécrétion de mucus en réponse à des substances irritantes, et la modification de la perméabilité des muqueuses, qui peut influencer la pénétration et la diffusion des molécules chimiques au sein de la cavité nasale, modulant ainsi leur perception (Daiber et al., 2013; Finger et al., 1990). Cette interaction entre les 2 systèmes peut également s'expliquer par des rétroactions centrales impliquant le thalamus, le cortex orbitofrontal et le bulbe olfactif, qui modulent l'intégration sensorielle et l'intensité perçue des stimuli chimiques (Mackay-Sim et al., 2006). En outre, des études ont montré que le blocage du système trigéminal, réalisé par l'application locale d'anesthésiques comme la lidocaïne sur la muqueuse nasale, peut augmenter l'activité induite par des odeurs dans le thalamus médio-dorsal, une structure impliquée dans le traitement des informations olfactives (Hummel & Livermore, 2002; Inokuchi et al., 1993). Ainsi, il est clair que l'interaction entre les systèmes olfactif et trigéminal joue un rôle crucial dans notre perception des stimuli chimiques.

1.4. La compensation sensorielle chez les personnes souffrant de cécité

1.4.1. Des études qui font consensus chez les êtres humains

Bien que l'absence de ce sens crucial chez l'humain représente un handicap majeur, le cerveau peut toutefois s'adapter au manque d'informations sensorielles lorsque les organes sensoriels ne sont pas présents/fonctionnels à la naissance ou sont perdus au cours du développement ou à l'âge adulte (Fortin et al., 2007). En effet, la perte visuelle induit aussi des processus de compensation sensorielle tels que la potentialisation d'autres sens, ainsi que de profondes modifications neuroanatomiques dans certaines zones cérébrales. Chez les humains, un grand nombre d'études ont démontré une amélioration significative des tâches auditives, tactiles et nociceptives, associée à une plasticité cérébrale structurelle et fonctionnelle.

1.4.1.1. Potentialisation des modalités sensorielles restantes

Plusieurs études ont révélé que les personnes aveugles congénitales présentent des performances supérieures en termes de détection, discrimination et localisation des sons (Sabourin et al., 2022). Par exemple, les aveugles congénitaux montrent une amélioration de la résolution spatiale auditive, leur permettant de localiser plus précisément des sons dans l'espace, même avec des indices acoustiques limités, par rapport aux voyants (Battal et al., 2020). En outre, ils présentent une meilleure discrimination des fréquences sonores, ce qui leur confère un avantage dans la perception des variations tonales et des voix humaines (Chen et al., 2006).

Également, de nombreuses études ont mis en évidence une acuité tactile supérieure chez les personnes aveugles congénitales. Goldreich and Kanics (2003) ont comparé trois groupes d'individus : des aveugles lecteurs du Braille, des aveugles non-lecteurs et des personnes voyantes. Les résultats ont montré que, indépendamment de la pratique du Braille, les aveugles possédaient une acuité tactile significativement meilleure que celle des voyants. Ce phénomène semble être une conséquence directe de la privation visuelle, plutôt qu'un effet lié à l'apprentissage du Braille, suggérant ainsi que la privation sensorielle peut induire des changements structurels et fonctionnels dans les systèmes sensoriels non affectés par cette privation (Alary et al., 2008). D'autres travaux ont rapporté que les aveugles congénitaux sont plus performants dans des tâches de discrimination tactile par rapport aux voyants (Gandhi et al., 2013; Roder & Neville, 2003).

Des recherches ont également révélé que les aveugles congénitaux présentent une hypersensibilité à la douleur, en réponse à différents types de stimulations, notamment thermique (températures extrêmes),

inflammatoire (due à l'activation des voies nociceptives par des médiateurs chimiques), et mécanique (déclenchée par une pression ou un contact direct sur la peau), et une meilleure discrimination thermique en comparaison aux individus voyants (Slimani et al. (2013). Cette hypersensibilité chez les aveugles congénitaux suggère l'existence d'une plasticité cérébrale compensatoire, où certaines structures corticales et sous-corticales dédiées à la vision sont recrutées pour traiter l'information somatosensorielle, augmentant ainsi la perception de la douleur (Slimani et al., 2015).

Des recherches ont montré que les individus aveugles, qu'ils soient congénitaux ou tardifs, compensent leur perte visuelle en utilisant des stratégies sensorielles alternatives, comme le toucher et l'ouïe, pour naviguer efficacement dans leur environnement (Chebat et al., 2011; Paré et al., 2021). De plus, Fortin et al. (2008) ont démontré que les personnes atteintes de cécité précoce et tardive développent une meilleure navigation spatiale surpassant les voyants, en intégrant des indices auditifs et tactiles pour se repérer dans l'espace.

Au-delà de la perception sensorielle, la privation visuelle peut affecter les fonctions cognitives, telles que la mémoire de travail verbale. En effet, les aveugles congénitaux présentent de meilleures performances pour mémoriser des listes de mots, des séquences de lettres et de chiffres énoncées oralement (Tomasello et al., 2024). Ces capacités cognitives améliorées ont également été observées dans d'autres travaux utilisant différentes tâches, telles que le rappel immédiat et différé de suites verbales, la manipulation mentale d'éléments sonores et l'organisation hiérarchique des informations mémorisées (Amedi et al., 2003; Pasqualotto et al., 2013; Roder & Neville, 2003).

Ces meilleures performances sensorielles et cognitives peuvent être le résultat d'une amélioration de processus attentionnels et/ou de processus motivationnels. En somme, cette compensation sensorielle (et cognitive) chez les personnes aveugles leur permet d'améliorer les fonctions sensorielles restantes, supportée par de profondes modifications neuroanatomiques et fonctionnelles.

1.4.1.2. Plasticité cérébrale intermodale en lien avec la perception sensorielle

La privation visuelle chez les individus aveugles congénitaux ou précoce (voir cécité tardive dans certaines études), conduit à des réorganisations cérébrales significatives. Des réorganisations témoignent d'une plasticité intermodale remarquable, où les aires corticales initialement dédiées à la vision, sont recrutées pour traiter des informations non visuelles. Les études neuroscientifiques ont exploré ces adaptations à travers des tâches impliquant les autres systèmes. Chez les individus aveugles congénitaux, le recrutement des aires visuelles, notamment du cortex occipital, habituellement impliqué dans la perception des

mouvements visuels, est activé par des stimuli auditifs lors de tâches de perception du mouvement acoustique (Bedny et al., 2010). Ces tâches consistent à manipuler des indices auditifs, tels que les variations d'intensité sonore, pour simuler des sons s'approchant ou s'éloignant de l'individu. Ce phénomène n'a pas été observé chez les individus atteints de cécité tardive, soulignant que la plasticité auditive dépend de la période de privation visuelle (Bedny et al., 2010). D'autres études ont également démontré le recrutement du cortex visuel dans le traitement des tâches auditives chez les aveugles précoces (Kujala et al., 1995; Leclerc et al., 2000; Voss et al., 2004).

Une étude utilisant l'IRM fonctionnelle a démontré que le cortex visuel est activé lors de tâches de discrimination tactile, notamment la lecture du Braille, chez les individus aveugles précoces et tardifs (Burton, 2003; Burton et al., 2002; Sadato et al., 1996). Aussi, il a été démontré que le complexe occipital latéral du cortex visuel chez les personnes aveugles est impliqué dans le traitement des objets lors de leur exploration tactile (Amedi et al., 2010). De même, la lecture tactile en Braille sollicite l'aire de la forme visuelle des mots (VWFA) dans le sillon occipitotemporal latéral gauche du cortex cérébral (Reich et al., 2011).

Outre les perceptions sensorielles, la privation visuelle affecte également les fonctions cognitives, notamment le traitement du langage verbal. Une recherche récente de Tomasello et al. (2024) a révélé une forte activité neuronale au niveau du cortex visuel primaire lors du traitement du langage verbal chez les sujets à cécité précoce et tardive, par rapport aux voyants, cette activation pourrait être liée à une acuité auditive accrue.

La revue récente de Czarnek-Chudzik et al. (2024) rappelle ces résultats et souligne une importante variabilité interindividuelle dans les adaptations neuroanatomiques en fonction du type, du début et de la durée de la privation visuelle. Chez les aveugles congénitaux, le cortex visuel primaire subit une réaffectation fonctionnelle, devenant un point central pour le traitement des informations auditives et tactiles. En revanche, chez les aveugles tardifs, bien que des changements soient observés, l'organisation initiale du cortex visuel est en partie préservée, limitant l'ampleur de la plasticité intermodale.

1.4.1.3. Plasticité cérébrale intramodale en lien avec la perception sensorielle

D'autres études ont mis en lumière une plasticité intramodale chez des individus aveugles. Par exemple, des études d'imagerie ont mis en évidence une réduction du volume du chiasma optique, du corps géniculé latéral et du cortex extrastrié chez les individus aveugles congénitaux et tardifs (Noppeney, 2007; Noppeney et al., 2005; Ptito et al., 2008). Certaines régions cérébrales présentent une augmentation de

volume chez les aveugles précoce, comme par exemple, une augmentation de volume du cortex auditif primaire (Elbert et al., 2002) ou la partie supérieure de l'hippocampe, impliquée dans les processus de navigation, de mémoire et d'apprentissage, montre un volume accru (Fortin et al., 2008). Cependant une étude menée par De Borst and De Gelder (2019) n'a pas révélé des modifications fonctionnelles dans l'organisation intramodale du cerveau au niveau le cortex somatosensoriel primaire et le cortex visuel primaire chez les personnes aveugles congénitales, lors des tâches de discrimination des stimuli auditifs et tactiles.

1.5 Les personnes atteintes de cécité ont-elles un meilleur odorat ? *Un débat toujours d'actualité.*

Il a été établi que la perte d'un sens peut entraîner une compensation sensorielle par d'autres modalités sensorielles restantes, telles que le toucher et l'ouïe (Collignon & De Volder, 2009; Sabourin et al., 2022). Toutefois, il n'existe pas de consensus scientifique clair concernant l'existence d'une compensation en lien avec les fonctions olfactives chez les personnes aveugles.

1.5.1 Performances olfactives

Chez les humains, le test Sniffin' Sticks est communément utilisé par les chercheurs pour évaluer les performances de seuil, discrimination et d'identification olfactives (Hummel et al., 1997). Le seuil olfactif correspond à la concentration minimale d'une odeur pour qu'une personne puisse la détecter. Des études ont montré qu'il n'y aurait pas une différence dans une tâche de seuil olfactif entre les voyants et les aveugles (Çomoğlu et al., 2015; Cornell Kärnekull et al., 2016; Luers et al., 2014; Schwenn et al., 2002; Sorokowska, 2016). Cependant, des études ont révélé des résultats contradictoires (Beaulieu-Lefebvre et al., 2011; Cuevas et al., 2010) en constatant que les personnes atteintes de cécité congénitale et précoce avaient un seuil de détection inférieur par rapport aux voyants. Concernant la discrimination olfactive, correspondant à la capacité à distinguer entre des odeurs (Hummel et al., 1997), des études ont révélé qu'il n'y a pas d'impact de la cécité congénitale et tardive sur la discrimination des odeurs (Beaulieu-Lefebvre et al., 2011; Çomoğlu et al., 2015; Schwenn et al., 2002; Sorokowska, 2016), alors que d'autres études rapportent de meilleures capacités chez les aveugles précoce et tardif par rapport à leurs homologues voyants (Cornell Kärnekull et al., 2016; Cuevas et al., 2010). Une étude a montré que les aveugles congénitaux sont meilleurs dans l'identification des odeurs perçues par voie orthonasale (inhalation par le nez) par rapport aux voyants, mais que cette amélioration n'est pas observée pour les odeurs perçues par voie rétronasale (via la bouche pendant la mastication) (Gagnon et al., 2015). Un grand nombre de recherche ont néanmoins rapporté des performances d'identification olfactive similaires entre

les aveugles et les voyants (Beaulieu-Lefebvre et al., 2011; Çomoğlu et al., 2015; Cornell Kärnekull et al., 2016; Luers et al., 2014; Schwenn et al., 2002; Sorokowska, 2016).

Il est important de mettre l'emphasis sur une métanalyse récente qui a analysé les résultats de 18 études antérieures conduites chez des individus aveugles congénitaux (Sorokowska, Sorokowski, et al., 2019). Cette métanalyse semble avoir tranché : les performances olfactives seraient similaires entre des personnes atteintes de cécité congénitale et voyantes, en termes de détection, discrimination et identification olfactives. Dans la même veine, une autre étude de Sorokowska et ses collaborateurs (Sorokowska, Oleszkiewicz, et al., 2019) a mis en lumière des performances de localisation olfactive similaires entre les aveugles congénitaux et les voyants, lorsqu'ils devaient localiser (en pointant du doigt) l'emplacement d'une source d'odeur (orange) placée à environ 0, 60, 120 ou 180°.

Les résultats restent, toutefois, controversés pour la tâche de latéralisation; tâche qui demande au participant d'identifier la narine (droite ou gauche) qui est stimulée par un stimulus chimique. Cette tâche est basée sur le fait que l'humain soit capable de déterminer la narine stimulée par une odeur, si celle-ci stimule le système trigéminal (Croy et al., 2014; Frasnelli et al., 2009; Kobal et al., 1989). Les résultats ont montré, dans un cas, que les aveugles congénitaux étaient meilleurs pour localiser des stimuli mixtes par rapport aux aveugles tardifs et aux voyants (Manescu et al. (2021), alors qu'une autre étude récente rapportait que les aveugles présentaient des performances identiques aux voyants (Sorokowska, Oleszkiewicz, et al., 2019). Ce manque de différence observée dans cette dernière étude pourrait s'expliquer par le fait que les individus aient perdu l'usage de la vue à des temps différents (échantillon hétérogène), suggérant ainsi que cette compensation olfactive soit dépendante de la période sensible, qui bénéficie d'une plasticité cérébrale précoce. En effet, les mécanismes de plasticité cérébrale varient en fonction de l'âge d'apparition de la cécité. Les aveugles congénitaux, précoces et tardifs présentent des adaptations sensorielles distinctes, influençant différemment leurs performances olfactives.

Plus généralement, cette hétérogénéité dans les résultats pourrait s'expliquer par le fait que certaines études n'ont pas des groupes expérimentaux homogènes (en termes de cause, de durée de la cécité et d'âge d'apparition de la cécité, de sexe et d'âge des participants) ou que les performances rapportées sont tâche-dépendantes. Outre l'hétérogénéité des échantillons testés, la taille des échantillons est souvent limitée (parfois 10 individus /groupe uniquement), ce qui complique l'interprétation et la généralisation des résultats (Sorokowska, Sorokowski, et al., 2019). Par ailleurs, la nature des odorants utilisés dans chaque étude, en termes de saillance, origine biologique ou non, complexité des composés, hédonicité,

pourrait jouer un rôle majeur et influencer différemment la perception et la latéralisation/localisation des stimuli.

1.5.2 Plasticité cérébrale en lien avec les perceptions olfactives

Bien que la perte visuelle ne semble pas clairement affectée les performances olfactives, plusieurs travaux rapportent des changements neuroanatomiques. Plus particulièrement, des études d'imagerie ont révélé que les personnes atteintes de cécité précoce présentent de meilleures capacités olfactives dans des tâches de discrimination et identification des odeurs, corrélées à une augmentation des volumes des bulbes olfactifs (Rombaux et al., 2010). Aussi, une étude récente a observé une atrophie du volume du bulbe olfactif et de la matière grise du cortex orbitofrontal chez les individus aveugles congénitaux, ainsi que des altérations dans des régions telles que le cortex temporal (impliqué dans le traitement auditif et la mémoire sémantique), l'hippocampe (essentiel à la mémoire épisodique et à la navigation spatiale), le cortex cingulaire antérieur (impliqué dans la régulation émotionnelle et le contrôle cognitif), et le complexe parahippocampique (jouant un rôle clé dans la mémoire spatiale) (Chouinard-Leclaire et al., 2022). Fait intéressant, cette plasticité structurale ne semblait pas affecter les performances comportementales : En dépit de la réduction du volume de plusieurs régions impliquées dans le traitement de l'information olfactive, les individus aveugles n'ont montré aucune différence en termes d'identification, de discrimination et de détection olfactives, par rapport aux individus voyants.

Des études d'imagerie fonctionnelle ont montré que les individus aveugles congénitaux présentent une meilleure sensibilité aux odeurs, associée à l'activation accrue du cortex occipital, normalement dédié à la vision (Kupers et al., 2011; Kupers & Ptito, 2014). D'autres régions ont également montré une activité accrue, incluant l'amygdale droite, le cortex orbitofrontal latéral droit et les hippocampes bilatéraux. Étant donné que le cortex orbitofrontal latéral droit est impliqué de la perception olfactive consciente (Li et al., 2010) et l'hippocampe dans la mémoire, cette plasticité neuronale serait garante d'une conscience et/ou d'une mémoire accrue des odeurs chez les aveugles.

Malgré les avancées dans la compréhension des adaptations sensorielles et neuroanatomiques chez les personnes aveugles, il n'existe pas de consensus clair dans la littérature concernant l'impact de la cécité sur les performances olfactives. Les résultats des études psychophysiques/comportementales et d'imagerie apparaissent, à ce jour, toujours peu nombreuses et contradictoires.

Dans ce travail de maîtrise, nous avons étudié l'impact de la cécité congénitale sur la plasticité sensorielle et cérébrale, en nous concentrant spécifiquement sur cette modalité sensorielle controversée : l'olfaction.

Nous avons examiné les capacités olfactives ainsi que les mécanismes de plasticité du système olfactif (et trigéminal) chez des individus adultes privés de vision dès la naissance. Afin d'élucider les mécanismes neurobiologiques sous-jacents à cette question, nous avons utilisé un modèle murin de cécité congénitale : la souris de souche ZRDBA, selon une approche comportementale et histologique.

1.6. Compensation sensorielle chez les modèles rongeurs de privation visuelle

1.6.1. Généralités : Les modèles rongeurs de privation visuelle

Les modèles rongeurs de privation visuelle font intervenir des approches chirurgicales et génétiques.

- **Cécité congénitale :**

1. Le modèle énucléé consiste en l'ablation des globes oculaires, généralement réalisée à la naissance ou à un stade postnatal précoce (jour 1) (Wilding et al., 2015).
2. Un modèle d'anophtalmie désigne l'absence d'yeux. Par exemple, les souris de souche ZRDCT, possèdent des orbites occupées par une glande lacrymale (Chase & Chase, 1941), mais sont génétiquement dépourvues de globes oculaires, d'yeux et de nerfs optiques. Ce modèle constitue un excellent modèle pour étudier les processus de développement associés à la formation des yeux et l'impact de la cécité sur les systèmes sensoriels (Chase & Chase, 1941). De plus, la souche de souris ZRDBA produit une portée où une moitié des souris naissent anophthalmes et l'autre moitié est voyante (les modèles ZRDCT\An et ZRDBA seront décrits en détails dans la section 2.2).

- **Cécité précoce :**

3. Un modèle de cécité induite par la suture chirurgicale des paupières, effectuée souvent au cours de la période critique du développement, bloquant ainsi l'accès aux stimuli visuels tout en préservant la structure de l'œil (Heynen et al., 2003).

- **Cécité tardive :**

4. Enfin, le modèle RD1 implique des souris présentant une dégénérescence rétinienne progressive, due à des mutations génétiques affectant la phosphodiesterase rétinienne (Zhao et al., 2015).
5. La souris DBA/2J est un modèle bien établi dans la recherche sur le glaucome, car elle présente une forme spontanée et progressive de glaucome, similaire à la condition humaine (John et al., 1998; Mo et al., 2003)

1.6.4.1. Généralités : Les systèmes olfactif et trigéminal chez les souris

Les rongeurs sont des animaux macrosmates dotés d'un système olfactif le plus performant du règne animal (Issel-Tarver & Rine, 1996). Le sens olfactif joue ainsi un rôle décisif dans leur survie, notamment

dans la recherche de nourriture, la détection/évitement des dangers/prédateurs, la reconnaissance sociale, et leur succès reproducteur. Nous pouvons remarquer que le système olfactif principal est conservé au cours de l'évolution avec une structure et un fonctionnement global relativement comparable de l'insecte à l'humain, en passant par la souris (Ache and Young, 2005). Le système olfactif accessoire est, quant à lui, différent d'un point de vue anatomique et fonctionnel, étant donné que le système voméronasal apparaît atrophié et semble-t-il non fonctionnel chez l'humain, contrairement aux souris (Kouros-Mehr et al., 2001).

Le Système olfactif chez la souris:

Le système olfactif est constitué de deux systèmes distincts au niveau anatomique ou au niveau fonctionnel (Figure 7). Le premier système se nomme le système olfactif principal et a pour fonction de détecter et traiter toutes les molécules odorantes classiques. Le deuxième système désigne le système olfactif accessoire, ou système voméronasal, lequel détecte et traite principalement les molécules odorantes sociales (phéromones) et certaines molécules odorantes classiques (Trinh & Storm, 2003; Xu et al., 2005).

- ***Système olfactif principal : Détection et traitement des molécules odorantes classiques***

La perception des odeurs commence au niveau de l'épithélium olfactif, où se retrouvent des neurones olfactifs qui détectent le stimulus olfactif. Chaque neurone sensoriel exprime un seul type de récepteur parmi environ 1000 récepteurs olfactifs différents (Buck & Axel, 1991). Chaque récepteur est capable d'identifier plusieurs odorants, et inversement, une odeur peut être détectée par différentes combinaisons de récepteurs (Krautwurst et al., 1998). L'information olfactive détectée est transmise via le nerf olfactif (Nerf crânien I) vers le bulbe olfactif, où les neurones sensoriels se regroupent dans des glomérules spécifiques. Le *bulbe olfactif* est organisé en plusieurs couches fonctionnelles assurant le traitement des signaux olfactifs avant leur transmission aux structures cérébrales supérieures (Figure 5). La *couche glomérulaire*, située en surface, contient les glomérules olfactifs, où les axones des neurones sensoriels établissent des synapses avec les cellules mitrales et les cellules touffues. Ces dernières, situées dans la *couche plexiforme externe*, participent au traitement précoce des signaux olfactifs en modulant l'intensité et la synchronisation des réponses sensorielles avant leur transmission aux cellules mitrales. Les cellules mitrales, localisées dans la *couche des cellules mitrales*, constituent les principales cellules de projection du BO et transmettent les informations olfactives aux structures corticales via le tractus olfactif latéral. La *couche plexiforme interne* contient les prolongements axonaux des cellules mitrales et touffues,

ainsi que des circuits inhibiteurs modulant la transmission des signaux olfactifs. Enfin, la *couche granulaire*, la plus profonde, renferme les cellules granulaires, qui assurent une inhibition latérale et affinent la sélectivité des réponses olfactives.

Dans chaque glomérule, les entrées sensorielles provenant d'un type spécifique de neurones sensoriels olfactifs sont relayées aux dendrites de 20 à 50 cellules mitrales, qui se chargent de transmettre ces signaux aux régions cérébrales supérieures (Imai, 2014) (Figure 6).

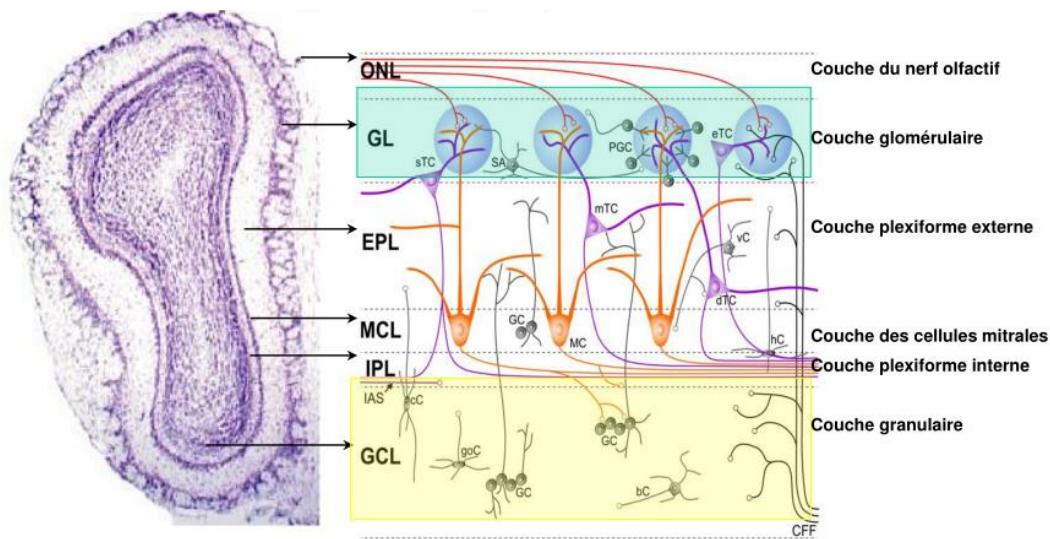


Figure 5 : Histologie schématique d'une coupe histologique du bulbe olfactif de la souris. Source :

<http://lecanabisdonnefaim.blogspot.com/p/hypothese-2.html>

Après le traitement au sein du bulbe olfactif, l'influx nerveux est transmis dans le tractus olfactif latéral qui passe à travers, et fait synapse avec, le *noyau olfactif antérieur* (NOA). Le NOA est une structure essentielle impliquée dans la modulation et la distribution des signaux olfactifs entre les hémisphères cérébraux, jouant un rôle important dans la coordination bilatérale des informations olfactives et contribue à l'amplification des signaux odorants avant leur transmission aux centres de traitement supérieurs (Menelaou et al., 2024). L'information olfactive est ensuite envoyée au *cortex piriforme*, une région cérébrale clé dans l'analyse des signaux olfactifs et la mise en mémoire des odeurs (Kim et al., 2009). De plus, les afférences partant du bulbe olfactif aboutissent également dans le noyau cortical de l'amygdale, impliqué dans l'évaluation émotionnelle des odeurs (Zald & Pardo, 2002). À partir du cortex piriforme, l'information olfactive est ensuite envoyée vers d'autres régions cérébrales, incluant le *cortex*

orbitofrontal, une région responsable de l'évaluation consciente des odeurs et la prise des décisions comportementales (Rolls, 2004), le *cortex entorhinal* et l'*hippocampe* (Sharma et al., 2010). Ce processus permet à la souris de reconnaître un large éventail d'odeurs et de réagir de manière adaptée à son environnement. Par ailleurs, d'autres structures telles que le *tubercule olfactif* et le *thalamus médiiodorsal* jouent également un rôle dans le traitement avancé des odeurs et leur intégration avec d'autres modalités sensorielles, influençant ainsi la perception et la réaction aux stimuli olfactifs (Hao et al., 2024).

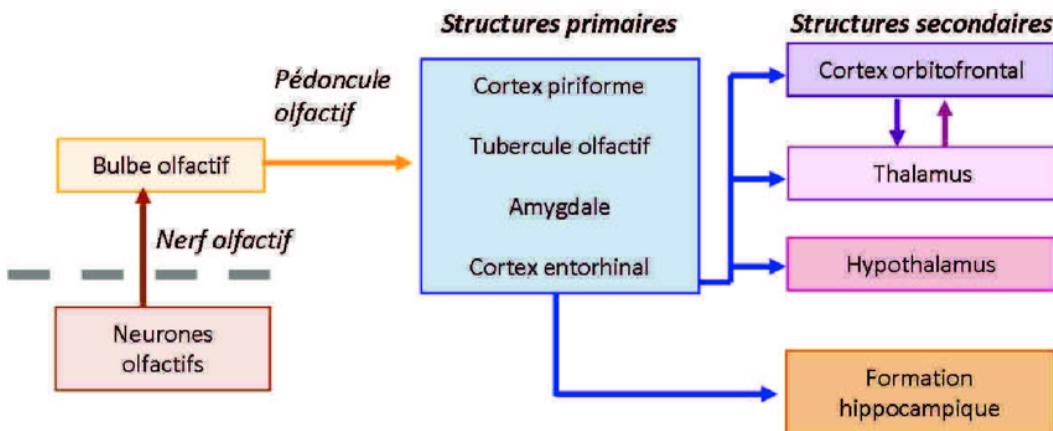


Figure 6 : Schéma des projections bulbaires vers les structures supérieures chez la souris (Rey, 2010).

- **Système olfactif accessoire : Détection et traitement des molécules odorantes sociales (Phéromones)**

Le système olfactif accessoire est impliqué dans la détection et le traitement des odeurs sociales, telles que les phéromones (Figure 7). Chez les rongeurs, les phéromones et les marquages urinaires jouent un rôle crucial dans les comportements sociaux des souris. Le terme phéromone, défini par Karlson and Lüscher (1959), désigne les substances chimiques excrétées dans l'environnement par un organisme et qui ont un impact crucial sur le comportement et la communication entre des individus de la même espèce ou d'espèces différentes (Rottman & Snowdown, 1972). Ces signaux chimiques codent des informations relatives à la signalisation du territoire (Bowers & Alexander, 1967) ou le statut de dominance d'un animal (Todd et al., 1967). Ainsi, ils dépendent de l'âge, de l'état physiologique et du sexe et (Tirindelli et al.,

2009). Par exemple, l'urine des mâles contient des phéromones pour attirer les femelles en œstrus (Johnston, 1998).

Dans l'urine : On trouve dans l'urine des substances odorantes comme le (méthyl-Thio) méthanol (MTMT) et le (Z)-5-tétradécène-1-ol, qui agissent comme des phéromones sexuelles, attirant les sexes opposés vers le partenaire potentiel (Touhara & Vosshall, 2009). Ces signaux chimiques sont mis en jeu dans l'attraction sexuelle, mais également dans la signalisation du territoire (Bowers & Alexander, 1967) ou l'évaluation du statut de dominance d'un animal (Todd et al., 1967). Les protéines urinaires majeures (MUP) sont des protéines excrétées dans l'urine des souris, qui servent principalement à la communication chimique en véhiculant des informations sur l'identité, le sexe et le statut social (Cavaggioni et al., 2006; Hurst et al., 2001; Zhou & Rui, 2010). *Dans les fèces* : La phéromone maternelle du rat est une molécule spécifique présente dans les fèces de la mère, favorisant ainsi le développement et la survie des petits (Kilpatrick et al., 1980; Moltz & Lee, 1981).

En ce qui concerne le traitement des odeurs sociales, le système voméronasal permet la reconnaissance de signaux phéromonaux liés à l'identité, au statut social et à la reproduction. Plus particulièrement, après activation de l'organe voméronasal, spécialisé dans la détection des signaux phéromonaux et qui contrôle les aspects neuroendocriniens et comportementaux de la reproduction (Kang et al., 2009; Rodriguez & Boehm, 2009; Trinh & Storm, 2004), les neurones sensoriels projettent leurs axones vers les glomérules du bulbe olfactif accessoire, où se déroule un premier traitement de l'information (Luo et al., 2003; Xu et al., 2005). L'information est alors acheminée vers l'amygdale médiale, qui joue un rôle essentiel dans l'évaluation des signaux sociaux et la modulation des réponses émotionnelles. L'amygdale médiale transmet ensuite ces informations à l'hypothalamus, qui orchestre les comportements reproductifs et territoriaux en réponse aux phéromones détectées. Ce circuit permet aux rongeurs d'ajuster leurs interactions sociales en fonction des odeurs chimiques perçues (Mercado III & Zhuo, 2024).

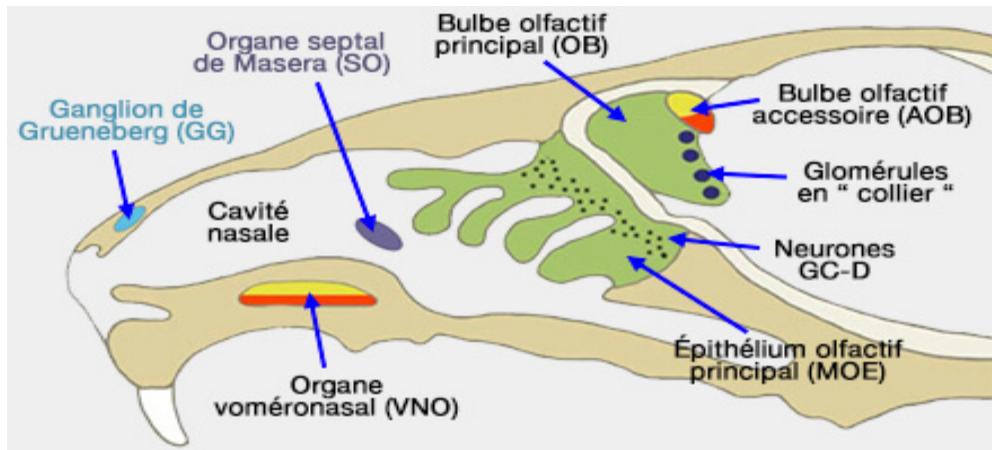


Figure 7: Schéma du système olfactif de la souris montrant l'emplacement de l'organe voméronasal, l'épithélium olfactif, les bulbes olfactifs principal et accessoire. (Hussain, 2011)

Le système trigéminal chez la souris: Le système trigéminal permet à la souris de détecter des stimuli chimiques, mécaniques et thermiques, déterminant pour sa survie (Hardt et al., 2019; Tracey, 2017; Vriens et al., 2014).

Comme illustré dans le schéma, trois branches du nerf trijumeau innervent la face de l'animal: la branche mandibulaire (en vert), la branche maxillaire (en rouge), et la branche ophtalmique (pas représentée sur le schéma)(Oury & Rijli, 2007). Ces branches innervent respectivement le front et les yeux (V1), les joues et la mâchoire supérieure (V2), ainsi que la mâchoire inférieure et une partie de la langue (V3). Les informations sensorielles recueillies par ces branches sont ensuite transmises à trois principales régions cérébrales, formant un circuit bien défini.

Par exemple, lorsqu'un stimulus chimique irritant est perçu dans la muqueuse nasale, il active directement les fibres sensitives des branches ophtalmiques et maxillaires du nerf trijumeau (V1 et V2), qui projettent vers le ganglion trigéminal (ganglion de Gasser). De là, l'information est relayée au noyau sensoriel trigéminal principal (PrV) et au noyau spinal trigéminal situés dans le tronc cérébral (Oury et al., 2006; Oury & Rijli, 2007), où elle est ensuite intégrée avant d'être transmise aux structures thalamo-corticales impliquées dans la perception des sensations douloureuses et irritantes. Plus spécifiquement, les signaux atteignent le noyau ventral postéromédial du thalamus (VPM) (Li et al., 1994), qui relaie l'information au cortex somatosensoriel primaire, permettant ainsi une perception consciente de l'irritation chimique (Maurer et al., 2019).

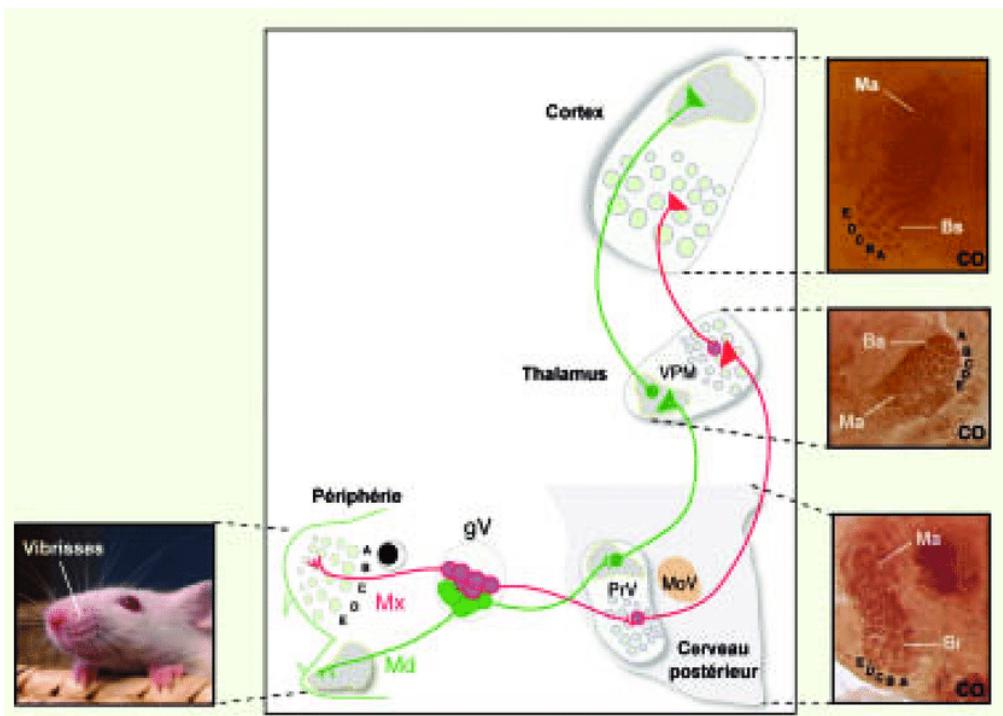


Figure 8 : Représentation schématique du système trigéminal chez la souris (Oury et al., 2006). Mx : la branche maxillaire (en rouge), Md : la branche mandibulaire (en vert), PrV : le noyau sensoriel trigéminal principal, VPM : noyau ventral postéro-médial, gV : ganglion trigéminal.

Après avoir décrit les caractéristiques des systèmes olfactif et trigéminal chez la souris, nous répertorierons les études qui se sont penchées sur la question de la compensation sensorielle chez des modèles murins de cécité.

1.6.4. Impact de la perte visuelle chez des modèles rongeurs de privation visuelle

Tout comme les humains, la cécité provoque des adaptations sensorielles et comportementales chez les rongeurs, supportées par une plasticité cérébrale structurelle et fonctionnelle. Des recherches ont révélé que les souris aveugles congénitales (souche ZRDBA) présentent une hypersensibilité à la douleur en comparaison aux individus voyants, associée à une hypertrophie du volume de l'amygdale (Touj et al., 2020). Cette augmentation du volume de l'amygdale pourrait être liée à une hyperactivation des circuits impliqués dans la modulation de la douleur et des émotions, favorisant une hypersensibilité aux stimuli nociceptifs par un renforcement des connexions entre l'amygdale et le cortex somatosensoriel. De plus, une étude a démontré que les souris aveugles à la naissance présentent une meilleure discrimination tactile, notamment grâce à une diminution du seuil d'activation des récepteurs nociceptifs C et A₆ (Menezes, 2016). Par ailleurs, une activation massive au niveau du cortex visuel a été observée suite à la

présentation de stimuli auditifs chez les souris aveugles congénitales par rapport aux souris aveugles tardives et voyantes (Chabot et al., 2007).

Alors que les études chez l'humain sont controversées concernant la modalité olfactive, il est nécessaire d'approfondir ce questionnement chez des modèles animaux. Que dit la littérature à ce sujet ?

Plusieurs études comportementales issues du laboratoire ont examiné les capacités olfactives chez la souche de souris ZRDBA et ont rapporté les résultats suivants : 1) Dans le test de la nourriture enfouie dans la litière, les souris aveugles ont montré une meilleure efficacité dans la localisation de la nourriture ; 2) Dans le test de seuil olfactif, les souris aveugles ont montré une sensibilité olfactive similaire à celle des souris voyantes dans le cas des odeurs de l'eau de rose et de la cannelle, indiquant que la privation visuelle n'altère pas la capacité de détection pour ces stimuli spécifiques; 3) Lors du test de performance olfactive, les souris aveugles ont exploré davantage les odeurs attractives et ont plus évité les odeurs aversives, par rapport aux souris voyantes (Touj et al., 2020). De plus, une étude sur des mères aveugles congénitales (souche ZRDBA) a mis en évidence l'amélioration des comportements maternels : Les mères aveugles étaient plus rapides pour ramener leurs sourceaux au nid et passaient plus de temps que les mères voyantes à toiletter leurs sourceaux. En parallèle, elles détectaient et agressaient plus rapidement un mâle inconnu, perçu comme une menace potentielle pour leur portée, soulignant l'existence d'une adaptation sensorielle et comportementale (Bouguiyoud et al., 2023).

Par ailleurs, des analyses histologiques et d'imagerie ont révélé une augmentation du volume des aires olfactives chez les souris aveugles par rapport aux souris voyantes de la souche ZRDBA (Touj et al., 2020) : bulbes olfactifs, l'amygdale (traitement olfactif et émotionnel), les aire orbitales, cortex cingulaire et insulaire (Touj et al., 2021). Cette plasticité anatomique concerne plusieurs structures impliquées dans le traitement olfactif et multimodal, notamment les bulbes olfactifs, où une augmentation du volume a été observée au niveau des couches granulaire et glomérulaire, connues pour jouer un rôle clé dans la détection et la discrimination des odeurs (Takahashi et al., 2018). De plus, des modifications ont été mises en évidence dans le noyau olfactif antérieur, impliqué dans l'intégration des informations olfactives de haut niveau (Lei et al., 2006), et au niveau du tubercule olfactif, qui participe à l'intégration multisensorielle entre les modalités olfactives et auditives, renforçant ainsi l'adaptabilité sensorielle des souris aveugles (Wesson & Wilson, 2010). Enfin, des modifications structurelles ont également été observées dans le cortex piriforme, une région clé dans le traitement des odeurs et la formation de représentations olfactives (Howard et al., 2009).

Dans la même veine, une amélioration des performances olfactive a été observée chez un autre modèle de cécité précoce, examinant des souris et des rats élevés dans le noir à la naissance. En effet, les rongeurs aveugles localisaient plus rapidement la nourriture enfouie et détectaient une odeur aversive à un seuil plus bas, que les individus voyants. Cette adaptation sensorielle/comportementale était accompagnée d'une augmentation de l'activité fonctionnelle au sein des bulbes olfactifs et du cortex piriforme, mise en évidence par l'enregistrement des oscillations cérébrales (LFP - Local Field Potential) (Zhou et al., 2017).

En somme, ces résultats obtenus chez la souris soutiennent l'idée que la cécité précoce entraîne une réorganisation des systèmes sensoriels (voire au-delà), permettant une meilleure exploitation des autres sens, incluant la modalité olfactive.

1.7 Objectifs et hypothèses de recherche

Étant un sens prédominant chez l'humain, la perte de vision entraîne d'importantes répercussions sur le développement moteur, social, cognitif et du langage chez l'enfant, et plus généralement, sur la qualité de vie, la santé mentale et physique des individus. Au vu de l'augmentation du nombre de personnes atteintes de cécité, l'étude exhaustive de ces affections oculaires représente un enjeu majeur dans nos sociétés, et s'avère cruciale, afin d'approfondir notre compréhension des mécanismes neurobiologiques impliqués dans la perte visuelle et d'initier de nouvelles pistes de traitements comportementaux ou moléculaires chez l'humain. Permettre aux personnes touchées d'acquérir ou de regagner diverses aptitudes liées à la vie quotidienne, améliorera ainsi leur autonomie, leur mobilité, leur sécurité, et leur bien-être social, affectif et émotionnel.

Bien que le phénomène de compensation sensorielle ait été largement décrit au sein des modalités auditive et tactile, l'impact de la cécité congénitale sur les fonctions olfactives, un sens invisible mais critique dans notre vie quotidienne, et leurs corrélats neurobiologiques, reste controversé chez l'humain et encore peu étudié chez les modèles animaux. Même si les individus aveugles s'appuient largement sur le toucher et l'audition, nous pouvons supposer qu'une attention plus prononcée puisse être portée aux odeurs afin de favoriser leur adaptation à leur environnement physique et social. En d'autres termes, la chimiosensation prendrait une valeur écologique accrue car les stimuli chimiques fournissent des informations cruciales sur leur environnement.

Notre compréhension du système chimiosensoriel intranasal étant toujours parcellaire chez l'humain sain et atteint de cécité, le modèle animal nous offre une opportunité inégalée pour élucider les mécanismes

sous-jacents au fonctionnement de ces systèmes chimiosensoriels dans le cadre de l'absence d'entrées visuelles.

L'objectif général est donc d'étudier l'effet de la cécité congénitale sur les fonctions olfactives et la plasticité du système olfactif/trigéminal chez un modèle murin de cécité congénitale (souris de souche ZRDBA), en employant des techniques d'évaluation du comportement et d'immunohistochimie.

L'utilisation d'un modèle murin de cécité congénitale permet ainsi d'identifier les mécanismes neurobiologiques sous-jacents à la plasticité du système olfactif, et les modifications comportementales subséquentes induites par la cécité. Nous émettons l'hypothèse générale que l'absence d'informations visuelles entraîne une amélioration des capacités olfactives, associée à une plasticité cérébrale au sein des systèmes olfactif/trigéminal.

L'expérience 1 a pour objectif d'examiner et de comparer les aires olfactives et trigéminales activées (marquage des neurones à la protéine C-Fos) lors de l'exposition à des odeurs non-biologiques de natures différentes, tels que des stimuli olfactif pur, trigéminal pur et bimodal, chez des souris anophthalmes et des souris voyantes. Comme le système trigéminal est sensible aux stimulations irritantes et aide à distinguer les différents composants chimiques, nous émettons l'hypothèse que ce système pourrait être, pour des raisons adaptatives, plus particulièrement développé chez les sujets aveugles par rapport aux individus voyants. Ainsi, par rapport aux individus voyants, les individus aveugles pourraient s'appuyer davantage sur les informations chimiosensorielles, et notamment trigéminales, pour protéger leur intégrité physique (ex : détection, identification et localisation améliorées de source de fumée en cas d'incendie, émanation de gaz, nourriture avariée) et s'orienter dans leur environnement. Alternativement, il est aussi possible que cette pression sélective améliore uniquement la sensibilité trigéminal plutôt que la sensibilité olfactive chez les personnes aveugles congénitales.

Nous supposons que les souris anophthalmes présenteront une activité dans les aires olfactives et trigéminales plus activées en réponses à des stimuli chimiques par rapport à des souris voyantes, et que cette différence soit d'autant plus marquée au sein des aires de traitement de l'information trigéminal lors de l'exposition à un stimuli mixte ou trigéminal. Afin de vérifier cette hypothèse, nous examinons la réponse cérébrale envers des stimuli olfactif, trigéminal et mixte.

L'expérience 2 a pour objectif d'étudier la fonction olfactive chez des souris anophthalmes et voyantes olfactif lors de l'exposition à des odeurs d'urines de souris. Nous avons évalué si les souris de souche ZRDBA étaient capables de discriminer finement et d'exprimer une préférence envers certaines odeurs urinaires produites par des individus de souches et de sexes biologiques différents. Nous nous attendons

à observer une meilleure capacité en termes de détection et de discrimination fine de différentes odeurs sociales chez les souris aveugles par rapport aux souris voyantes.

CHAPITRE 2 – CONCEPT MÉTHODOLOGIQUE

2.1. Le modèle animal

La souris possède un système olfactif hautement développé, leur permettant de percevoir une diversité d'odeurs avec une grande sensibilité. Cette caractéristique fait d'elles un modèle idéal pour comprendre et étudier les mécanismes olfactifs et les comportements liés à l'odorat. En raison de ses habitudes nocturnes, la souris dépend principalement des perceptions liées à leurs vibrisses et leur odorat pour explorer et interagir avec son environnement.

La souris est largement utilisée dans la recherche biomédicale en raison de plusieurs avantages notables. Tout d'abord, près de 99 % de ses gènes ont des homologues chez les humains (Dawson, 2011). Le génome de la souris permet également une manipulation génétique de précision, notamment à travers la mutagenèse ciblée, comme la création de souris knock-out (D'Orléans-Juste et al., 2003; Horton, 2003). Ces outils permettent aux chercheurs d'étudier les effets de l'absence de gènes spécifiques ou les conséquences de mutations, ce qui facilite la compréhension des mécanismes des pathologies humaines. Ses caractéristiques, telles que sa taille moyenne de 10 cm et son poids d'environ 35 grammes, ainsi que sa courte durée de vie d'environ un an, en font un sujet d'étude particulièrement adapté. En outre, la souris affiche un rythme de reproduction rapide, donnant naissance à 3 à 8 petits par portée après une gestation de seulement 21 jours. Un avantage majeur réside également dans son coût relativement bas par rapport à d'autres organismes modèles, facilitant ainsi l'établissement de colonies de taille adéquate. Cette capacité à générer des cohortes importantes dans un laps de temps raisonnable offre la possibilité d'obtenir des résultats robustes sur le plan statistique. Ces caractéristiques font de la souris un choix privilégié pour les chercheurs en raison de la praticité et de la validité statistique des données obtenues, contribuant ainsi de manière significative aux avancées dans le domaine de la recherche biomédicale.

Pour notre projet, les souris représentent un modèle idéal pour étudier l'impact de la cécité sur la plasticité des systèmes olfactif/trigéminal. Les souris possèdent des systèmes olfactif/trigéminal particulièrement développés, sur lesquels elles s'appuient pour des fonctions essentielles, telles que la recherche de nourriture, la reproduction et la reconnaissance sociale. Le traitement des signaux olfactifs présente des similarités entre l'humain et la souris, notamment au niveau du fonctionnement du bulbe olfactif, où les glomérules jouent un rôle clé dans la première étape du traitement sensoriel, et l'existence de fortes connexions bilatérales entre le cortex piriforme, l'amygdale et l'hippocampe, impliquées dans la perception, la mémoire et la réponse émotionnelle aux stimuli olfactifs. Cette proximité dans les

mécanismes de traitement sensoriel rend la souris particulièrement adaptée pour étudier les mécanismes de plasticité neuronale et les répercussions fonctionnelles de la privation sensorielle, telles qu'observées dans la cécité.

2.2. Description de la souche utilisée

La souche de souris ZRDBA a été utilisée dans les deux expériences menées pour ces travaux de maîtrise. Cette souche unique, générée et hébergée à l'UQTR, provient initialement d'un croisement entre la souche voyante DBA-6 et la souche anophthalme ZRDCT (Touj et al., 2019).

Les souris ZRDCT possèdent des orbites, mais sont dépourvues d'yeux et de nerfs optiques. Ce phénotype particulier est dû à une mutation dans un locus récessif (*ey1*) sur le chromosome 18, qui conduit à une mutation dans le gène Rx/Rax (Chase, 1942). Ce gène est exprimé dans la partie antérieure de la tête et joue un rôle essentiel dans la formation de la rétine, de la glande pinéale et de l'hypothalamus (Tucker et al., 2001). Outre l'absence des yeux et des nerfs optiques, cette mutation entraîne également la disparition des afférences rétiennes vers l'hypothalamus (Tucker et al., 2001), ainsi que le développement de fibres auditives au niveau du noyau du complexe latéral dorsal (DLG) (Chabot et al., 2007; Piché et al., 2004) et une asymétrie du noyau suprachiasmatique (Laemle & Rusa, 1992).

Pour obtenir une souche ZRDBA stable, un croisement initial a été effectué entre une souris DBA-6 et une souris ZRDCT, créant une souris hybride hétérozygote (F1). Ensuite, quatre rétrocroisements successifs ont été réalisés entre des hétérozygotes (voyants) et des souris ZRDCT homozygotes (aveugles) : F1 × ZRDCT, F2 × ZRDCT, F3 × ZRDCT, et F4 × ZRDCT. Chaque génération a été testée génétiquement pour garantir la proximité croissante avec la souche ZRDCT. Après ces cinq croisements, Charles Rivers a certifié la stabilité de la souche ZRDBA, et des croisements internes (sœur-frère) ont ensuite été réalisés pour maintenir un équilibre génétique stable entre hétérozygotes et homozygotes. Après dix générations, un rétrocroisement supplémentaire a été effectué avec la souche ZRDCT sur deux générations pour éviter les dérives génétiques et maintenir la stabilité de la souche (Touj et al., 2019). Un croisement a été effectué entre une souris voyante (mâle ou femelle) et une souris anophthalme (femelle ou mâle) afin d'obtenir des portées composées de sourceaux aveugles (homozygotes) et voyants (hétérozygotes) dans des proportions égales (Touj et al., 2019). L'uniformité génétique entre les souris aveugles et voyantes de cette souche garantit des résultats plus fiables et reproductibles pour les recherches comparatives. Cela permet de comparer directement les capacités sensorielles des deux phénotypes, en évitant les biais liés à des différences entre souches.

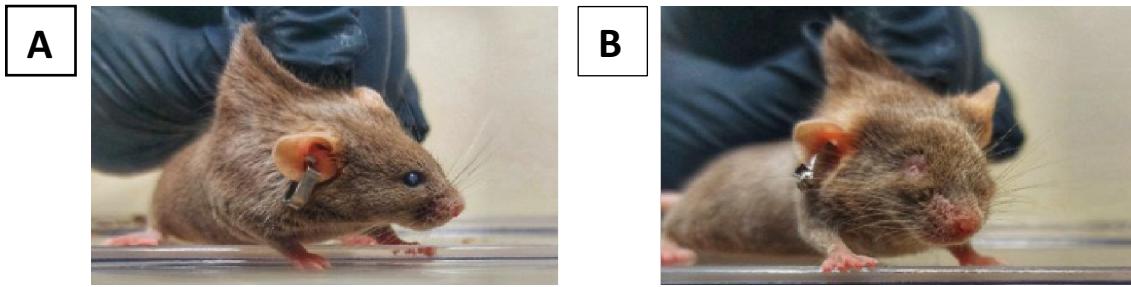


Figure 9 : Photographie de la souris de souche ZRDBA (Touj et al., 2019). *A : souris voyante de la souche ZRDBA, B : souris anophtalme de la souche ZRDBA*

2.3. Étude 1 : Effet de la cécité congénitale sur l'activité cérébrale induite par des stimuli chimiques « classiques » chez les souris de souche ZRDBA

2.3.1. Animaux expérimentaux et conditions olfactives

Dans ce test, 128 souris de souche ZRDBA, âgées de 3-4 mois, ont été réparties en 4 groupes expérimentaux, et de manière égale entre phénotype et sexe biologique: 1) 32 souris ont été exposées à l'extrait de rose pour stimuler principalement le système olfactif (8 femelles anophtalmes, 8 mâles anophtalmes, 8 femelles voyantes, 8 mâles voyants), 2) 32 souris ont été exposées à l'extrait de cannelle, un stimulus bimodal qui stimule à la fois le système trigéminal et le système olfactif (8 femelles anophtalmes, 8 mâles anophtalmes, 8 femelles voyantes, 8 mâles voyants), 3) 32 souris ont été exposées au dioxyde de carbone (CO_2) pour stimuler principalement le système trigéminal (8 femelles anophtalmes, 8 mâles anophtalmes, 8 femelles voyantes, 8 mâles voyants), et 4) 32 souris ont été exposées à un flux d'air (condition contrôle) (8 femelles anophtalmes, 8 mâles anophtalmes, 8 femelles voyantes, 8 mâles voyants).

2.3.2. Stimuli chimiques

Trois stimuli chimiques ont testés pour cette expérience : 1) extrait de rose à une concentration de 10-2 M diffusé à un débit de 2 L/min (Phenethyl alcohol, Sigma-Aldrich, natural, ≥95%, FG ; Molecular Weight 122.16), 2) extrait de cannelle à une concentration de 10-2 M diffusé à un débit de 2 L/min (Cinnamaldehyde, Sigma-Aldrich, natural, ≥95%, FG ; Molecular Weight 132.16) et 3) le dioxyde de carbone à 10% a été diffusé à un débit de 2L/min. 4) Une condition contrôle est effectuée en diffusant un influx d'air sans odeur à un débit de 2 L/min, permettant de quantifier l'activité basale C-Fos en l'absence de diffusion d'odeur.

2.3.3. Procédure d'exposition olfactive

Dans un premier temps, l'animal a été soumis à une phase d'habituation de 30 minutes dans la cage expérimentale. La souris a été exposée à un total de 12 stimulations successives à la même odeur pendant 1 min, avec un intervalle inter-essai de 4 min.

L'exposition aux stimuli a été réalisée à l'aide d'un dispositif à deux voies permettant au flux d'air, soit d'entrer directement dans la cage à induction, soit de passer par un flacon contenant 5 mL d'un stimulus chimique (rose ou cannelle) (voir figure 10). Plus spécifiquement, une bomonne d'air médicale a véhiculé un flux d'air, à 2 L/min. Le passage de ce flux à travers les tubes a été contrôlé via deux valves : la valve 1 a permis de diffuser l'odeur transportée par le flux d'air dans la cage à induction (dimensions : 23,6 × 12,7 cm) pendant 1 minute de test, tandis que la valve 2 a véhiculé un flux d'air pur dans la cage pendant les 4 minutes de repos. Pour la condition CO₂, une bomonne de dioxygène de carbone équipée d'un débitmètre a diffusé le gaz à 10% à un débit de 2 L/min. La cage est équipée d'un système d'évacuation d'air permettant d'éliminer complètement toute contamination par des odeurs résiduelles. Une condition contrôle sans stimulation chimique a consisté à diffuser le flux d'air pur pendant 60 minutes.

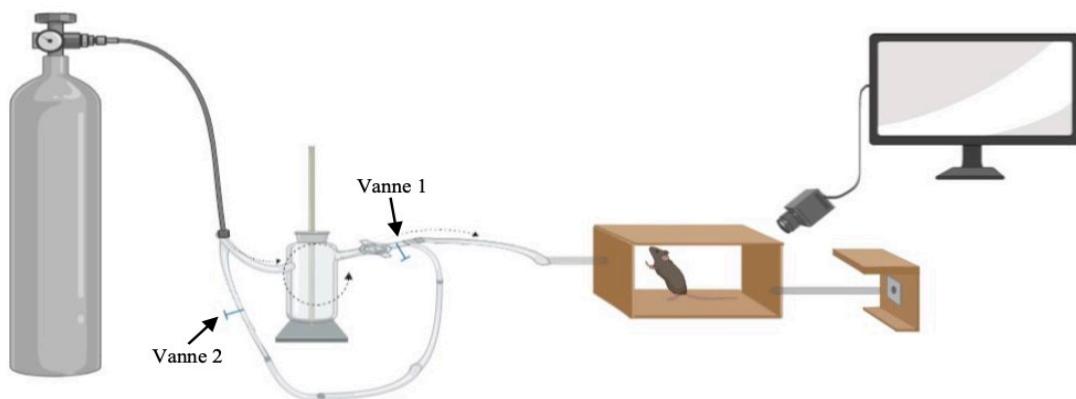


Figure 10 : Illustration du dispositif d'exposition aux stimulations chimiques.

2.3.4. Étude immunohistochimique

Dans le cadre de l'étude 1, nous avons réalisé une étude immunohistochimique afin d'analyser l'activité cérébrale des souris anophthalmes et voyantes en réponse à différentes stimulations chimiques. Cette approche permet de visualiser et de quantifier l'activation des régions cérébrales spécifiques impliquées dans le traitement des stimuli chimiques telles que le bulbe olfactif (BO) principal, incluant les couches

glomérulaire, mitrale, et granulaire du BO principal, le noyau olfactif antérieur, le cortex piriforme, le noyau accumbens, le noyau ventro postéro-médian (VPM) du thalamus, et le cortex somatosensoriel.

2.3.4.1. Principe de la technique d'immunohistochimie à double marquage de la protéine c-Fos

L'immunohistochimie (IHC) est une technique basée sur la combinaison de l'immunologie, de l'histologie et de la chimie afin d'identifier des antigènes spécifiques dans les tissus en utilisant des anticorps spécifiques. Cette méthode est fréquemment utilisée non seulement dans les laboratoires de recherche, mais aussi en diagnostic clinique. La méthode d'immunohistochimie à double marquage, consiste à utiliser un anticorps primaire non marqué ciblant l'antigène, puis un anticorps secondaire marqué, qui se lie à l'anticorps primaire (Chen et al., 2010). Cette méthode est plus précise que la technique directe, car elle amplifie le signal du fait que plusieurs anticorps secondaires sont liés à un anticorps primaire unique. Une fois les antigènes fixés, une réaction histochimique permet de révéler le complexe antigène-anticorps grâce à une enzyme et son substrat ou à l'aide d'un marqueur fluorescent (fluorochromes).

Dans notre projet, l'IHC a été utilisée pour détecter et localiser la protéine c-Fos grâce à la coloration immunoperoxydase, afin d'examiner l'activité cérébrale induite par les stimuli olfactifs. L'immunohistochimie à double marquage est une méthode efficace pour détecter la présence de la protéine c-Fos dans les tissus cérébraux et d'identifier les régions activées en réponse à des stimuli (Herrera & Robertson, 1996). À la suite d'une stimulation, le gène c-fos s'active en quelques minutes, entraînant une accumulation maximale de l'ARNm après environ 30 à 40 minutes. Une fois produite, la protéine c-Fos s'associe aux protéines de la famille Jun pour former un complexe capable de se fixer sur le site AP-1 de l'ADN, impliqué dans divers processus cellulaires tels que la prolifération et la différenciation cellulaire (Herrera & Robertson, 1996). En plus de sa fonction comme marqueur de l'activité neuronale, la protéine c-Fos est impliquée dans des processus comme la neurogenèse, démontrant ainsi son importance dans les réponses cérébrales et comportementales face à différents stimuli (Weber et al., 2015).

2.3.4.2. Protocole expérimental

- Perfusion intracardiaque**

Les souris ont été perfusées 90 minutes après le début du test olfactif. Tout d'abord, les souris ont été anesthésiées à l'isoflurane (5% à un débit de 4 L/min) jusqu'à ce qu'aucune réponse réflexe ne soit observée. Ensuite, l'abdomen des souris a été incisé de bas en haut, pour ensuite dégager le diaphragme, le sternum et les côtes, tout en gardant le cœur fonctionnel. Une canule, reliée à une valve à trois voies, a été insérée obliquement, de bas en haut, à travers la paroi du ventricule gauche du cœur. Une fois la

canule en place, l'oreillette droite était incisée pour évacuer le sang. À l'aide d'une pompe péristaltique (Débit = 5 mL/min), une solution de rinçage de tampon salin phosphate (PBS) (0.1 M en PO₄, 0.9 % de NaCl) de 50 mL a été injectée jusqu'à ce que le liquide sortant du cœur soit clair; suivie d'une solution fixatrice de paraformaldéhyde (PAF) à 4% (pH de 7.3) pendant 5 minutes pour fixer les tissus.

- **Extraction du cerveau**

Les cerveaux perfusés ont été soigneusement extraits en préservant l'intégrité des bulbes olfactifs et immersés dans la solution fixatrice de paraformaldéhyde (PAF) à 4% pendant 24h. Les cerveaux fixés ont ensuite été immersés dans une solution de sucre à 30 % pendant 24-48 heures dans un environnement réfrigéré afin d'assurer une cryoprotection adéquate. Une goutte de sucre à 30% a été déposée sur chaque cerveau avant d'être recouvert de neige carbonique (-80 °C) jusqu'à ce qu'il ait une coloration blanche (durée 3-4 min). Pour finir, les cerveaux congelés ont ensuite été déposés sur un parafilm et un papier d'aluminium puis étiquetés, avant d'être stockés au congélateur à -80°C.

- **Procédure d'immunohistochimie**

Avant d'amorcer le traitement immunohistochimique pour identifier la protéine c-Fos, des coupes coronales d'une épaisseur de 40 µm ont été effectuées à l'aide d'un microtome à congélation Cryostat rotatif CM1860. Ces coupes ont été soumises à une série d'étapes pour parvenir au marquage final. La technique d'immunohistochimie à la protéine C-Fos a été scindée sur 2 journées:

Jour 1. Initialement, les coupes ont été lavées à trois reprises avec du PBS 0,1 M pendant 10 minutes, suivi d'une incubation de 30 minutes dans une solution de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) à 3% dans du PBS 0,1 M afin de neutraliser l'activité de la peroxydase endogène et de minimiser la coloration de fond. Après trois rinçages supplémentaires avec du PBS (10 minutes chacun), les coupes ont été incubées dans une solution de PBS 0,1 % Triton-X100 (PBST) contenant du sérum d'âne à 2% pendant 1 heure afin de bloquer les sites de liaison non spécifique. Ensuite, cette solution a été incubée, pendant une nuit à 4 °C, dans une solution contenant un anticorps monoclonal de souris (AB208942) dirigé contre la protéine c-Fos (à une dilution de 1 :1500) dans du PBS 0,1 % Triton-X100 avec du sérum d'âne à 0,25%.

Jour 2 : Après trois nouveaux rinçages dans du PBS (10 minutes chacun), les coupes ont été incubées pendant 2 heures à température ambiante dans une solution contenant un anticorps secondaire d'âne biotinylé dirigé contre l'anticorps de souris (Ab7060) (à une dilution de 1 :200) dans du PBST avec du sérum d'âne à 0,25%. Après trois nouveaux rinçages dans du PBS (10 minutes chacun), les coupes ont été incubées pendant 1,5 heure dans un complexe avidine-biotine-peroxydase (à une dilution de 1 :250) dans

une solution de PBST. Ensuite, les coupes ont été rincées deux fois dans du PBST (5 minutes chacun) et deux fois dans une solution de tampon Tris-Buffer 0,05 M (pH 7,6 – 10 minutes), après incubées dans une solution de 3,3-tétrachlorhydrate de diaminobenzidine à 0,02% (chromogène qui va agir avec la peroxydase), de sulfate de nickel à 0,04% et de peroxyde d'hydrogène à 0,01% dans du tampon Tris 0,05 M (pH 7,6) pendant environ 10 minutes à la température ambiante. La réaction chimique a été stoppée après 7 minutes (contrôle au microscope optique) en rinçant deux fois les sections dans une solution de tampon Tris-Buffer pendant 10 minutes, puis en les rinçant deux fois dans la solution de PBS.

- **Étape de montage et coloration des lames**

Les coupes ont ensuite été montées sur des lames gélatinées avant d'être séchées et soumises au traitement de coloration de Nissl (Crésyl violet) pour définir les limites nucléaires et permettre l'analyse des données. Ce processus de coloration a impliqué une série d'étapes, débutant par une réhydratation dans le xylène pendant 1 heure, suivie d'une déshydratation dans différentes concentrations d'éthanol (100%, 95% et 70%) pendant 2 minutes chacune. Ensuite, les coupes ont été immergées dans un bain de crésyl violet. Une fois que la coloration était optimale (confirmée à l'aide du microscope), l'excès de colorant a été éliminé en trempant les lames dans de l'eau puis dans de l'éthanol à 70%. Pour arrêter le processus de coloration, les lames ont été immergées à nouveau dans de l'éthanol à 95% et à 100% pendant un total de 8 minutes, puis réhydratées dans le xylène pendant 10 minutes afin de fixer les lamelles sur les lames à l'aide de la colle Eukitt.

- **Les aires d'intérêt**

Nous avons analysé l'activité cérébrale par immunohistochimie dans plusieurs aires cérébrales impliquées dans l'intégration des stimuli chimiosensoriels (Figure 11):

- Le bulbe olfactif principal, incluant les couches glomérulaires, mitrale et granulaire.
- Le noyau olfactif antérieur
- Le cortex piriforme
- Le noyau accumbens
- Le noyau ventro postéro-médian (VPM) du thalamus
- Le cortex somatosensoriel

Ces aires cérébrales ont été délimitées en se basant sur l'Atlas cérébral Allen (Allen Brain Atlas, mouse coronal P56, <https://mouse.brain-map.org/static/atlas>). Cet outil nous a permis de cibler précisément les régions d'intérêt pour l'analyse.

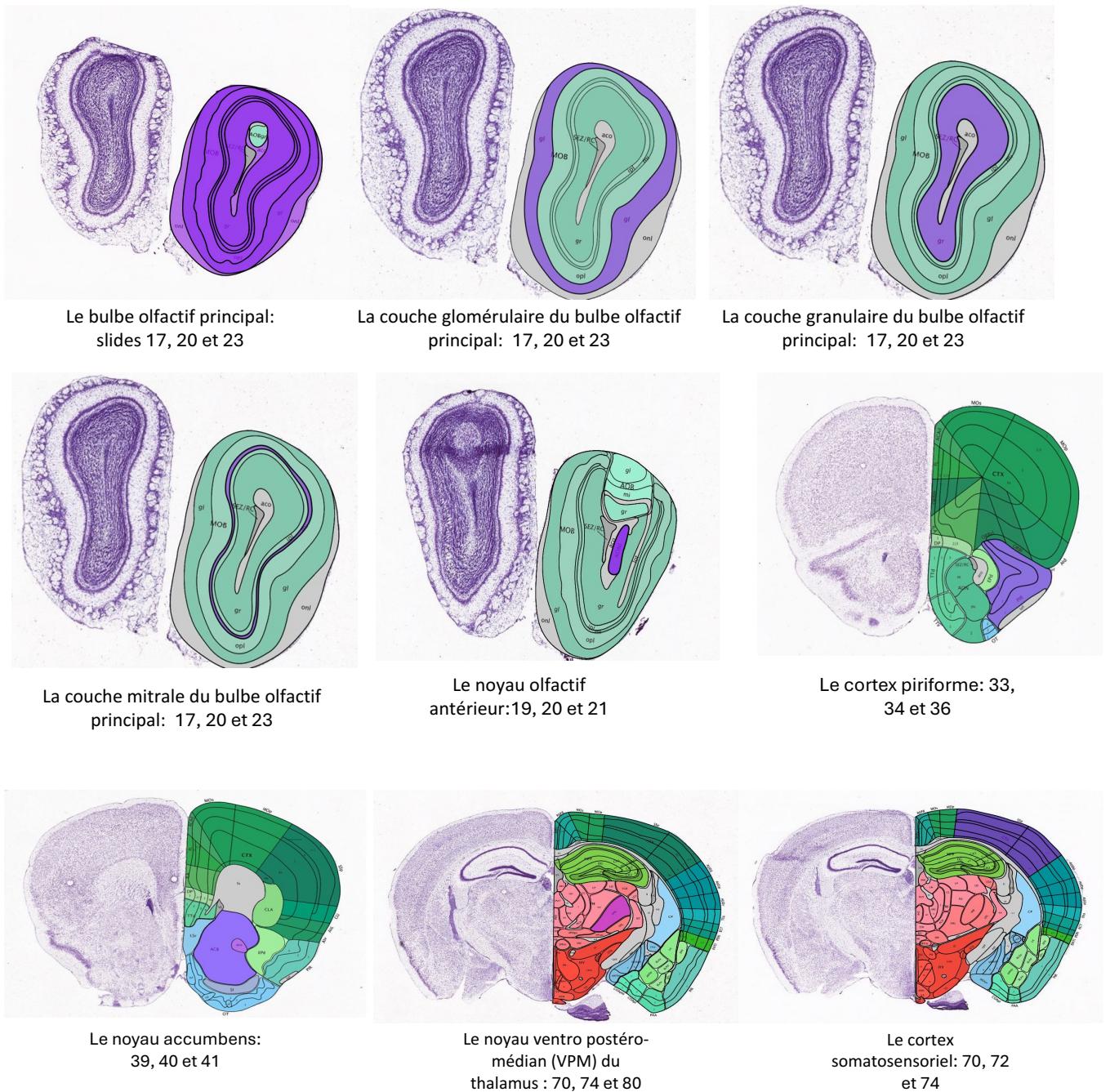


Figure 11 : Les régions cérébrales d'intérêt identifiées en violet sur les coupes du Allen Brain Atlas (mouse coronal P56, <https://mouse.brain-map.org/static/atlas>). Le numéro des coupes retenues pour analyse a également été mentionné au-dessous de chaque image.

- **Acquisition et analyse des coupes**

Le microscope Olympus VS120 a permis l'acquisition des lames au grossissement X10. Une fois l'acquisition au microscope effectué, nous avons analysé les coupes en utilisant des logiciels en « open source » et des

plugins développés au sein de la Plateforme de Microscopie Moléculaire et Cellulaire (MCMP) au Centre de recherche Douglas. Nous avons sélectionné 3 coupes par région d'intérêt (ROIs), identifiées dans la Figure 11, en prenant pour référence l'Atlas du Cerveau Allen (Allen Brain Atlas, mouse coronal P56, <https://mouse.brain-map.org/static/atlas>). Ainsi, 3 coupes cérébrales de 40 µm (avec un intervalle de ~ 120 µM entre coupe) ont été sélectionnées et moyennées pour calculer l'activité neuronale au sein de chaque région d'intérêt pour chaque animal.

Le logiciel QuPath 3.0. (via un autre plugin développé au MCMP) a permis la délimitation des aires cérébrales sur chaque coupe en se basant sur les calques du Brain Allen (P56 coronal). Plus précisément, ce logiciel redimensionne, calibre et adapte son modèle à l'image en utilisant les calques du Brain Allen. Plusieurs systèmes de vérification via deep-learning effectuent des corrections et précisent les dimensions neurotypiques du modèle interne. Une variation structurelle entre le modèle de cartographie cérébrale (atlas) et la restructuration du cerveau (image) de plus de 10% induit un arrêt du système et demande une vérification manuelle afin de garantir la précision de la segmentation. Toutefois, afin d'assurer la fiabilité des résultats, une validation visuelle a été réalisée sur un sous-ensemble de coupes. Cette étape a consisté à comparer la comptabilisation automatique des neurones avec une comptabilisation manuelle, en vérifiant que le logiciel identifie correctement les neurones c-Fos positifs. Une fois qu'un calque des ROIs est apposé sur l'image, la coupe de cerveau est alors analysée par le logiciel Fiji (ImageJ) et un plugin interne développé au MCMP. Ainsi, les noyaux positifs au marquage de la protéine C-Fos correspondant aux critères de taille (6 µm ou plus) et d'intensité (75 % de différence par rapport au bruit de fond) ont été localisés et comptés, à l'aide d'une macro automatisée personnalisée du logiciel ImageJ (NIH).

2.3.5. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées via le logiciel Jamovi version 2.6.24 (<http://www.jamovi.org>). Pour chaque ROI, des ANOVAs à 3 facteurs ont été réalisées pour comparer le nombre de cellules marquées au C-Fos. Les facteurs inter-sujets étaient les suivants : 1) Phénotype (2 : Anophthalme, voyant), condition olfactive (4 : Air, Rose, CO₂, Cannelle) et Sexe (2 : Femelle, mâle). Cette analyse permet d'évaluer les effets principaux de chacun de ces facteurs ainsi que leurs interactions. Plus précisément, les interactions doubles entre le phénotype et la condition olfactive, entre le phénotype et le sexe, entre la condition olfactive et le sexe, et enfin l'interaction triple à trois facteurs impliquant le phénotype, la condition olfactive et le sexe. Dans le cas où un effet principal ou une interaction étaient significatives, une correction de Tukey a été appliquée. Le seuil de significativité est fixé à 0.05 et l'indice de confiance à 95%.

2.4. Étude 2 : Effet de la cécité congénitale sur la perception des odeurs sociales chez les souris de souche ZRDBA

Cette partie aborde la deuxième étude de ce mémoire ayant pour but d'évaluer et de comparer les performances olfactives des 2 statuts visuels : 1) les capacités de détection et d'attraction des souris aveugles et voyantes envers des mélanges urinaires provenant de donneurs de sexes et de souches différentes, 2) les capacités de discrimination et de préférence envers certains mélanges urinaires.

2.4.1. Animaux expérimentaux

Dans cette étude, 60 souris ZRDBA âgées de 3-4 mois, incluant 30 souris ZRDBA aveugles (15 mâles, 15 femelles) et 30 souris ZRDBA voyantes (15 mâles, 15 femelles) ont été utilisées. Toutes les souris ont été soumises à deux tests comportementaux, espacés d'une semaine.

2.4.2. Stimuli olfactifs sociaux

La collecte d'urine a été réalisée en déposant la souris pendant 2h dans une cage individuelle tapissée de sable hydrophobe, permettant de récupérer l'urine sans stresser les animaux. Les échantillons ont ensuite été stockés à -80°C pour une durée maximale de deux mois avant utilisation. Un mélange urinaire a été préparé à une concentration de 1:100, combinant l'urine de six individus par condition. L'urine a été collectée chez des souris mâles et femelles appartenant aux souches ZRDBA et ZRDCT, assurant ainsi une représentativité des profils chimiques olfactifs des deux souches.

2.4.3. Dispositif

Les souris aveugles et voyantes de la souche ZRDBA ont été placées dans des cages en polycarbonate transparentes de dimensions 29,5 cm x 18 cm x 12 cm, avec trois trous de 1,8 cm de diamètre. Deux tubes Eppendorf, coupé à leur extrémité, ont été placés dans 2 trous de la cage. Pour chaque stimulation, des coton-tiges imprégnés de 20 µL d'un stimulus olfactif (eau, urine ou huile d'arachide) ont été placés à l'intérieur des tubes Eppendorf afin d'éviter tout contact direct avec le museau de la souris (voir Figure 12). Dans le but de prévenir tout biais de latéralisation, pendant les tests, la position de l'Eppendorf contenant un stimulus a été randomisée (droite ou gauche). De plus, l'ordre des conditions urinaires 1 à 4 a été randomisé et la cinquième condition « huile d'arachide » a toujours été réalisée en dernier.

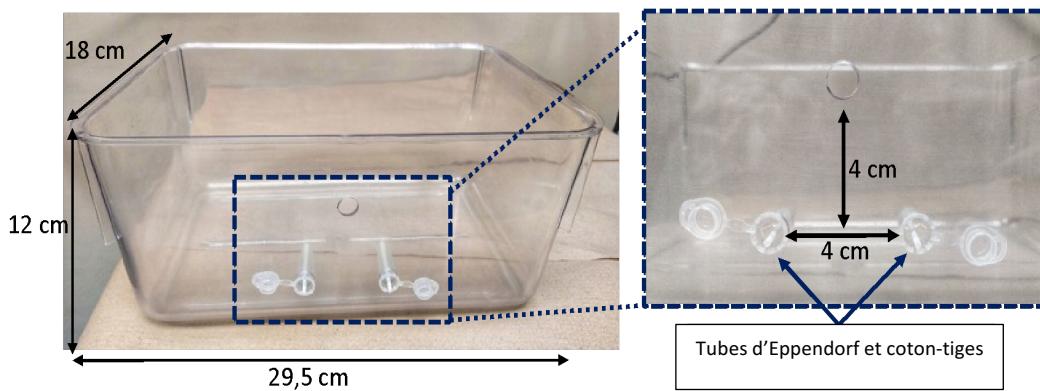


Figure 12 : Dispositif de la cage de l'expérimentation

2.4.4. Tests comportementaux

Toutes les souris ont été évaluées lors de deux expérimentations (test d'attractivité et test de préférence) avec un intervalle d'une semaine.

Test d'attractivité olfactive : Les souris ont été exposées simultanément à un stimulus olfactif « social » et à de l'eau afin d'évaluer leur attractivité. Cinq conditions olfactives ont été présentées de façon séquentielle toutes les 3,5 minutes, soit: 1) Urine de femelles de souche ZRDBA versus Eau; 2) Urine de mâles de souche ZRDBA versus Eau; 3) Urine de femelles de souche ZRDCT versus Eau; 4) Urine de mâles de souche ZRDCT versus Eau, et 5) Huile d'arachide versus Eau.

Test de préférence olfactive : Les souris ont été simultanément exposées à deux stimuli olfactifs afin d'évaluer la discrimination et la préférence envers un des 2 stimuli olfactifs. Les 5 conditions olfactives étaient les suivantes : 1) Urine de souris mâles de souche ZRDBA versus Urine de souris femelles de souche ZRDBA, 2) Urine de souris femelles de souche ZRDCT versus Urine de souris mâles de souche ZRDCT, 3) Urine de souris femelles de souche ZRDBA versus Urine de souris femelle de souche ZRDCT, 4) Urine de souris mâles de souche ZRDBA versus Urine de souris mâles de souche ZRDCT, 5) huile d'arachide versus Urine de souris mâles de souche ZRDBA.

2.4.5. Procédure expérimentale

Les expériences comportementales ont été réalisées entre 9 h 00 et 19 h 00 dans l'obscurité sous une lumière rouge permettant d'éviter tout biais dû à la vision du dispositif pour les souris voyantes. Les expériences ont été enregistrées à l'aide d'une caméra connectée au logiciel Ethovision XT, permettant de mesurer 1) le temps passé à flairer les stimuli; c'est le temps durant lequel la souris est à une distance de

2 cm ou moins d'un stimulus olfactif (eau ou urine), ce qui correspond au comportement typique de flairage. 2) la distance parcourue ; a été définie comme le temps que la souris passe à interagir avec son environnement, en se déplaçant librement dans les limites de la cage, et 3) le temps passé à se toiletter ; est défini comme la période durant laquelle un animal s'engage dans des comportements de toilettage comme se lécher et se gratter. Ces paramètres comportementaux ont été choisis car ils offrent une mesure quantitative de l'intérêt et de l'attention des souris envers les stimuli olfactifs, ainsi que de leur niveau d'activité générale et de leurs comportements de toilettage, qui peuvent refléter une réponse émotionnelle ou un stress.

Chaque souris a été soumise à une phase d'habituation de 30 minutes dans le local expérimental au sein d'une cage individuelle. Ensuite, chaque souris a été soumise à 2 tests comportementaux d'une durée totale de 33.5 minutes chacun (espacés d'une semaine), incluant 5 conditions olfactives successives de 3,5 minutes espacées de 4 minutes de repos. Cette approche avec un temps de repos entre les conditions permet d'éviter la fatigue olfactive et d'assurer que chaque condition est évaluée de manière distincte.

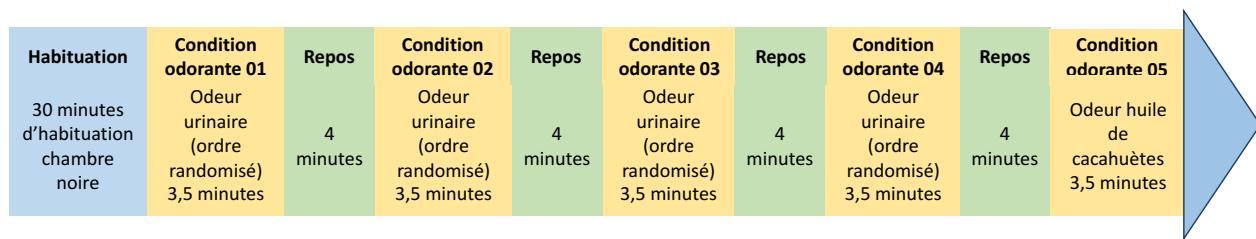


Figure 13 : Schéma expérimental du protocole de tests comportementaux expérimental.

2.4.6. Analyses statistiques

Le logiciel Jamovi version 2.6.24 (<http://www.jamovi.org>) a été utilisé pour effectuer l'analyse statistique. Pour chaque test olfactif, nous avons effectué une ANOVA à mesures répétées à 2 facteurs inter-sujets, soit le *phénotype* (anophthalme/voyant) et le sexe biologique (femelle/mâle), et 1 facteur intra-sujet, soit la condition olfactive (5 conditions/test), sur 3 variables dépendantes : 1) le temps passé à explorer les sources olfactives, 2) la distance totale parcourue et 3) le temps passé à se toiletter. Pour les tests d'attractivité des odeurs (a) et de préférence (b), le temps passé à explorer les odeurs a été calculé comme un *indice de différence* : a) temps passé à explorer l'odeur 1 – eau, et b) temps passé à explorer l'odeur 1 – odeur 2. Lorsque les résultats de l'ANOVA à trois facteurs étaient significatifs, des tests post-hocs de Tukey ont été effectués pour évaluer les comparaisons multiples pour chaque variable.

CHAPITRE 3. RESULTATS

3.1. Étude 1 : Effet de la cécité congénitale sur l'activité cérébrale induite par des stimuli chimiques « classiques » chez les souris de souche ZRDBA

a. Bulbe olfactif principal

Les analyses ANOVA à trois facteurs (phénotype, condition, sexe) montrent un effet principal significatif du phénotype ($F(1,38) = 86.334$; $p < 0.001$), des conditions olfactives ($F(3,38) = 564.443$; $p < 0.001$), et de l'interaction phénotype*condition ($F(3,38) = 8.037$; $p < 0.001$). Les tests post-hoc de Tukey révèlent que, chez les souris voyantes, le bulbe olfactif principal est plus activé lors de la présentation des 3 stimulations olfactives par rapport à la condition contrôle (Rose : $p < 0.001$, CO_2 : $p < 0.001$; cannelle : $p < 0.001$). Aucune différence significative n'a été observée entre la rose et le CO_2 ($F(1,38) = 0.259$; $p = 1.000$), ni entre la rose et la cannelle ($F(1,38) = 0.382$; $p = 1.000$), ni entre le CO_2 et la cannelle ($p = 0.998$) chez les souris voyantes. De même, chez les souris anophtalmes, l'activation est significativement plus élevée dans le BO principal pour la rose, le CO_2 et la cannelle, par rapport à la condition contrôle (pour tous : $p < 0.001$). De plus, aucune différence significative n'est observée entre la rose et le CO_2 ($p = 1.000$), entre la rose et la cannelle ($p = 0.618$), ni entre le CO_2 et la cannelle ($p = 0.891$).

Les analyses post-hoc de Tukey montrent qu'aucune différence significative n'est observée entre les souris voyantes et anophtalmes dans la condition contrôle ($F(1,38) = 26.15$; $p = 0.990$). Pour les conditions odorantes, le bulbe olfactif principal est plus activé chez les souris anophtalmes que chez les souris voyantes dans la condition rose ($F(1,38) = 170.72$; $p < 0.001$), cannelle, ($F(1,38) = 243.19$; $p < 0.001$) et CO_2 ($F(1,38) = 178.15$; $p < 0.001$).

Bulbe Olfactif Principal

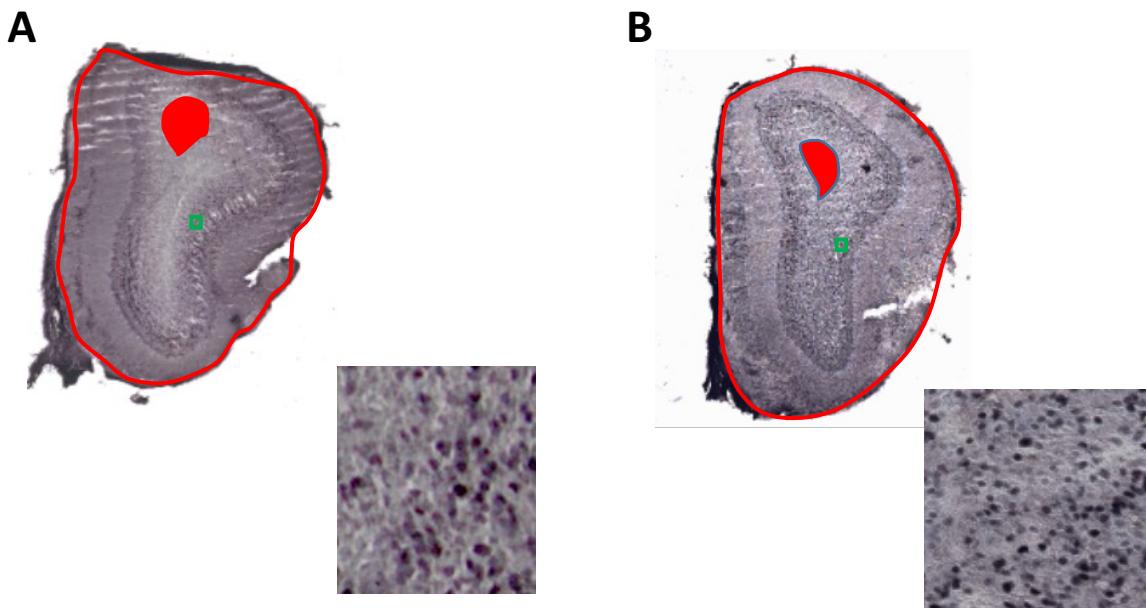
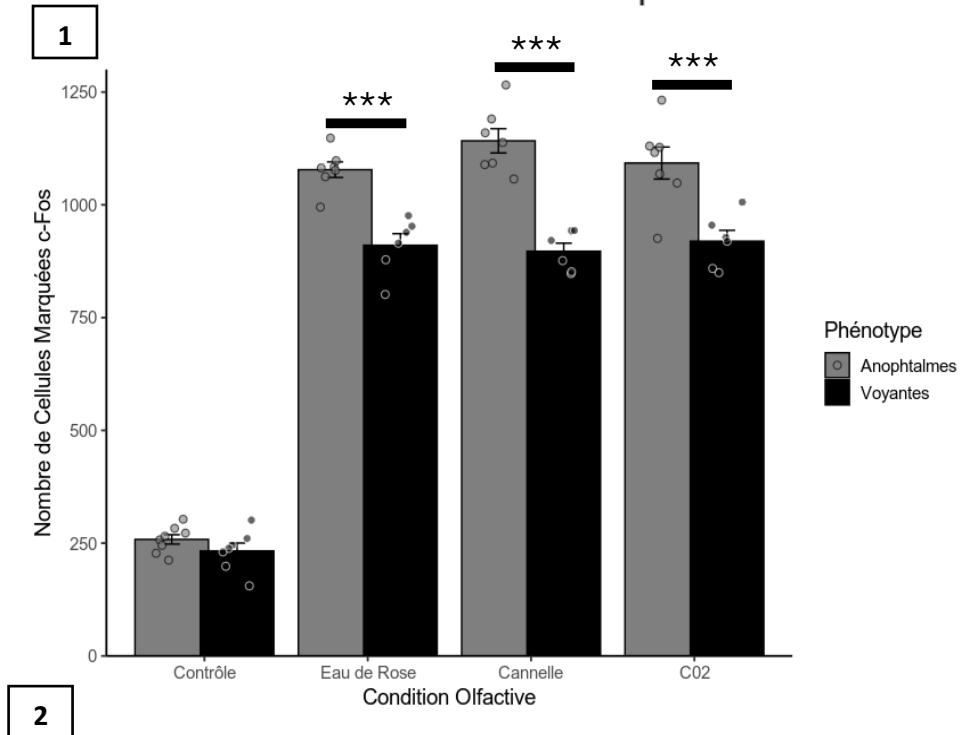


Figure 14 : Expression de C-Fos dans le bulbe olfactif principal. 1. Nombre de cellules marquées C-Fos dans le bulbe olfactif principal, en fonction du phénotype (anophtalmie/voyant) et de la condition olfactive (contrôle, rose, CO₂, cannelle). Test Anova à 3 facteurs inter-sujets, suivi des post hoc de Tukey pour comparaisons multiples (Seuil de significativité $\alpha= 0.05$; *** $p < 0.001$). 2. Images des cellules marquées C-Fos au niveau du bulbe olfactif principal (le petit rectangle en vert indique la zone zoomée), suivant le phénotype (A : souris voyante ; B : souris anophtalmie) pour la condition olfactive eau de rose.

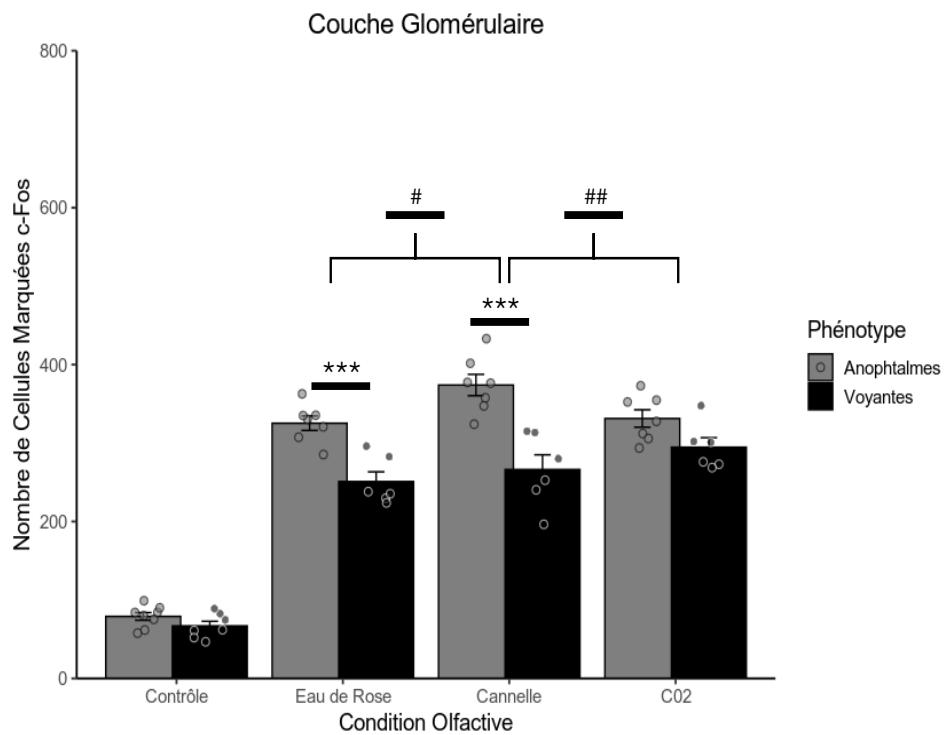
b. Couche glomérulaire du bulbe olfactif principal

Les analyses ANOVA à trois facteurs (phénotype, condition et sexe) montrent un effet principal significatif du phénotype ($F(1,38) = 49.217$; $p < 0.001$), des conditions olfactives ($F(3,38) = 224.808$; $p < 0.001$) et de l’interaction phénotype*condition ($F(3,38) = 6.540$; $p = 0.001$). Les tests post-hoc de Tukey montrent que, chez les souris voyantes et souris anophtalmes, les stimulations olfactives induisent une plus grande activation de la couche glomérulaire du BO principal par rapport à la condition contrôle (pour toutes les comparaisons : rose = $p < 0.001$, CO_2 = $p < 0.001$ et cannelle = $p < 0.001$).

Concernant les comparaisons entre les odeurs, chez les souris voyantes, aucune différence significative n'a été observée entre la rose et le CO_2 ($p = 0.199$), entre la rose et la cannelle ($p = 0.984$), ni entre le CO_2 et la cannelle ($p = 0.707$). Chez les souris anophtalmes, l'activation de la couche glomérulaire du BO principal diffère significativement entre la rose et la cannelle ($p = 0.017$), ainsi qu'entre le CO_2 et la cannelle ($p = 0.009$), alors qu'aucune différence n'a été montrée entre la rose et le CO_2 ($p = 1.000$).

Les analyses post-hoc de Tukey montrent qu'aucune différence significative n'est observée entre les souris voyantes et anophtalmes dans la condition contrôle ($F(1,38) = 12.26$; $p = 0.992$). Toutefois, la couche glomérulaire du BO principal est plus activée chez les souris anophtalmes que chez les souris voyantes lors de l'exposition à la rose ($F(1,38) = 75.39$; $p = 0.001$) et à la cannelle ($F(1,38) = 104.58$; $p < 0.001$). Il n'y a pas une différence significative entre les souris voyantes et anophtalmes pour la condition CO_2 ($F(1,38) = 35.67$; $p = 0.398$).

1



A

2

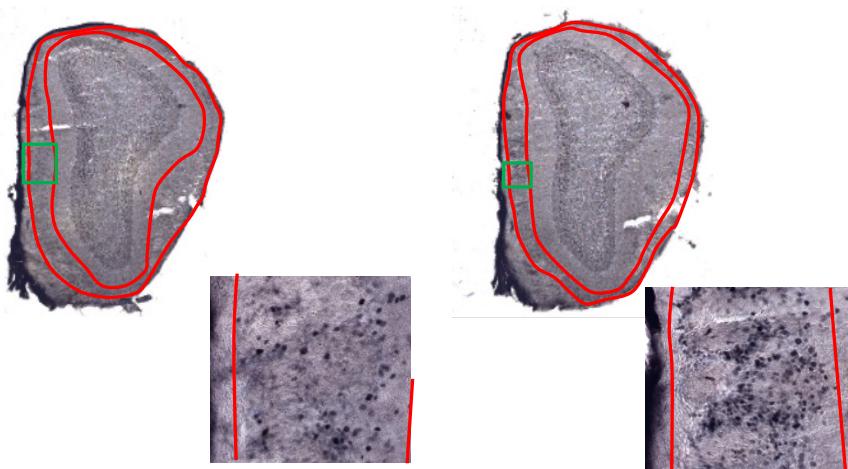


Figure 15 : Expression de C-Fos dans la couche glomérulaire du bulbe olfactif (BO) principal. 1. Nombre de cellules marquées C-Fos au niveau de la couche glomérulaire du bulbe olfactif (BO) principal, en fonction du phénotype (anophtalmie/voyant) et de la condition olfactive (contrôle, rose, CO₂, cannelle). Test Anova à 3 facteurs inter-sujets, suivi des post hoc de Tukey pour comparaisons multiples, * : Différences significatives entre souris voyantes et anophtalmes (Seuil de significativité $\alpha= 0.05$; *** $p < 0.001$) ; # : différences significatives entre les conditions olfactives chez les souris anophtalmes (Seuil de significativité $\alpha= 0.05$; ## $p \leq 0.01$; # $p \leq 0.05$). 2. Images des cellules marquées C-Fos au niveau de la couche glomérulaire du bulbe olfactif (BO) principal (le petit rectangle en vert indique la zone zoomée), suivant le phénotype (A : souris voyante ; B : souris anophtalmie) pour la condition olfactive eau de rose.

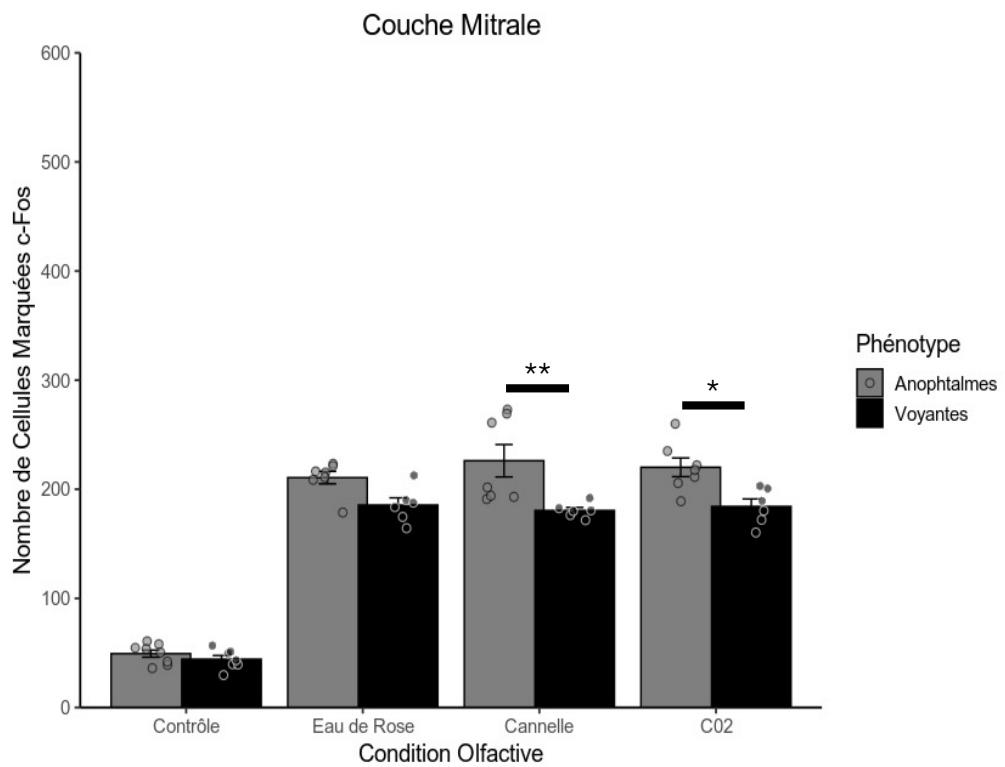
c. Couche mitrale du bulbe olfactif principal

Les analyses ANOVA à trois facteurs (phénotype, sexe et condition) montrent un effet principal significatif du phénotype ($F(1,38) = 29.330$; $p < 0.001$), des conditions olfactives ($F(3,38) = 225.215$; $p < 0.001$), et de l'interaction phénotype*condition ($F(3,38) = 3.054$; $p = 0.04$). Les tests post-hoc de Tukey révèlent que, chez les souris voyantes, la couche mitrale du bulbe olfactif principal est plus activée lors de la présentation des 3 stimulations olfactives par rapport à la condition contrôle (Rose : $p < 0.001$, CO_2 : $p < 0.001$; cannelle : $p < 0.001$). Aucune différence significative n'a été observée entre la rose et le CO_2 ($F(1,38) = 0.108$; $p = 1.000$), ni entre la rose et la cannelle ($F(1,38) = 0.439$; $p = 1.000$), ni entre le CO_2 et la cannelle ($p = 1.000$) chez les souris voyantes.

De même, chez les souris anophthalmes, l'activation est significativement plus élevée dans la couche mitrale du BO principal pour la rose, le CO_2 et la cannelle, par rapport à la condition contrôle (pour tous : $p < 0.001$). De plus, aucune différence significative n'a été observée entre la rose et le CO_2 ($p = 1.000$), entre la rose et la cannelle ($p = 0.618$), ni entre le CO_2 et la cannelle ($p = 0.998$).

Les analyses post-hoc de Tukey montrent qu'aucune différence significative n'a été observée entre les souris voyantes et anophthalmes dans les conditions contrôle ($F(1,38) = 5.26$; $p = 0.999$) et rose ($F(1,38) = 25.51$; $p = 0.301$). Par ailleurs, la couche mitrale du BO principal est plus activée chez les souris anophthalmes que chez les souris voyantes dans les conditions cannelle ($F(1,38) = 47.97$; $p = 0.002$) et le CO_2 ($F(1,38) = 37.46$; $p = 0.041$).

1



2

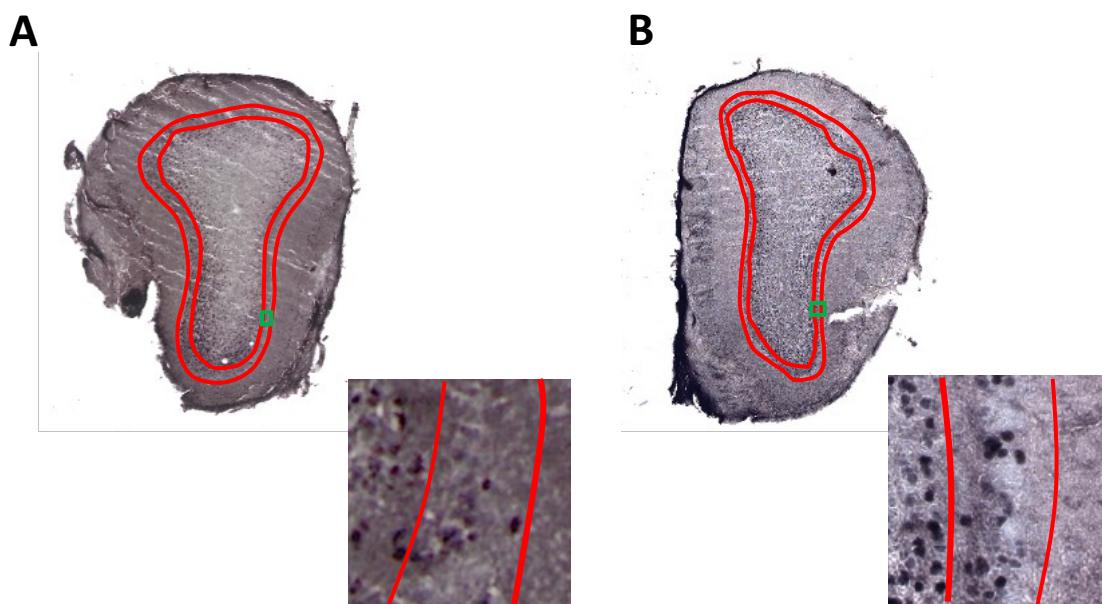


Figure 16 : Expression de C-Fos dans la couche mitrale du bulbe olfactif (BO) principal. 1. Nombre de cellules marqués C-Fos au niveau de la couche mitrale du bulbe olfactif (BO) principal, en fonction du phénotype (anophtalmie/voyant) et de la condition olfactive (contrôle, rose, CO₂, cannelle). Test Anova à 3 facteurs inter-sujets, suivi des post hoc de Tukey pour comparaisons multiples, (Seuil de significativité $\alpha = 0.05$; * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$). 2. Images des cellules marquées C-Fos au niveau de la couche mitrale du bulbe olfactif (BO) principal (le petit rectangle en vert indique la zone zoomée), suivant le phénotype (A: souris voyante ; B : souris anophtalmie) pour la condition olfactive eau de rose.

d. Couche granulaire du bulbe olfactif principal

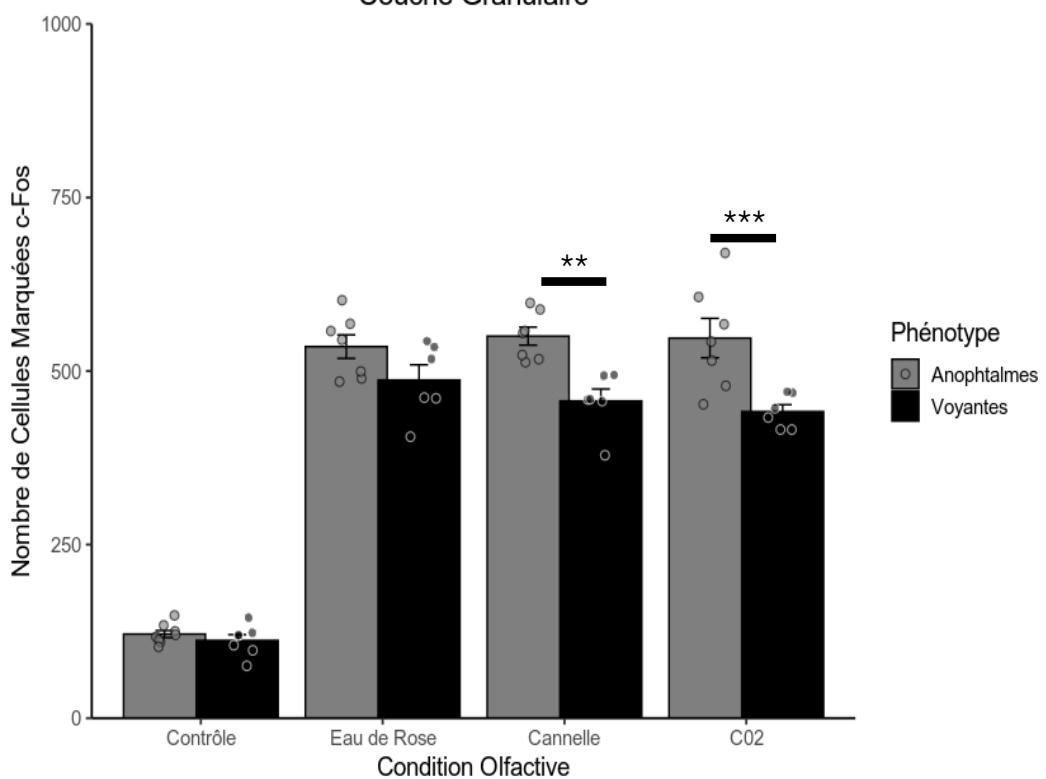
Les analyses ANOVA à trois facteurs montrent un effet principal significatif du phénotype ($F(1,38) = 35.400$; $p < 0.001$) et des conditions olfactives ($F(3,38) = 332.710$; $p < 0.001$) et de l'interaction phénotype*condition ($F(3,38) = 4.440$; $p = 0.009$). Les tests post-hoc de Tukey révèlent que, par rapport à la condition contrôle, les 3 odeurs activent significativement plus fortement la couche granulaire du BO principal chez les souris voyantes et anophthalmes (rose : $p < 0.001$, CO_2 : $p < 0.001$; cannelle : $p < 0.001$). Concernant les comparaisons entre les odeurs, chez les voyants, aucune différence significative n'est observée entre la rose et le CO_2 ($p = 0.515$), entre la rose et la cannelle ($p = 0.891$) ou entre le CO_2 et la cannelle ($p = 0.998$). Chez les anophthalmes, aucune différence significative n'a été observée entre la rose et le CO_2 ($p = 1.000$), entre la rose et la cannelle ($p = 1.000$), ni entre le CO_2 et la cannelle ($p = 1.000$).

Les analyses post-hoc de Tukey montrent qu'aucune différence significative n'a été observée entre les souris voyantes et anophthalmes dans la condition contrôle ($F(1,38) = 8.78$; $p = 1.000$) et la condition rose ($F(1,38) = 50.28$; $p = 0.349$). De plus, la couche granulaire du BO principal est plus activée chez les souris anophthalmes que chez les souris voyantes pour les conditions cannelle ($F(1,38) = 92.39$; $p = 0.004$) et le CO_2 ($F(1,38) = 110.58$; $p < 0.001$).

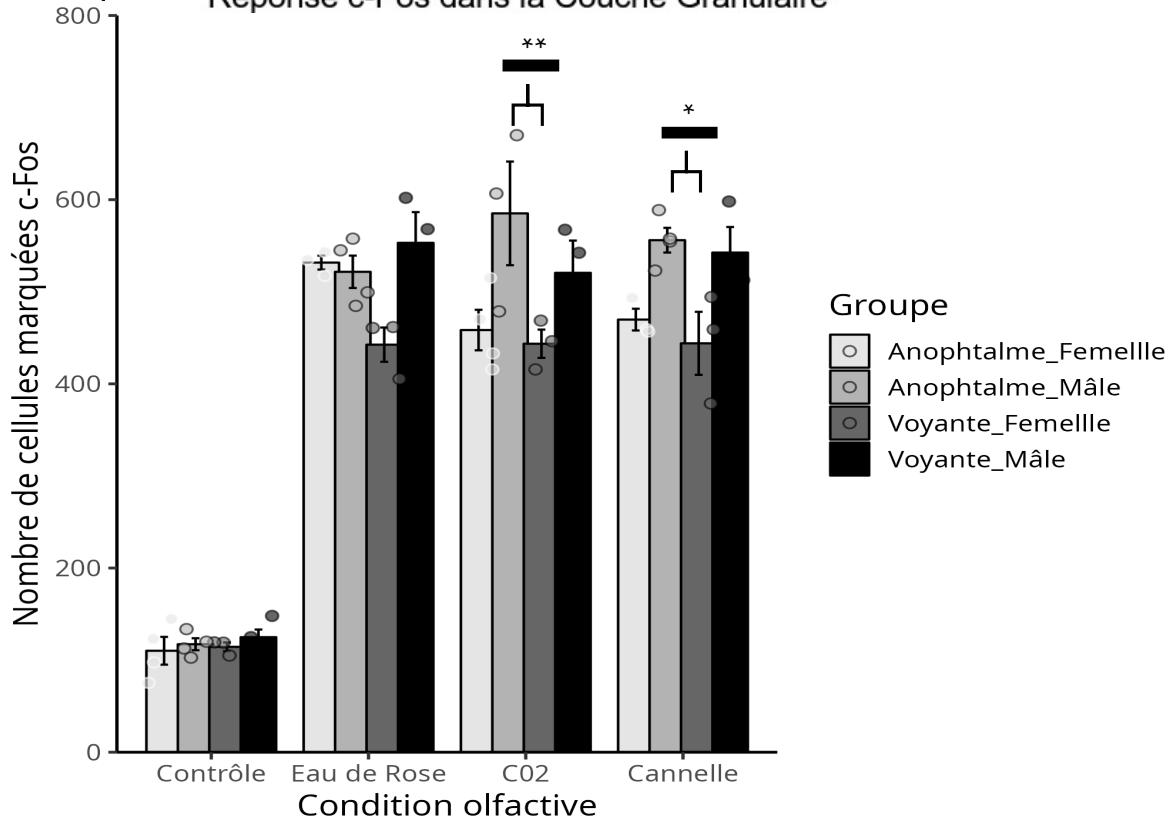
L'analyse statistique a rapporté une interaction phénotype*condition*sexé significative ($F(3,38) = 3.076$; $p = 0.039$). Les post-hoc de Tukey révèlent uniquement une différence significative entre les souris voyantes femelles et anophthalmes mâles pour la condition CO_2 ($p=0.009$) et la cannelle ($p=0.05$)

1

Couche Granulaire

**2**

Réponse c-Fos dans la Couche Granulaire



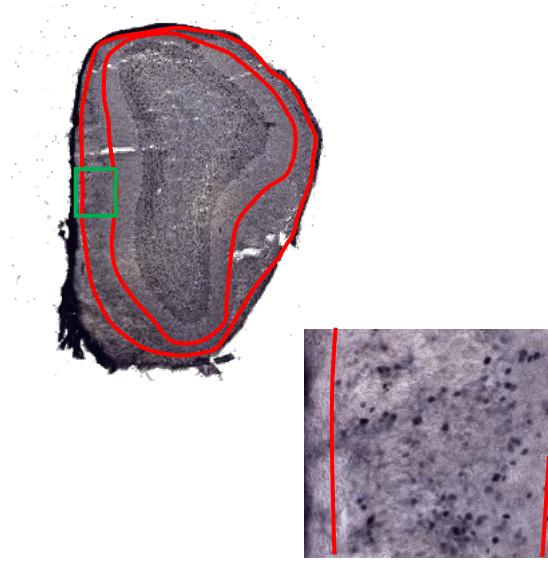
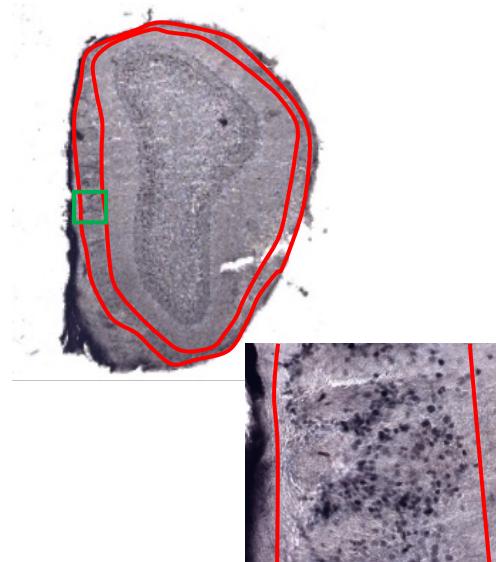
A**B**

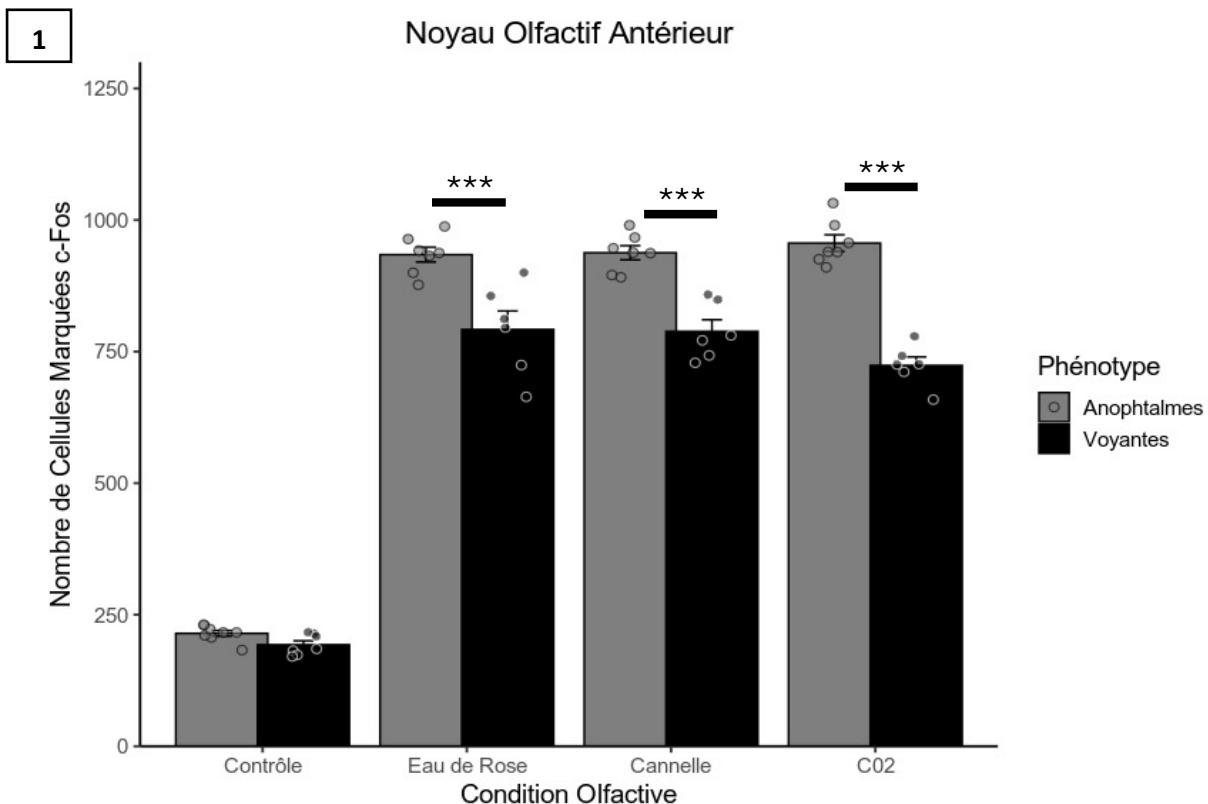
Figure 17 : Expression de C-Fos dans la couche granulaire du bulbe olfactif (BO) principal. **1.** Nombre de cellules marqués C-Fos au niveau de la couche granulaire du bulbe olfactif (BO) principal, en fonction du phénotype (anophtalme/voyant) et de la condition olfactive (contrôle, rose, CO₂, cannelle). Test Anova à 3 facteurs inter-sujets, suivi des post hoc de Tukey pour comparaisons multiples, Seuil de significativité $\alpha=0.05$; *** $p < 0.001$; ** $p \leq 0.01$; * $p \leq 0.05$). **2.** Nombre de cellules marqués C-Fos au niveau de la couche granulaire du bulbe olfactif (BO) principal, suivant la condition olfactive (contrôle, eau de rose, cannelle, CO₂), le phénotype (Anophtalme et voyante) et le sexe (mâle et femelle). Test Anova à 3 facteurs inter-sujets, suivi des post hoc de Tukey pour comparaisons multiples, Seuil de significativité $\alpha=0.05$; ** $p \leq 0.01$; * $p \leq 0.05$). **3.** Images des cellules marquées C-Fos au niveau de la couche granulaire du bulbe olfactif (BO) principal (le petit rectangle en vert indique la zone zoomée), suivant le phénotype (A: souris voyante ; B : souris anophtalme) pour la condition olfactive eau de rose.

e. Noyau olfactif antérieur

Les analyses ANOVA à trois facteurs (phénotype, sexe et condition) montrent un effet principal significatif du phénotype ($F(1,38) = 123.793$; $p < 0.001$), des conditions olfactives ($F(3,38) = 758.337$; $p < 0.001$), et de l'interaction phénotype*condition ($F(3,38) = 13.621$; $p < 0.001$). Les tests post-hoc de Tukey révèlent que, chez les souris voyantes, le noyau olfactif antérieur est plus activé lors de la présentation des 3 stimulations olfactives par rapport à la condition contrôle (Rose : $p < 0.001$, CO₂ : $p < 0.001$; cannelle : $p < 0.001$). Aucune différence significative n'a été observée entre la rose et le CO₂ ($p = 0.170$), ni entre la rose et la cannelle ($p = 1.000$), ni entre le CO₂ et la cannelle ($p = 0.222$) chez les souris voyantes. De même, chez les souris anophtalmes, l'activation est significativement plus élevée dans le noyau olfactif antérieur pour

la rose, le CO₂ et la cannelle, par rapport à la condition contrôle (pour tous : p < 0.001). De plus, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre la rose et le CO₂ (p = 1.000), entre la rose et la cannelle (p = 1.000), ni entre le CO₂ et la cannelle (p = 1.000).

Les analyses post-hoc de Tukey montrent qu'aucune différence significative n'est observée entre les souris voyantes et anophthalmes dans la condition contrôle ($F(1,38) = 21.47$; p = 1.000). Par ailleurs, le noyau olfactif antérieur est plus activé chez les souris anophthalmes que chez les souris voyantes pour la rose, (p < 0.001), pour la cannelle (p < 0.001) et pour le CO₂ (p < 0.001).



2

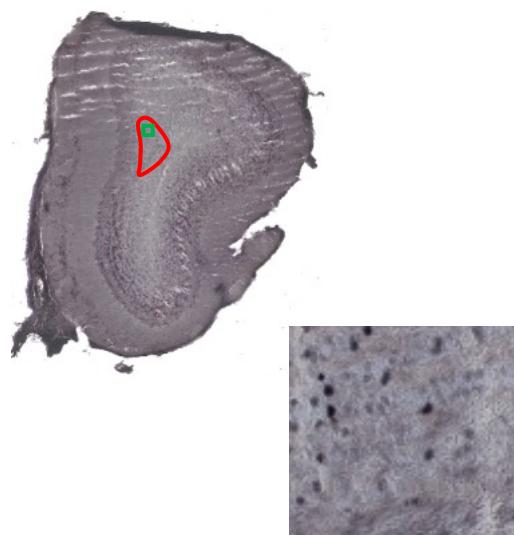
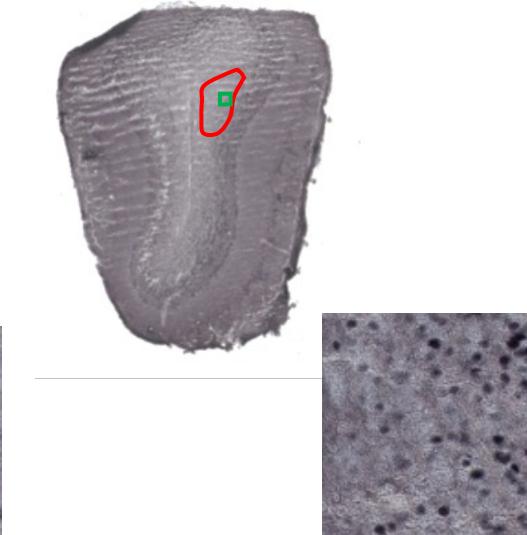
A**B**

Figure 18 : Expression de C-Fos dans le noyau olfactif antérieur. **1. Nombre de cellules marqués C-Fos au niveau du noyau olfactif antérieur**, en fonction du phénotype (anophtalme/voyant) et de la condition olfactive (contrôle, rose, CO₂, cannelle). Test Anova à 3 facteurs inter-sujets, suivi des post hoc de Tukey pour comparaisons multiples, (Seuil de significativité $\alpha = 0.05$; *** $p < 0.001$). **2. Images des cellules marquées C-Fos au niveau du noyau olfactif antérieur** (le petit rectangle en vert indique la zone zoomée), suivant le phénotype (A: souris voyante ; B : souris anophtalme) pour la condition olfactive eau de rose.

f. Cortex Piriforme

Les analyses ANOVA à trois facteurs (phénotype, sexe et condition) montrent un effet principal significatif du phénotype ($F(1,38) = 147.693$; $p < 0.001$), des conditions olfactives ($F(3,38) = 440.725$; $p < 0.001$), et de l'interaction phénotype*condition ($F(3,38) = 12.668$; $p < 0.001$). Les tests post-hoc de Tukey révèlent que, chez les souris voyantes, le cortex piriforme est plus activé lors de la présentation des 3 stimulations olfactives par rapport à la condition contrôle (Rose : $p < 0.001$, CO₂ : $p < 0.001$; cannelle : $p < 0.001$). Aucune différence significative n'a été observée entre la rose et le CO₂ ($p = 0.991$), ni entre la rose et la cannelle ($p = 1.000$), ni entre le CO₂ et la cannelle ($p = 0.914$) chez les souris voyantes. De même, chez les souris anophthalmes, l'activation est significativement plus élevée dans le cortex piriforme pour la rose, le CO₂ et la cannelle, par rapport à la condition contrôle (pour tous : $p < 0.001$). De plus, aucune différence significative n'est observée entre la rose et le CO₂ ($p = 1.000$), entre la rose et la cannelle ($p = 0.993$), ni entre le CO₂ et la cannelle ($p = 0.977$).

Les analyses post-hoc de Tukey démontrent aucune différence significative entre les souris voyantes et anophthalmes dans la condition contrôle ($p = 0.973$). Le cortex piriforme est plus activé chez les souris

anophtalmes que chez les souris voyantes pour les conditions olfactives : rose ($p < 0.001$), cannelle ($p < 0.001$) et CO_2 ($p < 0.001$).

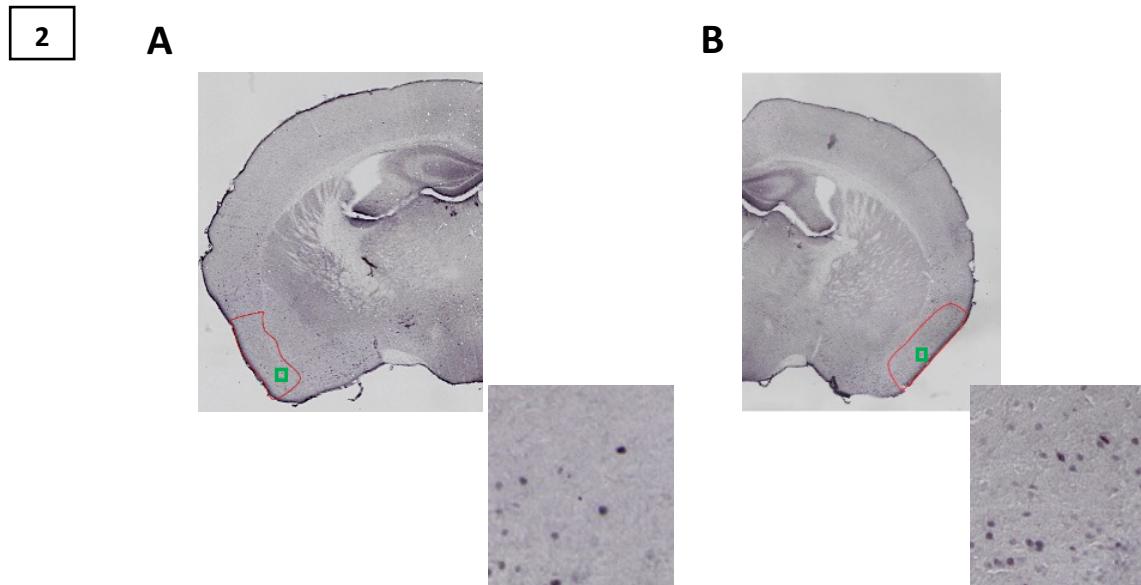
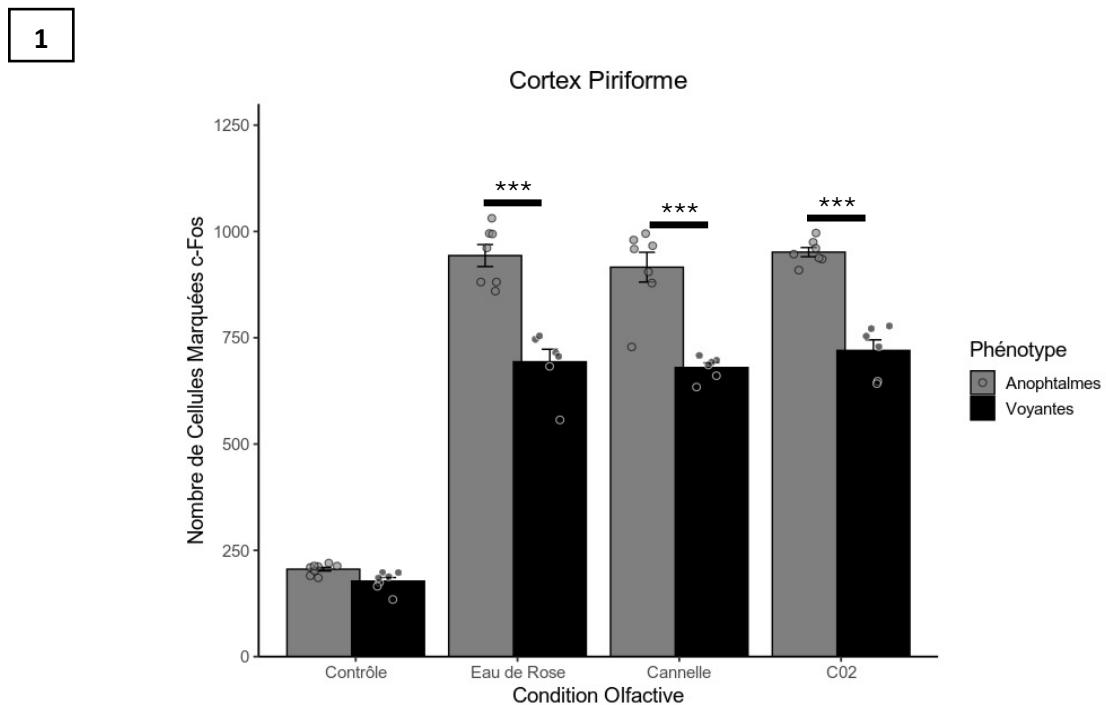


Figure 19 : Expression de C-Fos dans le cortex piriforme **1.** Nombre de cellules marqués C-Fos au niveau du cortex piriforme, en fonction du phénotype (anophtalme/voyant) et de la condition olfactive (contrôle, rose, CO_2 , cannelle). Test Anova à 3 facteurs inter-sujets, suivi des post hoc de Tukey pour comparaisons multiples, (Seuil de significativité $\alpha = 0.05$; *** $p < 0.001$). **2.** Images des cellules marquées C-Fos au niveau du cortex piriforme (le petit rectangle en vert indique la zone zoomée), suivant le phénotype (A: souris voyante ; B : souris anophtalme) pour la condition olfactive eau de rose.

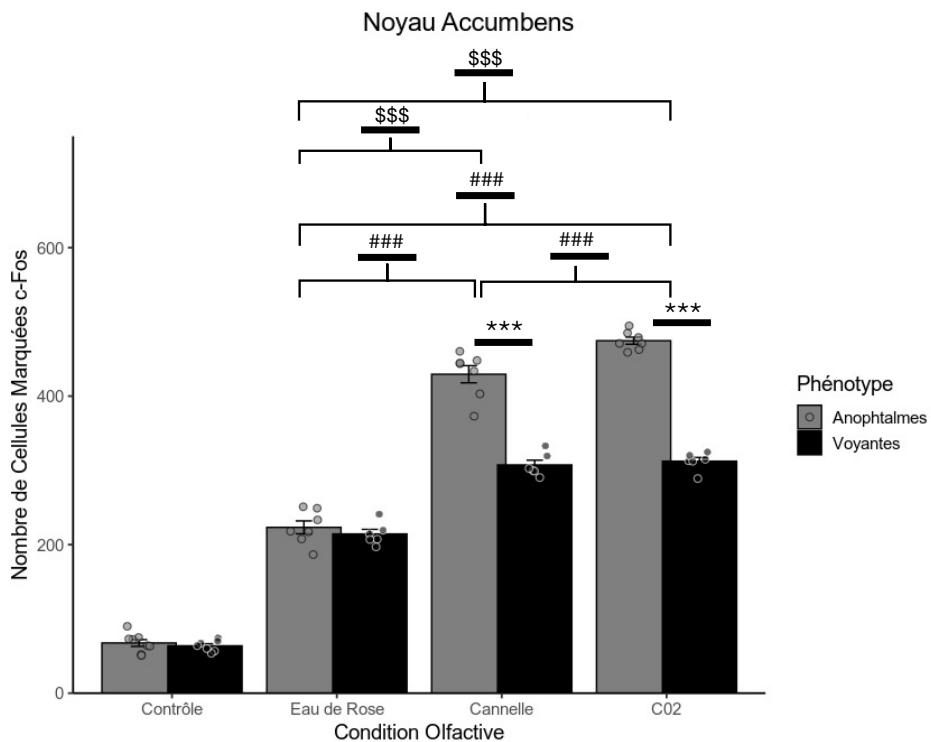
g. Noyau accumbens

Les analyses ANOVA à trois facteurs (phénotype, sexe et condition) montrent un effet principal significatif du phénotype ($F(1,38) = 35.400$; $p < 0.001$), des conditions olfactives ($F(3,38) = 332.71$; $p < 0.001$), et de l’interaction phénotype*condition ($F(3,38) = 4.440$; $p = 0.009$). Les tests post-hoc de Tukey révèlent que, chez les souris voyantes, le noyau accumbens est plus activé lors de la présentation des 3 stimulations olfactives par rapport à la condition contrôle (Rose : $p < 0.001$, CO_2 : $p < 0.001$; cannelle : $p < 0.001$). De plus, une différence significative a été observée entre la rose et le CO_2 ($p < 0.001$), entre la rose et la cannelle ($p < 0.001$), tandis qu’aucune différence significative n’a été rapportée ni entre le CO_2 et la cannelle ($p = 0.472$) chez les souris voyantes.

De même, chez les souris anophthalmes, l’activation est significativement plus élevée dans le noyau accumbens pour la rose, le CO_2 et la cannelle, par rapport à la condition contrôle (pour tous : $p < 0.001$) et une différence significative a été observée entre la rose et le CO_2 ($p < 0.001$), la rose et la cannelle ($p < 0.001$), et entre le CO_2 et la cannelle ($p < 0.001$).

Les analyses post-hoc de Tukey n’ont pas mis en évidence de différence significative entre les souris voyantes et anophthalmes pour les conditions contrôle ($F(1,38) = 3.53$; $p = 1.000$) et rose ($F(1,38) = 9.18$; $p = 0.885$). Toutefois, le marquage C-Fos dans le noyau accumbens était plus marqué chez les souris anophthalmes que leurs congénères voyantes dans les conditions olfactives suivantes : Cannelle ($p < 0.001$) et CO_2 ($p < 0.001$).

1



2

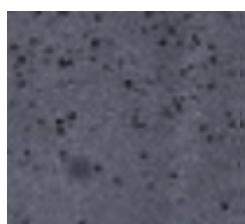
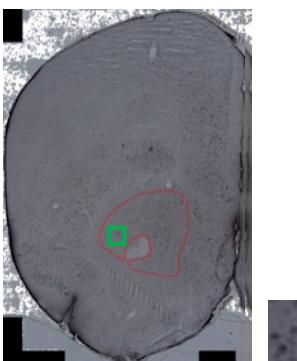
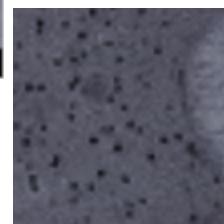
A**B**

Figure 20 : Expression de C-Fos dans le noyau accumbens. 1. **Nombre de cellules marqués C-Fos au niveau du noyau accumbens**, en fonction du phénotype (anophtalme/voyant) et de la condition olfactive (contrôle, rose, CO₂, cannelle). Test Anova à 3 facteurs inter-sujets, suivi des post hoc de Tukey pour comparaisons multiples, (Seuil de significativité $\alpha = 0.05$; *** $p < 0.001$) # : différences significatives entre les conditions olfactives chez les souris anophtalmes (Seuil de significativité $\alpha = 0.05$; ### $p < 0.001$); \$: différences significatives entre les conditions olfactives chez les voyantes (Seuil de significativité $\alpha = 0.05$; \$\$\$ p < 0.001). 2. **Images des cellules marquées C-Fos au niveau du noyau accumbens** (le petit rectangle en vert indique la zone zoomée), suivant le phénotype (A: souris voyante ; B : souris anophtalme) pour la condition olfactive eau de rose.

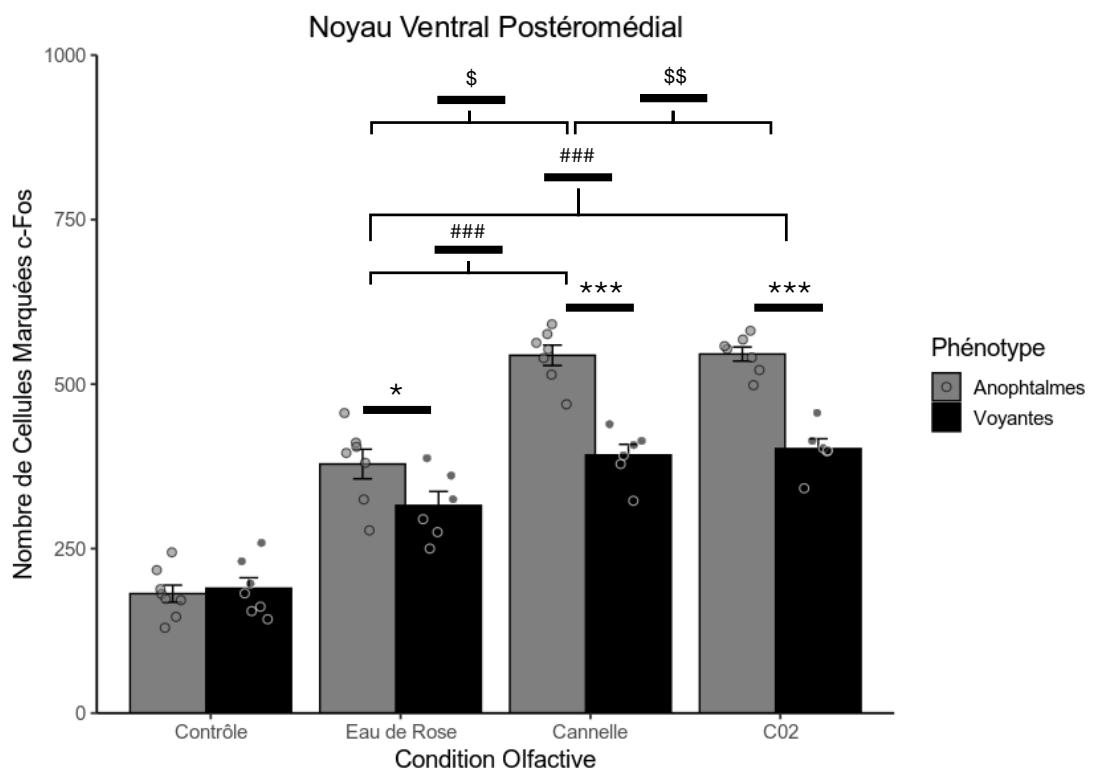
h. Noyau ventro postéro-médian (VPM) du thalamus

Les analyses ANOVA à trois facteurs (phénotype, sexe et condition) montrent un effet principal significatif du phénotype ($F(1,38) = 75.274$; $p < 0.001$), des conditions olfactives ($F(3,38) = 182.019$; $p < 0.001$), et de l'interaction phénotype*condition ($F(3,38) = 14.825$; $p < 0.001$). Les tests post-hoc de Tukey révèlent que, chez les souris voyantes, le noyau ventro postéro-médian (VPM) du thalamus était plus activé lors de la présentation des 3 stimulations olfactives par rapport à la condition contrôle (Rose : $p < 0.001$, CO_2 : $p < 0.001$; cannelle : $p < 0.001$). De plus, des différences significatives ont été mises en évidence entre la rose et le CO_2 ($p = 0.006$) et entre la rose et la cannelle ($p = 0.021$), alors qu'aucune différence significative n'a été rapportée entre le CO_2 et la cannelle ($p = 1.000$) chez les souris voyantes. Chez les souris anophthalmes, le nombre de cellules marquées était significativement plus élevé dans le noyau ventro postéro-médian (VPM) du thalamus pour les conditions rose, CO_2 et cannelle, par rapport à la condition contrôle (pour toutes les comparaisons : $p < 0.001$). Par ailleurs, des différences significatives ont été observées entre les conditions suivantes : entre la rose et le CO_2 ($p < 0.001$) et entre la rose et la cannelle ($p < 0.001$); tandis qu'aucune différence significative n'a été rapportée entre le CO_2 et la cannelle ($p = 1.000$).

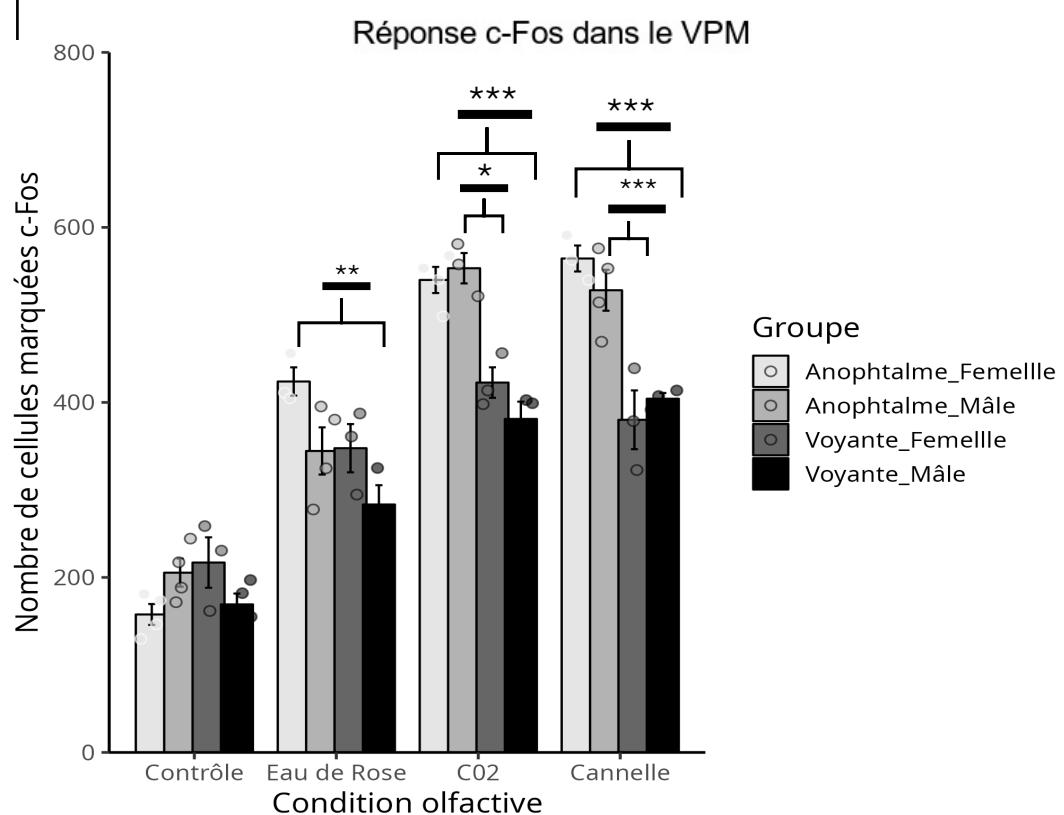
Les analyses post-hoc de Tukey montrent qu'aucune différence significative n'est observée entre les souris voyantes et anophthalmes dans la condition contrôle ($F(1,38) = 11.542$; $p = 0.999$). Le noyau ventro postéro-médian (VPM) du thalamus s'est avéré être plus activé chez les souris anophthalmes que chez les souris voyantes dans toutes les conditions olfactives : Rose ($p = 0.041$), cannelle ($p < 0.001$) et CO_2 ($p < 0.001$).

L'analyse statistique a rapporté une interaction phénotype*condition*sexe significative ($F(3,38) = 2.965$; $p = 0.044$). Les post-hoc de Tukey révèlent une différence significative entre les souris voyantes mâles et anophthalmes femelles pour la rose ($p = 0.004$), pour le CO_2 ($p < 0.001$) et la cannelle ($p < 0.001$), ainsi une différence significative entre les souris voyantes femelles et anophthalmes mâles pour CO_2 ($p=0.01$) et pour la cannelle ($p < 0.001$).

1



2



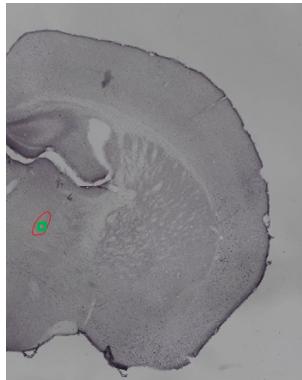
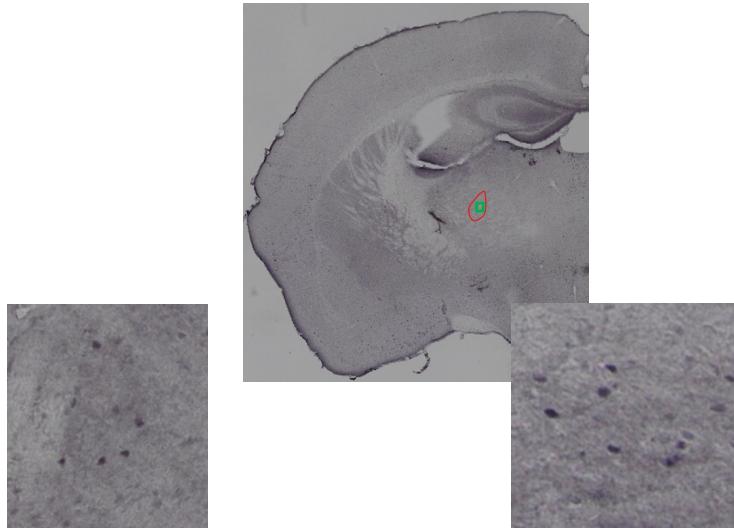
A**B**

Figure 21 : Expression de C-Fos dans le noyau ventro postéro-médian (VPM) du thalamus. **1. Nombre de cellules marqués C-Fos au niveau du noyau ventro postéro-médian (VPM) du thalamus**, en fonction du phénotype (anophtalme/voyant) et de la condition olfactive (contrôle, rose, CO₂, cannelle). Test Anova à 3 facteurs inter-sujets, suivi des post hoc de Tukey pour comparaisons multiples, * : Différences significatives entre souris voyantes et anophthalmes (Seuil de significativité $\alpha= 0.05$; *** $p < 0.001$; * $p \leq 0.05$) ; # : différences significatives entre les conditions olfactives chez les souris anophthalmes (Seuil de significativité $\alpha= 0.05$; ### $p < 0.001$) ; \$: différences significatives entre les conditions olfactives chez les voyantes (Seuil de significativité $\alpha= 0.05$; \$ $p \leq 0.05$; \$\$ $p < 0.01$). **2. Nombre de cellules marqués C-Fos au niveau de la couche granulaire du bulbe olfactif (BO) principal**, suivant la condition olfactive (contrôle, eau de rose, cannelle, CO₂), le phénotype (Anophtalme et voyante) et le sexe (mâle et femelle). Test Anova à 3 facteurs inter-sujets, suivi des post hoc de Tukey pour comparaisons multiples, Seuil de significativité $\alpha= 0.05$; *** $p \leq 0.001$; ** $p \leq 0.01$; * $p \leq 0.05$). **3. Images des cellules marquées C-Fos au niveau du noyau ventro postéro-médian (VPM) du thalamus** (le petit rectangle en vert indique la zone zoomée), suivant le phénotype (A: souris voyante ; B : souris anophtalme) pour la condition olfactive eau de rose.

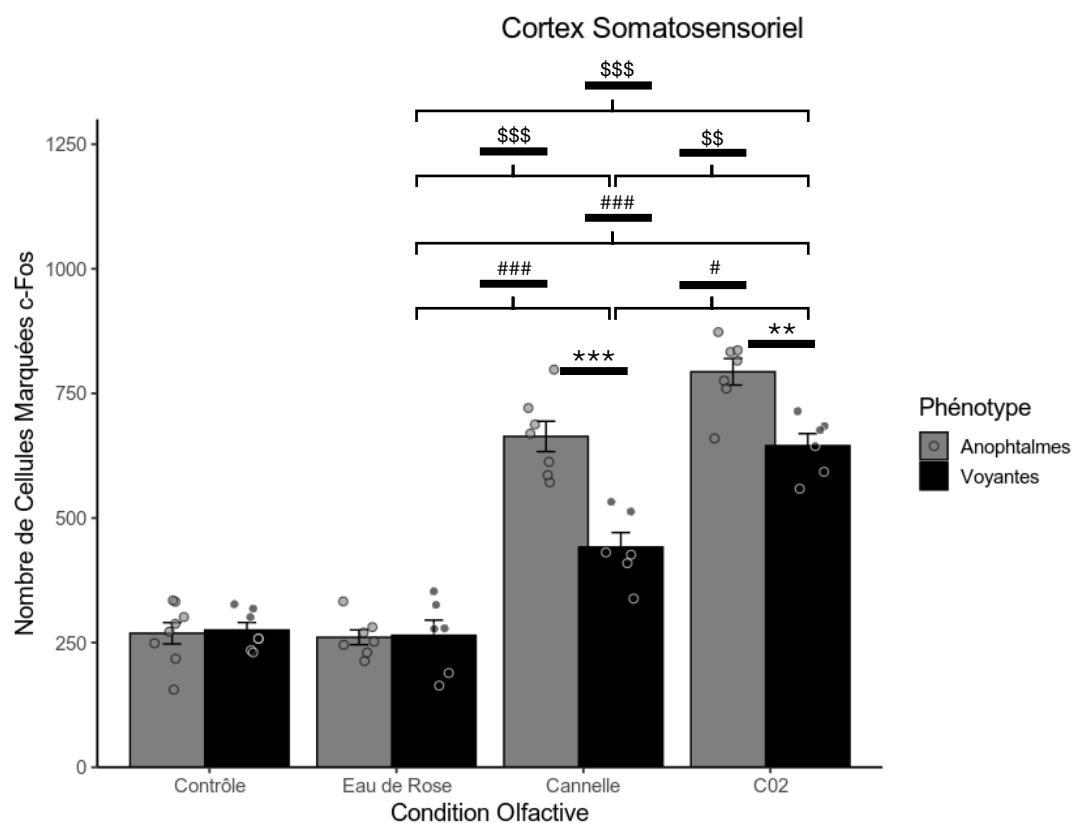
i. Cortex somatosensoriel

Les analyses ANOVA à trois facteurs (phénotype, sexe et condition) montrent un effet principal significatif du phénotype ($F(1,38) = 23.377$; $p < 0.001$), des conditions olfactives ($F(3,38) = 147.753$; $p < 0.001$), et de l'interaction phénotype*condition ($F(3,38) = 9.599$; $p < 0.001$). Les tests post-hoc de Tukey révèlent que, chez les souris voyantes, le cortex somatosensoriel est plus activé lors de la présentation des conditions olfactives cannelle et CO₂ par rapport à la condition contrôle (respectivement, $p = 0.002$ et $p < 0.001$), alors qu'aucune différence significative n'a été révélée entre les conditions rose et contrôle ($p=1.000$). De plus,

des différences significatives ont été observées entre la rose et le CO₂ ($p < 0.001$), entre la rose et la cannelle ($p = 0.001$), entre le CO₂ et la cannelle ($p < 0.001$) chez les souris voyantes. De façon similaire, chez les souris anophthalmes, le nombre de cellules activées dans le cortex somatosensoriel s'est avéré plus élevé lors de l'exposition aux conditions olfactives, CO₂ et cannelle, par rapport à la condition contrôle (respectivement: $p < 0.001$; $p < 0.001$), alors le niveau d'activation était similaire entre les conditions contrôle et rose ($p=1.000$). De plus, des différences significatives ont été observées entre la rose et le CO₂ ($F(1,38) = 14.789$; $p < 0.001$), entre la rose et la cannelle $F(1,38) = 11.198$; $p < 0.001$) et entre le CO₂ et la cannelle ($F(1,38) = 3.591$; $p = 0.019$).

Les analyses post-hoc de Tukey montrent qu'aucune différence significative n'est observée entre les souris voyantes et anophthalmes dans la condition contrôle ($p = 1.000$) et la condition Rose ($p = 1.000$). Le nombre de cellules activées dans le cortex somatosensoriel s'est révélé plus important chez les souris anophthalmes que chez les souris voyantes pour les conditions cannelle et CO₂ (respectivement, $p < 0.001$; $p = 0.008$).

1



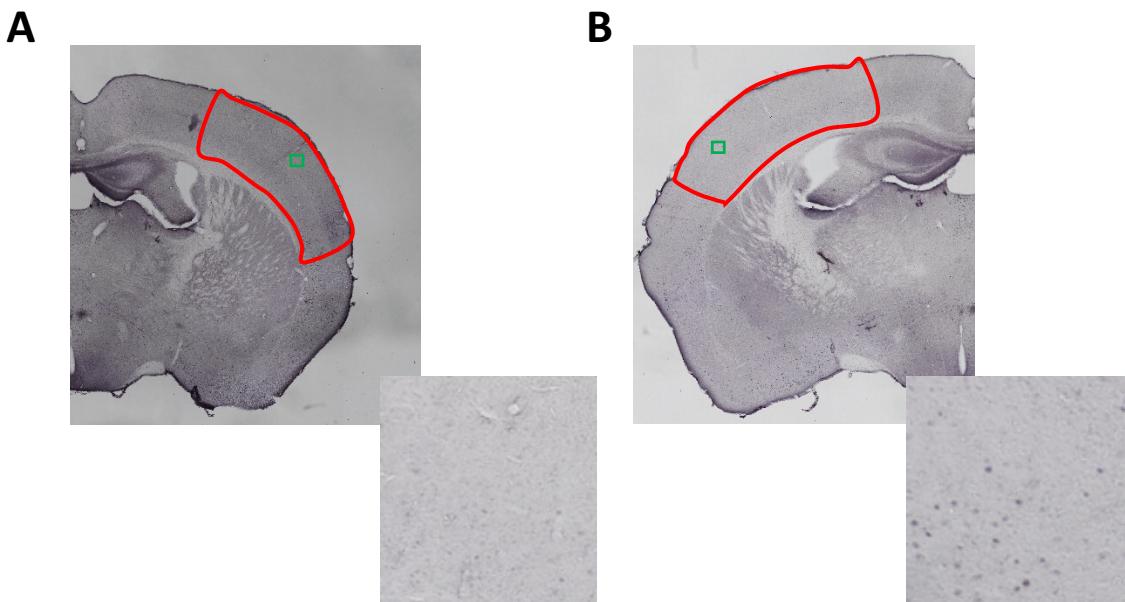


Figure 22 : Expression de C-Fos dans le cortex somatosensoriel. **1. Nombre de cellules marqués C-Fos au niveau du cortex somatosensoriel**, en fonction du phénotype (anophthalme/voyant) et de la condition olfactive (contrôle, rose, CO₂, cannelle). Test Anova à 3 facteurs inter-sujets, suivi des post hoc de Tukey pour comparaisons multiples, * : Différences significatives entre souris voyantes et anophthalmes (Seuil de significativité $\alpha= 0.05$; *** $p < 0.001$; ** $p \leq 0.01$) ; # : différences significatives entre les conditions olfactives chez les souris anophthalmes (Seuil de significativité $\alpha= 0.05$; # $p \leq 0.01$; ### $p < 0.001$) \$: différences significatives entre les conditions olfactives chez les voyantes (Seuil de significativité $\alpha= 0.05$; \$\$\$ $p < 0.001$; \$\$ $p \leq 0.01$). **2. Images des cellules marquées C-Fos au niveau du cortex somatosensoriel** (le petit rectangle en vert indique la zone zoomée), suivant le phénotype (A: souris voyante ; B : souris anophthalme) pour la condition olfactive eau de rose.

3.2. Effet de la cécité congénitale sur la perception des odeurs sociales chez les souris de souche ZRDBA

3.2.1 Test d'attractivité olfactive

a. Durée d'exploration olfactive

Les résultats sont illustrés via des histogrammes dans la **Figure 23A**. Concernant l'index d'attractivité olfactive (temps passé à explorer l'odeur – l'eau), l'ANOVA à mesures répétées a révélé un effet significatif de la condition olfactive ($F(4, 212) = 9,730 ; p < 0,001$). Les tests post-hoc de Tukey ont mis en évidence une différence significative entre l'odeur de l'huile d'arachide et chacune des 4 odeurs urinaires (tous les tests : $p < 0,001$). En revanche, aucun effet significatif n'a été observé pour les facteurs suivants : le phénotype ($F(1, 53) = 0,0195 ; p = 0,889$), le sexe ($F(1, 265) = 0,4538 ; p = 0,503$), ou l'interaction entre le phénotype et le sexe ($F(1, 53) = 0,8055 ; p = 0,374$), l'interaction entre le phénotype et la condition olfactive ($F(4, 212) = 0,635 ; p = 0,638$), l'interaction entre le sexe et la condition olfactive ($F(4, 212) = 1,343 ; p = 0,255$) et l'interaction entre phénotype, le sexe et la condition olfactive $F(4, 212) = 0,960 ; p = 0,431$). Par ailleurs, afin de déterminer si toutes les odeurs étaient détectées et attractives pour les souris ZRDBA (quelle que soit leur phénotype et leur sexe biologique), les données des deux groupes de souris des deux sexes ont été regroupées. Le temps passé à explorer chaque odeur a été comparé au temps passé à explorer l'eau. Les tests t appariés de Student ont indiqué que les souris ZRDBA passaient plus de temps à explorer les odeurs urinaires et d'arachide par rapport à l'eau (ZRDBA urine mâle : $t=-2,28, p = 0,013$; ZRDBA urine femelle : $t=-2,93 ; p = 0,002$; ZRDCT urine mâle : $t=-2,58 ; p = 0,006$; ZRDCT urine femelle : $t=-2,76 ; p = 0,004$; arachide : $t=-5,82, p < 0,001$).

b. Distance totale parcourue

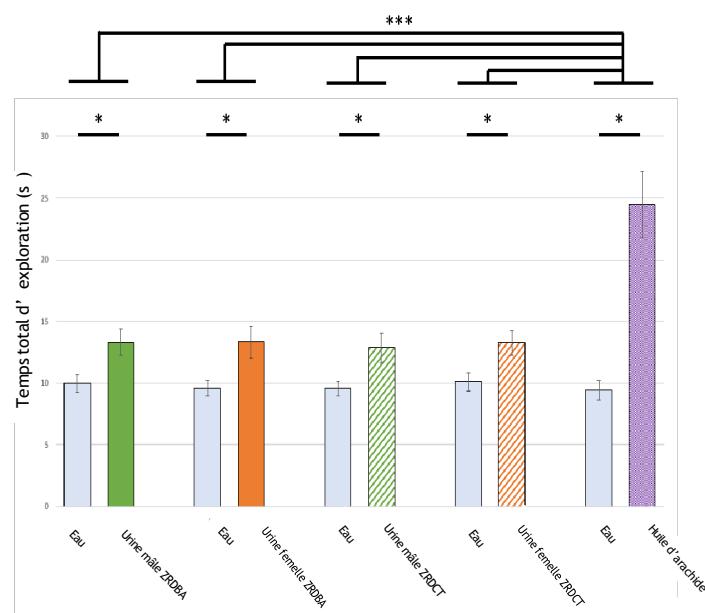
Concernant la distance totale parcourue **Figure 23B**, l'ANOVA à trois facteurs montre un effet significatif du phénotype ($F(1, 253) = 26,840 ; p < 0,001$), du sexe ($F(1, 253) = 35,022 ; p < 0,001$) et de la condition olfactive ($F(4, 212) = 13,485 ; p < 0,001$). Les tests post-hocs de Tukey ont révélé que : 1) les souris anophthalmes parcourent une plus grande distance que leurs congénères voyantes, indépendamment de la condition olfactive et du sexe, 2) les souris mâles parcouraient une distance totale plus grande par rapport aux souris femelles, quelle que soit la condition olfactive et le phénotype ($p < 0,001$), et 3) toutes les souris ZRDBA affichaient une plus grande exploration de la cage lors de l'exposition à des odeurs urinaires par rapport à l'odeur d'huile d'arachide (pour les 4 comparaisons, $p < 0,001$). Par ailleurs, les résultats n'ont montré aucune interaction significative entre le phénotype, le sexe et les conditions olfactives (interaction phénotype*sex*condition olfactive : $F(4, 265) = 0,330 ; p = 0,858$; interaction

phénotype * sexe : $F(1, 265) = 0,772$; $p = 0,384$; interaction phénotype * condition olfactive : $F(4, 265) = 0,274$; $p = 0,894$; interaction sexe*condition olfactive : $F(4, 265) = 1,780$; $p = 0,134$).

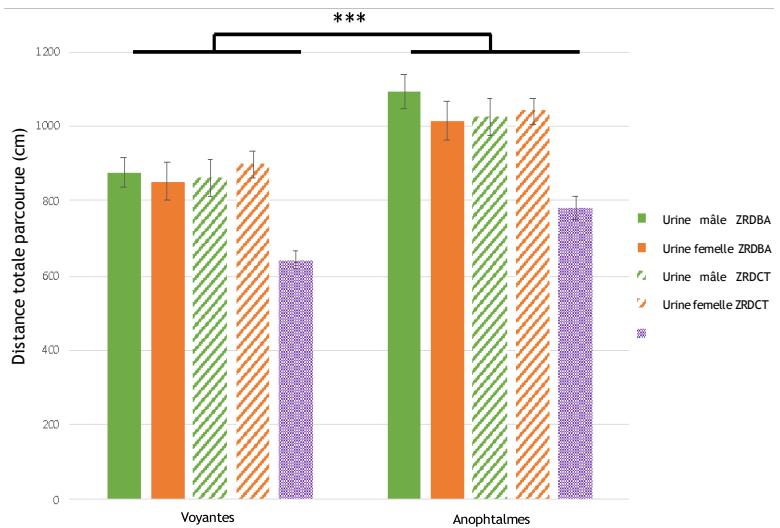
c. Temps passé à se toiletter

Illustrés par la **Figure 23C**, les résultats statistiques ont montré un effet significatif du phénotype ($F(1, 53) = 11,336$; $p < 0,001$). Plus précisément, les souris voyantes ont passé plus de temps à se toiletter que leurs homologues anophthalmes, quel que soit la condition olfactive testée et le sexe (Figure 23). Par ailleurs, les analyses statistiques n'ont révélé aucun effet significatif du sexe ($F(1, 53) = 0,053$; $p = 0,818$), de la condition olfactive ($F(4, 212) = 0,560$; $p = 0,692$), ni d'interactions entre le phénotype et/ou le sexe et/ou la condition olfactive (interaction phénotype* sexe : $F(1, 53) = 1,071$; $p = 0,305$; interaction phénotype * condition olfactive : $F(4, 212) = 0,590$; $p = 0,670$; interaction sexe * condition olfactive : $F(4, 212) = 0,693$; $p = 0,598$; interaction phénotype* sexe *condition olfactive : $F(4, 212) = 0,322$; $p = 0,863$).

A) Temps d'exploration de la cage lors des 5 conditions olfactives



B) Distance totale parcourue lors des 5 conditions olfactives



C) Temps passé à se toiletter lors de 5 conditions olfactives

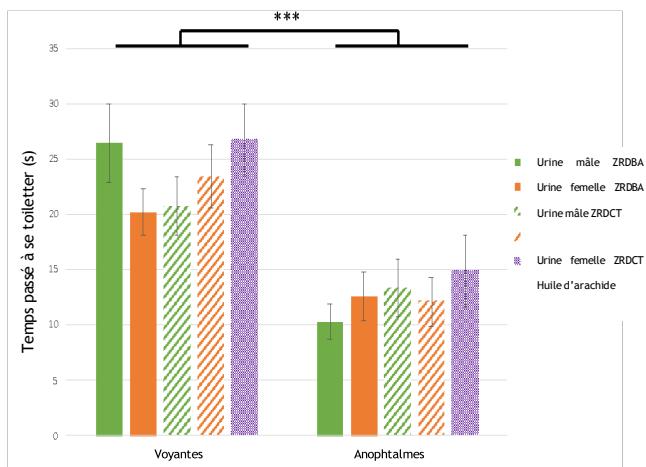


Figure 23 : Résultats des tests d'attractivité olfactive chez des souris ZRDBA adultes exposées à des odeurs urinaires. Temps d'exploration des 5 conditions olfactives : L'ANOVA à 3 facteurs (phénotype, sexe, condition olfactive) révèle un effet significatif de la condition olfactive uniquement : Les souris aveugles et voyantes passent plus de temps à explorer l'odeur d'arachide par rapport aux urines. Les souris aveugles et voyantes passent plus de temps à explorer chaque odeur par rapport à l'eau, indépendamment des facteurs sexe et souche. **B) Distance parcourue lors des 5 conditions olfactives :** L'ANOVA à 3 facteurs (phénotype, sexe, condition olfactive) montre des effets principaux significatifs de la vision, du sexe et de la condition olfactive uniquement : Les souris anophthalmes passent plus de temps à explorer la cage que les souris voyantes (quelles que soient les conditions olfactives), les mâles explorent plus que les femelles, et les souris explorent plus leur cage pendant les 4 conditions odorantes urinaires par rapport à la

condition « huile d'arachide ». **C) Temps passé à se toiletter lors de 5 conditions olfactives** : L'ANOVA à 3 facteurs (phénotype, sexe, condition olfactive) montre un effet significatif de la vision uniquement. Les souris voyantes passent plus de temps à se toiletter par rapport aux souris aveugles, quelles que soient les conditions olfactives. (Moyennes ± erreurs standards; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

3.2.2. Test de préférence olfactive

a. Durée d'exploration olfactive

Concernant l'index de préférence olfactive (temps passé à explorer l'odeur 1 – l'odeur 2), l'ANOVA à 3 facteurs (phénotype, sexe, condition olfactive) rapporte un effet significatif lié à la condition olfactive uniquement ($F(4, 212) = 8,340$; $p < 0,001$). Plus particulièrement, une différence significative a été rapportée entre la condition olfactive présentant simultanément l'huile d'arachide et l'urine de mâle ZRDBA, et chacune des 4 autres conditions olfactives urinaires (toutes les conditions : $p < 0,001$). En revanche, aucun effet significatif n'a été observé pour les facteurs suivants : le phénotype ($F(1, 53) = 0,162$; $p = 0,689$), le sexe ($F(1, 53) = 1,249$; $p = 0,269$), ou l'interaction entre le phénotype et le sexe ($F(1, 53) = 1,289$; $p = 0,261$), l'interaction entre le phénotype et la condition olfactive ($F(4,212) = 0,772$; $p = 0,545$), l'interaction entre le sexe et la condition olfactive ($F(4, 212) = 1,301$; $p = 0,271$) et l'interaction entre phénotype, le sexe et la condition olfactive $F(4, 212) = 0,186$; $p = 0,946$). Afin d'évaluer si certaines odeurs étaient discriminées et préférées par les souris ZRDBA, les données des deux phénotypes et des deux sexes ont été combinées pour chaque condition olfactive. La Figure 23A) montre que les souris ZRDBA ont passé plus de temps à explorer les odeurs urinaires provenant de femelles que celles des mâles, quelle que soit la souche testée (urine femelle ZRDBA : $t = 4,017$; $p < 0,001$; urine femelle ZRDCT : $t = 3,141$; $p = 0,003$). De plus, les souris ZRDBA exploraient plus l'odeur d'huile d'arachide que celle de l'urine mâle ZRDBA ($t = -4,06$; $p < 0,001$). En revanche, les souris présentaient une exploration similaire envers des odeurs urinaires de mâles ZRDBA et ZRDCT ($t = 1,25$; $p > 0,05$), ainsi qu'entre les odeurs urinaires des femelles ZRDBA et ZRDCT ($t = 1,47$; $p > 0,05$).

b. Distance totale parcourue

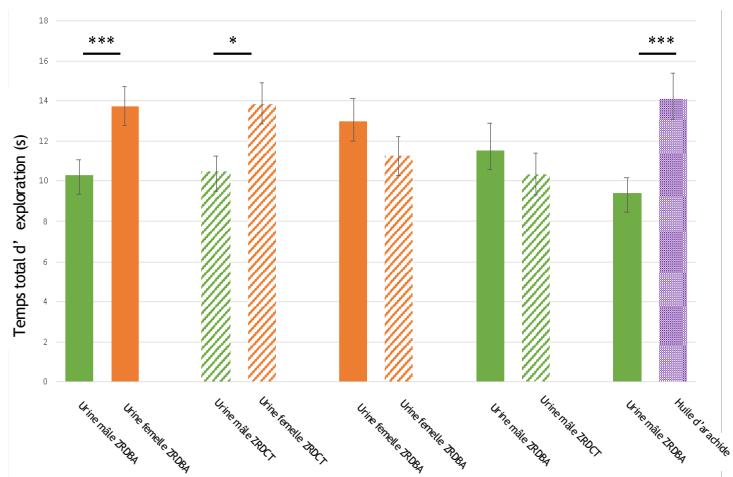
Illustrées dans la **Figure 24B**, les analyses statistiques ont révélé un effet significatif du phénotype ($F(1, 53) = 25,987$; $p < 0,001$), du sexe ($F(1, 53) = 5,533$; $p = 0,022$) et de la condition olfactive ($F(4, 212) = 2,51$; $p = 0,042$). Plus particulièrement, les souris anophthalmes parcouraient une plus grande distance au cours du test, quel que soit la condition olfactive ou le sexe, par rapport aux souris voyantes. De plus, les souris mâles parcouraient la cage sur une plus grande distance, indépendamment de la condition olfactive ou du statut visuel, par rapport aux souris femelles. Toutefois, les tests post hoc de Tukey n'ont pas mis en

évidence de différences significatives entre les différentes conditions olfactives ($p > 0,05$). Par ailleurs, aucune interaction significative n'a été observée entre les groupes et/ou les sexes et/ou les conditions olfactives (effet phénotype*sexe*condition olfactive : $F(4, 212) = 1,543$; $p = 0,191$; effet phénotype * sexe : $F(1, 53) = 0,528$; $p = 0,471$; effet phénotype * condition olfactive : $F(4, 212) = 0,865$; $p = 0,486$; effet sexe*condition olfactive : $F(4, 212) = 0,207$; $p = 0,934$).

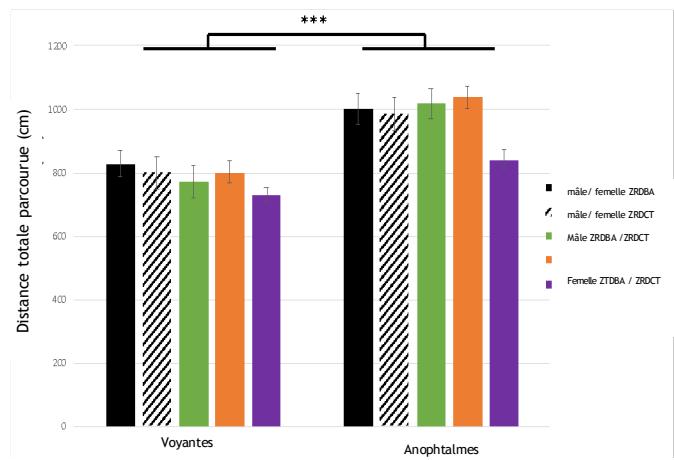
c. Temps passé à se toiletter

Concernant le temps passé à se toiletter, les analyses ANOVA à mesures répétées ont montré un effet significatif du phénotype ($F(1, 53) = 9,586$; $p = 0,003$; **Figure 24C**. Plus précisément, les souris voyantes passaient plus de temps à se toiletter que leurs homologues anophtalmes, quel que soit les conditions olfactives testées et le sexe des animaux. En revanche, aucun effet significatif du sexe ($F(1, 53) = 0,325$; $p = 0,571$), de la condition olfactive ($F(4, 212) = 0,848$; $p = 0,496$) ou des interactions entre les variables n'a été démontré (interaction phénotype * sexe : $F(1, 53) = 1,713$; $p = 0,196$; interaction phénotype * condition olfactive : $F(4, 212) = 0,237$; $p = 0,917$; interaction sexe * condition olfactive : $F(4, 212) = 0,050$; $p = 0,995$; interaction phénotype /sexe * condition olfactive : $F(4, 212) = 0,341$; $p = 0,850$).

A) Temps d'exploration de la cage lors des 5 conditions olfactives



B) Distance totale parcourue lors des 5 conditions olfactives



C) Temps passé à se toiletter lors de 5 conditions olfactives

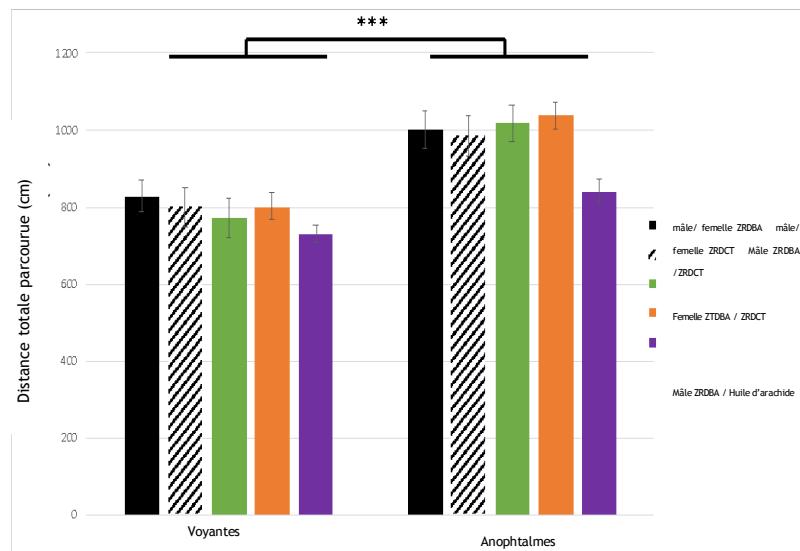


Figure 24 : Résultats des tests de préférences olfactives chez des souris ZRDBA adultes exposées à des odeurs urinaires. A) Temps d'exploration des 5 conditions olfactives : L'ANOVA à 3 facteurs (phénotype, sexe, condition olfactive) révèle un effet significatif de la condition olfactive uniquement. Les souris aveugles et voyantes passent plus de temps à explorer a) l'odeur d'urine de femelles ZRDBA/ZRDCT par rapport à l'urine de mâles ZRDBA/ZRDCT, et b) l'odeur de l'huile d'arachide par rapport à l'urine de mâle ZRDBA. B) Distance parcourue lors des 5 conditions olfactives : L'ANOVA à 3 facteurs (phénotype, sexe, condition olfactive) montre un effet significatif de la vision uniquement. Les souris anophthalmes passent plus de temps à explorer la cage que les souris voyantes, quelles que soient les conditions olfactives. C) Temps passé à se toiletter lors de 5 conditions olfactives : L'ANOVA à 3 facteurs (phénotype, sexe, condition olfactive) montre un effet significatif de la vision uniquement. Les souris voyantes passent plus de temps à se toiletter par rapport aux souris aveugles, quelles que soient les conditions olfactives. (Moyennes ± erreurs standards; *p < 0.05; ***p < 0.001).

CHAPITRE 4 - DISCUSSIONS

4.1. Étude 1 : Effet de la cécité congénitale sur l'activité cérébrale induite par des stimuli chimiques « classiques » chez les souris de souche ZRDBA

Les résultats obtenus dans cette étude montrent que l'expression de c-Fos varie significativement en fonction du phénotype des souris ZRDBA (anophthalmie ou voyante) et de la condition olfactive (rose, cannelle et CO₂). Cette étude soutient l'hypothèse selon laquelle la cécité congénitale entraîne une plasticité fonctionnelle du système olfactif et trigéminal, illustrée par une activation accrue dans plusieurs régions cérébrales, notamment le bulbe olfactif principal, le noyau olfactif antérieur, le cortex piriforme, le noyau accumbens, le noyau ventro postéro-médian (VPM) du thalamus et le cortex somatosensoriel, en fonction des conditions olfactives testées. En d'autres termes, nos résultats indiquent une modulation spécifique des réponses cérébrales aux stimuli olfactif (rose), mixte olfactif-trigéminal (cannelle) et trigéminal (CO₂), mettant en évidence une réorganisation adaptative des circuits neuronaux en réponse à la privation sensorielle. Ces résultats corroborent les études conduites chez le rongeur et l'humain aveugles, lesquelles ont rapporté une meilleure discrimination des odeurs et une activation renforcée des circuits cérébraux en réponse à des stimuli olfactifs.

a. Les stimuli olfactif et mixte activent les régions olfactives plus fortement chez les souris anophthalmes

Nos résultats révèlent que les souris anophthalmes présentent une activation neuronale significative et plus marquée dans le bulbe olfactif principal, le noyau olfactif antérieur, le cortex piriforme et le noyau accumbens, comparativement à leurs homologues voyants, lors de l'exposition à la rose et à la cannelle.

Il est important de souligner que des études d'imagerie et histologique, effectuées sur les souris adultes ZRDBA, ont mis en évidence que la majorité des aires impliquées dans le traitement olfactif présente une plasticité structurelle, notamment une hypertrophie du volume du bulbe olfactif principal, incluant les couches glomérulaire, mitrale et granulaire, du bulbe olfactif accessoire, du noyau olfactif antérieur, du cortex piriforme et du noyau accumbens (Touj et al., 2020; Touj et al., 2021). De telles altérations structurales ont également été observées chez l'humain atteint de cécité. Par exemple, Rombaux et al. (2010) ont rapporté chez des personnes atteintes de cécité précoce présentent une augmentation du volume du bulbe olfactif principal, ainsi qu'une amélioration de la sensibilité olfactive. (Chouinard-Leclaire et al., 2022) ont également observé une altération dans le BO (cette fois une atrophie), chez les aveugles congénitaux.

Notre présente étude met en lumière que ces modifications neuroanatomiques chez la souris anophtalmie se reflètent également au niveau fonctionnel. Cette plasticité sensorielle est en accord avec des travaux antérieurs montrant que la privation sensorielle peut induire une réorganisation des interactions entre ces structures cérébrales, menant à une amélioration des capacités olfactives chez la souris ZRDBA (Touj et al., 2020), et une activité neuronale accrue dans le bulbe olfactif et le cortex piriforme chez des souris et rats élevés dans le noir à la naissance (Zhou et al., 2017). Chez l'humain, Gagnon et ses collaborateurs (2015) ont démontré que les aveugles congénitaux montrent une augmentation de l'activité du cortex piriforme lors de tâches olfactives complexes d'identification orthonasale et rétronasale, ce qui suggère un raffinement du traitement cortical des odeurs. De façon similaire, Kupers and Ptito (2014) ont démontré que les individus aveugles précoce présentent une activation plus marquée du cortex piriforme et du cortex orbitofrontal lors de tâches de discrimination olfactive.

Bien que nous n'ayons pas étudié toutes les aires olfactives, il est important de citer une étude menée par Kupers et al. (2011), qui rapporte une activation plus forte de régions olfactives primaires (amygdale droite) et secondaires (cortex orbitofrontal droit, hippocampes bilatéraux) chez les aveugles congénitaux par rapport aux voyants. De plus, les odeurs induisaient chez eux une activation notable de l'ensemble du cortex occipital, région normalement dédiée à la vision. En d'autres termes, l'absence de stimulation visuelle dès la naissance semble conférer aux informations olfactives un accès privilégié à ce cortex, soulignant ainsi un phénomène de réorganisation neuronale intermodale.

Beaucoup moins étudié que les autres aires olfactives, le noyau olfactif antérieur, qui joue un rôle central dans la synchronisation des signaux olfactifs bilatéraux et la régulation du traitement des odeurs en amont du cortex piriforme (Brunjes et al., 2005), voit son activité augmenté chez les souris aveugles. Cette réorganisation fonctionnelle suggèrera une intégration plus efficace des signaux olfactifs, permettant une meilleure détection et différenciation des odeurs en l'absence de vision.

Fait intéressant, le dioxyde de carbone active également toutes ces régions, et ce, de façon accrue chez les anophtalmes. Tout d'abord, ces observations sont en accord avec une étude électrophysiologique *in vivo* ayant démontré qu'un large éventail d'odorants, ainsi que le CO₂, peut activer des neurones du bulbe olfactif (Gao et al., 2010). En effet, le CO₂ est détecté par des neurones spécifiques du bulbe olfactif principal et peut également moduler, inhiber ou amplifier, les réponses neuronales envers des odorants « classiques ». Cette intégration des informations olfactives et trigéminales (CO₂) souligne le rôle du bulbe olfactif principal dans le traitement des signaux chimiques environnementaux et la modulation des réponses sensorielles. Chez l'humain, Kollndorfer et al. (2015) ont également démontré que l'activation

du cortex piriforme est accrue lors de l'exposition à des stimuli olfactifs qui possèdent une forte composante trigéminal (comme l'ammoniac ou le menthol). Cette convergence olfactive-trigéminal pourrait être expliquée par des connexions réciproques entre le cortex piriforme et d'autres aires associées au traitement chimiosensoriel, notamment le cortex somatosensoriel et le thalamus.

En somme, cette plasticité sensorielle, référant à une suractivation des régions de traitement des informations chimiques, pourrait permettre aux souris aveugles de mieux exploiter les signaux chimiques pour compenser l'absence de vision et ainsi favoriser leur adaptation à leur environnement.

b. Les stimuli mixte et trigéminal activent les régions trigéminales plus fortement chez les souris anophthalmes

Le système trigéminal, qui joue un rôle dans la perception de la chaleur, du froid et des irritants chimiques, pourrait devenir plus efficace en l'absence de vision, facilitant ainsi la reconnaissance des stimuli dangereux/toxiques ou de la nourriture avariée. D'une part, le cortex somatosensoriel est activé plus fortement en réponse au CO₂ par rapport à l'odeur de cannelle (et par rapport à l'odeur de rose), et cette différence est d'autant plus notable chez des souris anophthalmes. D'autre part, le noyau ventro postéro-médian (VPM) du thalamus montre une activation neuronale significative et identique envers la cannelle et le CO₂ par rapport à l'odeur de rose, et supérieure chez les souris anophthalmes par rapport aux souris voyantes. Chez les souris anophthalmes, l'augmentation accrue de l'activation de ces deux aires (faisant partie du système trigéminal) en réponse au CO₂ et à la cannelle, suggère que l'absence de vision favorise une hypersensibilité envers des stimuli irritants, ce qui est cohérent avec les études montrant une augmentation du traitement trigéminal chez les individus aveugles (Frasnelli et al., 2011; Hummel et al., 2009; Kollndorfer et al., 2015). De manière intéressante, cette hypersensibilité trigéminal observée chez les souris anophthalmes s'inscrit dans un cadre plus large de plasticité sensorielle, qui pourrait également affecter la perception de la douleur. En effet, des études sur des modèles murins de cécité congénitale (Touj et al., 2020) ont mis en évidence une hypersensibilité à la douleur chez les souris aveugles congénitales, traduite par une augmentation des réponses aux stimuli nociceptifs thermiques et mécaniques. Cette hypersensibilité pourrait résulter d'une facilitation des voies trigéminales et somatosensorielles en l'absence de vision, impliquant potentiellement des mécanismes similaires à ceux observés dans le traitement des stimuli chimiques irritants. Cependant, l'activation du cortex somatosensoriel en réponse à la cannelle est moins accentuée que pour le CO₂, ce qui indique que la réponse trigéminal est plus limitée. Cette observation est cohérente avec des études montrant que les

stimuli ayant une plus faible composante trigéminal sont principalement traités par les circuits olfactifs, avec une implication plus faible des circuits somatosensoriels (Frasnelli et al., 2011).

En revanche, l'odeur de rose n'ayant pas activé le cortex somatosensoriel chez les souris, aucune différence entre les phénotypes n'a été observée, tandis que le VPM du thalamus a été activé de façon modérée et identique chez les deux phénotypes. Cela suggère que l'odeur de rose est perçue comme un stimulus purement olfactif, mobilisant principalement les circuits olfactifs sans engager une réponse multisensorielle.

Nous mettons en évidence dans cette étude que la compensation sensorielle ne se limite pas au système olfactif, mais s'étend au système trigéminal, renforçant la sensibilité aux substances irritantes. L'augmentation de l'activité du cortex somatosensoriel et du VPM du thalamus chez les souris anophthalmes pourrait donc être le reflet d'une amélioration du traitement des signaux chimiques irritants voire douloureux, contribuant ainsi à une meilleure perception des dangers environnementaux.

c. Plasticité du noyau accumbens et intégration des stimuli sensoriels

Nos résultats montrent une expression significative du marquage c-Fos dans le noyau accumbens, en particulier en réponse aux stimuli trigéminal (CO_2) et bimodal (cannelle). Le noyau accumbens, une structure clé du système limbique, joue un rôle fondamental dans l'intégration des signaux sensoriels et la motivation comportementale (Ikemoto, 2007). L'activation accrue du noyau accumbens chez les souris anophthalmes pourrait indiquer un renforcement de leur intérêt/motivation à explorer l'environnement en exploitant davantage les informations olfactives et trigéminales, plus saillantes d'un point de vue écologique en termes de survie et de reproduction (Gagnon et al., 2015). En l'absence d'indices visuels, ces stimuli prennent une importance accrue, modifiant le circuit de la récompense, et altérant fort probablement les comportements exploratoires, sexuels et alimentaires. Outre la régulation de la motivation, d'autres études ont montré que le noyau accumbens est impliqué dans le traitement des stimuli environnementaux menaçants (Ikemoto, 2007; Gagnon et al., 2015). Le CO_2 étant perçu comme un signal de danger, l'activation du noyau accumbens pourrait être associée à une augmentation de la vigilance et à une modulation des comportements d'évitement. Chez les souris aveugles, cette activation renforcée pourrait refléter une adaptation permettant une réaction plus rapide aux signaux sensoriels nocifs/dangereux, en facilitant la mise en place de stratégies comportementales adaptées. Des études futures pourraient explorer si cette hyperactivation du noyau accumbens se traduit par des changements comportementaux observables chez les souris anophthalmes.

Limites et Perspectives de l'étude

Le logiciel ImageJ (NIH), bien que robuste, présente encore des limites en termes de précision et d'automatisation. Son développement est toujours en cours, afin d'optimiser l'analyse des images cérébrales, notamment en intégrant des algorithmes de deep learning pour améliorer la segmentation et réduire l'intervention humaine. Deux axes majeurs sont en train d'être étudiés : l'automatisation complète du traitement des images et la reconstruction 3D des structures cérébrales, permettant une analyse plus détaillée et reproductible. Pour atteindre ces objectifs, l'intégration d'un système unifié combinant détection, calibration et production de calques est essentielle pour rendre le processus entièrement autonome et plus performant.

Cette étude ne rapporte pas le volume ou l'aire des ROIs donc nous ne savons pas si la proportion de neurones activés par les stimuli est la même sur une région plus grande, ou s'il y a une plus grande proportion de neurones activés, peu importe la taille de la région. Au vu des effets de la déprivation visuelle sur la plasticité structurelle (i.e. hypertrophie de certaines régions) rapportés dans la littérature, il serait pertinent de considérer cette mesure dans une prochaine étude.

Une autre perspective importante serait d'étendre l'analyse à d'autres régions cérébrales, au-delà du bulbe olfactif, du cortex piriforme et des aires trigéminalles étudiées ici. Par exemple, Kupers et al. (2011) ont montré que chez les individus aveugles congénitaux, les odeurs induisent non seulement une activation renforcée des régions olfactive primaires et secondaires, mais également du cortex occipital, normalement dédié à la vision. Ce phénomène de réorganisation neuronale intermodale suggère que les stimuli olfactifs pourraient recruter des aires visuelles pour compenser l'absence de vision.

Dans cette optique, une étude plus large pourrait :

- Explorer l'implication du cortex visuel dans le traitement des stimuli olfactifs et trigéminal chez la souris anophthalmie, à l'aide de méthodes d'imagerie fonctionnelle avancées (ex. optogénétique, IRMf).
- Examiner d'autres régions sensorielles, comme le cortex insulaire et l'amygdale, qui jouent un rôle clé dans la perception des odeurs et la modulation des réponses émotionnelles face aux stimuli environnementaux (à valence positive ou négative).
- Analyser les interactions entre plasticité olfactive/trigéminal et nociceptive, en explorant des aires impliquées dans la modulation de la douleur, comme la substance grise péréiaqueducale

(PAG), qui pourrait être impliquée dans les réponses exacerbées aux stimuli irritants et nociceptifs observées chez les souris aveugles.

L'intégration de ces perspectives permettrait d'affiner notre compréhension de la plasticité sensorielle en réponse à la cécité et d'explorer de nouvelles pistes sur l'interconnexion entre les systèmes olfactif, trigéminal et somatosensoriel.

4.2. Effet de la cécité congénitale sur la perception des odeurs sociales chez les souris de souche ZRDBA

Cette étude a investigué l'effet de la cécité congénitale sur la perception olfactive, en termes d'attractivité, de discrimination et de préférence olfactives, en utilisant des mélanges urinaires provenant de donneurs de sexes biologiques différents (femelles/mâles) et de souches différentes (ZRDBA/ZRDCT). Concernant le test d'attractivité olfactive, tous les stimuli olfactifs (les mélanges urinaires et l'huile d'arachide) présentés sont attractifs pour les souris anophthalmes et voyantes, et ce, de façon similaire. Concernant le test de préférence olfactive, les souris (phénotypes et sexes confondus) préfèrent l'odeur des mélanges urinaires provenant de femelles (ZRDBA/ZRDCT) à celle provenant de mâles (ZRDBA/ZRDCT), et ce, de façon similaire. Par ailleurs, les souris aveugles passent plus de temps à explorer leur environnement, mais moins de temps à se toiletter, par rapport à leurs congénères voyants, quels que soient la condition olfactive et le sexe biologique testés.

a. Perception des odeurs sociales similaires chez les souris anophthalmes et voyantes

Exposées à une série de stimuli olfactifs sociaux ou appétent non-social, les souris voyantes et anophthalmes des deux sexes ont affiché des réponses comportementales similaires. En effet, les souris de souche ZRDBA ont présenté une attraction envers l'odeur d'urine par rapport à l'eau, et une préférence olfactive similaire envers une odeur par rapport à une autre, que ce soit un mélange d'urines ou l'odeur d'huile d'arachide.

Ces résultats semblent contredire les recherches antérieures qui ont rapporté une amélioration des performances olfactives chez les souris anophthalmes ou aveugles précoces, comparativement aux souris voyantes, que ce soit pour percevoir des odeurs sociales (Bouguiyoud, Morales-Grahl, et al., 2022), que des odeurs non sociales (Touj et al., 2020). En effet, des travaux issus du laboratoire ont montré que les souris aveugles congénitales mâles sont plus rapides pour détecter l'odeur d'urine de femelle de souche ZRDBA en œstrus (en termes d'émission d'ultrasons et latence avant de trouver la source d'odeur) et passent plus de temps à l'explorer (Bouguiyoud, Morales-Grahl, et al., 2022). De plus, l'étude de Touj et

al. (2021) a montré que les souris ZRDBA, privées de nourriture 16h avant le test de nourriture enfouie, ont détecté plus rapidement la croquette que leurs homologues voyants; corroborant les résultats d'une étude menée chez d'autres modèles de cécité précoce (des souris C57BL6 et les rats aveugles élevés dans le noir de la naissance au 28^e jour de vie; (Zhou et al., 2017). De plus, dans un test de double choix olfactif, les souris anophthalmes passaient plus de temps à explorer les odeurs attractives (huile d'arachide et vanille) et moins de temps à flaire une odeur aversive (acide 2-methylbutyrique - 2MB) par rapport aux souris voyantes (Touj et al., 2020). Toutefois, ces études ont investigué le seuil olfactif chez ces modèles et ont obtenu des résultats contradictoires : les souris ZRDBA présentent un seuil olfactif similaire quel que soit le phénotype envers des odeurs de rose et de cannelle (Touj et al., 2020), alors que les rongeurs élevés dans le noir présentent un seuil de détection plus bas envers une odeur aversive (2MB) par rapport à leur congénères voyants (Zhou et al., 2017). Cela suggère que l'hédonicité de l'odeur est à prendre en considération pour expliquer les perceptions différentielles exprimées chez les souris privées ou non de vision, engageant des processus attentionnels et motivationnels plus efficaces/prononcés envers des stimuli olfactifs saillants chez les souris anophthalmes. D'autres études ont constaté que les individus malvoyants (humains et animaux) prêtent plus d'attention aux stimuli non visuels et les traitent de manière plus efficace que les individus voyants, ce qui pourrait renforcer leurs compétences sensorielles non visuelles (Beaulieu-Lefebvre et al., 2011; Collignon et al., 2009; Kujala et al., 1995). Cela renforce l'idée que les souris aveugles congénitales pourraient être plus attentives et motivées par les stimuli olfactifs, soutenue par une plasticité opérant davantage au niveau central que périphérique, et touchant notamment le noyau accumbens (voir Résultats de l'Étude 1).

Comme discuté dans notre Étude 1, il est important de rappeler que des études histologiques et d'imagerie structurale réalisées sur des souris anophthalmes de souche ZRDBA ont mis en évidence une hypertrophie des zones cérébrales impliquées dans le traitement des molécules odorantes « classiques », mais également des molécules odorantes « sociales », comme le bulbe olfactif accessoire, notamment ses couches glomérulaire et plexiforme externe, et le noyau médiiodorsal du thalamus. Au vu de cette plasticité structurale, nous nous attendions donc à observer des performances accrues à l'égard des odeurs sociales chez les individus privés d'entrées visuelles. De plus, les résultats de notre Étude 1 ont montré une plus grande activation du bulbe olfactif principal, du noyau olfactif antérieur, et du cortex piriforme, ce qui soutient l'idée d'un niveau fonctionnel olfactif accru chez ces souris exposées à des odeurs non sociales (Touj et al., 2020; Touj et al., 2021).

Divers facteurs peuvent expliquer ce manque de différence entre les souris privées de vision et les souris voyantes, comme par exemple, l'utilisation de protocoles expérimentaux et de méthodes de mesure différentes de celles employées dans les études précitées. Bouguiyoud et ses collaborateurs observent une différence entre les deux statuts visuels, en termes de temps passé à flairer la source olfactive d'urine de la souris ZRDBA femelle et de latence pour la trouver (Bouguiyoud, Morales-Grahl, et al., 2022). Cependant, dans nos conditions expérimentales, l'exposition passive et simultanée de deux stimuli, très attractifs et proches l'un de l'autre, a pu compliquer la détection de différences subtiles chez les souris et l'expression d'une préférence olfactive différentielle entre nos deux phénotypes. Aussi, le dispositif employé n'offrait pas la précision nécessaire pour évaluer avec exactitude le délai avant que la souris ne détecte la source olfactive (Latence) en raison de la proximité entre le point de départ de la souris et le stimulus olfactif placé dans l'Eppendorf (cage trop petite). De plus, les mélanges urinaires testés, provenant de six souris du même sexe et de la même souche, ont été congelés, alors que l'étude de Bouguiyoud, Morales-Grahl, et al. (2022) ont exposé les souris mâles aveugles à de l'urine fraîche d'une seule femelle en œstrus, révélant ainsi des différences comportementales significatives entre les deux phénotypes.

b. Préférence des souris ZRDBA envers les odeurs urinaires de femelles, indépendamment de la souche de la souris donneuse

Les résultats de cette étude montrent une préférence olfactive marquée des souris mâles et femelles de souche ZRDBA envers les urines produites par des femelles par rapport à celles produites par des mâles, quelle que soit la souche testée.

D'une part, ces résultats concordent avec des études antérieures qui ont montré que les souris mâles de la souche ArKO sont capables de détecter et de discriminer entre des marquages urinaires volatiles provenant de mâles intacts et de femelles en œstrus (Pierman et al., 2006). Cette préférence olfactive chez les mâles envers les odeurs des femelles peut être expliquée par des mécanismes biologiques sous-jacents liés à la reproduction. Dans une étude, les souris et les rats mâles ont passé plus de temps à flairer l'urine de femelle et ont émis des ultrasons (USVs) uniquement lorsque l'urine féminine a été introduite (Malkesman et al., 2010). Cette forte attraction des mâles envers l'urine des femelles s'explique par la présence de phéromones sexuelles, qui modulent la communication sociale et reproductive des rongeurs (Malkesman et al., 2010). En effet, le contact avec l'urine ou la litière de femelles en œstrus entraîne une libération de dopamine dans le noyau accumbens, renforçant ainsi l'intérêt des mâles pour ces signaux

olfactifs (Fiorino & Phillips, 1999; Malkesman et al., 2010). Ces résultats illustrent l'influence des odeurs sexuelles sur les processus neurobiologiques et comportementaux liés à la reproduction.

D'autre part, les souris femelles, qu'elles soient aveugles ou voyantes, ont montré une préférence olfactive pour l'urine d'autres femelles (souches ZRDBA et ZRDCT) lorsqu'elle était présentée simultanément avec l'urine de mâles. Cette préférence pourrait s'expliquer par leur sensibilité aux signaux olfactifs spécifiques présents dans l'urine des congénères femelles, qui fournissent des informations sur leur statut reproductif et social. Toutefois, comme les souris testées n'étaient pas nécessairement en œstrus, elles ont pu privilégier l'odeur des femelles indépendamment de leur intérêt reproductif envers les mâles.

L'absence de réponses comportementales différentes envers l'urine des deux souches de souris (ZRDBA et ZRDCT) pourrait être due à plusieurs raisons : *D'une part*, cela pourrait indiquer que les différences génétiques entre les deux souches de souris ne touchent pas les gènes impliqués dans la signature olfactive de l'urine. En d'autres termes, les composés chimiques présents dans l'urine de femelles ZRDBA et ZRDCT seraient identiques (ou relativement similaires), expliquant l'absence de comportement discriminant de la part des souris ZRDBA. *D'autre part*, il est également possible que les variations de la composition chimique de l'urine entre les deux souches soient présentes, mais en dehors du seuil de détection olfactive des souris, ce qui pourrait indiquer une incapacité à discriminer finement entre des mélanges urinaires de femelles et de mâles des deux souches proches. *Par ailleurs*, la gestion du cycle reproductif des femelles et l'impact des phéromones sur la préférence olfactive pourraient également jouer un rôle dans cette absence de préférence liée à la souche (Champlin, 1971; Malkesman et al., 2010). Étant donné que les tests ont impliqué des mélanges d'urine provenant de 6 femelles en œstrus, cette variation pourrait avoir perturbé la potentielle préférence des mâles envers leur souche. Les composés volatils responsables des signaux olfactifs étant potentiellement influencés par des facteurs hormonaux, le statut reproductif des femelles dans les différentes souches pourrait avoir plus d'impact sur la préférence que la souche elle-même, déclenchant le même niveau d'intérêt pour les urines de femelles de la part des souris mâles (Hurst, 2009; Tirindelli et al., 2009). *Enfin*, notre test pourrait ne pas être assez précis pour démontrer la capacité des souris à faire une discrimination fine entre deux stimuli olfactifs complexes, comme mentionné précédemment.

c. Effets de la cécité congénitale sur l'activité locomotrice

Nos résultats corroborent ceux publiés dans le laboratoire : Chez la souche ZRDBA, les souris anophthalmes montrent un comportement exploratoire plus marqué que les individus voyants dans des tests évaluant l'anxiété ou la dépression à l'âge adulte, tels que les tests du champ ouvert, le labyrinthe en croix surélevé

et de nage forcée (Bouguiyoud, Roulet, et al., 2022). Par ailleurs, lors de test évaluant les interactions sociales, les souris anophthalmes juvéniles alloueraient davantage de temps à explorer leur environnement plutôt qu'à interagir directement avec leurs congénères (Bouguiyoud, Morales-Grahl, et al., 2022). Dans la même veine, d'autres études rapportent une exploration accrue chez des rats aveugles énucléés dans un labyrinthe en champ libre (Klein & Brown, 1969) et dans un test d'interaction sociale (Dyer & Weldon, 1975; Klein & Brown, 1969).

Tout semble indiquer que cette hyperactivité motrice serait un comportement compensatoire pour faire face au manque d'informations visuelles et s'adapter à un nouvel environnement. En l'absence d'informations visuelles, les souris aveugles pourraient utiliser de manière accrue leurs autres sens, comme l'odorat et l'ouïe, pour percevoir et interagir avec leur environnement afin de collecter et de mémoriser un maximum d'informations sensorielles, leur permettant de générer une carte spatiale précise malgré leur déficience visuelle. En d'autres termes, cette hyperactivité motrice pourrait être interprétée comme une stratégie adaptative permettant à l'individu de s'orienter/naviguer de façon optimale dans leur environnement (Iura & Udo, 2014).

d. Effets de la cécité congénitale sur le toilettage

Le toilettage a été largement reconnu comme étant un indicateur de stress et d'anxiété chez les rongeurs, et plus particulièrement chez les souris (Estanislau et al., 2013; Kalueff et al., 2016). Nous avons démontré que les souris anophthalmes passent moins de temps à se toiletter que leurs homologues voyantes, quelle que soient les conditions olfactives testées, suggérant ainsi que l'absence de vision (dès la naissance) rendrait les individus moins anxieux/stressés dans des environnements inconnus. Comme mentionné précédemment, ce constat corrobore plusieurs recherches rapportant des niveaux d'anxiété plus faibles, dans le labyrinthe en croix surélevé et le test de champ ouvert chez des rongeurs aveugles (Bouguiyoud et al., 2023; Klein & Brown, 1969).

Cependant, un toilettage accru chez les souris voyantes peut ne pas être nécessairement un signe d'anxiété. En effet, les souris aveugles pourraient rediriger leur attention et leur motivation vers des comportements d'exploration, au détriment des comportements de toilettage ; un mécanisme compensatoire leur permettant d'évaluer leur environnement de manière plus approfondie. Cela suggèrerait que la privation visuelle entraîne une plasticité comportementale et sensorielle, permettant à ces animaux de maintenir une interaction optimale avec leur environnement.

- Limites et Perspectives de l'étude**

Pour explorer plus en profondeur les perceptions olfactives complexes/fines, des recherches futures devraient utiliser un dispositif expérimental plus grand afin de mesurer la latence avant d'entrer en contact avec la source olfactive. Il serait également pertinent d'augmenter la distance entre les stimuli (supérieure à 4 cm) et de prolonger la durée du test au-delà de 3,5 minutes, afin d'optimiser la détection de chaque stimulus odorant et de potentiellement observer une différence significative entre les souris aveugles et voyantes (Bouguiyoud, Morales-Grahl, et al., 2022). Alternativement, il serait pertinent de présenter les stimuli un à un (de façon séquentielle). Ainsi, la méthode d'habituation/déshabituation pourrait constituer un test plus adapté pour évaluer la discrimination fine entre des stimuli complexes ou relativement similaires, car elle repose sur la motivation intrinsèque des animaux à explorer un nouvel odorant (Gregg & Thiessen, 1981; Pierman et al., 2006; Sundberg et al., 1982). De plus, des mesures physiologiques comme le flairage (fréquence/amplitude respiratoire) collectées à l'aide d'un pléthysmographe, par exemple, pourraient permettre de mieux évaluer les performances olfactives fines de ces souris (Lefèvre et al., 2016). En outre, des études complémentaires pourraient explorer ces adaptations en utilisant des tests olfactifs plus précis et des analyses neurophysiologiques approfondies, afin d'identifier les mécanismes neuronaux sous-jacents et de mieux comprendre comment ces modifications pourraient expliquer le déploiement de stratégies de compensation sensorielle chez les personnes aveugles.

CONCLUSION

Bien que la déficience visuelle représente un handicap majeur pour les individus, cette altération induit également des processus de compensation sensorielle tels que la potentialisation d'autres modalités sensorielles, ainsi que des modifications neuroanatomiques et fonctionnelles dans certaines zones cérébrales. Dans ce contexte, ces travaux de recherche ont permis d'examiner l'effet de la cécité congénitale sur la perception des odeurs et la plasticité du système olfactif/trigéminal chez un modèle murin, en intégrant une approche comportementale et immunohistochimique. Cette recherche a mis en évidence une plasticité cérébrale et comportementale significative en réponse à la privation visuelle, confirmant ainsi que la cécité congénitale entraîne des adaptations fonctionnelles dans les systèmes olfactif et trigéminal.

Dans l'étude 1, nous avons pu confirmer que les souris anophthalmes présentent une activité cérébrale accrue dans les régions étudiées en réponse aux stimuli chimiques. Cette observation valide notre hypothèse selon laquelle l'absence de vision entraîne une plasticité cérébrale fonctionnelle, notamment dans les aires impliquées dans l'intégration des signaux olfactifs et trigéminal. Cette plasticité cérébrale est illustrée, chez la souris anophthalmie, par une augmentation de l'activité du bulbe olfactif principal, du noyau olfactif antérieur, du cortex piriforme, du noyau accumbens, du noyau ventro postéro-médian (VPM) du thalamus et du cortex somatosensoriel, dépendante du type de stimulus présenté. Plus particulièrement : 1) le stimulus olfactif pur (rose) active principalement le bulbe olfactif principal, le noyau olfactif antérieur et le cortex piriforme, alors que 2) le stimulus trigéminal pur (CO_2) sollicite davantage le noyau accumbens, le noyau ventro-postéro-médian (VPM) du thalamus et le cortex somatosensoriel, et 3) le stimulus mixte (cannelle), combinant une composante olfactive et trigéminal, entraîne une co-activation des circuits olfactif et trigéminal, notamment dans le bulbe olfactif, le cortex piriforme, le noyau accumbens, le VPM du thalamus et le cortex somatosensoriel. Chez les souris anophthalmes, toutes ces régions sont globalement plus activées que chez leurs congénères voyantes, illustrant une plasticité adaptative favorisant une meilleure exploitation des indices olfactifs et trigéminal en l'absence de vision. Dans l'étude 2, nous avons démontré que les souris anophthalmes et voyantes présentent des réponses similaires dans les tests d'attractivité et de préférence olfactives. Cette observation ne permet pas de confirmer l'hypothèse selon laquelle les souris aveugles posséderaient une capacité accrue à percevoir des odeurs sociales. Les souris anophthalmes consacrent toutefois plus de temps à explorer leur environnement et moins de temps à se toiletter, ce qui est en accord avec l'idée que la privation sensorielle entraînerait

une compensation comportementale par l'utilisation plus active des indices chimiques et somatosensoriels environnants.

Ces travaux de maîtrise valident l'hypothèse selon laquelle la cécité congénitale entraîne des modifications fonctionnelles des systèmes olfactif/trigéminal et comportementaux, mais souligne également la complexité de la compensation sensorielle et la nécessité d'affiner les méthodes expérimentales pour mieux quantifier les effets comportementaux associés. Ces recherches ouvrent ainsi des perspectives importantes pour la compréhension des mécanismes de plasticité cérébrale et leur application potentielle dans le domaine des neurosciences sensorielles et de la réadaptation sensorielle.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Alary, F., Goldstein, R., Duquette, M., Chapman, C. E., Voss, P., & Lepore, F. (2008). Tactile acuity in the blind: a psychophysical study using a two-dimensional angle discrimination task. *Experimental brain research*, 187, 587-594.
- Amedi, A., Raz, N., Pianka, P., Malach, R., & Zohary, E. (2003). Early 'visual'cortex activation correlates with superior verbal memory performance in the blind. *Nature neuroscience*, 6(7), 758-766.
- Arshavsky, V. Y., Lamb, T. D., & Pugh Jr, E. N. (2002). G proteins and phototransduction. *Annual review of physiology*, 64(1), 153-187.
- Bandell, M., Story, G. M., Hwang, S. W., Viswanath, V., Eid, S. R., Petrus, M. J., Earley, T. J., & Patapoutian, A. (2004). Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron*, 41(6), 849-857.
- Battal, C., Occelli, V., Bertonati, G., Falagiarda, F., & Collignon, O. (2020). General enhancement of spatial hearing in congenitally blind people. *Psychological science*, 31(9), 1129-1139.
- Beaulieu-Lefebvre, M., Schneider, F. C., Kupers, R., & Ptito, M. (2011). Odor perception and odor awareness in congenital blindness. *Brain research bulletin*, 84(3), 206-209.
- Bedny, M., Konkle, T., Pelpfrey, K., Saxe, R., & Pascual-Leone, A. (2010). Sensitive period for a multimodal response in human visual motion area MT/MST. *Current Biology*, 20(21), 1900-1906.
- Bell, L., Wagels, L., Neuschafer-Rube, C., Fels, J., Gur, R. E., & Konrad, K. (2019). The cross-modal effects of sensory deprivation on spatial and temporal processes in vision and audition: A systematic review on behavioral and neuroimaging research since 2000. *Neural plasticity*, 2019(1), 9603469.
- Bouguiyoud, N., Morales-Grahl, E., Bronchti, G., Frasnelli, J., Roullet, F. I., & Al Aïn, S. (2022). Effects of Congenital Blindness on Ultrasonic Vocalizations and Social Behaviors in the ZRDBA Mouse. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16, 884688.
- Bouguiyoud, N., Roullet, F., Bronchti, G., Frasnelli, J., & Al Aïn, S. (2022). Anxiety and depression assessments in a mouse model of congenital blindness. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 807434.
- Bouguiyoud, N., Xie, W. B., Bronchti, G., Frasnelli, J., & Al Aïn, S. (2023). Enhanced maternal behaviors in a mouse model of congenital blindness. *Developmental Psychobiology*, 65(6), e22406.
- Bowers, J. M., & Alexander, B. K. (1967). Mice: individual recognition by olfactory cues. *Science*, 158(3805), 1208-1210.
- Boyle, J., Frasnelli, J., Gerber, J., Heinke, M., & Hummel, T. (2007). Cross-modal integration of intranasal stimuli: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience*, 149(1), 223-231.
- Buck, L., & Axel, R. (1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65(1), 175-187.
- Burton, H. (2003). Visual cortex activity in early and late blind people. *Journal of Neuroscience*, 23(10), 4005-4011.

- Burton, H., Snyder, A. Z., Conturo, T. E., Akbudak, E., Ollinger, J. M., & Raichle, M. E. (2002). Adaptive changes in early and late blind: a fMRI study of Braille reading. *Journal of neurophysiology*, 87(1), 589-607.
- Cain, W. S., & Murphy, C. L. (1980). Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation. *Nature*, 284(5753), 255-257.
- Carmichael, S., & Price, J. L. (1995). Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *Journal of comparative neurology*, 363(4), 615-641.
- Cashion, L., Livermore, A., & Hummel, T. (2006). Odour suppression in binary mixtures. *Biological psychology*, 73(3), 288-297.
- Caterina, M. J., Schumacher, M. A., Tominaga, M., Rosen, T. A., Levine, J. D., & Julius, D. (1997). The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, 389(6653), 816-824.
- Cavaggioni, A., Mucignat-Caretta, C., Redaelli, M., & Zagotto, G. (2006). The scent of urine spots of male mice, *Mus musculus*: changes in chemical composition over time. *Rapid Communications in Mass Spectrometry: An International Journal Devoted to the Rapid Dissemination of Up-to-the-Minute Research in Mass Spectrometry*, 20(24), 3741-3746.
- Chabot, N., Robert, S., Tremblay, R., Miceli, D., Boire, D., & Bronchti, G. (2007). Audition differently activates the visual system in neonatally enucleated mice compared with anophthalmic mutants. *European Journal of Neuroscience*, 26(8), 2334-2348.
- Champlin, A. (1971). Suppression of oestrus in grouped mice: the effects of various densities and the possible nature of the stimulus. *Reproduction*, 27(2), 233-241.
- Chase, H. B. (1942). Studies on an anophthalmic strain of mice. III. Results of crosses with other strains. *Genetics*, 27(3), 339.
- Chase, H. B., & Chase, E. B. (1941). Studies on an anophthalmic strain of mice. I. Embryology of the eye region.
- Chebat, D.-R., & Ptito, M. (2025). Spatial Perception and Navigation in the Absence of Vision. In (Vol. 25, pp. 960): MDPI.
- Chebat, D.-R., Schneider, F. C., Kupers, R., & Ptito, M. (2011). Navigation with a sensory substitution device in congenitally blind individuals. *Neuroreport*, 22(7), 342-347.
- Chen, Q., Zhang, M., & Zhou, X. (2006). Spatial and nonspatial peripheral auditory processing in congenitally blind people. *Neuroreport*, 17(13), 1449-1452.
- Chouinard-Leclaire, C., Manescu, S., Collignon, O., Lepore, F., & Frasnelli, J. (2022). Altered morphological traits along central olfactory centres in congenitally blind subjects. *European Journal of Neuroscience*, 56(4), 4486-4500.
- Clarkson, M. G., Clifton, R. K., & Morrongiello, B. A. (1985). The effects of sound duration on newborns' head orientation. *Journal of experimental child psychology*, 39(1), 20-36.
- Collignon, O., & De Volder, A. G. (2009). Further evidence that congenitally blind participants react faster to auditory and tactile spatial targets. *Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue canadienne de psychologie expérimentale*, 63(4), 287.
- Collignon, O., Dormal, G., Albouy, G., Vandewalle, G., Voss, P., Phillips, C., & Lepore, F. (2013). Impact of blindness onset on the functional organization and the connectivity of the occipital cortex. *Brain*, 136(9), 2769-2783.

- Collignon, O., Voss, P., Lassonde, M., & Lepore, F. (2009). Cross-modal plasticity for the spatial processing of sounds in visually deprived subjects. *Experimental brain research*, 192, 343-358.
- Çomoğlu, S., Orhan, K. S., Kocaman, S. Ü., Çelik, M., Keleş, N., & Değer, K. (2015). Olfactory function assessment of blind subjects using the Sniffin'Sticks test. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 153(2), 286-290.
- Cornell Kärnekull, S., Arshamian, A., Nilsson, M. E., & Larsson, M. (2016). From perception to metacognition: auditory and olfactory functions in early blind, late blind, and sighted individuals. *Frontiers in psychology*, 7, 1450.
- Croy, I., Nordin, S., & Hummel, T. (2014). Olfactory disorders and quality of life—an updated review. *Chemical senses*, 39(3), 185-194.
- Cuevas, I., Plaza, P., Rombaux, P., Collignon, O., De Volder, A. G., & Renier, L. (2010). Do people who became blind early in life develop a better sense of smell? A psychophysical study. *Journal of Visual Impairment & Blindness*, 104(6), 369-379.
- Czarnek-Chudzik, A., Toro, M. D., Rejdak, R., & Nowomiejska, K. (2024). Anatomical and Functional Impacts of Congenital Bilateral Visual Deprivation on the Visual Pathway—A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(6), 1775.
- D'Orléans-Juste, P., Honoré, J.-C., Carrier, E., & Labonté, J. (2003). Cardiovascular diseases: new insights from knockout mice. *Current opinion in pharmacology*, 3(2), 181-185.
- Daiber, P., Genovese, F., Schriever, V. A., Hummel, T., Möhrlen, F., & Frings, S. (2013). Neuropeptide receptors provide a signalling pathway for trigeminal modulation of olfactory transduction. *European Journal of Neuroscience*, 37(4), 572-582.
- Dallel, R., Villanueva, L., Woda, A., & Voisin, D. (2003). Neurobiologie de la douleur trigémiale. *M/S: médecine sciences*, 19(5), 567-574.
- Daruich, A., Bremond-Gignac, D., Behar-Cohen, F., & Kermorvant, E. (2020). Rétinopathie du prématuré: De la prévention au traitement. *médecine/sciences*, 36(10), 900-907.
- Dawson, H. D. (2011). A comparative assessment of the pig, mouse and human genomes. *The minipig in biomedical research*, 1, 323-342.
- De Borst, A., & De Gelder, B. (2019). Mental imagery follows similar cortical reorganization as perception: intra-modal and cross-modal plasticity in congenitally blind. *Cerebral cortex*, 29(7), 2859-2875.
- Doty, R., Bromley, S., Crockard, A., Hayward, R., & Hoff, J. (2000). Olfaction and taste. *Neurosurgery: The Scientific Basis of Clinical Practice*. London: Blackwell Science, 347-365.
- Doty, R. L. (1975). An examination of relationships between the pleasantness, intensity, and concentration of 10 odorous stimuli. *Perception & psychophysics*, 17(5), 492-496.
- Dragich, A. M., & Halpern, B. P. (2008). An oral-cavity component in retronasal smelling of natural extracts. *Physiology & behavior*, 93(3), 521-528.
- Dyer, R. S., & Weldon, D. A. (1975). Blindness-induced hyperactivity in several strains of mice. *Physiology & behavior*, 15(4), 439-441.
- Elbert, T., Sterr, A., Rockstroh, B., Pantev, C., Müller, M. M., & Taub, E. (2002). Expansion of the tonotopic area in the auditory cortex of the blind. *Journal of Neuroscience*, 22(22), 9941-9944.
- Ellemborg, D., Lewis, T. L., Liu, C. H., & Maurer, D. (1999). Development of spatial and temporal vision during childhood. *Vision research*, 39(14), 2325-2333.

- Estanislau, C., Díaz-Morán, S., Cañete, T., Blázquez, G., Tobeña, A., & Fernández-Teruel, A. (2013). Context-dependent differences in grooming behavior among the NIH heterogeneous stock and the Roman high-and low-avoidance rats. *Neuroscience Research*, 77(4), 187-201.
- Finger, T. E., Jeor, V. L. S., Kinnamon, J. C., & Silver, W. L. (1990). Ultrastructure of substance P- and CGRP-immunoreactive nerve fibers in the nasal epithelium of rodents. *Journal of comparative neurology*, 294(2), 293-305.
- Fiorino, D. F., & Phillips, A. G. (1999). Facilitation of sexual behavior and enhanced dopamine efflux in the nucleus accumbens of male rats after d-amphetamine-induced behavioral sensitization. *Journal of Neuroscience*, 19(1), 456-463.
- Fortin, M., Voss, P., Lassonde, M., & Lepore, F. (2007). Sensory loss and brain reorganization. *Medecine Sciences: M/S*, 23(11), 917-922.
- Fortin, M., Voss, P., Lord, C., Lassonde, M., Pruessner, J., Saint-Amour, D., Rainville, C., & Lepore, F. (2008). Wayfinding in the blind: larger hippocampal volume and supranormal spatial navigation. *Brain*, 131(11), 2995-3005.
- Frasnelli, J., Albrecht, J., Bryant, B., & Lundström, J. (2011). Perception of specific trigeminal chemosensory agonists. *Neuroscience*, 189, 377-383.
- Frasnelli, J., Charbonneau, G., Collignon, O., & Lepore, F. (2009). Odor localization and sniffing. *Chemical senses*, 34(2), 139-144.
- Frasnelli, J., Hummel, T., & Shusterman, D. (2014). 12 Clinical Disorders of the Trigeminal System.
- Gagnon, L., Ismaili, A. R. A., Ptito, M., & Kupers, R. (2015). Superior orthonasal but not retronasal olfactory skills in congenital blindness. *PLoS One*, 10(3), e0122567.
- Gandhi, P. H., Gokhale, P. A., Mehta, H., & Shah, C. (2013). A comparative study of simple auditory reaction time in blind (congenitally) and sighted subjects. *Indian journal of psychological medicine*, 35(3), 273-277.
- Gao, L., Hu, J., Zhong, C., & Luo, M. (2010). Integration of CO₂ and odorant signals in the mouse olfactory bulb. *Neuroscience*, 170(3), 881-892.
- Goel, M., Picciani, R. G., Lee, R. K., & Bhattacharya, S. K. (2010). Aqueous humor dynamics: a review. *The open ophthalmology journal*, 4, 52.
- Goldreich, D., & Kanics, I. M. (2003). Tactile acuity is enhanced in blindness. *Journal of Neuroscience*, 23(8), 3439-3445.
- Gottfried, J. A. (2007). What can an orbitofrontal cortex-endowed animal do with smells? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121(1), 102-120.
- Gottfried, J. A. (2010). Central mechanisms of odour object perception. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 628-641.
- Gougoux, F., Lepore, F., Lassonde, M., Voss, P., Zatorre, R. J., & Belin, P. (2004). Pitch discrimination in the early blind. *Nature*, 430(6997), 309-309.
- Gougoux, F., Zatorre, R. J., Lassonde, M., Voss, P., & Lepore, F. (2005). A functional neuroimaging study of sound localization: visual cortex activity predicts performance in early-blind individuals. *PLoS biology*, 3(2), e27.
- Gregg, B., & Thiessen, D. D. (1981). A simple method of olfactory discrimination of urines for the Mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*. *Physiology & behavior*, 26(6), 1133-1136.

- Hanein, S., Perrault, I., Gerber, S., Tanguy, G., Hamel, C., Dufier, J.-L., Rozet, J.-M., & Kaplan, J. (2005). Amaurose congénitale de Leber: le point sur l'hétérogénéité génétique, actualisation de la définition clinique. *Journal français d'ophtalmologie*, 28(1), 98-105.
- Hao, Y., Wang, Z., & Li, Q. (2024). Modulation of olfactory bulb activity by serotoninergic inputs in odor-associative learning. In (Vol. 240, pp. e14222): Wiley Online Library.
- Hardt, S., Fischer, C., Vogel, A., Wilken-Schmitz, A., & Tegeder, I. (2019). Distal infraorbital nerve injury: a model for persistent facial pain in mice. *Pain*, 160(6), 1431-1447.
- Harrison, P., Procter, A., Exworthy, T., Roberts, G., Najlerahim, A., Barton, A., & Pearson, R. (1993). Heat shock protein (hsx70) mRNA expression in human brain: effects of neurodegenerative disease and agonal state. *Neuropathology and applied neurobiology*, 19(1), 10-21.
- Hellström, A., Smith, L. E., & Dammann, O. (2013). Retinopathy of prematurity. *The Lancet*, 382(9902), 1445-1457.
- Heynen, A. J., Yoon, B.-J., Liu, C.-H., Chung, H. J., Huganir, R. L., & Bear, M. F. (2003). Molecular mechanism for loss of visual cortical responsiveness following brief monocular deprivation. *Nature neuroscience*, 6(8), 854-862.
- Heywood, C., Gadotti, A., & Cowey, A. (1992). Cortical area V4 and its role in the perception of color. *Journal of Neuroscience*, 12(10), 4056-4065.
- Horton, W. A. (2003). Skeletal development: insights from targeting the mouse genome. *The Lancet*, 362(9383), 560-569.
- Howard, E., Schier, C., Wetzel, J., Duvauchelle, C., & Gonzales, R. (2008). The shell of the nucleus accumbens has a higher dopamine response compared with the core after non-contingent intravenous ethanol administration. *Neuroscience*, 154(3), 1042-1053.
- Howard, J. D., Plailly, J., Grueschow, M., Haynes, J.-D., & Gottfried, J. A. (2009). Odor quality coding and categorization in human posterior piriform cortex. *Nature neuroscience*, 12(7), 932-938.
- Huart, C., Rombaux, P., & Hummel, T. (2013). Plasticity of the human olfactory system: the olfactory bulb. *Molecules*, 18(9), 11586-11600.
- Hummel, T., & Frasnelli, J. (2019). The intranasal trigeminal system. *Handbook of clinical neurology*, 164, 119-134.
- Hummel, T., & Livermore, A. (2002). Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *International archives of occupational and environmental health*, 75, 305-313.
- Hummel, T., & Nordin, S. (2005). Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta oto-laryngologica*, 125(2), 116-121.
- Hummel, T., Oehme, L., van den Hoff, J., Gerber, J., Heinke, M., Boyle, J. A., & Beuthien-Baumann, B. (2009). PET-based investigation of cerebral activation following intranasal trigeminal stimulation. *Human Brain Mapping*, 30(4), 1100-1104.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). 'Sniffin'sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39-52.
- Hummel, T., Urbig, A., Huart, C., Duprez, T., & Rombaux, P. (2015). Volume of olfactory bulb and depth of olfactory sulcus in 378 consecutive patients with olfactory loss. *Journal of neurology*, 262, 1046-1051.

- Hurst, J. L. (2009). Female recognition and assessment of males through scent. *Behavioural brain research*, 200(2), 295-303.
- Hurst, J. L., Payne, C. E., Nevison, C. M., Marie, A. D., Humphries, R. E., Robertson, D. H., Cavaggioni, A., & Beynon, R. J. (2001). Individual recognition in mice mediated by major urinary proteins. *Nature*, 414(6864), 631-634.
- Hussain, A. (2011). The olfactory nervous system of terrestrial and aquatic vertebrates. In: Nature Publishing Group UK London.
- Imai, T. (2014). Construction of functional neuronal circuitry in the olfactory bulb. *Seminars in cell & developmental biology*,
- Ingram, T. G., Kraeutner, S. N., Solomon, J. P., Westwood, D. A., & Boe, S. G. (2016). Skill acquisition via motor imagery relies on both motor and perceptual learning. *Behavioral neuroscience*, 130(2), 252.
- Inokuchi, A., Kimmelman, C., & Snow, J. (1993). Convergence of olfactory and nasotrigeminal inputs and possible trigeminal contributions to olfactory responses in the rat thalamus. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 249, 473-477.
- Issel-Tarver, L., & Rine, J. (1996). Organization and expression of canine olfactory receptor genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(20), 10897-10902.
- Iura, Y., & Udo, H. (2014). Behavioral analyses of visually impaired Crx knockout mice revealed sensory compensation in exploratory activities on elevated platforms. *Behavioural brain research*, 258, 1-7.
- Jacobson, S., Marcus, E. M., Pugsley, S., Jacobson, S., Marcus, E. M., & Pugsley, S. (2018). Visual system and occipital lobe. *Neuroanatomy for the Neuroscientist*, 445-476.
- Jaloux, C., Witters, M., Veran, J., Giraudo, L., Sabatier, F., Lacroix, R., Dignat-George, F., Bonnet, M., Marqueste, T., & Decherchi, P. (2021). Using olfactory stem cells for repairing peripheral nerves. *BULLETIN DE L'ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE*, 205(8), 999-1007.
- John, S., Smith, R. S., Savinova, O. V., Hawes, N. L., Chang, B., Turnbull, D., Davisson, M., Roderick, T. H., & Heckenlively, J. R. (1998). Essential iris atrophy, pigment dispersion, and glaucoma in DBA/2J mice. *Investigative ophthalmology & visual science*, 39(6), 951-962.
- Jordt, S.-E., Bautista, D. M., Chuang, H.-h., McKemy, D. D., Zygmunt, P. M., Högestätt, E. D., Meng, I. D., & Julius, D. (2004). Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature*, 427(6971), 260-265.
- Kalia, A., Lesmes, L. A., Dorr, M., Gandhi, T., Chatterjee, G., Ganesh, S., Bex, P. J., & Sinha, P. (2014). Development of pattern vision following early and extended blindness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(5), 2035-2039.
- Kalueff, A. V., Stewart, A. M., Song, C., Berridge, K. C., Graybiel, A. M., & Fentress, J. C. (2016). Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(1), 45-59.
- Kang, N., Baum, M. J., & Cherry, J. A. (2009). A direct main olfactory bulb projection to the 'vomeronasal'amygdala in female mice selectively responds to volatile pheromones from males. *European Journal of Neuroscience*, 29(3), 624-634.
- Karlson, P., & Lüscher, M. (1959). 'Pheromones': a new term for a class of biologically active substances. *Nature*, 183(4653), 55-56.
- Kelly, J. (1981). Trigeminal system. *Principles of neural science*, 383-413.

- Kilpatrick, S. J., Bolt, M., & Moltz, H. (1980). Induction of the maternal pheromone by cholic acid in the virgin rat. *Physiology & behavior*, 25(1), 31-34.
- Kim, Y., Kim, M., Kim, H., & Kim, K. (2009). Effect of lavender oil on motor function and dopamine receptor expression in the olfactory bulb of mice. *Journal of ethnopharmacology*, 125(1), 31-35.
- Kleemann, A., Albrecht, J., Schöpf, V., Haegler, K., Kopietz, R., Hempel, J., Linn, J., Flanigin, V., Fesl, G., & Wiesmann, M. (2009). Trigeminal perception is necessary to localize odors. *Physiology & behavior*, 97(3-4), 401-405.
- Klein, D., & Brown, T. S. (1969). Exploratory behavior and spontaneous alternation in blind and anosmic rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 68(1p1), 107.
- Kobal, G., Van Toller, S., & Hummel, T. (1989). Is there directional smelling? *Experientia*, 45, 130-132.
- Kolb, B., Mychasiuk, R., Muhammad, A., & Gibb, R. (2013). Brain plasticity in the developing brain. *Progress in brain research*, 207, 35-64.
- Kollendorfer, K., Kowalczyk, K., Frasnelli, J., Hoche, E., Unger, E., Mueller, C. A., Krajnik, J., Trattnig, S., & Schöpf, V. (2015). Same same but different. Different trigeminal chemoreceptors share the same central pathway. *PLoS One*, 10(3), e0121091.
- Kouros-Mehr, H., Pintchovski, S., Melnyk, J., Chen, Y.-J., Friedman, C., Trask, B., & Shizuya, H. (2001). Identification of non-functional human VNO receptor genes provides evidence for vestigiality of the human VNO. *Chemical senses*, 26(9), 1167-1174.
- Krautwurst, D., Yau, K.-W., & Reed, R. R. (1998). Identification of ligands for olfactory receptors by functional expression of a receptor library. *Cell*, 95(7), 917-926.
- Kujala, T., Alho, K., Kekoni, J., Hääläinen, H., Reinikainen, K., Salonen, O., Standertskjöld-Nordenstam, C.-G., & Näätänen, R. (1995). Auditory and somatosensory event-related brain potentials in early blind humans. *Experimental brain research*, 104, 519-526.
- Kupers, R., Beaulieu-Lefebvre, M., Schneider, F., Kassuba, T., Paulson, O., Siebner, H., & Ptito, M. (2011). Neural correlates of olfactory processing in congenital blindness. *Neuropsychologia*, 49(7), 2037-2044.
- Kupers, R., & Ptito, M. (2014). Compensatory plasticity and cross-modal reorganization following early visual deprivation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 41, 36-52.
- La Rosa, C., Parolisi, R., & Bonfanti, L. (2020). Brain structural plasticity: from adult neurogenesis to immature neurons. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 75.
- Laemle, L. K., & Rusa, R. (1992). VIP-like immunoreactivity in the suprachiasmatic nuclei of a mutant anophthalmic mouse. *Brain research*, 589(1), 124-128.
- Lamb, T. D. (2016). Why rods and cones? *Eye*, 30(2), 179-185.
- Lambert, S., Sampaio, E., Mauss, Y., & Scheiber, C. (2004). Blindness and brain plasticity: contribution of mental imagery?: an fMRI study. *Cognitive Brain Research*, 20(1), 1-11.
- Leclerc, C., Saint-Amour, D., Lavoie, M. E., Lassonde, M., & Lepore, F. (2000). Brain functional reorganization in early blind humans revealed by auditory event-related potentials. *Neuroreport*, 11(3), 545-550.
- Lei, H., Mooney, R., & Katz, L. C. (2006). Synaptic integration of olfactory information in mouse anterior olfactory nucleus. *Journal of Neuroscience*, 26(46), 12023-12032.

- Li, Y., Erzurumlu, R. S., Chen, C., Jhaveri, S., & Tonegawa, S. (1994). Whisker-related neuronal patterns fail to develop in the trigeminal brainstem nuclei of NMDAR1 knockout mice. *Cell*, 76(3), 427-437.
- Livermore, A., Hummel, T., & Kobal, G. (1992). Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 83(3), 201-210.
- Luers, J. C., Mikolajczak, S., Hahn, M., Wittekindt, C., Beutner, D., Hüttenbrink, K.-B., & Damm, M. (2014). Do the blinds smell better? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 271, 1933-1937.
- Luo, M., Fee, M. S., & Katz, L. C. (2003). Encoding pheromonal signals in the accessory olfactory bulb of behaving mice. *Science*, 299(5610), 1196-1201.
- Mackay-Sim, A., Royet, J.-P., & UniversityBrisbane, G. (2006). The olfactory system. In (pp. 3-27): Cambridge University Press Cambridge, United Kingdom.
- Mainland, J., & Sobel, N. (2006). The sniff is part of the olfactory percept. *Chemical senses*, 31(2), 181-196.
- Malkesman, O., Scattoni, M. L., Paredes, D., Tragon, T., Pearson, B., Shaltiel, G., Chen, G., Crawley, J. N., & Manji, H. K. (2010). The female urine sniffing test: a novel approach for assessing reward-seeking behavior in rodents. *Biological psychiatry*, 67(9), 864-871.
- Maller, J. J., Thomson, R. H., Ng, A., Mann, C., Eager, M., Ackland, H., Fitzgerald, P. B., Egan, G., & Rosenfeld, J. V. (2016). Brain morphometry in blind and sighted subjects. *Journal of Clinical Neuroscience*, 33, 89-95.
- Manescu, S., Chouinard-Leclaire, C., Collignon, O., Lepore, F., & Frasnelli, J. (2021). Enhanced odorant localization abilities in congenitally blind but not in late-blind individuals. *Chemical senses*, 46, bjaa073.
- Marzvanyan, A., & Alhawaj, A. F. (2019). Physiology, sensory receptors.
- Maurer, M., Papotto, N., Sertel-Nakajima, J., Schueler, M., De Col, R., Möhrlen, F., Messlinger, K., Frings, S., & Carr, R. W. (2019). Photoactivation of olfactory sensory neurons does not affect action potential conduction in individual trigeminal sensory axons innervating the rodent nasal cavity. *PLoS One*, 14(8), e0211175.
- McKemy, D. D., Neuhausser, W. M., & Julius, D. (2002). Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*, 416(6876), 52-58.
- Menelaou, G., Diez, I., Zelano, C., Zhou, G., Persson, J., Sepulcre, J., & Olofsson, J. (2024). Stepwise pathways from the olfactory cortex to central hub regions in the human brain. *Human Brain Mapping*, 45(18), e26760.
- Menezes, J. d. A. Q. (2016). *Processing data in congenital blindness: behavior and anatomy* Universidade NOVA de Lisboa (Portugal)].
- Mercado III, E., & Zhuo, J. (2024). Do rodents smell with sound? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 105908.
- Mo, J.-S., Anderson, M. G., Gregory, M., Smith, R. S., Savinova, O. V., Serreze, D. V., Ksander, B. R., Streilein, J. W., & John, S. W. (2003). By altering ocular immune privilege, bone marrow-derived cells pathogenically contribute to DBA/2J pigmentary glaucoma. *The Journal of experimental medicine*, 197(10), 1335-1344.

- Mollo, E., Boero, F., Peñuelas, J., Fontana, A., Garson, M. J., Roussis, V., Cerrano, C., Polese, G., Cattaneo, A. M., & Mudianta, I. W. (2022). Taste and smell: a unifying chemosensory theory. *The Quarterly Review of Biology*, 97(2), 69-94.
- Moltz, H., & Lee, T. M. (1981). The maternal pheromone of the rat: Identity and functional significance. *Physiology & behavior*, 26(2), 301-306.
- Neville, K. R., & Haberly, L. B. (2004). Olfactory cortex. *The synaptic organization of the brain*, 5, 415-454.
- Noppeney, U. (2007). The effects of visual deprivation on functional and structural organization of the human brain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 31(8), 1169-1180.
- Noppeney, U., Friston, K. J., Ashburner, J., Frackowiak, R., & Price, C. J. (2005). Early visual deprivation induces structural plasticity in gray and white matter. *Current Biology*, 15(13), R488-R490.
- Olsho, L. W., Koch, E. G., & Halpin, C. F. (1987). Level and age effects in infant frequency discrimination. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 82(2), 454-464.
- Oury, F., Murakami, Y., Renaud, J.-S., Pasqualetti, M., Charnay, P., Ren, S.-Y., & Rijli, F. M. (2006). Hoxa2-and rhombomere-dependent development of the mouse facial somatosensory map. *Science*, 313(5792), 1408-1413.
- Oury, F., & Rijli, F. M. (2007). Hoxa2-Un gène clé pour la mise en place des circuits neuronaux sensoriels de la face. *médecine/sciences*, 23(3), 247-249.
- Paré, S., Bleau, M., Djerourou, I., Malotaux, V., Kupers, R., & Ptito, M. (2021). Spatial navigation with horizontally spatialized sounds in early and late blind individuals. *PLoS One*, 16(2), e0247448.
- Pasqualotto, A., Lam, J. S., & Proulx, M. J. (2013). Congenital blindness improves semantic and episodic memory. *Behavioural brain research*, 244, 162-165.
- Peier, A. M., Moqrich, A., Hergarden, A. C., Reeve, A. J., Andersson, D. A., Story, G. M., Earley, T. J., Dragoni, I., McIntyre, P., & Bevan, S. (2002). A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell*, 108(5), 705-715.
- Petros, T. J., Rebsam, A., & Mason, C. A. (2008). Retinal axon growth at the optic chiasm: to cross or not to cross. *Annu. Rev. Neurosci.*, 31(1), 295-315.
- Piché, M., Robert, S., Miceli, D., & Bronchi, G. (2004). Environmental enrichment enhances auditory takeover of the occipital cortex in anophthalmic mice. *European Journal of Neuroscience*, 20(12), 3463-3472.
- Pierman, S., Douhard, Q., Balthazart, J., Baum, M. J., & Bakker, J. (2006). Attraction thresholds and sex discrimination of urinary odorants in male and female aromatase knockout (ArKO) mice. *Hormones and behavior*, 49(1), 96-104.
- Proske, U., & Gandevia, S. C. (2012). The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiological reviews*.
- Ptito, M., Schneider, F. C., Paulson, O. B., & Kupers, R. (2008). Alterations of the visual pathways in congenital blindness. *Experimental brain research*, 187, 41-49.
- Rabbo, F. A., Koch, G., Lefévre, C., & Seizeur, R. (2015). La systématisation de la vision stéréoscopique. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 199(6), 975-977.
- Ray, P. L., Cox, A. P., Jensen, M., Allen, T., Duncan, W., & Diehl, A. D. (2016). Representing vision and blindness. *Journal of Biomedical Semantics*, 7(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s13326-016-0058-0>

- Ressler, K. J., Sullivan, S. L., & Buck, L. B. (1994). Information coding in the olfactory system: evidence for a stereotyped and highly organized epitope map in the olfactory bulb. *Cell*, 79(7), 1245-1255.
- Röder, B., Kekunnaya, R., & Guerreiro, M. J. (2021). Neural mechanisms of visual sensitive periods in humans. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 120, 86-99.
- Roder, B., & Neville, H. (2003). Developmental functional plasticity. *Handbook of neuropsychology*, 9, 231-270.
- Rodriguez, I., & Boehm, U. (2009). Pheromone sensing in mice. *Chemosensory systems in mammals, fishes, and insects*, 139-185.
- Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and cognition*, 55(1), 11-29.
- Rombaux, P., Duprez, T., & Hummel, T. (2009). Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology*, 47(1), 3.
- Rombaux, P., Huart, C., De Volder, A. G., Cuevas, I., Renier, L., Duprez, T., & Grandin, C. (2010). Increased olfactory bulb volume and olfactory function in early blind subjects. *Neuroreport*, 21(17), 1069-1073.
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., & Hummel, T. (2006a). Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope*, 116(3), 436-439.
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., & Hummel, T. (2006b). Retronasal and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with posttraumatic loss of smell. *The Laryngoscope*, 116(6), 901-905.
- Rottman, S. J., & Snowdown, C. T. (1972). Demonstration and analysis of an alarm pheromone in mice. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 81(3), 483.
- Sabourin, C. J., Merrikhi, Y., & Lomber, S. G. (2022). Do blind people hear better? *Trends in Cognitive Sciences*, 26(11), 999-1012.
- Sadato, N., Pascual-Leone, A., Grafman, J., Ibañez, V., Deiber, M.-P., Dold, G., & Hallett, M. (1996). Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature*, 380(6574), 526-528.
- Schwenn, O., Hundorf, I., Moll, B., Pitz, S., & Mann, W. J. (2002). Do blind persons have a better sense of smell than normal sighted people? *Klinische Monatsblatter fur Augenheilkunde*, 219(9), 649-654.
- Sharma, S., Rakoczy, S., & Brown-Borg, H. (2010). Assessment of spatial memory in mice. *Life Sciences*, 87(17-18), 521-536.
- Silva, P. R., Farias, T., Cascio, F., Dos Santos, L., Peixoto, V., Crespo, E., Ayres, C., Ayres, M., Marinho, V., & Bastos, V. H. (2018). Neuroplasticity in visual impairments. *Neurology international*, 10(4), 7326.
- Slimani, H., Danti, S., Ricciardi, E., Pietrini, P., Ptito, M., & Kupers, R. (2013). Hypersensitivity to pain in congenital blindness. *PAIN®*, 154(10), 1973-1978.
- Slimani, H., Ptito, M., & Kupers, R. (2015). Enhanced heat discrimination in congenital blindness. *Behavioural brain research*, 283, 233-237.
- Sorokowska, A. (2016). Olfactory performance in a large sample of early-blind and late-blind individuals. *Chemical Senses*, 41(8), 703-709.

- Sorokowska, A., Oleszkiewicz, A., Stefańczyk, M., Płachetka, J., Dudojć, O., Ziembik, K., Chabin, D., & Hummel, T. (2019). Odor lateralization and spatial localization: Null effects of blindness. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 81, 2078-2087.
- Sorokowska, A., Sorokowski, P., Karwowski, M., Larsson, M., & Hummel, T. (2019). Olfactory perception and blindness: a systematic review and meta-analysis. *Psychological research*, 83, 1595-1611.
- Spielman, A. I., Ozdener, M. H., & Brand, J. G. (2016). Chemosensory systems. *Encyclopedia of Life Sciences; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA*.
- Stoll, C. (2017). *Rôle de la surdité précoce et de la langue des signes dans la plasticité fonctionnelle du champ visuel* Université Grenoble Alpes].
- Stone, H., Carregal, E. J., & Williams, B. (1966). The olfactory-trigeminal response to odorants. *Life Sciences*, 5(23), 2195-2201.
- Sundberg, H., Døving, K., Novikov, S., & Ursin, H. (1982). A method for studying responses and habituation to odors in rats. *Behavioral and neural biology*, 34(1), 113-119.
- Takahashi, T., Nakamura, M., Sasabayashi, D., Komori, Y., Higuchi, Y., Nishikawa, Y., Nishiyama, S., Itoh, H., Masaoka, Y., & Suzuki, M. (2018). Olfactory deficits in individuals at risk for psychosis and patients with schizophrenia: relationship with socio-cognitive functions and symptom severity. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 268, 689-698.
- Thürauf, N., Friedel, I., Hummel, C., & Kobal, G. (1991). The mucosal potential elicited by noxious chemical stimuli with CO₂ in rats: is it a peripheral nociceptive event? *Neuroscience letters*, 128(2), 297-300.
- Tirindelli, R., Dibattista, M., Pifferi, S., & Menini, A. (2009). From pheromones to behavior. *Physiological reviews*.
- Todd, J. H., Atema, J., & Bardach, J. E. (1967). Chemical communication in social behavior of a fish, the yellow bullhead (*Ictalurus natalis*). *Science*, 158(3801), 672-673.
- Tomasello, R., Carriere, M., & Pulvermüller, F. (2024). The impact of early and late blindness on language and verbal working memory: A brain-constrained neural model. *Neuropsychologia*, 196, 108816.
- Touhara, K., & Vosshall, L. B. (2009). Sensing odorants and pheromones with chemosensory receptors. *Annual review of physiology*, 71, 307-332.
- Touj, S., Cloutier, S., Jemâa, A., Piché, M., Bronchti, G., & Al Aïn, S. (2020). Better olfactory performance and larger olfactory bulbs in a mouse model of congenital blindness. *Chemical senses*, 45(7), 523-531.
- Touj, S., Gallino, D., Chakravarty, M. M., Bronchti, G., & Piché, M. (2021). Structural brain plasticity induced by early blindness. *European Journal of Neuroscience*, 53(3), 778-795.
- Touj, S., Tokunaga, R., Al Aïn, S., Bronchti, G., & Piché, M. (2019). Pain hypersensitivity is associated with increased amygdala volume and c-Fos immunoreactivity in anophthalmic mice. *Neuroscience*, 418, 37-49.
- Tracey, W. D. (2017). Nociception. *Current Biology*, 27(4), R129-R133.
- Trainor, L. J. (2005). Are there critical periods for musical development? *Developmental Psychobiology: The Journal of the International Society for Developmental Psychobiology*, 46(3), 262-278.

- Tremblay, C., & Frasnelli, J. (2018). Olfactory and trigeminal systems interact in the periphery. *Chemical senses*, 43(8), 611-616.
- Trinh, K., & Storm, D. R. (2004). Detection of odorants through the main olfactory epithelium and vomeronasal organ of mice. *Nutrition reviews*, 62(suppl_3), S189-S192.
- Tucker, P., Laemle, L., Munson, A., Kanekar, S., Oliver, E. R., Brown, N., Schlecht, H., Vetter, M., & Glaser, T. (2001). The eyeless mouse mutation (ey1) removes an alternative start codon from the Rx/rax homeobox gene. *genesis*, 31(1), 43-53.
- Valyear, K. F., Mattos, D., Philip, B. A., Kaufman, C., & Frey, S. H. (2019). Grasping with a new hand: Improved performance and normalized grasp-selective brain responses despite persistent functional changes in primary motor cortex and low-level sensory and motor impairments. *Neuroimage*, 190, 275-288.
- Valyear, K. F., Philip, B. A., Cirstea, C. M., Chen, P.-W., Baune, N. A., Marchal, N., & Frey, S. H. (2020). Interhemispheric transfer of post-amputation cortical plasticity within the human somatosensory cortex. *Neuroimage*, 206, 116291.
- Voss, P. (2013). Sensitive and critical periods in visual sensory deprivation. *Frontiers in psychology*, 4, 664.
- Voss, P., Lassonde, M., Gougoux, F., Fortin, M., Guillemot, J.-P., & Lepore, F. (2004). Early-and late-onset blind individuals show supra-normal auditory abilities in far-space. *Current Biology*, 14(19), 1734-1738.
- Vriens, J., Nilius, B., & Voets, T. (2014). Peripheral thermosensation in mammals. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(9), 573-589.
- Wesson, D. W., & Wilson, D. A. (2010). Smelling sounds: olfactory–auditory sensory convergence in the olfactory tubercle. *Journal of Neuroscience*, 30(8), 3013-3021.
- Wilding, L. A., Uchihashi, M., Bergin, I. L., & Nowland, M. H. (2015). Enucleation for treating rodent ocular disease. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 54(3), 328-332.
- Woolfall, P., & Coulthard, A. (2001). Trigeminal nerve: anatomy and pathology. *The British journal of radiology*, 74(881), 458-467.
- Xu, F., Schaefer, M., Kida, I., Schafer, J., Liu, N., Rothman, D. L., Hyder, F., Restrepo, D., & Shepherd, G. M. (2005). Simultaneous activation of mouse main and accessory olfactory bulbs by odors or pheromones. *Journal of comparative neurology*, 489(4), 491-500.
- Yao, L., Yi, X., Pinto, J. M., Yuan, X., Guo, Y., Liu, Y., & Wei, Y. (2018). Olfactory cortex and Olfactory bulb volume alterations in patients with post-infectious Olfactory loss. *Brain imaging and behavior*, 12, 1355-1362.
- Zald, D. H., & Pardo, J. V. (2002). The neural correlates of aversive auditory stimulation. *Neuroimage*, 16(3), 746-753.
- Zatorre, R. J., Perry, D. W., Beckett, C. A., Westbury, C. F., & Evans, A. C. (1998). Functional anatomy of musical processing in listeners with absolute pitch and relative pitch. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(6), 3172-3177.
- Zhang, L. I., Bao, S., & Merzenich, M. M. (2002). Disruption of primary auditory cortex by synchronous auditory inputs during a critical period. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(4), 2309-2314.

- Zhao, L., Zabel, M. K., Wang, X., Ma, W., Shah, P., Fariss, R. N., Qian, H., Parkhurst, C. N., Gan, W. B., & Wong, W. T. (2015). Microglial phagocytosis of living photoreceptors contributes to inherited retinal degeneration. *EMBO molecular medicine*, 7(9), 1179-1197.
- Zhou, Y., Fang, F.-H., Pan, P., Liu, Z.-R., & Ji, Y.-H. (2017). Visual deprivation induce cross-modal enhancement of olfactory perception. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 486(3), 833-838.
- Zhou, Y., & Rui, L. (2010). Major urinary protein regulation of chemical communication and nutrient metabolism. *Vitamins & hormones*, 83, 151-163.