

Université de Montréal

Impact de la cécité congénitale sur les fonctions olfactives et la plasticité cérébrale chez la souris

Par

Nouhaila Bouguiyoud

Programme de sciences biomédicales, Faculté de médecine
en extension à l'Université du Québec à Trois-Rivières

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (Ph.D.) en sciences
biomédicales

Octobre 2025

© Nouhaila Bouguiyoud, 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
Programme de sciences biomédicales, Faculté de médecine
en extension à l'Université du Québec à Trois-Rivières

Cette thèse intitulée

Impact de la cécité congénitale sur le système olfactif et la plasticité cérébrale chez un modèle murin

Présentée par

Nouhaila Bouguiyoud

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Sandrine Côté

Présidente-rapporteure

Syrina Al Aïn

Directrice de recherche

Johannes Frasnelli

Codirecteur de recherche

Stéphane Molotchnikoff

Membre du jury

Nathalie Buonviso

Examinatrice externe

Résumé

La plasticité cérébrale désigne la capacité du cerveau à s'adapter aux expériences, aux apprentissages ou à la perte sensorielle. La cécité provoque un remodelage neuronal dans les systèmes sensoriels restants, influençant les compétences comportementales. Si les adaptations compensatoires auditives et tactiles ont été abondamment investiguées, **les effets sur l'olfaction restent peu explorés et controversés**. L'hétérogénéité des études sur le sujet pourrait s'expliquer par une incapacité de contrôler les variables génétiques, développementales ou environnementales. Le modèle murin de souche ZRDBA permet d'acquérir des mesures comportementales et d'imagerie précises et fiables, en contrôlant ces facteurs. Cette souche est caractérisée par un phénotype anophtalme ou voyant, dû à une mutation génétique. Les anophtalmes présentent des performances olfactives supérieures, couplées à une plasticité cérébrale dans les aires olfactives chez l'adulte. Au vu de ces observations, cette thèse **explore l'effet de la cécité congénitale sur différents comportements, contrôlés/guidés par l'olfaction, et caractérise la réorganisation cérébrale impliquée, dès le jeune âge**. Dans une **première série d'études (3)**, nous avons **évalué l'expression des comportements sociaux chez les souris anophtalmes et voyantes**. 1) *La 1^{ère} étude* a montré que le comportement maternel des souris aveugles est plus soutenu et durable que celui des voyantes, suggérant que la cécité congénitale renforce la motivation maternelle. 2) *Dans la 2^{ème} étude*, **les deux phénotypes ont été examinés, en comparant des comportements sociaux associés à des émissions de vocalisations ultrasonores (USVs)**, à trois âges du développement : 7 jours postnataux (PND), PND 30-35 et adulte. Cette étude a révélé que : a) les souriceaux aveugles présentent une préférence pour l'odeur de la litière souillée familière et des émissions ultrasonores semblables à celles des voyants; b) les juvéniles aveugles affichent une altération des comportements sociaux, associée à une exploration accrue de l'environnement; c) les mâles adultes aveugles vocalisent et localisent la source urinaire plus rapidement que les voyants, et passent plus de temps à explorer l'urine de femelles en œstrus. Ces deux études démontrent que la cécité congénitale a un impact sur les comportements sociaux chez les juvéniles et les adultes, alors que la réponse acoustique envers des stimuli olfactifs est uniquement affectée chez les adultes aveugles. 3) **Afin de déterminer si ces adaptations comportementales pouvaient s'expliquer par des différences émotionnelles entre phénotypes**, nous avons

ensuite évalué les comportements anxieux et dépressifs chez les souris adultes. *La 3^{ème} étude* montre que les souris aveugles ont des niveaux d'anxiété plus faibles et une activité exploratrice accrue que les voyants, indiquant un impact de la cécité congénitale sur l'anxiété sans affecter la dépression. 4) Dans une *4^{ème} étude*, nous avons évalué les **réponses respiratoires évoquées par les odeurs dans un paradigme d'habituation-déshabitude chez les souris aveugles et voyantes au cours du développement à PND 10-13, PND 30-34 et à l'âge adulte**. Bien que les souris aveugles présentent des capacités olfactives similaires à celles des souris voyantes, elles affichent une fréquence et une amplitude de flairage accrues, quel que soit l'âge, le sexe et la période olfactive concernés. Cette étude suggère que la cécité congénitale induit des adaptations physiologiques qui pourraient favoriser les souris aveugles pour mieux explorer leur environnement. Enfin, sachant que des **réorganisations cérébrales majeures ont été rapportées chez les souris ZRDBA adultes, notamment dans les systèmes olfactif, visuel et limbique**, 5) nous avons cherché à identifier à quel moment du développement ces différences émergent. *Une 5^{ème} étude* d'imagerie par résonance magnétique (IRM) couplée à une morphométrie par déformation (DBM) a montré une hypertrophie des structures olfactives, amygdaliennes et hippocampiques, et une atrophie des structures visuelles chez des souris PND 9 et PND 24. Ces résultats ont mis en lumière une réorganisation cérébrale précoce liée à la cécité.

En somme, les souris compensent l'absence de vision en déployant a) une exploration accrue de leur environnement odorisé ou non (comportement et flairage), b) une adaptation émotionnelle, et c) une motivation sociale augmentée chez l'adulte, qui peut être expliquée par une meilleure utilisation des indices olfactifs. Ces adaptations comportementales et sensorielles sont soutenues par des remodelages cérébraux spécifiques, dans les aires olfactives et au-delà, et ce, dès les premiers stades du développement, suggérant la surutilisation des modalités sensorielles préservées et une réorganisation cérébrale globale.

Mots clés : Cécité congénitale, olfaction, comportement social, plasticité cérébrale, compensation sensorielle, IRM structurelle, développement sensoriel, souris ZRDBA, respiration.

Abstract

Brain plasticity refers to the brain's ability to adapt to experiences, learning, or sensory loss. Blindness causes neuronal remodeling in the remaining sensory systems, influencing behavioral skills. While compensatory auditory and tactile adaptations have been extensively investigated, **the effects on olfaction remain poorly explored and controversial**. The heterogeneity of studies on this topic could be explained by an inability to control genetic, developmental, or environmental variables. The ZRDBA mouse strain model allows for precise and reliable behavioral and imaging measurements while controlling these factors. This strain is characterized by either anophthalmic or sighted phenotypes due to a genetic mutation. The anophthalmic mice exhibit superior olfactory performance, coupled with brain plasticity in olfactory areas in adulthood. Based on these observations, this thesis **explores the effect of congenital blindness on various behaviors controlled/guided by olfaction and characterizes the associated brain reorganization from an early age**. In a first series of studies (3), we **evaluated the expression of social behaviors in anophthalmic and sighted mice**. 1) *The 1st study* showed that maternal behavior in blind mice is more sustained and prolonged than in sighted ones, suggesting that congenital blindness enhances maternal motivation. 2) *In the 2nd study*, **both phenotypes were examined by comparing social behaviors associated with ultrasonic vocalizations (USVs)** at three developmental stages: postnatal day (PND) 7, PND 30-35, and adulthood. This study revealed that: a) blind pups show a preference for the odor of familiar soiled bedding and emit ultrasonic vocalizations similar to those of sighted mice; b) blind juveniles display altered social behaviors associated with increased environmental exploration; c) blind adult males vocalize and locate the urinary source more rapidly than sighted males and spend more time exploring the urine of females in estrus. These two studies demonstrate that congenital blindness affects social behaviors in juveniles and adults, while the acoustic response to olfactory stimuli is affected only in blind adults. 3) **To determine whether these behavioral adaptations could be explained by emotional differences between phenotypes**, we next **assessed anxiety- and depression-related behaviors in adult mice**. *The 3rd study* shows that blind mice have lower anxiety levels and greater exploratory activity than sighted ones, indicating an effect of congenital blindness on anxiety without affecting depression. 4) In a *4th study*, we **evaluated odor-**

evoked respiratory responses in a habituation–dishabituation paradigm in blind and sighted mice during development at PND 10–13, PND 30–34, and adulthood. Although blind mice exhibit olfactory capacities similar to those of sighted mice, they show higher sniffing frequency and amplitude regardless of age, sex, or olfactory period. This study suggests that congenital blindness induces physiological adaptations that could enable blind mice to better explore their environment. Finally, given that **major brain reorganizations have been reported in adult ZRDBA mice—particularly in the olfactory, visual, and limbic systems—we sought to identify when during development these differences emerge.** 5) A 5th **magnetic resonance imaging (MRI) study** combined with deformation-based morphometry (DBM) revealed hypertrophy of olfactory, amygdalar, and hippocampal structures, and atrophy of visual structures in PND 9 and PND 24 mice. These results highlight an early brain reorganization linked to blindness. In summary, mice compensate for the absence of vision by exhibiting (a) increased exploration of both odorized and non-odorized environments (behavior and sniffing), (b) emotional adaptation, and (c) enhanced social motivation in adulthood, which can be explained by a more efficient use of olfactory cues. These behavioral and sensory adaptations are supported by specific brain remodeling in olfactory and other regions, already evident at the earliest developmental stages, suggesting overuse of preserved sensory modalities and a global brain reorganization.

Key words: Congenital blindness, olfaction, social behavior, brain plasticity, sensory compensation, structural MRI, sensory development, ZRDBA mice, respiration.

Table de matière

Résumé	3
Abstract	5
Table de matière	7
Liste des tableaux	11
Liste des figures	12
Liste des sigles et abréviations	17
Remerciements	19
Chapitre 1 : Introduction générale	22
1.1. Préambule	22
1.2. La déficience visuelle	24
1.2.1. Le système visuel	25
1.2.1.1. Le système visuel périphérique	25
1.2.1.2. Le système visuel central	27
1.2.2. Catégories, types et causes de la perte visuelle	29
1.2.3. La période sensible dans le développement visuel	33
1.3. L'odorat	34
1.3.1. Le système olfactif	35
1.3.2. Les structures clés de l'olfaction	35
1.3.2.1. Le système olfactif périphérique	35
1.3.2.2. Le système olfactif central	36
1.3.3. La plasticité du système olfactif	44
1.4. Le sens de l'odorat chez l'humain	45
1.4.1. Le système olfactif principal	45
1.4.2. Le système olfactif accessoire	46

1.4.3.	L'importance de l'olfaction chez l'humain.....	47
1.5.	Le sens de l'odorat chez les rongeurs.....	48
1.5.1.	Le système olfactif principal.....	49
1.5.2.	Le système olfactif accessoire	50
1.5.3.	L'importance de l'olfaction chez les rongeurs	52
1.6.	Plasticité cérébrale : principes et périodes sensibles	54
1.6.1.	La plasticité cérébrale.....	54
1.6.1.	Les mécanismes neurobiologiques de la plasticité cérébrale.....	56
1.6.2.	Influence de l'âge d'apparition de la cécité sur la plasticité cérébrale : la période sensible.....	57
1.7.	Effets de la cécité sur les fonctions sensorielles intactes	59
1.7.1.	Modalités tactile et auditive	60
1.7.1.1.	Perception tactile	60
1.7.1.2.	Perception auditive.....	62
1.7.2.	Modalité olfactive.....	64
1.8.	Effets structurels et fonctionnels de la cécité sur les autres modalités sensorielles	70
1.8.1.	Modifications cérébrales dans les aires visuelles	70
1.8.1.1.	Atrophies et remaniements anatomiques	70
1.8.1.2.	Recrutement fonctionnel du cortex occipital dans les modalités non-visuelles	71
1.8.2.	Modifications structurelles et fonctionnelles dans les aires liées au toucher et à l'audition.....	74
1.8.2.1.	Le système somatosensoriel	75
1.8.2.2.	Le système auditif	76

1.8.3. Modifications structurelles et fonctionnelles dans les aires liées à l’olfaction	78
1.9. Objectifs et hypothèses	79
1.9.1. Objectif 1 : Évaluation du comportement maternel chez les femelles ZRDBA	80
1.9.2. Objectif 2 : Étude des comportements sociaux chez les souris ZRDBA au cours du développement	80
1.9.3. Objectif 3 : Évaluation des comportements anxieux et dépressifs chez les souris ZRDBA	81
1.9.4. Objectif 4 : Analyse des réponses respiratoires aux odeurs chez les souris ZRDBA au cours du développement	82
1.9.5. Objectif 5 : Évaluation de la plasticité cérébrale structurelle chez la souris ZRDBA au cours du développement	82
1.10. Considérations méthodologiques	83
1.10.1. Les modèles rongeurs de cécité : approches génétiques, expérimentales et environnementales	83
1.10.1.1. Modèles de cécité congénitale et précoce	83
1.10.1.2. Modèles de cécité tardive	86
1.10.2. La souche de souris ZRDBA	87
1.10.3. Les tests comportementaux	88
1.10.3.1. Les tests sociaux	88
1.10.3.2. Les tests olfactifs	93
1.10.3.3. Les tests d’anxiété et de dépression	93
1.10.3.4. Les tests respiratoires	96
1.10.4. L’imagerie structurelle	97
Chapitre 2 : Article 1 - Effects of Congenital Blindness on Ultrasonic Vocalizations and Social Behaviors in the ZRDBA Mouse	98

Chapitre 3 : Article 2 - Enhanced maternal behaviors in a mouse model of congenital blindness.....	130
Chapitre 4 : Article 3 - Anxiety and Depression Assessments in a Mouse Model of Congenital Blindness.....	167
Chapitre 5 : Article 4 - Odor-evoked respiratory responses throughout development in sighted and blind mice	187
Supplementary material 1 : Odor-evoked respiratory responses throughout development in sighted and blind mice - Results	216
Supplementary material 2 : Odor-evoked respiratory responses throughout development in sighted and blind mice - Material and Methods.....	221
Chapitre 6 : Article 5 - Structural plasticity in developing congenitally blind mice	225
Supplementary material 3 : Structural plasticity in developing congenitally blind mice – Behavioral data	258
Chapitre 7 : Discussion générale	263
7.1. La cécité congénitale : absence de vision et atrophies visuelles.....	263
7.2. Remaniements précoces au-delà des voies visuelles : réseaux olfactifs, associatifs et limbiques.....	265
7.2.1. Amplification des circuits d'échantillonnage sensoriel : remaniements dans les zones olfactives et comportements associés	266
7.2.2. Renforcement des réseaux limbiques motivationnels et de saillance.....	268
7.2.3. Ajustement des circuits limbiques spatiaux et mnésiques	270
7.3. Une vision globale d'adaptation à la cécité congénitale	270
Chapitre 8 : Conclusion et perspectives	272
Chapitre 9 : Références bibliographiques	274

Liste des tableaux

Table IV-1 : Spearman's correlations amongst behavioral variables assessing depression-like and anxiety-like behaviors	176
<i>Table X-1 : Supplementary table 1 : Sniffing frequency during the detection of Od1.1 (associated to Fig. 2C)</i>	<i>216</i>
<i>Table X-2 : Supplementary table 2 : Normalized respiratory amplitude during detection of odor1.1 (associated to Fig. 2D)</i>	<i>217</i>
<i>Table X-3 : Supplementary table 3 : Sniffing frequency during habituation/cross-habituation (associated to Fig. 3A)</i>	<i>218</i>
<i>Table X-4 : Supplementary table 4 : Normalized respiratory amplitude during habituation/cross-habituation (associated to Fig. 3B)</i>	<i>219</i>
Table VI-1 : Regions with larger and smaller volumes in blind mice compared to sighted controls at PND9 identified by Voxel-Wise Deformation-Based Morphometry (DBM), statistical significance was assessed using a threshold of $p < 0.05$	232
Table VI-2 : Regions with larger and smaller volumes in blind mice compared to sighted controls at PND24 identified by Voxel-Wise Deformation-Based Morphometry (DBM), statistical significance was assessed using a threshold of $p < 0.05$	234

Liste des figures

Figure 1.1 : (A) Anatomie et composantes de l'œil illustrant les principales structures impliquées dans la transmission de l'information visuelle, incluant la cornée, le cristallin, la rétine et le nerf optique. (B) Organisation laminaire de la rétine montrant les différentes couches cellulaires (photorécepteurs, cellules bipolaires, horizontales, amacrines et ganglionnaires) et le trajet du signal lumineux, depuis la capture des photons par les cônes et bâtonnets jusqu'à la transmission de l'information via les cellules ganglionnaires vers le cerveau.	26
Figure 1.2 : Organisation anatomique des voies visuelles illustrant les projections des informations visuelles vers le noyau géniculé latéral et le cortex strié (V1) via les radiations optiques. Les fibres en provenance des hémirétines nasales décussent au niveau du chiasma optique, alors que celles en provenance des hémirétines temporales restent ipsilatérales.	27
Figure 1.3 : (A) Organisation cellulaire du bulbe olfactif illustrant les différentes couches du haut en bas (glomérulaire, plexiforme externe, couche des cellules mitrales, plexiforme interne et couche granulaire), et les principaux neurones (MC, cellules mitrales, TC, cellules à panache, PG, interneurons périglomérulaires et GC, granulaires) et (B) Principales voies de projection des cellules mitrales (en bleu) et de cellules à panache (en rouge) vers les aires cérébrales olfactives. ACO, aire corticale amygdalienne antérieure; AONd/AONpv/AONpE, noyau olfactif antérieur, partie dorsale/postéro-ventrale/externe; APCd/vr, cortex piriforme antérieur, partie dorsale/ventro-rostrale; IBP, projections intrabulbaires; LEC, cortex entorhinal latéral; nLOT, noyau du tractus olfactif latéral; OB, bulbe olfactif; OE, épithélium olfactif; OTcap/OTco, tubercule olfactif, partie capsulaire/corticale; PLCO, noyau cortical postérolatéral de l'amygdale; PPC, cortex piriforme postérieur; TT, tenia tecta.	38
Figure 1.4 : Principales projections centrales du bulbe olfactif vers les aires primaires (violet) et secondaires (jaune) du système olfactif chez la souris. AON, noyau olfactif antérieur; LH, hypothalamus latéral; OFC, cortex orbitofrontal; OT, tubercule olfactif; SN, substance noire; VTA, aire tegmentale ventrale; VP, pallidum ventral.	41
Figure 1.5 : Emplacement anatomique de l'organe voméronasal dans la cavité nasale chez l'humain, situé à la base du septum nasal.	47

Figure 1.6 : Organisation du système olfactif accessoire chez la souris, montrant les projections des neurones voméronasaux (VNO) vers le bulbe olfactif accessoire (AOB), et les structures limbiques, incluant l'amygdale médiane (MEA) et le noyau du lit de la strie terminale (BST). MOB, bulbe olfactif principal; MOE, épithélium olfactif principal; NC, cavité nasale.	50
Figure 1.7 : Exemple des principales catégories des vocalisations ultrasonores (USVs) émises par la souris. Ces vocalisations sont produites dans différentes situations sociales (séparation mère–petit, interaction sociale, comportements reproducteurs) et constituent un indicateur des fonctions socio-émotionnelles chez les rongeurs.	53
Figure 1.8 : Représentation schématique du cerveau d'un individu voyant (gauche), et d'un individu aveugle (droite). (A) La plasticité intramodale - expansion des aires somatosensorielle (vert) et auditive (violet), et (B) La plasticité intermodale - recrutement du cortex visuel par des entrées somatosensorielles et auditives - dans le cerveau des aveugles.	55
Figure 1.9 : Mécanismes de la plasticité structurelle. (A) Changements de la substance grise (croissance axonale, neurogenèse, ramifications dendritiques et changements gliaux), et (B) changements dans la substance blanche (organisation, formation et remodelage des fibres et/ou de la myéline).	57
Figure 1.10 : la souche murine ZRDBA avec (A) une souris voyante et (B) une anophtalme.	87
Figure 1.11 : Test de l'émission des USVs par les souriceaux induite par la séparation maternelle. Un microphone ultrasonore suspendu au centre de la cage enregistre les USVs.	89
Figure 1.12 : Test du jeu social chez les souris juvéniles, on voit la souris expérimentale en train de suivre la souris stimulus.	90
Figure 1.13 : Test de marquages urinaires et d'USVs induits par l'urine de la femelle chez les mâles adultes. Les animaux sont placés individuellement dans une arène contenant une urine de femelle en œstrus, tandis que les USVs sont enregistrées à l'aide d'un microphone ultrasonore positionné au-dessus de l'arène.	91
Figure 1.14 : Tests des comportements maternels : (A) test de récupération des souriceaux, où l'on voit la mère portant un souriceau vers le nid, avant de retourner aux 3 autres alignés	

à gauche et (B) test d'interactions mères-jeunes, où l'on voit la mère en train d'allaiter ses souriceaux	92
Figure 1.15 : Tests de discrimination et de préférence olfactives entre une litière souillée et une litière propre chez (A) les souriceaux et (B) les juvéniles. Les animaux sont placés individuellement dans une arène compartimentée permettant l'accès simultané aux deux types de litière dans des coupelles sous un grillage.	93
Figure 1.16 : Tests d'évaluation d'anxiété chez la souris : (A) test du champ ouvert, et (B) test du labyrinthe en croix surélevé pour évaluer les comportements anxieux chez les rongeurs. Ces paradigmes reposent sur l'évitement des espaces ouverts chez les rongeurs.	95
Figure 1.17 : Tests d'évaluation de la dépression chez les souris : (A) test du « Splash », (B) test de la nage forcée, et (C) test de suspension par la queue.	96
Figure 2.1 : Timeline of the experimental design.	103
Figure 2.2 : Behavioral tests conducted at three developmental stages. (A) At PND 7, the maternal isolation-induced pup USV test, followed by (B) the home odor discrimination and preference test, (C) at PND 30–35, the juvenile social test, and (D) at 2–3 months, the female urine-induced USVs and scent-marking behavior test.	104
Figure 2.3 : Maternal isolation-induced pup USV test. Total numbers of USVs emitted by PND 7 mice.....	108
Figure 2.4 : Home odor discrimination and preference test.	109
Figure 2.5 : Juvenile social test.	110
Figure 2.6 : Female urine-induced USVs and scent-marking behavior.	111
Figure 2.7 : Correlation graph of the total number of USVs emitted by PND 7 pups	112
Figure 3.1 : Pup retrieval test on PD 1, 2, 3.....	138
Figure 3.2 : Pup retrieval test on PD 1, 2, 3.....	139
Figure 3.3 : The total duration of maternal and nonmaternal behaviors displayed by blind and sighted mothers throughout the lactational period on Days 5, 10, 13, 16, and 19 postpartum.....	141
Figure 3.4 : Aggressive-related behaviors exhibited by blind and sighted mothers toward a male intruder.	142

Figure 4.1 : Anophthalmic and sighted mice assayed to depression-like behavioral tests	173
Figure 4.2 : Anxiety-like behavioral tests	174
Figure 5.1 : Experimental groups and study design for investigating odor-evoked respiratory responses in blind and sighted mice across developmental stages.....	192
Figure 5.2 : Respiratory responses to the first presentation of an odor.	197
Figure 5.3 : Respiratory parameters during an odor habituation/cross-habituation task throughout ontogeny in both blind and sighted mice.....	200
Figure 6.1 : DBM analysis revealing larger (red) and smaller (blue) structures in the congenitally blind mice at PND9. Larger volumes were observed in the glomerular and outer plexiform layer of the olfactory bulb, while smaller volumes were found in visual structures (e.g., superior colliculus, oculomotor nucleus). $p < 0.05$. See Tables 1 and 2 for further details.	233
Figure 6.2 : DBM analysis revealing larger (red) and smaller (blue) structures in the congenitally blind mice at PND24. Larger volumes were found in the hippocampus, amygdala nuclei and the anterior olfactory nucleus. Smaller volumes were detected in the glomerular and granular layers of the olfactory bulb. $p < 0.05$. See Tables 3 and 4 for further details.	236
Figure 6.3 : Time spent sniffing odor from bedding minus time spent sniffing odor from clean bedding in blind and sighted mice. Bars represent the average difference in sniffing time (in seconds) between the odor from used bedding (mother, unknown female, father or unknown male) and clean bedding (or used bedding in the conditions 5 and 6) for blind and sighted mice, at PND 9 (top) and PND 24 (bottom). Positive values indicate a preference for the odor from used bedding over clean bedding. Error bars represent $\pm$ SEM. Significant differences between groups are indicated by p values: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$	261
Figure 6.4 : Difference in time spent sniffing odor from used bedding minus time spent sniffing odor from clean bedding by sex (male vs. female) in blind and sighted mice. Bars represent the average difference in sniffing time (in seconds) between the odor from used bedding and clean bedding, categorized by the sex of the animal (male or female). Error bars represent $\pm$ SEM. Significant differences between sex groups are indicated by p values: * $p < 0.05$	262

Figure 7.1 Représentation schématique des résultats globaux de cette thèse.	271

Liste des sigles et abréviations

3-D : Tridimensionnel

BO : Bulbe olfactif

CA1/CA2 : *Cornu Ammonis* 1 et 2, sous-régions de l'hippocampe

c-Fos : Protéine Fos cellulaire

COVID-19 : Coronavirus disease 2019

CPir : cortex piriforme

DBM : morphométrie basée sur les déformations

IRM/IRMf : imagerie par résonance magnétique/IRM fonctionnelle

KHz : Kilohertz

MAGeT : Multiple Automatically Generated Templates

NGL : Noyau géniculé latéral

OMS : Organisation mondiale de la santé

PND : Jour postnatal (de l'anglais postnatal day)

ROs : Récepteurs olfactifs

rTMS : Stimulation magnétique transcrânienne répétitive

S1 : Cortex somatosensoriel primaire

TAAR : Récepteur associé aux amines traces

USVs : Vocalisations ultrasonores (de l'anglais ultrasonic vocalisations)

V1/V2 : Aires visuelles primaire et secondaire

V1R/V2R : Récepteurs voméronasaux de type 1 et 2

VN : Voméronasal

*À maman, pour les innombrables fois où tu as cru en moi sans jamais douter
À papa, pour m'avoir toujours encouragée à suivre mes rêves*

Remerciements

**Merci mon Dieu pour toutes les bonnes choses que tu m'as
accordées et qui m'ont menée jusque-là.**

Une section de remerciements n'aura ni sens ni saveur sans commencer par mes deux directeurs de thèse.

Un grand merci ira à Syrina, ma directrice de thèse, pour tous nos échanges durant mes cinq ans de recherches, pour ton soutien et pour les défis dans lesquels tu m'as placée, et qui m'ont aidée à forger mes compétences dès le premier jour. Ta volonté et ta passion pour la recherche, pour le lancement et l'avancement des projets, et pour nouer de belles collaborations m'ont et me fascinent encore. Merci également pour ta confiance et pour tes conseils précieux, pour toutes les fois où tu as mis de côté tes priorités ou ton confort pour m'aider et me guider tout au long de mon parcours. Je te suis profondément reconnaissante pour toutes les opportunités que tu as identifiées pour moi, me permettant de me sortir de ma zone de confort et de partager nos travaux à l'échelle locale, nationale et aussi internationale.

Avoir Johannes en codirection était l'une des belles choses qui me sont arrivées. Je tiens à te remercier pour ton soutien académique et de la bienveillance avec laquelle tu m'as accueillie. Pour toutes les fois où je t'ai demandé des conseils et où tu les as offerts sans hésitation. Je te remercie également pour les réunions d'équipe, qui ont été pour moi des moments de plaisir et d'apprentissage au sein d'une équipe à la fois diversifiée et enrichissante.

Merci aux collaborateurs de nos projets aussi bien à l'institut universitaire en santé mentale Douglas à Montréal, que l'équipe CMO (Olfaction : du Codage à la Mémoire) au centre de recherche en neuroscience de Lyon en France. Plus spécialement, merci à Mallar

Chakravarty et Daniel Gallino de la première équipe, et à Emmanuelle Courtiol et Philippe Litaudon de la deuxième. Merci de m'avoir accueilli parmi vous et de la bonne qualité de nos collaborations qui ont aidé à faire avancer ces travaux. Ceci va de soi aux tous autres collaborateurs et participants qui ont aidé dans la conception des projets, dans la collecte et l'analyse des données, dans la provision en matériel (et surtout la souche murine) et dans la rédaction des papiers. Merci également aux organismes subventionnaires qui ont aidé à supporter ces travaux, comme le Programme d'aide à l'internationalisation de la recherche (PAIR) de l'UQTR, et les fonds de recherche du Québec en Santé (FRQs).

Un grand merci à l'UQTR qui m'a permis de suivre mon rêve de doctorat et qui a facilité ma rentrée au Canada que je considère mon deuxième pays. Merci beaucoup à l'équipe de parrainage (mentors) au sein de mon programme, Renaud Jeffrey-Gauthier et Gilles Bronchti, merci pour les conseils précieux et pour les réunions qui m'ont aidé à avancer doucement et surement.

Merci au Jury d'évaluation de cette thèse pour le temps que vous avez pris dans l'examen et le jugement de la présente thèse.

Merci à Frank Cloutier pour ton aide dans certaines démarches et pour ta bienveillance et ton accueil si chaleureux.

J'aimerais remercier ma meilleure amie Cyrine Trabelsi. Cyrine, je t'ai rencontrée à travers mon doctorat, et je suis très heureuse et fière que tu aies su devenir amie et confidente là où tu aurais pu rester une simple collègue. C'est d'ailleurs l'une des plus belles choses qui me soient arrivées durant ce doctorat : avoir gagné une meilleure amie. De ce fait, je voudrais te dédier cette petite section – et une beaucoup plus grande dans mon cœur - pour te remercier d'avoir été là, dans les joies comme dans les défis, pour ton amour, ton encouragement, de m'avoir rapporté un soutien inestimable, et des souvenirs inoubliables. Je t'aime!

Merci à mes collègues Clément et Tristan pour tous les moments de papotages qui ont rendu ce travail plus agréable.

Un grand merci va à mes parents. Mon papa Hassan Bouguiyoud est un homme génial, qui m'a toujours aidé dans mes études dès mon plus jeune âge, et qui, en grandissant, s'est

battu à mes côtés pour que je puisse faire ce que j'aime et suivre le parcours dont j'ai toujours rêvé. Papa, quand je pense à ta persévérance, comment tu as été durant ton travail, et ton courage et volonté pour obtenir ta licence et ton master après tant d'années, cela me fascine et m'impressionne, et me donne envie d'être comme toi. Quant à ma maman Fatima Semmati, c'est un honneur d'être ta fille. Ton soutien et ton amour m'ont donné la force de continuer et de réaliser ce parcours. Merci pour ta bonté et pour ton sourire à chaque fois que nous nous appelons, même si c'est la millième fois dans la journée. Merci pour soutien à moi, à mes frères et à papa, et merci pour ton grand cœur. Merci Dieu de m'avoir donnée ces parents dont je suis si heureuse et fière.

Je tiens à adresser mes sincères remerciements et ma gratitude à mon mari Jaouad el Ouadari. Merci d'avoir été ma motivation et mon épaule. Même si je ne t'ai connu que durant les dernières années de mon doctorat, ton soutien a été énorme. Merci également pour toutes les fois où tu ne m'as pas jugée quand je manquais de motivation. Je me réjouis secrètement à chaque fois tu m'appelles « Docteur Nouhaila » ou quand tu parles de moi avec fierté devant les autres.

Je tiens également à mentionner mes frères, Marouan, Soufiane et Mehdi. Même si vous n'avez pas participé directement à mon doctorat, votre présence, votre affection et les moments partagés ont toujours été une source de réconfort et de joie pour moi. Vous êtes et resterez des piliers importants dans ma vie.

Ma Françoise Montanaro, te laisser au dernier ne reflète pas le degré d'amour que j'ai pour toi. Si je suis rendue à ce point, c'est que tu sais parfaitement que tu n'es plus qu'une amie mais que tu es de ma famille et que je t'aime énormément. C'est la relation que nous avons qui a inspiré le proverbe loin des yeux mais pas loin de cœur. Ma chérie, je te remercie profondément d'être là pour moi, de m'apporter tes conseils et ton opinion, et d'écouter mes vocaux qui durent une éternité avec grand cœur et sans te plaindre. Tu ne sais pas ce que me fais quand tu me dis à quel point tu es fière de mon parcours et de mon courage. « Tu es un jolie comme un cœur! ».

Chapitre 1 : Introduction générale

1.1. Préambule

La cécité congénitale est une condition pathologique caractérisée par une perte de vision survenant lors de la période périnatale, entre la 28^{ème} semaine de gestation et 1 à 4 semaines après la naissance (Gogate et al., 2011). Cette anomalie, qui intrigue par ses origines et implications, a trouvé une dimension symbolique dans la mythologie grecque, où la cécité est souvent associée à une forme supérieure de connaissance. Nous rencontrons ainsi des figures comme Démodocos, le poète aveugle de l'Odyssée d'Homère, et le devin Tirésias privé de vision mais doté du don de prophétie, qui incarnent l'idée d'une transformation perceptive où la cécité est compensée par une acuité intérieure et une sagesse accrue (Dowden, 2015; Od., 8.62-66; Schachter, 2016). Bien qu'imaginaires, ces récits mythologiques reflètent une perception ancienne de la cécité comme une condition associée à des compensations sensorielles ou cognitives.

La perte de la vision peut survenir à différents moments du développement et peut être classifiée en trois catégories, selon le moment de son apparition : 1) la *cécité congénitale* qui survient avant ou à la naissance et qui est le sujet de cette thèse. 2) la *cécité précoce* correspond à la perte de vision acquise après la naissance, de 2 à 7 ans chez les humains (et de la naissance jusqu'aux 30 jours postnatals chez la souris), alors que 3) la *cécité tardive* a lieu plus tard dans la vie de l'individu. Ces notions seront détaillées dans la section I.2.3. On compte deux types de perte de vision : la cécité périphérique, causée par une atteinte au niveau du globe oculaire et du nerf optique, et la cécité centrale surgissant au niveau cérébral (Maller et al., 2016; Morgan et al., 2018; Voss, 2013; Zhang et al., 2002).

Fait intéressant, bien que le cerveau visuel d'une personne adulte atteinte de cécité congénitale totale ne reçoit et ne traite pas les afférences visuelles provenant de la rétine, des analyses de tomographie par émission de positons et de spectroscopie par résonance magnétique de proton ont montré un métabolisme élevé ayant lieu dans le cortex visuel des aveugles congénitaux, suggérant une activité neuronale dans ces régions visuelles (De Volder et al., 1997; Weaver et al., 2013). Cette activité au niveau du cortex occipital, région cérébrale responsable du traitement de l'information visuelle, est accompagnée de modifications structurelles au niveau de son volume et de sa surface. En effet, même si le

volume de la matière grise est atrophié (Bridge et al., 2009; Ptito et al., 2008), le cortex occipital est plus épais chez les personnes aveugles congénitales (Bridge et al., 2009; Hasson et al., 2016; Jiang et al., 2009; Park et al., 2009; Stroh et al., 2024), épaississement pouvant être attribué à un processus d'élagage synaptique précoce inachevé en l'absence d'expérience visuelle (Paré et al., 2023). Ces données permettent alors de supposer que même en cas d'absence d'informations visuelles à la naissance, le cortex visuel est fonctionnel et traite des informations en provenance d'autres modalités sensorielles. Effectivement, chez les personnes atteintes de cécité congénitale, plusieurs études ont montré que le cortex occipital reçoit des afférences neuronales provenant d'autres sens, et est impliqué dans le traitement des informations sensorielles, telles que l'audition et le toucher (Collignon et al., 2012; Jiao et al., 2023). Cette capacité du cerveau à s'adapter à une privation sensorielle en créant de nouvelles ou en renforçant des connexions neuronales, est connue sous le terme de plasticité cérébrale intermodale (Araneda et al., 2016; Rakic et al., 2002).

Par ailleurs, l'expérience sensorielle de la personne aveugle a aussi un impact sur les cartes corticales (représentations topographiques sensorielles) dans les cortex somatosensoriel et auditif (une réorganisation corticale). En effet, une utilisation accrue des sens intacts favorise cette plasticité intramodale, et ceci a été rapporté par des dizaines de recherches (Silva et al., 2018). Ces remaniements inter-/intramodaux supportent des modifications des performances sensorielles restantes. Par exemple, les individus ayant perdu la vue à un très jeune âge (cécité congénitale et précoce), sont capables de discriminer plus rapidement les textures que les sujets voyants (Gurtubay-Antolin & Rodríguez-Fornells, 2017). De façon similaire, les aveugles congénitaux obtiennent de meilleurs scores dans des tâches de discrimination et de catégorisation de hauteur-timbre de différentes sources sonores (Wan et al., 2010). Ces compensations perceptives sont accompagnées de réorganisations des zones cérébrales liées au traitement du toucher et de l'audition, comme par exemple, une hypertrophie du thalamus somatosensoriel, qui pourrait être due à l'apprentissage du braille (Burton et al., 2004; Lin et al., 2022) et un élargissement du cortex auditif (Elbert et al., 2002).

De plus en plus de recherches commencent à s'intéresser à l'impact de la cécité sur une modalité encore peu étudiée : l'olfaction. Certaines études ont suggéré que la privation visuelle précoce provoquerait une amélioration de la perception olfactive, et altérerait le volume des bulbes olfactifs (BO) ainsi que l'activité des aires cérébrales olfactives (Beaulieu-Lefebvre et al., 2011; Cuevas et al., 2009; Kupers et al., 2011; Murphy & Cain, 1986; Rosenbluth et al., 2000). Toutefois, une méta-analyse, ayant analysé les résultats issus de 28 études portant sur des populations atteintes de cécité (comprenant des aveugles précoces et tardifs), conclut que la cécité n'affecte pas les performances olfactives, incluant le seuil, la discrimination et l'identification olfactifs (Sorokowska et al., 2019a). En somme, et contrairement à ce qui est observé pour les autres modalités (tactiles et auditives), les auteurs soulignent que la cécité ne semble pas s'accompagner d'une compensation olfactive généralisée et que les études rapportant de meilleurs résultats chez les aveugles seraient biaisées, à cause de petits échantillons et/ou de méthodologies spécifiques (p. ex. des tâches qui impliquent un usage cognitif, odeurs familières) (Sorokowska et al., 2019a).

Dans ce contexte, le recours à un modèle animal permet de limiter plusieurs de ces biais méthodologiques, notamment grâce à des effectifs homogènes, des paradigmes comportementaux standardisés, ainsi qu'un contrôle précis des conditions expérimentales. De plus, ce modèle animal offre la possibilité de contrôler l'âge d'apparition de la cécité, d'examiner les comportements olfactifs à différents stades de développement, et d'employer des approches neuroanatomiques invasives. L'objectif de cette thèse est ainsi d'investiguer l'impact de la cécité congénitale sur les comportements guidés par l'olfaction et la plasticité cérébrale chez un modèle murin.

1.2. La déficience visuelle

La déficience visuelle est un terme général qui implique un ou des troubles affectant le système visuel, qu'il soit périphérique ou central. Cette condition englobe toutes les personnes atteintes d'une cécité totale mais aussi des troubles légers, tels qu'une vision floue (Hollins, 2022). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), plus de 2,2 milliards de personnes dans le monde sont touchées par des déficits visuels, dus à des causes variées (OMS, 2023). Il est d'usage de se référer à l'acuité visuelle (capacité à

percevoir les détails) pour définir et classer chacun des degrés de cécité (Hollins, 2022). Sur cette base, on appelle légalement aveugle, toute personne qui a une acuité de 20/200 ou pire, même avec une correction optique. Plus l'acuité visuelle d'une personne est réduite, plus la valeur du dénominateur est élevée (Hollins, 2022; Vashist et al., 2017).

La perte visuelle, partielle ou totale, présente des répercussions importantes sur la qualité de vie des personnes aveugles (OMS, 2023). Le concept de *cécité économique* souligne l'impact de celle-ci sur la capacité d'accomplir tout type de travail, nécessitant la vision (Swenor et al., 2020; Vashist et al., 2017). La perte de vision entraîne effectivement des conséquences significatives sur l'autonomie, la mobilité, la santé psychologique (comme l'anxiété et la dépression) et la vie sociale des personnes touchées (Demmin & Silverstein, 2020; Swenor et al., 2020). La vision est cruciale pour l'orientation de l'individu dans son environnement et ainsi favorise ses déplacements (Berencsi et al., 2005). Par ailleurs, la perte visuelle implique plusieurs causes et nécessite des interventions et traitements préventifs, curatifs et de réhabilitation (Burton et al., 2021).

Avant de discuter des causes, des catégories et des types de la perte visuelle, nous allons aborder brièvement le système visuel en mettant l'emphasis sur les structures clés de ce système.

1.2.1. Le système visuel

1.2.1.1. Le système visuel périphérique

Le système visuel est un ensemble complexe de structures anatomiques et voies neurologiques, qui permettent la réception, le traitement et l'interprétation des informations visuelles. La partie périphérique du système visuel est constituée par l'œil, qui capte les rayons lumineux et les transforme en influx nerveux. En traversant l'œil, le signal photonique rencontre plusieurs structures, à savoir : la cornée, la pupille – qui, en se contractant, joue un rôle important dans le contrôle de la quantité de lumière entrant dans l'œil – puis le cristallin, qui concentre davantage la lumière sur la rétine (Welp et al., 2016), Fig. 1.1A. L'œil englobe plusieurs autres composantes, y compris la rétine, une structure formée par plusieurs couches cellulaires (Hollins, 2022), Fig. 1.1B. C'est au niveau de la rétine que se fait la transduction du signal lumineux; les photorécepteurs logés à la base de la rétine assurent la transformation du signal photonique en influx nerveux (Hollins, 2022;

Tovée, 2008; Wong-Riley, 2010). Celui-ci emprunte la voie du système visuel central, par le biais du nerf optique, formé par les axones de cellules ganglionnaires rétiniennes (Hollins, 2022; Selhorst & Chen, 2009), Fig. 1.2. Par la suite, une grande partie du nerf optique se croise au niveau du chiasma optique; autrement dit, les axones des cellules de la rétine nasale (interne) des deux yeux s'entrecroisent au niveau du chiasma, alors que les axones des cellules de la rétine temporale (externe) restent ipsilatéraux (Fig. 1.2).

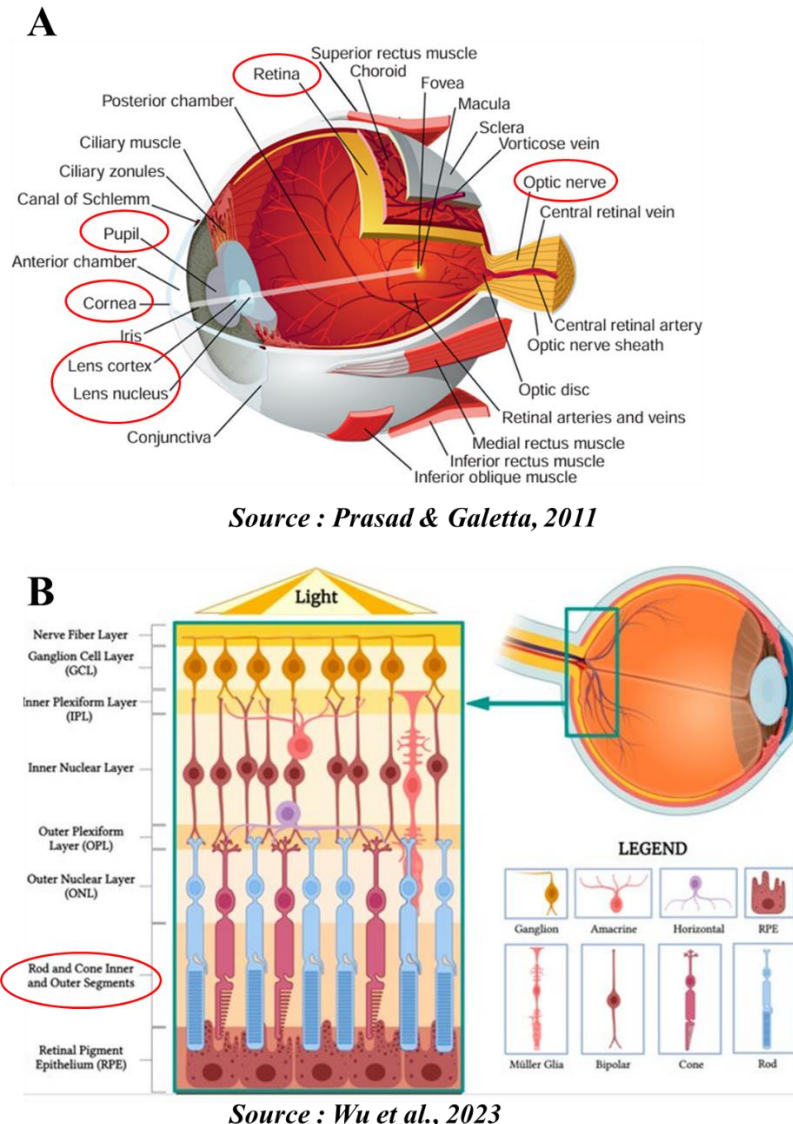
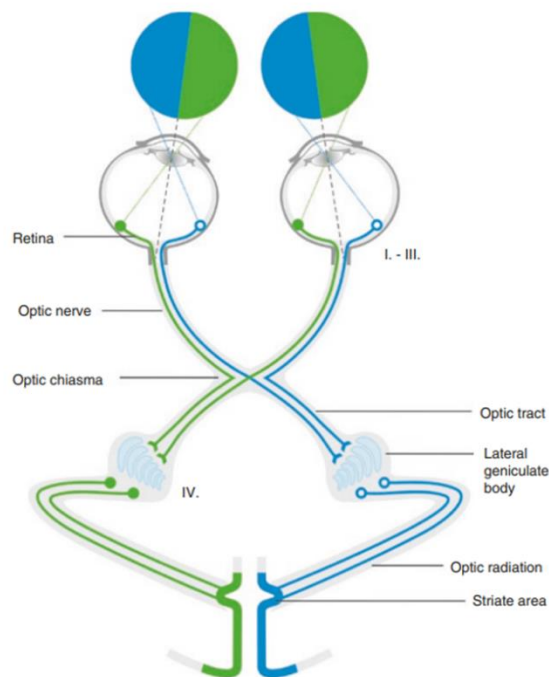


Figure 1.1 : (A) Anatomie et composantes de l'œil illustrant les principales structures impliquées dans la transmission de l'information visuelle, incluant la cornée, le cristallin, la rétine et le nerf optique. (B) Organisation laminaire de la rétine montrant

les différentes couches cellulaires (photorécepteurs, cellules bipolaires, horizontales, amacrines et ganglionnaires) et le trajet du signal lumineux, depuis la capture des photons par les cônes et bâtonnets jusqu'à la transmission de l'information via les cellules ganglionnaires vers le cerveau.

1.2.1.2. Le système visuel central

Après le croisement optique, la continuation de la voie visuelle se fait par le biais du tractus optique qui, à son tour, fait relais dans le thalamus, plus précisément au niveau du noyau géniculé latéral (NGL), impliqué dans le traitement visuel (Covington & Al Khalili, 2019; Ghodrati et al., 2017; Kastner et al., 2004; Weyand, 2016), Fig. 1.2. Ensuite, les neurones de ce noyau thalamique vont établir une connexion synaptique avec le cortex visuel primaire (V1) via les radiations optiques, Fig. 1.2.



Source : Joukal, 2017

Figure 1.2 : Organisation anatomique des voies visuelles illustrant les projections des informations visuelles vers le noyau géniculé latéral et le cortex strié (V1) via les radiations optiques. Les fibres en provenance des hémirétines nasales décussent au niveau du chiasma optique, alors que celles en provenance des hémirétines temporales restent ipsilatérales.

L'information visuelle est ainsi traitée dans des régions spécialisées du cerveau, appelées les cortex visuels strié ou l'aire V1 et extra-striés aires V2-V5.

De point de vue fonctionnel, le cortex visuel est organisé en plusieurs aires spécialisées (V1 à V5), qui assurent un traitement hiérarchique et une distribution fonctionnelle de l'information visuelle. L'aire occipitale V1 est la première étape corticale du traitement visuel. Il code des caractéristiques de base telles que l'orientation des contours, la direction du mouvement et le contraste, par le biais de cellules organisées en couches distinctes (Huff et al., 2023).

Les informations issues du V1 sont ensuite transmises vers des aires visuelles secondaires extra-striées (aires visuelles V2, V3, V4) (Zilles, 2003). L'aire V2 intègre ces signaux – en provenance de V1 – pour traiter des propriétés plus complexes comme la couleur, la fréquence spatiale et l'orientation d'objets (Anzai et al., 2007; Huff et al., 2023).

À la sortie du V2, le traitement visuel se divise en deux grandes voies fonctionnelles : la voie ventrale (ou voie du « quoi »), impliquée dans l'identification des objets et des visages par les aires V4 et temporales inférieures, et la voie dorsale (ou voie du « où/comment »), qui est impliquée dans le traitement des informations spatiales et visuomotrices par les aires V3, V5 (aussi appelée cortex temporal médian) et les régions pariétales (Sterzer & Rees, 2009; Huff et al., 2023). Cette organisation permet une analyse parallèle des différentes caractéristiques de l'information visuelle, ainsi qu'une intégration rapide avec d'autres modalités sensorielles. (Felleman & Van Essen, 1991; Iurilli et al., 2012; Knöpfel et al., 2019; Murray et al., 2016). Une autre structure visuelle essentielle, non impliquée dans la perception consciente des images est le colliculus supérieur. Ce dernier situé dans le mésencéphale, reçoit des afférences de la rétine à travers le tractus optique (Zubricky & Das, 2024). Il garantit plusieurs rôles cruciaux dont la coordination des mouvements des yeux et de la tête, les réflexes visuels, et la coordination avec d'autres systèmes sensoriels tels que l'audition (Basso & May, 2017). Cette structure est organisée en sept couches, et dont celles superficielles (couche zonale, couche grise superficielle et couche optique) sont purement sensorielles et sont impliquées dans le traitement de l'information visuelle via une afférence rétinienne directe (Prasad & Galetta, 2011; Zubricky & Das, 2024). Les couches intermédiaires (couche grise intermédiaire et couche blanche intermédiaire) et les

couches profondes (couche grise profonde et couche blanche profonde) participent à l'intégration multisensorielle en recevant des afférences visuelles, auditives et somatosensorielles (Zubricky & Das, 2024).

Chez la souris, plusieurs de ces mécanismes organisationnels sont conservés. Néanmoins, l'architecture fonctionnelle du cortex visuel est moins hiérarchique que chez les primates, et le cortex visuel de la souris présente une organisation hautement interconnectée (Gămănuț et al., 2018; Gămănuț & Shimaoka, 2022; Harris et al., 2019; Magrou et al., 2024).

Des travaux récents montrent que l'aire V1 chez la souris – toujours la première étape corticale du traitement visuel – entretient des connexions réciproques non seulement avec les aires visuelles extra-striées, mais également avec de nombreuses régions corticales (p. ex. aires motrices, pariétales, rétrospléniales, auditives et somatosensorielles) et sous-corticales (p. ex. noyau géniculé latéral) impliquées dans le contrôle sensorimoteur, l'état comportemental et l'intégration multisensorielle (Froudarakis et al., 2019; Wang et al., 2012).

Les aires visuelles secondaires chez la souris présentent des spécialisations fonctionnelles. Les régions latéro-médiales et antéro-latérales sont dédiées au traitement du mouvement et des orientations complexes – équivalentes à la voie ventrale chez l'humain –, tandis que les régions postéro-médiales et antéro-médiales participent au traitement spatial et à l'intégration visuomotrice – équivalente à la voie dorsale chez l'humain – (Marshall et al., 2011; Wang et al., 2012).

1.2.2. Catégories, types et causes de la perte visuelle

Selon l'OMS et la Classification Internationale des Maladies (10^e révision), le résultat de l'acuité visuelle dans l'œil le plus fort, après correction, permet de catégoriser la perte visuelle en 5 catégories (Şahlı & İdil, 2019; Steinkuller et al., 1999; Thylefors et al., 1995; Vashist et al., 2017). L'acuité visuelle est exprimée sous forme d'un rapport, où le numérateur représente la distance à laquelle le patient peut lire un caractère, et le dénominateur indique la distance où le caractère est lisible par une personne avec une vision normale. Par conséquent, plus le dénominateur est grand, plus la perte visuelle est

importante. Ainsi, les deux premières catégories, modérée et sévère (acuités de : 20/70 - 20/200 et 20/200 - 20/400, respectivement), désignent une vision réduite, tandis que les 3 dernières catégories (acuités de : a) 20/400 - 20/1200, b) 20/1200 à une perception de lumière résiduelle uniquement, et c) aucune perception de lumière) font référence à la cécité totale (Şahli & İdil, 2019; Steinkuller et al., 1999; Thylefors et al., 1995; Vashist et al., 2017).

La perte visuelle a également été classifiée en 4 types principaux associés à des impacts fonctionnels (Boey et al., 2022). Le *type 1* correspond à un champ visuel complet avec diminution de l'acuité visuelle; le champ visuel reste intact avec réduction de la clarté et netteté visuelles. Le *type 2* de la perte visuelle désigne toute perte de champ visuel avec plus de 10 degrés de champ intact; la perte peut toucher soit le champ visuel périphérique ou central (Fig. 1.2). Le *type 3* est défini comme toute perte de champ périphérique avec moins de 10 degrés de champ intact; un cas sévère traduit par de grandes difficultés de mobilité. Le 4^{ème} et dernier *type* est toute perte de champ visuel (moitié ou quadrant du champ et non une cécité complète) due à un événement cortical, provoquant des difficultés dans les activités quotidiennes (p. ex. la conduite et les courses) (Boey et al., 2022; Mogk, 2011).

La perte visuelle a plusieurs causes et étiologies et peut se produire soudainement ou progressivement, être réversibles ou irréversibles (Cook & Polgar, 2015; Galloway et al., 1999; 2006; Hollins, 2022; Welp et al., 2016). De plus, la perte de vision peut être soit centrale, soit périphérique. Chez l'adulte, les causes de la perte visuelle – plus souvent classées selon leur origine –, peuvent résulter d'une atteinte de n'importe quelle structure du système visuel et avoir des degrés d'atteintes différents (Welp et al., 2016).

- Origine périphérique : Les erreurs réfractives constituent l'une des principales causes de déficience visuelle, qui touchent soit la cornée, le cristallin ou la forme de l'œil et qui sont réversibles (Welp et al., 2016). Ces troubles empêchent la focalisation correcte de la lumière sur la rétine, provoquant ainsi une vision floue, comme les problèmes de *myopie*, *d'hypermétropie* et *d'astigmatisme* (Galvis et al., 2021; Welp et al., 2016). Ces problèmes iront jusqu'à provoquer la cécité s'ils ne sont pas pris en charge et corrigés rapidement (Dandona & Dandona, 2001; Naidoo et al., 2016). De plus, la *cataracte* est une cause de

déficience visuelle réversible (après traitement) qui se caractérise par une décoloration blanchâtre touchant le cristallin, due à une agglomération de protéines et qui requiert une greffe chirurgicale d'un cristallin artificiel (Galloway et al., 1999; 2006; Hollins, 2022). Le *glaucome* est une maladie réversible (stades précoces) qui affecte la vision périphérique et qui provoque une atrophie du nerf optique due à une hypertension intraoculaire (Galloway et al., 1999; 2006; Hollins, 2022). La *dégénérescence maculaire* est un endommagement progressif qui a lieu au niveau de la macula, qui est une petite zone au centre de la rétine, essentielle pour la vision centrale nette (Galloway et al., 1999; 2006; Hollins, 2022; Welp et al., 2016). Elle peut être de forme néovasculaire (humide), caractérisée par la croissance de vaisseaux sanguins sous la rétine, ou bien non-néovasculaire (sèche), causée par une atrophie de la rétine (Boopathiraj et al., 2024; Hobbs et al., 2024). En cas de diabète, une augmentation chronique de la glycémie dans la rétine rend les vaisseaux sanguins perméables provoquant une fuite de fluide ou une hémorragie dans la macula causant un décollement de la rétine, appelé la *rétinopathie diabétique* (Galloway et al., 1999; 2006; Hollins, 2022; Welp et al., 2016). Enfin, le *trachome* est causé par une infection bactérienne de la membrane conjonctive qui tapisse l'intérieur des paupières qui provoque la déformation de l'orientation des cils, irritant ainsi la cornée et la rendant opaque (Hollins, 2022; Lansingh, 2016). D'autres pertes visuelles courantes résultent de traumatismes physiques ou chimiques à l'œil (Welp et al., 2016), des troubles systémiques (p. ex. hypertension, inflammation, maladies auto-immunes) (Patel & Lundy, 2002; Petzold et al., 2016; Platnick et al., 2011; Sawaya et al., 2015), et des facteurs environnant tels les rayons ultraviolets (Chawda & Shinde, 2022; Ivanov et al., 2018).

- **Origine centrale** : Certaines causes ont des origines centrales (neurologiques, également appelées neuro-ophtalmiques) comme toute lésion ou altération survenant au niveau des composantes du système visuel incluant le nerf optique, le chiasma optique, le tractus optique, les radiations optiques ou le cortex occipital. La perte de vision peut être due aux : neuropathies optiques par démyélinisations, toxicité médicale, infection bactérienne ou virale, ischémie, compression ou une augmentation de la pression intracrânienne (Sawaya et al., 2015; Verma et al., 2014).

De façon générale, il est essentiel de noter que ces étiologies dépendent de plusieurs facteurs, tels que les groupes ethniques, la région de résidence, les paramètres démographiques, le mode de vie et l'influence des facteurs environnants (Bourne et al., 2013, Flaxman et al., 2017).

Certaines de ces déficiences se retrouvent très précocement dans le développement, avant, pendant ou après la naissance. L'une des causes de la perte visuelle chez les nouveau-nés est l'*infection fœtale néonatale*. La perturbation du développement normal du système visuel durant le premier trimestre a été associée avec des lésions de l'œil (Valentine et al., 2016). Ces infections légères risquent de causer des cicatrices oculaires allant jusqu'à la perte de vision (Tandon & Mulvihill, 2009; Welp et al., 2016). Similairement, on note d'autres *anomalies visuelles congénitales*, telle que la *cataracte* (Rahi & Dezateux, 2001), le *glaucome* (Mandal et al., 2004), les problèmes de *dystrophies rétiniennes* (Cook & Polgar, 2015; Gogate et al., 2011; Kotb et al., 2006), et la *rétinopathie du prématuré*, qui surviennent durant la période périnatale, à savoir de la 28^{ème} semaine gestationnelle à la 4^{ème} semaine après la naissance (Gogate et al., 2011). Il y a également le cas de *microphthalmie* et *anophthalmie*, où le globe oculaire a une taille réduite ou est totalement absent (Gogate et al., 2011).

Sur le plan génétique, il existe plusieurs gènes clés du développement oculaire, à savoir les gènes SOX2, PAX6, OTX2, RAX et CHX10, qui sont impliqués dans l'induction du cristallin, la différenciation rétinienne et la morphogenèse oculaire (Verma & Fitzpatrick, 2007). D'autres causes de l'anophthalmie peuvent être : des anomalies chromosomiques – délétions, duplications ou translocations – (Verma & Fitzpatrick, 2007).

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à la cécité congénitale complète dans le cas de l'anophthalmie, désignant l'absence totale de développement du globe oculaire lors de la formation embryonnaire, par mutation sur le gène Rx/Rax. Cette malformation s'accompagne d'une hypoplasie ou d'une absence des voies optiques : les nerfs, le chiasma, et les tractus optiques, qui sont normalement dérivées des axones ganglionnaires rétiniennes, elles-mêmes absentes en l'absence du globe oculaire.

Avant de discuter des impacts de la cécité congénitale, il est important de définir la notion de période sensible, permettant de distinguer entre les aveugles précoces et tardifs.

1.2.3. La période sensible dans le développement visuel

La notion de période sensible dans le cas de la perte visuelle – aussi appelée période critique – est définie comme étant une période durant laquelle le système nerveux est réceptif aux stimulations sensorielles (Olitsky et al., 2002). Durant cette fenêtre temporelle, l'exposition normale aux entrées visuelles est essentielle au bon développement et à la maturation des circuits corticaux (Olitsky et al., 2002). Les effets de la privation visuelle varient selon le moment auquel elle survient; lorsqu'elle est précoce, elle induit des réorganisations cérébrales marquées, tandis qu'en cas de cécité tardive, des phénomènes de plasticité peuvent persister, mais avec une amplitude plus limitée (Maurer & Lewis, 2013; Röder et al., 2021; Voss, 2013). De plus, les aveugles tardifs présentent, le plus souvent, des performances similaires aux participants voyants dans des tâches auditives ou tactiles (Röder & Neville, 2003; Röder et al., 2021), ou se situent à un niveau intermédiaire entre les aveugles congénitaux et les voyants (Röder & Neville, 2003; Röder et al., 2021), soulignant une plasticité limitée ou absente dépendamment de la tâche effectuée ou de la date d'apparition de la perte visuelle. Toutefois, aucun consensus clair n'existe concernant l'âge d'apparition de cette période sensible dans la littérature; la classification des sujets aveugles, congénitaux, précoces et tardifs, varie grandement entre les recherches.

Les non-voyants congénitaux constituent un groupe de personnes ayant perdu la vue avant ou à la naissance, et qui n'ont jamais été soumis à une stimulation visuelle (Voss, 2013). Dans ce groupe, les causes de la cécité peuvent être génétiques, ou survenir durant la grossesse ou à la naissance (Voss, 2013). Les conséquences neurologiques se traduisent par une atrophie des voies visuelles périphériques et centrales (Noppeney et al., 2005; Ptito et al., 2008).

Les non-voyants précoces représentent un groupe de personnes ayant perdu la vue après la naissance de 2 à 7 premières années après la naissance, avant la fin de la période sensible – chez la souris cette période correspond aux 30 premiers jours postnatals (Leporé et al., 2010; Maller et al., 2016; Voss, 2013; Wan et al., 2010; Zhang et al., 2002). D'autres études regroupent des personnes aveugles avant l'âge de 14 ans dans cette catégorie (Pant et al., 2020; Voss, 2013).

Les non-voyants tardifs sont un groupe de personnes ayant perdu la vue plus tard dans la vie, généralement après l'âge de 14 ans (Leporé et al., 2010; Pant et al., 2020) ou 16 ans (Musz et al., 2022; Voss, 2013). Encore une fois, certaines études rassemblent dans ce groupe les participants privés de vision après l'âge de 7 ans (Bedny et al., 2012; Voss, 2013). Toutefois, ces choix ne sont pas systématiquement justifiés par des arguments neurodéveloppementaux précis, et reposent souvent sur des critères méthodologiques propres à chaque étude.

Cette période sensible, bien marquée dans le développement visuel, constitue un concept théorique impliqué dans l'interprétation des différences de plasticité observées entre cécité congénitale et tardive, que nous aborderons dans la section I.6.2. Une meilleure compréhension des phénomènes cérébraux survenant précocement au cours du développement normal et atypique dus à une privation sensorielle permettrait de mieux définir le début et la fin de cette période sensible. Cela permettrait ainsi de standardiser les protocoles de recherches et de comparer les études entre elles de façon adéquate afin de mieux cerner l'effet de la cécité sur les changements comportementaux et neuronaux.

1.3. L'odorat

L'odorat est un sens chimique qui permet la perception sensorielle des stimuli odorants (Munger et al., 2009). Ce sens est considéré comme étant l'un des premiers systèmes sensoriels à se développer chez les animaux (Cowart & Rawson, 2008; Smith & Bhatnagar, 2019). Crucial pour le bon développement et la survie, l'odorat joue un rôle essentiel dans la détection des dangers (incendie, gaz toxiques, nourriture avariée), la reconnaissance individuelle (p. ex. relation mère-enfant) et influence la mémoire, les émotions et la perception des saveurs.

L'importance de ce sens devient particulièrement évidente dans le cadre de troubles olfactifs, où la perte de l'odorat peut affecter la qualité de vie de la personne atteinte. C'est le cas des infections virales comme la COVID-19, caractérisée par une perte subite, perturbant la perception globale des aliments (saveur) (Saussez et al., 2021; Watson et al., 2021). De plus, la perte de l'odorat est également un indicateur précoce dans la détection de maladies neurodégénératives, dont la maladie de Parkinson, avec des déficits olfactifs

observés dans les premiers stades de la maladie (Alonso et al., 2021; Aubry-Lafontaine et al., 2020; Oppo et al., 2020; Tremblay et al., 2018; 2020). Chez les rongeurs, l'odorat est d'autant plus important pour la survie et la communication sociale. En effet, la suppression expérimentale de l'odorat, par le biais de lésions bulbaires ou nasales – centrale par bulbectomie olfactive, ou périphérique par lésion avec sulfate du zinc $ZnSO_4$ –, provoque une altération des comportements maternels, sociaux et sexuels (Benuck & Rowe, 1975; Bergvall et al., 1991; de la Zerda et al., 2020; Kolunie & Stern, 1995; Vandenbergh, 1973; Wang & Storm, 2011).

1.3.1. Le système olfactif

Le système olfactif est responsable de la détection de molécules odorantes dans l'air et de la perception des odeurs. Plusieurs structures forment ce système et interagissent pour permettre une transmission efficace des signaux olfactifs et garantir l'interprétation et la perception des odeurs. Les molécules odorantes possèdent des caractéristiques chimiques et physiques qui assurent leur détection par le système olfactif (Chiera et al., 2025). Leur volatilité et leur solubilité déterminent leur capacité à atteindre et à interagir avec les récepteurs olfactifs (ROs) présents dans l'épithélium olfactif tapissant la cavité nasale (Chiera et al., 2025). Les substances olfactives arrivent au niveau de la cavité nasale par le biais de deux voies distinctes : la voie orthonasale où les molécules volatiles sont inhalées par les narines, et la voie rétronasale, qui permet de percevoir les arômes des aliments et des boissons par la bouche (Blankenship et al., 2019; Cowart & Rawson, 2008).

1.3.2. Les structures clés de l'olfaction

1.3.2.1. Le système olfactif périphérique

Le premier récepteur des molécules odorantes est l'épithélium olfactif. Cette structure tapisse la partie supérieure des cavités nasales – recouvrant la lame criblée, la partie supérieure du septum et des cornets supérieurs et moyens – et contient des neurones olfactifs sensoriels, qui expriment des ROs (Hadley et al., 2004; Tan & Xie, 2018). Ces récepteurs sont aptes à lier les molécules odorantes et à déclencher toute une cascade de transduction d'un signal de nature chimique à un signal électrique (Boccaccio et al., 2021). Selon la règle bien établie d'un neurone-un récepteur, chaque neurone olfactif sensoriel exprime seulement un type de récepteur olfactif (Hanchate et al., 2015; Serizawa et al.,

2004; Tan et al., 2015). Cependant, chaque molécule odorante peut se lier à plusieurs récepteurs, et chaque récepteur olfactif répond à de multiples molécules odorantes (Gaillard et al., 2002; Horio et al., 2019; Purves et al., 2001).

Le signal olfactif électrique généré emprunte alors les axones et terminaisons nerveuses des neurones sensoriels olfactifs, qui traversent la lame criblée de l'os ethmoïde (Admiş, 2024), Fig. 1.3A. Cette lame possède des petites perforations qui permettent le passage des axones des neurones olfactifs reliant les fosses nasales au bulbe olfactif (Admiş, 2024; Barral & Croibier, 2009; Morrison & Gregoire, 2013). Les axones des neurones sensoriels olfactifs s'agglomèrent en des faisceaux nommés **le nerf olfactif**, le premier nerf crânien, et font relais dans la première structure olfactive centrale qui est le BO (Crespo et al., 2019; Humbert et al., 2023), Fig. 1.3A.

1.3.2.2. Le système olfactif central

i. Le bulbe olfactif

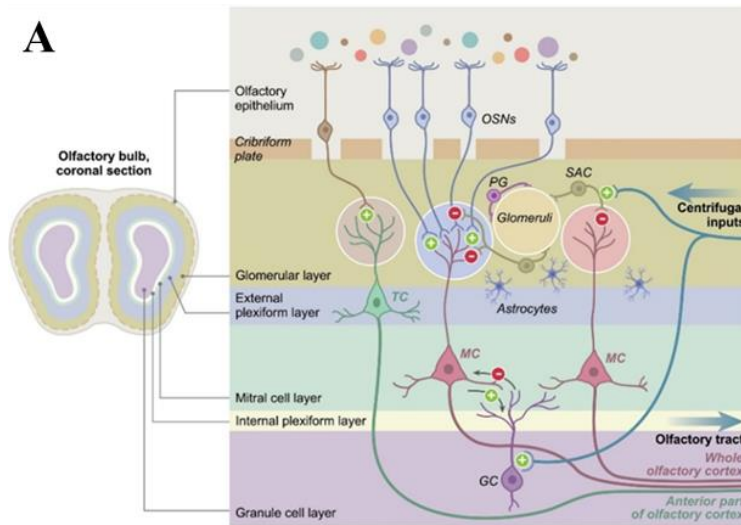
Le bulbe olfactif est le premier siège du traitement de l'information olfactive. Il existe deux BO, situés de chaque côté du cerveau, localisés juste sous le cortex orbitofrontal, dans la partie inférieure du cerveau, au-dessus du nez et du plancher de la boîte crânienne (Shipley et al., 2008). Deux principaux groupes de neurones se trouvent dans le BO, à savoir les neurones de deuxième ordre (cellules mitrales et cellules à panache – également appelées tuftées –) et les interneurons (cellules périglomérulaires et granulaires) (Shipley et al., 2008). Le signal empruntant le nerf olfactif arrive au niveau des terminaisons synaptiques, formant des connexions nerveuses dans des agglomérations appelées **des glomérules** (Fig. 1.3A). Les glomérules olfactifs sont des amas sphéroïdes de synapses qui se font entre les axones des neurones sensoriels olfactifs et les dendrites de cellules spécialisées : les cellules mitrales et les cellules à panache (Lodovichi, 2021; Shipley et al., 2008; Smith & Bhatnagar, 2019). Tous les neurones exprimant un même type de ROs envoient leurs axones à un seul glomérule (Lodovichi, 2021; Shipley et al., 2008).

Le BO est formé par plusieurs couches, organisées de l'extérieur vers l'intérieur en six couches fonctionnelles distinctes (Fig. 1.3A). La *première couche*, appelée **la couche du nerf olfactif**, est formée principalement par les axones des neurones sensoriels olfactifs en provenance de l'épithélium olfactif. Ces axones véhiculent l'information chimiosensorielle

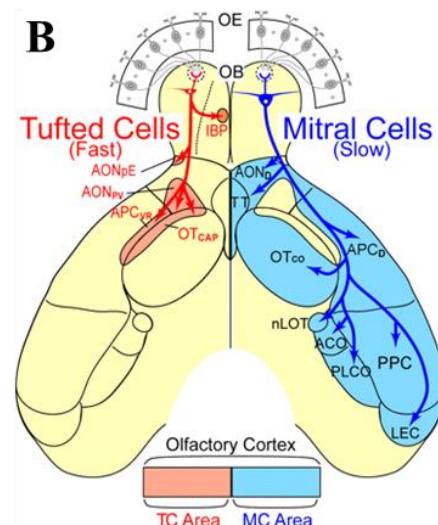
captée par les ROs et projettent directement vers les glomérules du BO (Shipley et al., 2008; Smith & Bhatnagar, 2019). La *deuxième couche*, la **couche glomérulaire**, est le site du premier traitement de l'information olfactive. C'est ici que les neurones sensoriels olfactifs établissent des connexions synaptiques avec les cellules mitrales et les cellules à panache, dont les corps cellulaires se retrouvent dans les couches plus profondes (Smith & Bhatnagar, 2019). On y trouve également des interneurones, notamment les cellules périglomérulaires, qui forment un réseau entourant les glomérules et assurent une inhibition dendro-dendritique des cellules mitrales, modulant ainsi le signal olfactif (Shepherd, 1972; Smith & Bhatnagar, 2019; Vincent & Lledo, 2001). La *troisième couche*, la **couche plexiforme externe**, est occupée par les dendrites secondaires des cellules mitrales et des cellules à panache en synapses dendro-dendritiques avec les cellules granulaires (des interneurones dont le corps cellulaire est situé dans la sixième couche) (Imamura et al., 2020; Vincent & Lledo, 2001). Les corps cellulaires de la majorité des cellules à panache se localisent dans la couche plexiforme externe, mais peuvent aussi se retrouver dans la couche glomérulaire (Imamura et al., 2020; Mori & Sakano, 2011; Ramon y Cajal, 1911; Schneider & Macrides, 1978). Les cellules à panache jouent un rôle d'intégration et de relais de l'information olfactive vers le cortex (aux structures olfactives antérieures telles que le noyau olfactif antérieur, le tubercule olfactif et le cortex piriforme), similaire à celui des cellules mitrales, mais présentent des propriétés de projection et de réponse légèrement différentes. La *quatrième couche* nommée la **couche mitrale** est formée par les corps cellulaires des cellules mitrales. Certaines cellules granulaires se trouvent également dans la couche des cellules mitrales (Smith & Bhatnagar, 2019). Les cellules mitrales sont les principaux relais dans le traitement de l'information olfactive et représentent la voie de sortie principale du BO (Fukunaga et al., 2012; Igarashi et al., 2012; Shipley et al., 2008). Chaque cellule mitrale projette une dendrite primaire au glomérule, ainsi que des dendrites basales dans la couche plexiforme externe (Vincent & Lledo, 2001). La grande taille des cellules mitrales leur permet de recevoir des signaux des glomérules et d'envoyer des projections vers différentes régions du cerveau, notamment le cortex piriforme antérieur (CPir), l'amygdale et le cortex entorhinal (Fukunaga et al., 2012; Igarashi et al., 2012; Shipley et al., 2008). En somme, les cellules à panache et mitrales transmettent l'information aux aires cérébrales olfactives. La *cinquième couche* est la

couche plexiforme interne. C'est une couche mince qui loge les connexions synaptiques entre les axones des cellules mitrales et des cellules à panache et les dendrites des cellules granulaires, ce qui permet une communication intra-bulbaire additionnelle et une modulation du signal olfactif avant d'être transmis aux aires cérébrales supérieures (Belluscio et al., 2002; Shipley et al., 2008; Smith & Bhatnagar, 2019). Enfin, la *sixième couche*, appelée la **couche granulaire**, joue un rôle essentiel dans la modulation du signal olfactif. Les corps cellulaires des cellules granulaires qui se trouvent dans cette couche sont des interneurons inhibiteurs dépourvus d'axones, qui établissent des synapses réciproques avec les cellules mitrales et les cellules à panache (majoritairement dans la couche plexiforme externe), contribuant ainsi à un raffinement de l'activité neuronale par des mécanismes d'inhibition latérale (Shepherd et al., 2007; Smith & Bhatnagar, 2019; Tufo et al., 2022; Vincent & Lledo, 2001).

Il est important de noter que le **BO ne se limite pas à un simple relais sensoriel**, mais qu'une grande partie du **traitement et du raffinement des signaux olfactifs** se produit à ce niveau, avant d'être transmis vers les structures corticales (Illig, 2009).



Source : Stark, 2024



Source : Igarashi et al., 2012

Figure 1.3 : (A) Organisation cellulaire du bulbe olfactif illustrant les différentes couches du haut en bas (glomérulaire, plexiforme externe, couche des cellules mitrales, plexiforme interne et couche granulaire), et les principaux neurones (MC, cellules mitrales, TC, cellules à panache, PG, interneurons périglomérulaires et GC,

granulaires) et (B) Principales voies de projection des cellules mitrales (en bleu) et de cellules à panache (en rouge) vers les aires cérébrales olfactives. ACO, aire corticale amygdalienne antérieure; AONd/AONpv/AONpE, noyau olfactif antérieur, partie dorsale/postéro-ventrale/externe; APCd/vr, cortex piriforme antérieur, partie dorsale/ventrorostrale; IBP, projections intrabulbaires; LEC, cortex entorhinal latéral; nLOT, noyau du tractus olfactif latéral; OB, bulbe olfactif; OE, épithélium olfactif; OTcap/OTco, tubercule olfactif, partie capsulaire/corticale; PLCO, noyau cortical postérolatéral de l'amygdale; PPC, cortex piriforme postérieur; TT, tenia tecta.

Après le traitement bulbaire de l'influx nerveux olfactif, les axones des cellules mitrales et des cellules à panache empruntent la voie de sortie des BO sous forme de faisceau de substance blanche appelé **le tractus olfactif** (Duprez & Rombaux, 2010), Fig. 1.3A-B. Ce faisceau va par la suite se diviser en 3 stries olfactives : la strie latérale constitue la principale voie de projection pour le système olfactif et transporte la majorité des informations qui seront interprétées par les aires olfactives primaires (De Cannière, 2024; Echevarria-Cooper et al., 2022; Wooten, 2015), Fig. 1.3B. La strie médiale et la strie intermédiaire projettent, respectivement, vers le noyau hippocampique antérieur et vers le tubercule olfactif (De Cannière, 2024). De plus, une partie de la strie médiale traverse vers le bulbe controlatéral pour modifier l'activité des cellules mitrales (Maynard & Downes, 2019; Wooten, 2015).

ii. Les aires olfactives primaires

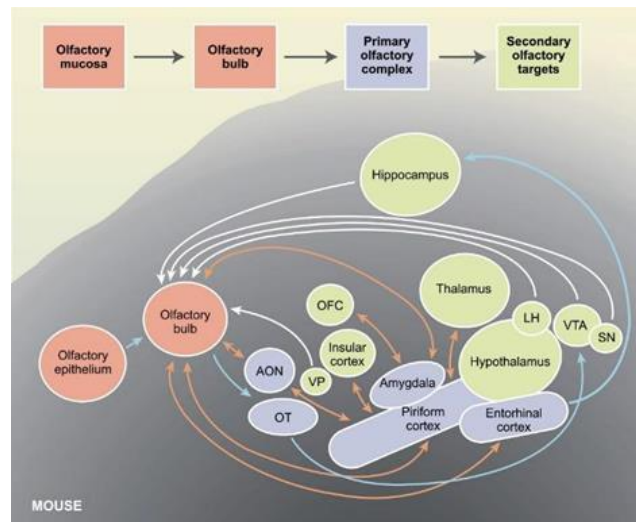
Les aires olfactives primaires sont formées de diverses structures cérébrales qui reçoivent des afférences bulbaires directes, assurent le relais essentiel de l'information olfactive, et participent au traitement conscient des odeurs perçues (détection, discrimination, identification et mémoire olfactives) (Price, 2009; Shipley et al., 2008; Zhou et al., 2019), Fig. 1.4. L'organisation du système olfactif est différente des autres systèmes sensoriels, qui comprend un relais thalamique pré-cortical, car il reçoit une projection bulbaire directe (Price, 2009; Zhou et al., 2019). En outre, le BO envoie de manière simultanée des projections nerveuses à plusieurs structures dans le système olfactif (Haberly, 2001; Kauer, 1991).

La majorité des études scientifiques s'est concentrée sur **le cortex piriforme** chez les rongeurs, lequel se subdivise en CPir antérieur et postérieur, alors que cette structure demeure moins bien comprise chez l'humain (peut être divisé en CPir frontal et temporal) (Mai et al., 2015; Stettler & Axel, 2009; Zhou et al., 2019). Le CPir est la plus grande structure des aires olfactives primaires (Haberly, 1985; Löscher & Ebert, 1996), recevant principalement des afférences des cellules mitrales (Wilson & Barkai, 2018). Le CPir joue plusieurs rôles dans le traitement de l'information olfactive (Wilson & Barkai, 2018), dans l'identification (piriforme antérieur), la catégorisation (piriforme postérieur) (Howard et al., 2009), et la discrimination des stimuli olfactifs, ainsi que dans l'association des informations olfactives avec d'autres formes d'informations sensorielles (Johnson et al., 2000; Price, 2009; Wang et al., 2020). De plus, le CPir est largement étudié en tant que zone épileptogène, en raison de sa haute excitabilité neuronale et de ses interconnexions avec le système limbique (Chee et al., 2022; Vaughan & Jackson, 2014; Young et al., 2019).

Les autres structures appartenant aux aires olfactives primaires sont **le noyau olfactif antérieur** et **le tubercule olfactif**. Le *noyau olfactif* antérieur se localise rostralement par rapport au CPir, et reçoit des afférences directes des bulbes olfactifs. Il envoie des projections au bulbe contralatéral, ce qui contribue à la modulation du signal olfactif, et aux CPir, tubercule olfactif et cortex orbitofrontal (Cleland & Linster, 2019; Davis & Macrides, 1981; Price, 2009; Price et al., 1991; Scott et al., 1985). Quant au *tubercule olfactif*, il est moins nettement délimité chez les primates (Price, 2009). Il reçoit des entrées directes du bulbe olfactif, des aires olfactives primaires (p. ex. CPir, noyau olfactif antérieur) et du cortex préfrontal, et projette vers le pallidum ventral, le CPir et l'hypothalamus (Yamaguchi, 2024; Zhang et al., 2017). Bien que les rôles de ces aires ne soient pas entièrement élucidés, il est établi que le noyau olfactif antérieur est impliqué dans la mémoire olfactive (Aqrabawi & Kim, 2018; 2020) et la localisation des odeurs (Kikuta et al., 2010), alors que le tubercule olfactif participe à l'intégration multisensorielle et l'attention olfactive (Wesson & Wilson, 2010; Zelano et al., 2005).

De plus, **le cortex entorhinal** et **l'amygdale** sont impliqués dans le traitement des informations olfactives. Le cortex entorhinal se divise en une large partie latérale, qui reçoit

des afférences olfactives, et une partie médiale qui en est dépourvue (Price, 2009). Le cortex entorhinal latéral assure la communication entre le BO et l'hippocampe, qui est responsable de l'identification de l'odeur ainsi que l'apprentissage et la mémoire olfactive (Insausti et al., 2002; Price, 2009; Shipley et al., 2008; Stark, 2024). Il est également critique pour l'association multisensorielle des systèmes olfactif et auditif, grâce à ses connexions réciproques avec le BO et le CPir, ainsi qu'à ses afférences provenant du cortex auditif primaire et du noyau géniculé médial du thalamus (Wu et al., 2023).



Source : Stark, 2024

Figure 1.4 : Principales projections centrales du bulbe olfactif vers les aires primaires (violet) et secondaires (jaune) du système olfactif chez la souris. AON, noyau olfactif antérieur; LH, hypothalamus latéral; OFC, cortex orbitofrontal; OT, tubercule olfactif; SN, substance noire; VTA, aire tegmentale ventrale; VP, pallidum ventral.

Chez l'humain, le BO envoie directement des afférences à l'amygdale médiale, à l'amygdale corticale et au cortex péri-amygdalien (Price, 2009; Shipley et al., 2008; Stark, 2024). Bien que l'amygdale médiale soit impliquée dans le traitement émotionnel des signaux olfactifs, les données détaillées concernant ses connexions olfactives spécifiques restent plus limitées que chez le rongeur (Keshavarzi et al., 2014; Noto et al., 2021). En revanche, il est suggéré que l'amygdale corticale joue un rôle important dans l'élaboration de comportements innés déclenchés par les odeurs (Noto et al., 2021). Finalement, le cortex péri-amygdalien pourrait jouer un rôle dans l'intégration multisensorielle en associant

l'information olfactive aux signaux provenant d'autres systèmes sensoriels (Noto et al., 2021).

iii. Les aires olfactives secondaires

Les aires olfactives primaires sont interconnectées avec d'autres régions du cerveau, qui constituent le réseau olfactif secondaire. Ces régions incluent **le cortex orbitofrontal, le cortex insulaire (agranulaire), l'hippocampe, l'hypothalamus, et le noyau médiodorsal du thalamus** (Doty, 2012; Stark, 2024; Gottfried & Zald, 2005; Price, 2009), Fig. 1.4. Ce vaste réseau sert de fondement à la modulation des comportements dirigés par les stimuli olfactifs tels que l'alimentation, les émotions, les états autonomes et la mémoire (Gottfried & Zald, 2005).

Le **cortex orbitofrontal** représente la principale région recevant l'essentiel des projections cortico-corticales directes en provenance du CPir (Rolls et al., 1996). En plus, il reçoit des afférences olfactives indirectes à travers le thalamus médiodorsal (Powell et al., 1965). Des lésions de cette région du cortex préfrontal ont été associées à des déficits d'identification, de discrimination, et de mémoire olfactives (Gottfried & Zald, 2005; Jones-Gotman & Zatorre, 1988; 1993; Potter & Butters, 1980). Le cortex orbitofrontal est également impliqué dans l'évaluation hédonique des odeurs (p. ex. plaisir et aversion) (Anderson et al., 2003; Doty, 2012). Par ailleurs, les connexions entre les cortex orbitofrontaux et insulaires pourraient jouer un rôle dans l'intégration des informations olfactives et gustatives, ce qui contribue à l'élaboration d'une perception unifiée de la flaveur (Rolls & Baylis, 1994; Rolls, 1996; 2004; Shipley et al., 2008).

En effet, le **cortex insulaire** reçoit des informations gustatives à travers le thalamus, et se connecte avec l'amygdale et le cortex cingulaire (Cupaioli et al., 2021). Il participe ainsi à l'identification des molécules sapides. Il se divise en trois régions distinctes : cortex insulaire granulaire, dysgranulaire et agranulaire (Mizoguchi et al., 2020). Parmi elles, la région insulaire agranulaire joue un rôle clé dans le traitement olfactif (Hamilton et al., 2020). En effet, cette implication est confirmée par des études montrant que les lésions de l'insula agranulaire, entraînant des altérations des fonctions olfactives, notamment la capacité à différencier des odeurs associées à une récompense ou à une conséquence aversive (Schoenbaum et al., 2003). De ce fait, l'activation de cette région lors des tâches

olfactives souligne son rôle essentiel dans l'intégration des informations olfactives et gustatives pour la perception de la flaveur (Dade et al., 2002; Shipley et al., 2008).

Les odeurs sont réputées pour leur remarquable pouvoir de déclencher les souvenirs (Chu & Downes, 2002). L'**hippocampe** joue un rôle central dans la formation de la mémoire épisodique, l'apprentissage et la navigation spatiale (Eichenbaum, 2017; Ekstrom & Hill, 2023; Tulving & Markowitsch, 1998). Chez l'humain, une connectivité fonctionnelle plus marquée entre les aires olfactives primaires et l'hippocampe est observée au repos, en comparaison avec les autres systèmes sensoriels (Tobia et al., 2016; Zhou et al., 2021). Comme mentionné précédemment, le cortex entorhinal, en intégrant des afférences olfactives directes, constitue la source principale de projections vers l'hippocampe (Price, 2009; Shipley et al., 2008; Zhou et al., 2021). Ainsi, contrairement aux systèmes visuel ou auditif, le système olfactif se caractérise par des connexions plus fortes et un accès rapide (aucun relais thalamique) à la mémoire (Shipley et al., 2008; Willander & Larsson, 2006; Zhou et al., 2021).

Le **thalamus médiodorsal** joue également un rôle essentiel dans l'apprentissage et la mémoire (Mitchell & Chakraborty 2013; Parnaudeau et al., 2018). Contrairement aux autres modalités sensorielles, où le thalamus agit comme un relais primaire, l'information olfactive est traitée initialement sans passer par cette structure (Willander & Larsson, 2006). Toutefois, le thalamus médiodorsal reçoit des afférences des aires olfactives primaire, notamment du CPir, du tubercule olfactif, du noyau amygdalien cortical, ainsi que des cortex péri-amygdalien et entorhinal (Courtiol & Wilson, 2015; Russchen et al., 1987). De plus, il projette largement vers le cortex orbitofrontal, impliqué dans la perception des odeurs et les réponses comportementales aux stimuli olfactifs, ainsi que vers l'amygdale (Georgescu et al., 2020; Krettek & Price, 1977). Bien que le thalamus médiodorsal puisse traiter et encoder les informations olfactives de façon similaire aux structures olfactives primaires et secondaires, son implication exacte dans la fonction olfactive est encore incertaine (Courtiol & Wilson, 2015). En effet, des lésions de ce noyau ne provoquent pas d'anosmie, ni chez l'humain, ni chez les rongeurs (Eichenbaum et al., 1980; Potter & Butters, 1980; Sapolsky & Eichenbaum, 1980; Sela et al., 2009). Néanmoins, elles altèrent la discrimination des odeurs (Eichenbaum et al., 1980; Sela et

al., 2009; Tham et al., 2011), l'apprentissage et l'attention olfactifs (Courtiol et al., 2014; Tham et al., 2011), ainsi que la perception hédonique des odeurs, soulignant ainsi son rôle dans le traitement et le codage de la valence hédonique des odeurs (Asai et al., 2008; Sela et al., 2009).

Finalement, des projections du CPir ainsi que du noyau olfactif antérieur atteignent l'**hypothalamus latéral** (Price, 2009; Shipley et al., 2008). Il reçoit également des afférences du noyau médial de l'amygdale (Price, 2009). L'hypothalamus latéral joue un rôle important dans l'intégration de la motivation et la cognition dans le comportement alimentaire, qui est un comportement guidé par l'olfaction (Murata et al., 2019; Petrovich, 2018; Russo et al., 2018; Saper & Lowell, 2014; Stuber & Wise, 2016). En effet, une privation de la nourriture provoque une augmentation de l'activité neuronale dans le BO, ce qui augmente sa réponse aux odeurs liées aux aliments (Badonnel et al., 2012). Il est intéressant de noter que le BO est directement innervé par des neurones (orexinergiques; libèrent des neuropeptides impliqués dans la régulation du comportement olfactif) de l'hypothalamus, ce qui contribue à la modulation du traitement olfactif (Gascuel et al., 2012; Qi et al., 2023; Schneider et al., 2020).

1.3.3. La plasticité du système olfactif

Les neurones sensoriels olfactifs ont la capacité de se régénérer tout au long de la vie à partir de cellules souches basales, soulignant un renouvellement continu dans cette modalité sensorielle. En effet, l'olfaction est considérée comme le système sensoriel présentant la plasticité la plus marquée (Coppola & Reisert, 2023; Huart et al., 2019). Cette plasticité se produit au niveau périphérique et central.

Elle est particulièrement marquée au niveau de l'épithélium olfactif, qui est responsable de générer de nouvelles cellules sensorielles olfactives tout au long de la vie à partir de cellules souches basales (Coppola & Reisert, 2023; Gokoffski et al., 2009; Wu et al., 2020). En cas d'endommagement du nerf olfactif, les neurones sensoriels dégénèrent également, mais sont remplacés à partir des cellules souches dans l'épithélium olfactif (Shipley et al., 2008). Au cours de leur maturation, les nouvelles cellules sensorielles olfactives se différencient, et envoient leurs dendrites vers la surface épithéliale, et leurs axones vers les cellules mitrales et les cellules à panache au niveau des glomérules dans le BO pour établir des

connexions synaptiques (Coppola & Reisert, 2023; Huart et al., 2019; Wu et al., 2020). Cette plasticité est essentielle, étant donné que l'épithélium olfactif, directement exposé à l'environnement, est vulnérable aux agressions et traumatismes mécaniques et chimiques (Huart et al., 2019).

De plus, chez les rongeurs adultes, de nouveaux interneurons (cellules périglomérulaires et granulaires) sont générés en continu par une niche neurogénique localisée dans la zone subventriculaire tapissant les parois des ventricules latéraux. Ils migrent et intègrent finalement le BO via le flux migratoire rostral (Curtis et al., 2007). Chez l'humain, cette migration est marquée dans la période postnatale (jusqu'à environ 18 mois, avec un pic durant les 6 premiers mois), mais semble limitée et controversée chez l'adulte (Coppola & Reisert, 2023; Curtis et al., 2007; Sanai et al., 2011). Le BO est une région d'une haute plasticité. En effet, son volume diminue à la suite de problèmes olfactifs tels que des traumatismes ou des infections, mais augmente après récupération d'un trouble olfactif ou après un entraînement olfactif (Gudziol et al., 2009; Huart et al., 2013)

Ce renouvellement contribue non seulement au maintien de la fonction olfactive, mais aussi à son adaptation face aux changements environnementaux ou à la perte sensorielle. Ces capacités de régénération et de réorganisation font du système olfactif un modèle sensoriel privilégié pour étudier la plasticité neuronale à la fois périphérique et centrale dans le cas de la cécité congénitale.

1.4. Le sens de l'odorat chez l'humain

1.4.1. Le système olfactif principal

Le système olfactif principal de l'humain comporte 350 à 388 gènes fonctionnels codant pour les ROs (Glusman et al., 2001; Nei et al., 2008; Niimura & Nei, 2005; Sarafoleanu et al., 2009; Zhang & Firestein, 2002). Ce nombre est plus petit que celui observé chez les rongeurs (1000 à 1200 gènes, environ trois fois moins de gènes fonctionnels chez l'humain). Cette différence génétique a longtemps contribué à qualifier les humains comme une espèce microsmate (McGann, 2017; Smith & Bhatnagar, 2004). Cependant, le système olfactif humain reste capable de détecter au moins un billion (10^{12}) de mélanges d'odeurs différentes (Bushdid et al., 2014).

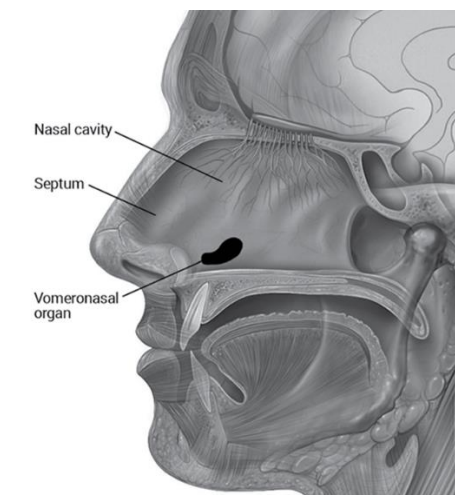
L'épithélium olfactif humain est logé dans la partie postéro-supérieure des cavités nasales, et il comprend approximativement 6 à 10 millions de neurones olfactifs sensoriels dans chaque narine (Helwany & Bordoni, 2023; McGann, 2017; Trimmer & Mainland, 2017). Les neurones sensoriels envoient leurs axones aux BO, qui possèdent chacun 1100 à 1200 glomérules (Branigan & Tadi, 2023; Pinching & Powell, 1971), alors que certains travaux suggèrent un nombre plus élevé allant de 5000 à 9000 glomérules par BO (Glezer & Malnic, 2019; Trimmer & Mainland, 2017).

Outre les ROs, la famille des récepteurs TAARs (Trace Amine-Associated Receptors) chez l'humain est impliquée dans la détection d'odeurs à valence sociale (Dewan, 2021; Han et al., 2020; Li et al., 2013; Liberles, 2015; Mitchell & Smith, 2001), et des composés aminés volatiles, souvent trouvés dans la nourriture avariée, contribuant à la vigilance face à des indices potentiellement nocifs (Glezer & Malnic, 2019; Liberles, 2015; Trimmer & Mainland, 2017).

1.4.2. Le système olfactif accessoire

Le système olfactif accessoire comprend classiquement l'organe voméronasal (VN), le bulbe olfactif accessoire (BO accessoire) qui se loge dans la région dorso-postérieure du bulbe olfactif principal (Mori et al., 2000), ainsi que leurs projections centrales, notamment vers l'amygdale médiale (Ruiz-Rubio et al., 2024).

L'humain possède également un organe voméronasal (VN), mais il n'est quasiment plus fonctionnel et le BO accessoire est atrophié. Le VN, localisé dans la partie antéro-inférieure du septum nasal (Stoyanov et al., 2018), est présent chez le fœtus mais subit une régression au cours du développement et devient vestigial et non fonctionnelle à l'âge adulte (D'Aniello et al., 2017; Frasnelli et al., 2011a; Garrosa et al., 1998; Sarafoleanu et al., 2009; Trotier, 2011), Fig. 1.5.



Source : Bergman, 2018

Figure 1.5 : Emplacement anatomique de l'organe voméronasal dans la cavité nasale chez l'humain, situé à la base du septum nasal.

1.4.3. L'importance de l'olfaction chez l'humain

Contrairement à une idée reçue selon laquelle l'odorat de l'humain serait peu développé, de nombreuses études récentes montrent que notre olfaction est bien plus performante et importante qu'on ne le suppose habituellement (McGann, 2017). L'olfaction joue un rôle fondamental dans plusieurs aspects de la vie, aussi bien sur le plan émotionnel, mnésique, social, que sur la qualité de vie de la personne (Sarafoleanu et al., 2009; Sullivan et al., 2015).

Mémoire, émotion et olfaction : Le rôle émotionnel et mnésique de l'olfaction est mis en évidence par les afférences olfactives vers l'amygdale et l'hippocampe. Les odeurs sont impliquées dans l'apprentissage et la mémorisation, et agissent comme des indices puissants pour faciliter l'accès à des souvenirs autobiographiques chargés émotionnellement, phénomène connu sous le nom d'effet de la madeleine de Proust – le narrateur trempe une madeleine dans le thé, ce qui déclenche immédiatement des souvenirs d'enfance – (Herz, 2016; Immisch, 2024; Jellinek, 2004; Saive et al., 2014; Sullivan et al., 2015). À titre d'exemple, l'odeur de linge propre peut provoquer une mémoire involontaire sous forme d'un souvenir d'une soirée de fin de semaine passée chez sa grand-mère.

Comportements sociaux : D'un point de vue social, l'olfaction intervient dans la reconnaissance interindividuelle, en particulier dans la relation d'attachement mère-enfant. Chez le nourrisson humain, l'odeur maternelle peut moduler significativement la perception sociale des visages, en favorisant la reconnaissance des visages familiers (Jessen, 2020; Leleu et al., 2020). À l'inverse, les odeurs permettent également la reconnaissance du nouveau-né par la mère (Croy et al., 2019; Kaitz et al., 1987). De plus, les individus peuvent reconnaître leurs proches par leur odeur corporelle, même de manière inconsciente (Lundström & Jones-Gotman, 2009; Lundström et al., 2009). Enfin, les hommes sont attirés par les odeurs de femmes en phase fertile (Martins et al., 2005).

En effet, l'importance de l'olfaction chez l'humain est rendue évidente dans le cas d'une altération du sens de l'odorat. Il a été démontré que la détérioration ou la perte de l'odorat (anosmie) peut entraîner des inquiétudes et des sentiments d'insécurité sociale (p. ex. ne pas percevoir sa propre odeur corporelle, la sélection du partenaire) (Boesveldt & Parma, 2021).

Qualité de vie : L'altération de l'olfaction affecte la qualité de vie de l'individu en causant des problèmes d'appétit ou d'intoxication alimentaire (Croy et al., 2014; Lee et al., 2024; Temmel et al., 2002; Walliczek-Dworschak & Hummel, 2017). Elle influence l'appétit (Boesveldt & de Graaf, 2017; Boesveldt & Parma, 2021; McCrickerd & Forde, 2016), le plaisir alimentaire et la perception des saveurs lors de la consommation d'aliments; par voie rétronasale (Small, 2012), ainsi que la détection et protection des dangers comme la fumée ou les aliments avariés (Walliczek-Dworschak & Hummel, 2017).

Prédicteur de pathologie : Plusieurs recherches soulignent le rôle de l'olfaction en tant qu'indicateur précoce dans l'identification de plusieurs pathologies (Yoo et al., 2019). En effet, il a été mis en évidence que des troubles de l'odorat apparaissent très tôt dans l'évolution de maladies neurologiques telles que le Parkinson et l'Alzheimer (Chase & Markopoulou, 2020; Fullard et al., 2017; Marin et al., 2018; Zou et al., 2016).

1.5. Le sens de l'odorat chez les rongeurs

Chez les rongeurs, l'olfaction est un sens fondamental et crucial, jouant un rôle essentiel dans leurs comportements et interactions avec leur environnement physique et social.

Contrairement à l'humain, les rongeurs s'appuient davantage sur l'odorat que sur la vision pour interagir avec leur environnement, ce qui leur vaut le statut de macrosmate (Moulton, 2015; Raj, 2018; Rouquier et al., 2000; Slotnick et al., 2004). Cette caractéristique désigne la capacité d'un individu à posséder un odorat exceptionnel grâce à un système olfactif accessoire bien développé (Leinders-Zufall et al., 2000), lui permettant de détecter des odeurs à des concentrations très faibles (Slotnick et al., 2004).

1.5.1. Le système olfactif principal

La souris et le rat possèdent environ 1000 à 1200 gènes de ROs (sans inclure les pseudogènes), exprimés par les neurones de l'épithélium olfactif (Barnes et al., 2020; Nei et al., 2008; Quignon et al., 2005; Rimbault et al., 2009; Zhang & Firestein, 2002). Ces gènes sont exprimés dans plus de 1100 populations distinctes de neurones sensoriels olfactifs, représentant plus que 10 millions de neurones (Bressel et al., 2016; Buck & Axel, 1991; McGann, 2017; Mori et al., 2006; Zapiec & Mombaerts, 2020). Leurs axones convergent vers plus de 1800 glomérules par BO chez les souris adultes et plus de 2400 chez les rats de 30 jours (Meisami & Sendera, 1993; Richard et al., 2010; Royet et al., 1998).

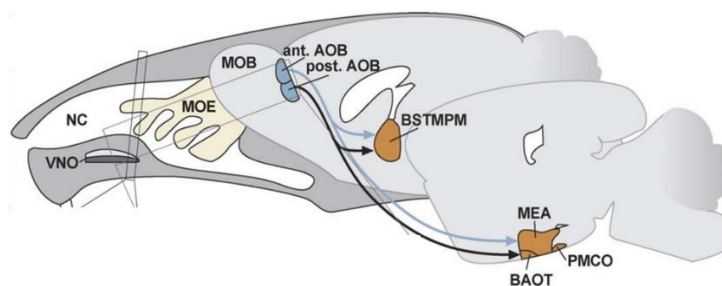
Le système olfactif des rongeurs peut ainsi détecter des milliers de molécules odorantes (Arakawa et al., 2008). Outre les ROs classiques, ils expriment également, au sein de l'épithélium olfactif principal, les récepteurs TAARs (Nei et al., 2008). Le nombre de ces récepteurs est généralement plus petit que les ROs, de l'ordre de 15 chez la souris et de 17 chez le rat (Horowitz et al., 2014; Nei et al., 2008; Xu & Li, 2020). Cette famille de récepteurs est spécialisée dans la détection des amines volatiles, dont certaines peuvent jouer un rôle phéromonal, souvent associées aux réactions innées telles que l'évitement, la reconnaissance sociale et la détection du danger (Horowitz et al., 2014; Liberles, 2015; Nei et al., 2008).

En complément du système olfactif principal, les rongeurs possèdent un système olfactif accessoire fonctionnel (Fig. 1.6), spécialisé dans la perception de signaux chimiques sociaux et reproducteurs (Dennis et al., 2020; Dulac, 2000; Fu et al., 2015; Witt & Wozniak, 2006).

1.5.2. Le système olfactif accessoire

Le système olfactif accessoire comprend le VN, une structure spécialisée, et le bulbe olfactif accessoire.

Le VN est situé à la base du septum nasal (Mucignat-Caretta, 2010; Mucignat-Caretta et al., 2012), Fig. 1.6. Contrairement aux ROs classiques, qui détectent un large éventail de molécules volatiles, l'organe VN détecte principalement des molécules non volatiles, appelées phéromones, présentes dans l'urine ou la salive des congénères, et atteignant l'organe par un mécanisme actif de pompage, généralement lors d'un contact direct avec les sécrétions (Holy, 2018; Mohrhardt et al., 2018). Les phéromones sont des substances chimiques émises par les individus et perçues par d'autres individus de la même espèce, et qui déclenchent une réponse comportementale innée et spécifique (Bind et al., 2013). Chez les rongeurs, plusieurs familles de molécules phéromonales activent le système voméronasal, comme : 1) des molécules présentes dans l'urine telles que les protéines urinaires majeures, qui renseignent sur l'identité et l'état de reproduction et de dominance de l'individu, et les sulfates stéroïdiens associés au cycle œstral (Arakawa et al., 2008; Haga-Yamanaka, 2014). 2) Dans la salive et les larmes, des signaux chimiques non-volatiles comme les lipocalines sont impliquées dans la signalisation de la présence d'un mâle sexuellement actif (Brennan & Kendrick, 2006; Cavaggioni et al., 1999). 3) Trouvé dans la matière fécale, la triméthylamine agit comme un signal de communication intraspécifique (Li et al., 2013).



Source : Boehm, 2006

Figure 1.6 : Organisation du système olfactif accessoire chez la souris, montrant les projections des neurones voméronasaux (VNO) vers le bulbe olfactif accessoire (AOB), et les structures limbiques, incluant l'amygdale médiane (MEA) et le noyau du lit de la

strie terminale (BST). MOB, bulbe olfactif principal; MOE, épithélium olfactif principal; NC, cavité nasale.

Des récepteurs voméronasaux appartenant aux familles multigéniques V1Rs et V2Rs, sont exprimés par des neurones sensoriels du VN (Rodriguez, 2016). Le génome des souris et des rats contient, respectivement, ~200 et ~100 gènes codant des récepteurs de type V1R, et ~120 et ~80 gènes codant des récepteurs de type V2R (Mohrhardt et al., 2018; Nei et al., 2008; Rodriguez, 2016; Tirindelli, 2021). Ces récepteurs participent à la modulation des comportements sociaux et reproductifs, tels que la reconnaissance des individus, les interactions sexuelles, la hiérarchie sociale, et les réponses d'évitement ou d'agressivité (Ben-Shaul et al., 2010; Boillat et al., 2015; Rodriguez, 2016).

Une fois activés, les neurones du système VN envoient des projections au BO accessoire (Silva & Antunes, 2017; Tirindelli, 2021), qui est situé en position dorso-caudale par rapport au BO principal (Mucignat-Caretta, 2010; Yokosuka, 2012), et qui relaie l'information à des structures du système limbique, comme l'amygdale, l'hypothalamus, et le noyau du lit de la strie terminale, impliquées dans la régulation des comportements instinctifs (Holy, 2018; Mohrhardt et al., 2018; Mucignat-Caretta, 2010), Fig. 1.6. Chez la souris, le BO accessoire est formé par les mêmes couches que le bulbe principal, mais de tailles différentes (Ennis & Holy, 2015; Price, 2009; Shipley et al., 2008; Yokosuka, 2012) et contient environ 200-300 petits glomérules (Belluscio et al., 1999; Rodriguez et al., 1999)

Ainsi, alors que le système olfactif principal traite les odeurs générales et participe à la perception consciente des stimuli olfactifs, le système olfactif accessoire joue un rôle fondamental dans la communication chimique sociale et les réponses comportementales innées chez les rongeurs (Holy, 2018; Mohrhardt et al., 2018). Il est essentiel de souligner que si le système olfactif accessoire est impliqué dans la détection des phéromones, il ne s'y limite pas (Dorries et al., 1997; Schaal et al., 2003). En effet, les phéromones ne sont qu'une sous-catégorie parmi d'autres des médiateurs chimiques – comme les kairomones qui sont des signaux hétérospécifiques – perçus par ce système (Halpern & Martinez-Marcos, 2003; Isogai et al., 2011; Mohrhardt et al., 2018). En somme, le système olfactif

accessoire est très important dans la perception des signaux chimiques impliqués dans la communication sociale des rongeurs (Holy, 2018).

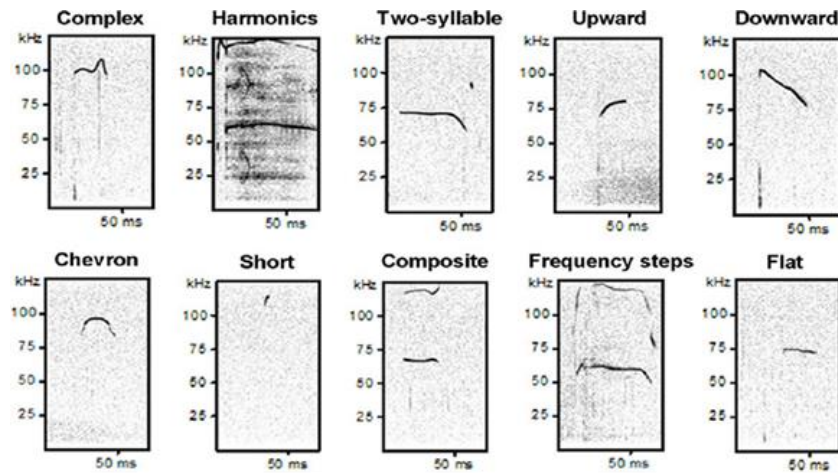
1.5.3. L'importance de l'olfaction chez les rongeurs

Recherche alimentaire : L'odorat, particulièrement développé chez ces animaux, permet d'interagir avec l'environnement d'une manière efficace et de soutenir un ensemble de comportements essentiels à la survie. En effet, les rongeurs se basent principalement sur leur odorat pour localiser et identifier les sources de nourriture (Brechtbühl et al., 2020).

Interactions sociales et communication : Au niveau social, l'olfaction joue un rôle majeur dans la régulation des interactions sociales, en facilitant la détection et la reconnaissance des individus au sein des groupes et en contribuant à l'établissement de la hiérarchie sociale, au marquage territorial et à la reconnaissance des membres de la famille (Arakawa et al., 2011). La perception d'odeurs sociales ou l'absence de perception va moduler les comportements sociaux, mais également la communication sociale entre individus en altérant ainsi l'émission des vocalisations ultrasonores (USVs) (Arakawa et al., 2008).

Les vocalisations ultrasonores sont des sons émis par les rongeurs à des fréquences supérieures à 20 kHz, inaudibles à l'humain, comme moyen acoustique de communication interspécifique dans divers contextes sociaux qui reflètent l'état comportemental, émotionnel et motivationnel de l'animal (Chabout et al., 2012; Kolacz et al., 2018; Wöhr & Schwarting, 2013). Ces sons sont émis tout au long de la vie de l'animal, depuis les premiers jours postnataux, jusqu'à l'âge adulte, dans une panoplie de comportements sociaux. Par exemple, lors de la séparation avec la mère et la fratrie, les souriceaux émettent des USVs agissant comme appels de détresse pour initier le comportement de retour de la mère au nid ou de ramener un petit égaré au sein du nid (Sewell, 1970; Wöhr & Schwarting, 2013; Zippelius & Schleidt, 1956). Chez la souris juvénile, les USVs sont produites dans le contexte d'interactions et de jeux sociaux. À l'âge adulte, les USVs sont également émises dans des contextes de reproduction, comme dans le cas des souris mâles exposées à des femelles ou à l'urine de la femelle. La Fig. 1.7 montre les dix différentes catégories d'USVs chez les rongeurs, selon leurs formes acoustiques (leur signification exacte et les contextes spécifiques d'émission ne sont pas totalement élucidés) (Holy & Guo, 2005). Les USVs sont très utiles dans l'évaluation des altérations de la communication observées dans

les modèles animaux (Simola & Granon, 2019; Wöhr & Schwarting, 2013), pour caractériser des altérations sociales et émotionnelles chez les rongeurs soumis à un stress aigu ou chronique, dans des modèles d'anxiété, de dépression (Premoli et al., 2023; Simola & Granon, 2019), de psychose, de troubles neurodéveloppementaux, comme l'autisme, et dans des modèles de pathologies neurologiques (maladies de Parkinson et d'Alzheimer) (Premoli et al., 2023; Simola & Granon, 2019).



Source : Premoli et al., 2021

Figure 1.7 : Exemple des principales catégories des vocalisations ultrasonores (USVs) émises par la souris. Ces vocalisations sont produites dans différentes situations sociales (séparation mère–petit, interaction sociale, comportements reproducteurs) et constituent un indicateur des fonctions socio-émotionnelles chez les rongeurs.

Les comportements parentaux : L'olfaction est importante pour assurer l'expression des soins parentaux. Elle permet aux parents de prendre soin de leurs petits et de réguler les comportements nécessaires pour leur protection et survie, mais aussi la défense du nid (Dudas et al., 2024). Par ailleurs, l'anosmie induite expérimentalement chez les souris entraîne des altérations du comportement de la mère envers ses petits, alors qu'une suppression des odeurs maternelles, par masquage ou lavage du ventre/tétines de la mère, perturbe l'attachement des souriceaux aux tétines maternelles (Al Aïn et al., 2013; Benuck & Rowe, 1975; Hofer et al., 1976; Kolunie & Stern, 1995; Teicher & Blass, 1977; Wang & Storm, 2011).

Défense contre les prédateurs : Enfin, l'olfaction joue un rôle crucial dans la détection, la reconnaissance et l'évitement des prédateurs, optimisant l'expression des comportements de défense et les chances de survie. Les rongeurs sont ainsi capables de détecter et d'analyser les odeurs émises par les prédateurs telles que les composés volatils présents dans l'urine ou la fourrure des carnivores (Albrechet-Souza & Gilpin, 2019; Staples, 2010). L'exposition des rongeurs à l'odeur des prédateurs peut modifier leur comportement et leur communication ultrasonore pour communiquer sur les dangers avec leurs conspécifiques (Bonauto et al., 2023; Fendt et al., 2018).

Ainsi, compte tenu du rôle central de l'olfaction dans de nombreux comportements, une altération sensorielle majeure, comme la cécité, est susceptible d'en modifier l'usage ainsi que les circuits neuronaux sous-jacents, et d'influencer plus largement l'organisation d'autres modalités sensorielles. Cette idée nous mène à la partie suivante, consacrée à la plasticité cérébrale et aux effets de la cécité sur les autres modalités sensorielles.

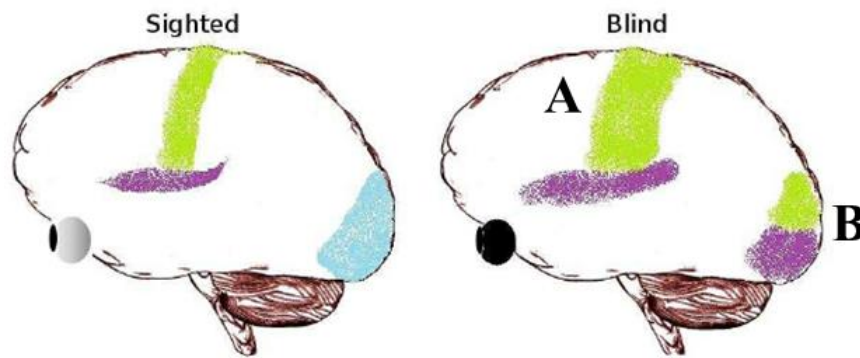
1.6. Plasticité cérébrale : principes et période sensible

1.6.1. La plasticité cérébrale

La plasticité cérébrale désigne la capacité du système nerveux à modifier son organisation structurelle et fonctionnelle en réponse à des expériences, à l'apprentissage ou à des lésions (Puderbaugh & Emmady, 2023). Elle peut se manifester tout au long de la vie – le cerveau se modifie de la naissance jusqu'au vieillissement – mais elle est plus prononcée durant le développement (Ismail et al., 2020). Étant donné que la privation sensorielle (précoce) induit de la plasticité, la cécité congénitale constitue un modèle pertinent pour étudier de façon approfondie ce phénomène.

L'utilisation accrue des autres sens pour compenser la perte de vision implique le recrutement et le renforcement des régions cérébrales impliquées dans le traitement des informations sensorielles intactes. On appelle cette forme de plasticité cérébrale la **plasticité intramodale** (Fig. 1.8A), où les changements anatomiques ou fonctionnels se font au sein d'une modalité sensorielle (Karim et al., 2021; Striem-Amit et al., 2012). Par

ailleurs, une autre réorganisation anatomique et/ou physiologique a lieu au niveau des régions visuelles privées de stimulations en provenance des afférences visuelles, comme le cortex visuel (Gougoux et al., 2004). Ce recrutement de zones normalement associées à la vision dans le traitement des autres modalités, caractérise la **plasticité intermodale** (Araneda et al., 2016; Karim et al., 2021; Röder & Rösler, 2003; Striem-Amit et al., 2012), Fig. 1.8B. Une **plasticité multimodale** a lieu lorsqu'une perte sensorielle engendre une réorganisation des circuits neuronaux dans de multiples aires sensorielles, et peut englober les deux plasticités mentionnées plus haut (Striem-Amit et al., 2012; Wallace, 2004). Enfin, la notion de **plasticité supramodale** correspond à des réorganisations qui se font indépendamment de la modalité sensorielle d'entrée. À titre d'exemple, certaines aires occipitales dédiées au traitement du mouvement visuel peuvent, chez les personnes aveugles, être recrutées pour le traitement du mouvement perçu par le toucher ou l'audition (Amedi et al., 2003; Burton et al., 2002b; Striem-Amit et al., 2012). La plasticité cérébrale liée à la cécité congénitale constitue un modèle privilégié pour comprendre comment le cerveau se réorganise en réponse à la privation sensorielle.



Source : Martínez-Méndez et al., 2013

Figure 1.8 : Représentation schématique du cerveau d'un individu voyant (gauche), et d'un individu aveugle (droite). (A) La plasticité intramodale - expansion des aires somatosensorielle (vert) et auditive (violet), et (B) La plasticité intermodale - recrutement du cortex visuel par des entrées somatosensorielles et auditives - dans le cerveau des aveugles.

1.6.1. Les mécanismes neurobiologiques de la plasticité cérébrale

Les mécanismes de la plasticité cérébrale sont étudiés chez l'humain à l'aide de différentes techniques de neuroimagerie et d'électrophysiologie. L'IRM morphométrique (p. ex. morphométrie basée sur la déformation) permet de mesurer les volumes de matière grise du cerveau tandis que l'IRM de diffusion (p. ex. imagerie par tenseur de diffusion) permet quant à elle de caractériser l'organisation de la substance blanche. De plus, l'IRM fonctionnelle, la tomographie par émission de positons et l'électroencéphalographie (EEG), offrent la possibilité d'évaluer l'activité et le métabolisme cérébral (Frizzell et al., 2022). Certaines techniques comme la stimulation magnétique transcrânienne sont utilisées pour moduler l'activité cérébrale (en l'inhibant ou l'activant) et explorer les relations entre ces régions corticales et les fonctions cognitives (Frizzell et al., 2022).

Chez l'animal, ces approches peuvent être complétées par des méthodes invasives, telles que les analyses histologiques (p. ex. immunohistochimie, marquage BrdU) et l'imagerie calcique in vivo pour suivre l'activité neuronale à l'échelle cellulaire, offrant un accès plus direct aux mécanismes cellulaires de la plasticité.

Macroscopiquement, ces modifications peuvent se manifester par des altérations de volume de la matière grise et/ou de la matière blanche, de l'épaisseur corticale, ou encore de la surface cérébrale. Au niveau microscopique, les mécanismes impliqués dans ce phénomène sont nombreux et peuvent avoir plusieurs origines. On y compte des phénomènes de synaptogenèse et de neurogenèse (Fig. 1.9). De façon plus détaillée, la plasticité cérébrale peut se manifester par des altérations dans la matière grise, traduites par des prolongements axonaux (croissance ou extension de nouvelles fibres nerveuses), le renforcement et la formation de nouvelles connexions synaptiques, la réorganisation des circuits neuronaux, des changements gliaux (en termes de morphologie, de densité ou de l'activité des cellules gliales), voire la neurogenèse (Zatorre et al., 2012), Fig. 1.9A. Les changements cellulaires qui s'opèrent au niveau de la matière blanche peuvent être expliqués par des mécanismes de renforcement glial (épaississement ou remodelage des

gaines de myéline), la réorganisation gliale et la formation ou remodelage de nouvelles et anciennes gaines myélines (Zatorre et al., 2012), Fig. 1.9B.

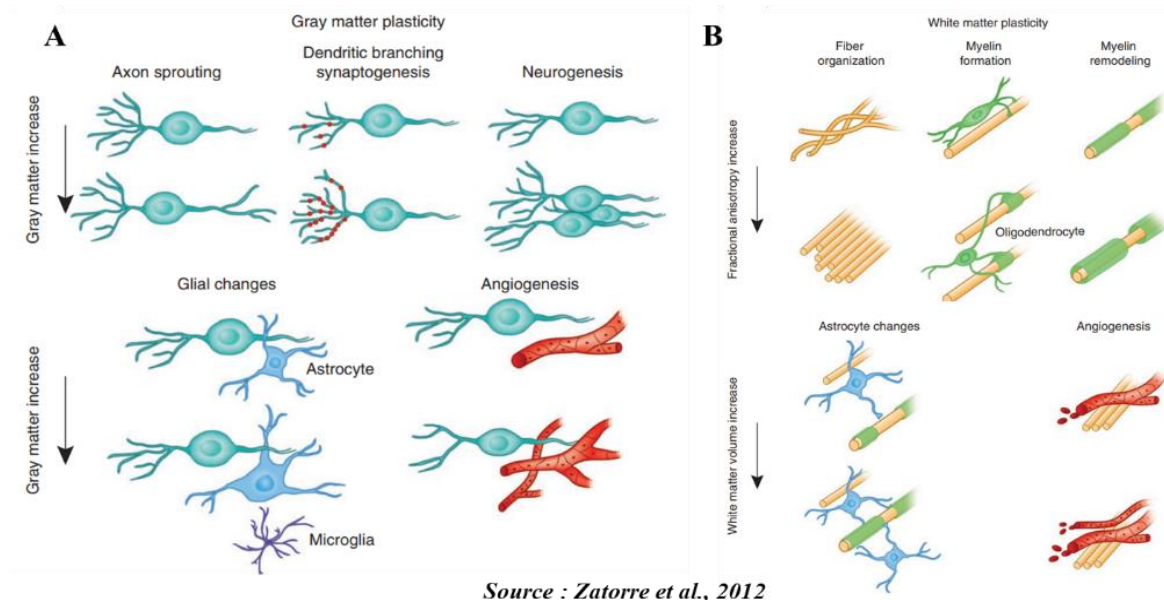


Figure 1.9 : Mécanismes de la plasticité structurale. (A) Changements de la substance grise (croissance axonale, neurogenèse, ramifications dendritiques et changements gliaux), et (B) changements dans la substance blanche (organisation, formation et remodelage des fibres et/ou de la myéline).

1.6.2. Influence de l'âge d'apparition de la cécité sur la plasticité cérébrale : la période sensible

Comme mentionné dans la section I.2.3, la période sensible correspond à une fenêtre du développement durant laquelle une privation visuelle peut provoquer des réorganisations cérébrales et comportementales majeures (Maurer & Lewis, 2013; Röder et al., 2021; Voss, 2013). La littérature distingue souvent les aveugles précoces et tardifs, ce qui permet d'examiner le concept de la période sensible (I.2.3).

Des recherches pionnières menées par Wiesel et Hubel (1965b; 1970) ont tenté de déterminer une période sensible dans le développement sensoriel chez le chat, en évaluant la possibilité de restaurer la vision normale chez des chatons privés de stimulations

visuelles suite à la suture de leurs paupières durant les 3 premiers mois de la vie. Ils ont montré que la récupération partielle est possible si la privation est de courte durée et est interrompue avant la fin de la période sensible – soit avant la fin des 3 mois critiques –, alors que la privation monoculaire prolongée – pendant la totalité des 3 mois de suture – provoque des altérations irréversibles de l’organisation corticale, impliquant la dominance de l’œil ouvert (Wiesel & Hubel, 1965b). Cette période a été par la suite fixée aux 3 premiers mois chez le chaton, à partir d’expériences de privation monoculaire à différents âges, suivies d’enregistrements électrophysiologiques corticaux permettant ainsi de déterminer cette fenêtre temporelle durant laquelle une privation visuelle provoque des altérations profondes de la réponse des neurones du cortex visuel (Hubel & Wiesel, 1970). Ces résultats indiquent l’existence d’une période sensible durant laquelle le cerveau est particulièrement sensible aux modifications de l’environnement sensoriel.

Des travaux plus récents menés chez la souris ont permis d’examiner ce phénomène à une échelle temporelle plus courte. Par exemple, les études de Touj et al. (2019; 2021b) ont testé les effets de la cécité congénitale et tardive sur la perception de la douleur. Chez la souche murine ZRDBA aveugle, les souris anophtalmes et les souris voyantes hébergées dans le noir depuis leur naissance, présentent une hypersensibilité nociceptive (mécanique et thermique), associée à une augmentation de volume de l’amygdale et de l’activité c-Fos dans cette structure (Touj et al., 2019; 2021b). Par ailleurs, une privation visuelle prolongée de deux mois (0-2 mois) chez les adultes de 8 semaines, induit une hypersensibilité nociceptive, alors que la privation tardive d’une semaine (8^{ème} semaine postnatale) chez les adultes de même âge ne modifie pas la perception nociceptive chez les souris (Touj, 2021b). Ces résultats suggèrent l’existence d’une fenêtre temporelle sensible durant laquelle la privation visuelle peut induire des modifications intermodales durables, tandis qu’à l’âge adulte, seules des privations prolongées semblent capables d’engendrer des changements perceptifs, indiquant une plasticité limitée.

Chez l’humain, certaines études soulignent l’existence d’activité cérébrale dans le cortex visuel chez les aveugles tardifs, dans des tâches non-visuelles, telles que tactiles et auditives (Burton et al., 2002a; b; 2004; Burton & McLaren, 2006). Ces changements anatomiques et fonctionnels qui surviennent dans les structures visuelles dépendent

étroitement de l'âge d'apparition de la cécité et de sa durée. Par exemple, la réduction du volume des radiations optiques est corrélée positivement avec l'âge d'apparition et la durée de la cécité (Pan et al., 2007). De plus, l'augmentation du métabolisme du glucose dans les régions visuelles lors de tâches non-visuelles, n'est observée que chez les aveugles congénitaux – les personnes devenues aveugles plus tard dans la vie montrent, au contraire, une diminution d'activité dans ces mêmes régions (Maller et al., 2016; Veraart et al., 1990). Cette activité, moins forte que celle observée chez les aveugles congénitaux, montre que la plasticité peut encore survenir au-delà de la période sensible mais de manière plus limitée.

Toutefois, la période sensible ne doit pas être considérée comme une fenêtre fixe, mais plutôt comme une phase dynamique au cours de laquelle les changements dépendent de la modalité et du type de plasticité impliqué (Burton et al., 2002a; Hubel & Wiesel, 1970). Par exemple, lors d'une tâche de discrimination tactile passive de caractères Braille, Sadato et al. (2002) montrent que V1 n'est activé que chez les aveugles précoces (< 16 ans) et reste inhibé chez les aveugles tardifs (≥ 16 ans).

Pour mieux comprendre les effets de la cécité précoce sur la réorganisation cérébrale, il est essentiel d'examiner en détail les changements anatomiques et fonctionnels observés non seulement dans les aires visuelles, mais également dans les régions impliquées dans les autres modalités sensorielles telles que le toucher, l'audition et l'olfaction.

1.7. Effets de la cécité sur les fonctions sensorielles intactes

L'idée que la perte de la vision puisse renforcer d'autres sens existait bien avant les découvertes scientifiques modernes. Longtemps considérée comme une conséquence naturelle de la cécité, cette compensation sensorielle continue pourtant à susciter l'intérêt. En particulier, l'identification des mécanismes neurobiologiques sous-jacents à ces phénomènes de compensation (notamment en fonction du type de cécité) restent à être approfondie. De nombreuses études ont examiné les effets potentiels de la cécité sur la

potentialisation des autres sens (c.-à-d. tactile, auditif et olfactif) aussi bien chez l'humain, que chez les rongeurs.

1.7.1. Modalités tactile et auditive

1.7.1.1. Perception tactile

i. Chez l'humain

Des recherches pionnières au XXI^e siècle ont fait la démonstration de la potentialisation de la modalité tactile chez les aveugles. En effet, les aveugles précoces (cécité avant l'âge de 6 ans et 12 ans) montrent une meilleure acuité tactile et des seuils de discrimination significativement plus bas dans des tâches de discrimination d'orientation de grilles (Goldreich & Kanics, 2003; Van Boven et al., 2000), de surfaces lisses et de surfaces rainurées (Goldreich & Kanics, 2006). Une étude a examiné 3 groupes d'aveugles (congénitaux, précoces et tardifs) dans une tâche de discrimination de l'orientation de grilles, et de discrimination haptique de formes en 3D (Norman & Bartholomew, 2011). Bien que les trois groupes présentent des performances similaires lors de la tâche de discrimination des grilles, les aveugles précoces et tardifs ont obtenu de meilleures performances de discrimination 3D que les aveugles congénitaux et les voyants. Dans une autre étude, les personnes voyantes, aveugles congénitaux et aveugles tardifs recevaient deux stimuli tactiles de faible intensité, un sur chaque main, à quelques millisecondes d'intervalle, dans deux conditions : mains croisées ou pas (Röder et al., 2004). Quand les mains étaient croisées, les voyants et les aveugles tardifs faisaient plus d'erreurs que les aveugles congénitaux pour identifier quel était le premier stimulus. En somme, les différences observées entre aveugles précoces et tardifs, suggèrent que l'âge auquel survient la perte sensorielle affecte différemment le niveau d'adaptations.

Si l'on note des effets de la cécité sur la perception tactile, on peut se demander quels sont les mécanismes impliqués. 1) Des études soulignent l'importance de l'expérience tactile en lien avec la performance améliorée des personnes non-voyantes. Par exemple, l'étude de Wong et al. (2011) met en évidence une corrélation positive entre le temps hebdomadaire de pratique du Braille et l'acuité tactile, ce qui soutiennent l'hypothèse que la meilleure performance tactile des aveugles soit principalement due à une expérience accrue, plutôt qu'à la privation visuelle seule. De façon similaire, une étude de Alary et al.

(2009) rapporte que des participants voyants entraînés au Braille obtiennent de meilleures performances que les voyants naïfs, mais restaient moins performants que les aveugles lecteurs de Braille dans une tâche de discrimination des textures semblables au Braille. Ceci souligne l'importance de l'expérience sensorielle dans le perfectionnement des compétences tactiles. 2) Toutefois, d'autres travaux ont montré que les aveugles (congénitaux et tardifs) présentent une meilleure acuité tactile, indépendante de la pratique de Braille (Goldreich & Kanics, 2003; 2006). Les auteurs suggèrent que cette supériorité pourrait s'expliquer par le recrutement de zones corticales normalement dédiées au traitement de la vision (p. ex. cortex occipital) par le système tactile (Goldreich & Kanics, 2003; 2006). Le fait que le croisement des mains n'affecte pas la performance des aveugles congénitaux dans une tâche tactile, Röder et al. (2004) suggèrent que ces individus développent une représentation spatiale tactile différente de celle des voyants et des aveugles tardifs résultant probablement d'une réorganisation fonctionnelle. 3) Finalement, plusieurs chercheurs proposent que les deux mécanismes – l'usage tactile accru et la perte visuelle – peuvent coexister et entraîner ensemble une amélioration tactile (Voss, 2011).

ii. Chez l'animal

Les données comportementales sur l'impact de la cécité sur la performance tactile chez l'animal sont très limitées. Deux études ont examiné les stratégies d'orientation et la mémoire spatiale chez le rat-taupe, naturellement aveugle, en comparant leur performance à celles des rats de laboratoire. (1) Kimchi & Terkel (2004) teste l'apprentissage d'un labyrinthe identique en complexité mais avec tunnels étroits vs larges (objectif : atteindre une récompense alimentaire). Les variables mesurées sont le temps et le nombre d'erreurs pour atteindre le but, ainsi que des indices d'exploration (arrêts, contact aux parois). Les résultats montrent que les rats de laboratoire performant mieux en tunnels larges, alors que les rats-taupes apprennent à mieux se repérer dans un labyrinthe muni de tunnels étroits et passent plus de temps en contact avec les parois (augmentation de la stimulation somatosensorielle) (Kimchi & Terkel, 2004). (2) Kimchi & Terkel (2001) ont comparé l'apprentissage et la mémoire spatiale dans un labyrinthe complexe entre rat-taupe, rat et campagnol avec les mêmes mesures (temps, erreurs, distance) lors de test d'acquisition et de rétention (2 à 120 jours). Les rats-taupes apprennent plus vite et affichent une meilleure mémoire spatiale que les animaux témoins (Kimchi & Terkel, 2001). Ces résultats

supportent l'idée que l'absence de la vision, chez le rat-taupe, s'accompagne d'une forte dépendance aux indices somatosensoriels favorisant l'apprentissage et la rétention mnésique des caractéristiques de son environnement physique.

1.7.1.2. Perception auditive

i. Chez l'humain

Dans la même veine, plusieurs études ont mis en évidence une amélioration de certaines capacités auditives chez les personnes non-voyantes, en particulier celles atteintes de cécité congénitale. En termes de *seuil de détection auditive*, les aveugles congénitaux et précoces affichent une acuité auditive similaire à celles des voyants. Néanmoins, ils sont toutefois plus rapides que les voyants dans la détection de sons provenant d'un côté, ce qui indique une amélioration de l'orientation attentionnelle sélective (Collignon et al., 2006; Collignon & De Volder, 2009; Frasnelli et al., 2011b). De même, les aveugles précoces montrent une meilleure *localisation* des sources sonores que les participants voyants (Lessard et al., 1998). Concernant la *discrimination auditive*, le groupe d'aveugles précoces (cécité survenant à 0-2 ans) ont obtenu une meilleure discrimination de la hauteur tonale entre deux sons successifs (le deuxième est-il plus grave ou plus aigu), alors que le groupe d'aveugles tardifs (cécité à 5-45 ans) ont présenté des résultats identiques aux voyants (Gougoux et al., 2004). Wan et al. (2010) ont été les premiers à comparer les performances auditives des sujets aveugles congénitaux, précoces et tardifs. De manière similaire, les chercheurs ont démontré des performances supérieures des aveugles congénitaux et précoces (aveugles avant 14 ans) dans des tâches auditives de discrimination de hauteur tonale, de catégorisation de paires de sons, et de mémorisation de hauteur tonale, par rapport aux aveugles tardifs et aux voyants (Wan et al., 2010).

D'autres études ont examiné la *mémoire auditive* chez les personnes aveugles. Dans une tâche de reconnaissance de mots immédiatement après un encodage sémantique en contexte, les participants aveugles congénitaux reconnaissaient un plus grand nombre de mots que les participants voyants (Röder et al., 2001). De plus, les aveugles congénitaux et précoces (cécité à 0-2 ans) ont également de meilleures performances dans des tâches de mémoire verbale (mémoriser des courtes séquences de pseudo-mots), de reconnaissance de la parole dans le bruit, ainsi que de reconnaissance de sons déjà entendus (mémoire à

court terme) que les individus voyants (Cornell Kärnekull et al., 2018; Rokem & Ahissar, 2009). Rokem et Ahissar (2009) suggèrent que cet avantage mnésique chez les aveugles s'explique par une meilleure perception auditive : lorsque l'on ajuste le rapport signal/bruit pour égaliser les difficultés de façon que les deux groupes aient le même niveau de reconnaissance lors de la même tâche de mémoire verbale (en utilisant les mêmes pseudo-mots), l'avantage des aveugles disparaît.

Fait intéressant, Oleszkiewicz et al. (2023) ont examiné comment la perte de la vue affecte la capacité à percevoir, uniquement par le son, la température et la pétillance des boissons. Par exemple, les participants écoutaient le bruit produit par le versement de la boisson dans un verre, et devaient, par le biais du son produit par les bulles, identifier si la boisson était chaude/froide, pétillante ou pas. Les résultats indiquent que les aveugles précoces (cécité avant 2 ans) et tardifs ont une meilleure capacité à distinguer la température des boissons par le son que les participants voyants; toutefois, seule la cécité précoce est associée à une meilleure discrimination auditive de la pétillance. Ces résultats suggèrent que les personnes aveugles développent une utilisation accrue des indices auditifs, possiblement soutenue par des processus attentionnels spécifiques, ce qui leur permet de détecter et discriminer entre des sons de caractéristiques quotidiennes (p. ex. température et pétillance d'une boisson).

Tout comme le traitement tactile, les aveugles tardifs présentent des performances auditives identiques à celles des voyants ou intermédiaires à celles des aveugles précoces (Cornell Kärnekull et al., 2018; Oleszkiewicz et al., 2023; Wan et al., 2010).

ii. Chez l'animal

Comme pour la perception tactile, les études comportementales portant sur l'évaluation de la modalité auditive chez l'animal aveugle restent peu nombreuses. Chez le rat-taupe (aveugle), des chercheurs ont mesuré leur sensibilité aux sons (en les entraînant à quitter un endroit lorsque le son est présenté) et leur capacité à localiser des sons de différentes durées (Heffner & Heffner, 1992). Les résultats indiquent une faible sensibilité auditive chez ces animaux, accompagnée d'une incapacité à localiser des sons brefs (100 ms) et de faible performance pour localiser des sons plus longs (jusqu'à 2,3 s), comparées aux rongeurs voyants. Toutefois, ces différences reflètent probablement des adaptations écologiques spécifiques à cette espèce plutôt qu'un effet direct de la cécité, la propagation

des sons étant fortement atténuée en milieu souterrain. Dans ce contexte, les rats-taupes semblent davantage spécialisés dans la détection des vibrations que dans le traitement auditif aérien (Heffner & Heffner, 1992).

Chez la souris rendue aveugle via énucléation à l'âge de 3-4 semaines, les chercheurs ont évalué leurs capacités auditives, en termes de détection de sons, de discrimination sonore et d'expression du réflexe de sursaut acoustique dans un environnement silencieux ou bruyant – qui est une réponse défensive aux stimuli sonores brusques ou menaçants – (Kim et al., 2022). Les performances de détection et discrimination sonores des souris aveugles étaient comparables à celles des voyantes, excepté le réflexe de sursaut acoustique qui était plus faible dans un environnement bruyant chez les aveugles (Kim et al., 2022). Cependant, des rats énucléés peu après la naissance sont moins rapides pour localiser des sons que des rats énucléés tardivement à 90 jours, tandis que les performances sont améliorées dans une tâche d'apprentissage auditif non spatial (discrimination de fréquences) que leurs homologues tardifs (les rats voyants obtiennent des performances intermédiaires, sans différence significative avec les deux groupes aveugles) (Spigelman & Bryden, 1967).

Ces résultats soulignent que la cécité n'induit pas nécessairement une amélioration des capacités auditives chez les rongeurs, bien que le nombre limité d'études menées chez les rongeurs et les résultats contradictoires ne permettent pas de tirer de conclusions définitives quant à l'existence d'une compensation auditive.

1.7.2. Modalité olfactive

i. Chez l'humain

Si le toucher et l'audition demeurent les modalités sensorielles les plus explorées dans le contexte de l'adaptation à la cécité, l'olfaction suscite un intérêt croissant. Ce regain d'attention s'explique par le rôle central que joue l'odorat dans la détection du danger, l'alimentation, la mémoire et les interactions sociales. Ainsi, plusieurs études ont examiné la possibilité d'une amélioration olfactive chez les non-voyants par rapport aux voyants. Ces travaux se sont notamment intéressés à évaluer si la perte visuelle peut influencer différents aspects du traitement olfactif, tels que le seuil, l'identification, la discrimination ou encore la catégorisation des odeurs.

Seuil olfactif: Un seuil de détection d'une odeur plus bas indique que la personne est capable de percevoir une odeur à des concentrations plus faibles, ce qui reflète une plus grande sensibilité olfactive (Doty, 2019; Wrobel & Leopold, 2004). Des recherches pionnières n'ont révélé aucune amélioration des aveugles congénitaux et précoces dans le seuil de détection olfactive (Boccuzzi, 1962; Griesbach, 1899). Au contraire, certaines études ont démontré que les aveugles congénitaux détectent les odeurs à des concentrations plus faibles, ayant ainsi une meilleure sensibilité olfactive (Beaulieu-Lefebvre et al., 2011; Cuevas et al., 2010; Çomoğlu et al., 2015). Seule une étude a montré que les voyants ont un seuil de détection olfactif plus élevé (Murphy & Cain, 1986). La méta-analyse publiée par Sorokowska et al. (2019a), se basant sur les résultats publiés de 18 études, montre des capacités de détection olfactive globalement identiques entre les aveugles congénitaux et les voyants. Ces études ont utilisé de multiples outils tels que : le test des Sniffin' sticks (Cornell Kärnekull et al., 2016; Hummel et al., 1998; 2007; Luers et al., 2014; Sorokowska, 2016), le test de seuil olfactif au phényléthanol (Smith et al., 1993), ainsi que dans le cas d'une série de dilutions de l'alcool n-butylique (Rosenbluth et al., 2000). En conclusion, les résultats demeurent contrastés; si certains travaux rapportent une sensibilité olfactive accrue chez les aveugles congénitaux, la majorité des études n'en identifie pas, ce qui suggère que la cécité ne conduit pas nécessairement à une détection olfactive améliorée. Cela s'explique par le fait que la sensibilité olfactive dépend principalement des capacités périphériques du système olfactif, qui ne semblent pas être affectées par la cécité (Sorokowska et al., 2019a)

Discrimination olfactive : Concernant la discrimination des odeurs, cette tâche vise à distinguer quelle odeur diffère des deux autres lors d'une présentation successive de trois feutres odorisés par les Sniffin' Sticks (Sorokowska et al., 2019a). Encore une fois les résultats sont controversés : certaines recherches rapportent que les aveugles congénitaux et précoces sont meilleurs dans cette tâche (Cuevas et al., 2009; 2010; Çomoğlu et al., 2015; Renier et al., 2013; Rombaux et al., 2010), alors que d'autres études ne trouvent pas de différences entre les deux groupes (Beaulieu-Lefebvre et al., 2011; Chouinard-Leclaire et al., 2022; Cornell Kärnekull et al., 2016; Manescu et al., 2018; Sorokowska, 2016). La méta-analyse, incluant 14 études de discrimination, conclut qu'il

n'y a pas de différence globale entre aveugles et voyants pour la capacité de discrimination olfactive (Sorokowska et al., 2019a).

Identification olfactive : Lorsque l'on demande aux sujets d'identifier une odeur perçue, ils peuvent le faire soit librement, soit en sélectionnant une réponse parmi une liste de choix proposés – ce qu'on appelle une identification libre ou à choix multiple (Sorokowska et al., 2019a). Il a été montré que lorsque la tâche d'identification est moins difficile cognitivement - comme c'est le cas de l'identification à choix multiple (Sorokowska & Oleszkiewicz, 2022) - les aveugles ne sont pas plus avantagés que les voyants, qu'ils soient congénitaux (Beaulieu-Lefebvre et al., 2011; Cuevas et al., 2009; 2010; Çomoğlu et al., 2015; Majchrzak et al., 2017; Smith et al., 1993), précoces ou tardifs (Çomoğlu et al., 2015; Majchrzak et al., 2017; Smith et al., 1993; Sorokowska, 2016). En revanche, lorsque les participants sont soumis à une tâche d'identification libre, qui sollicite davantage les capacités mnésiques et verbales, les individus aveugles congénitaux et précoces ont une meilleure performance que leurs homologues voyants (Cuevas et al., 2009; Gagnon et al., 2015; Murphy & Cain, 1986; Renier et al., 2013; Rombaux et al., 2010). Toutefois, la méta-analyse de Sorokowska et al. (2019a), qui a regroupé 7 études portant sur l'identification olfactive libre, ne met pas en évidence d'avantage global des aveugles par rapport aux voyants.

Catégorisation olfactive : Lorsqu'il s'agit d'une tâche de catégorisation olfactive, les participants doivent attribuer une odeur perçue à une catégorie sémantique. Deux études ont mis en évidence que les individus aveugles précoces surpassaient les témoins voyants dans une tâche de catégorisation olfactive (Cuevas et al., 2009; Renier et al., 2013), alors qu'une autre étude n'a pas été en mesure de reproduire ce résultat (Manescu et al., 2018). Cette divergence pourrait s'expliquer par des différences méthodologiques telles que l'usage d'odeurs peu familières complexes et une catégorisation plus compliquée qu'une simple identification de l'odeur, ainsi que par la faible taille d'échantillons (Manescu et al., 2018).

Latéralisation et localisation olfactive : De même, une étude a examiné les capacités de localisation des odeurs mixtes olfactives-trigéminales – activant les systèmes olfactif et trigéminal – chez les individus aveugles congénitaux, tardifs et des voyants (Manescu et

al., 2021). Pour information, le système trigéminal est une voie sensorielle complémentaire impliquée dans la perception des sensations chimiosensorielles, telles que la brûlure, le picotement, la chaleur et la fraîcheur, causées par certains composants volatiles (Trimmer & Mainland, 2017). Des stimuli olfactifs-trigéminaux (amandes et eucalyptus) ont ainsi été présentés séparément dans chaque narine à l'aide d'un olfactomètre, et les participants devaient indiquer de quel côté provenait l'odeur (Manescu et al., 2021). Les résultats montrent que les aveugles congénitaux surpassent les voyants et les aveugles tardifs, sans aucune différence significative entre ces deux derniers (Manescu et al., 2021). Ce résultat a été infirmé par une étude de Sorokowska et al. (2019b), qui n'ont trouvé aucun avantage pour les aveugles – type de cécité (précoce ou tardive) non précisé – dans des tâches de latéralisation et de localisation spatiale des odeurs.

Mémoire olfactive : Sorokowska & Karwowski (2017) n'observent pas de différences significatives de performances entre des aveugles et des voyants pour la mémoire olfactive à l'aide du TOM (Test of Olfactory Memory) – un test standardisé de mémoire olfactive avec des odeurs présentées via des “Sniffin’ Sticks” permettant la reconnaissance épisodique des odeurs.

En somme, bien que certaines études aient trouvé une amélioration olfactive chez les personnes aveugles, notamment dans l'identification libre et la catégorisation olfactive, les données restent insuffisantes et hétérogènes. Dans leur ensemble, elles ne suggèrent pas d'impact majeur de la cécité sur les fonctions olfactives. Pour rappel, la méta-analyse de Sorokowska et al. (2019a) n'a révélé aucune différence significative entre les aveugles (précoces et tardifs) et voyants dans les 3 tâches olfactives : identification (libre ou avec indices), discrimination et seuil de détection. Cette variabilité dans les données peut être expliquée par de nombreux facteurs méthodologiques. Pour le seuil olfactif, il s'agit d'une mesure qui est principalement liée au fonctionnement périphérique du système olfactif. Ainsi, de légères différences dans l'intégrité de l'épithélium, dans la concentration des dilutions ou dans l'équipement utilisé peuvent entraîner des écarts de résultats entre les études (Hedner et al., 2010; Sorokowska et al., 2019a; Whitcroft et al., 2017). Pour l'identification olfactive, les performances dépendent de processus cognitifs et culturels, c'est-à-dire la familiarité envers les odeurs, le vocabulaire disponible pour les identifier,

ainsi que la manière dont la tâche est présentée au participant, lesquels influencent les capacités à nommer les odeurs (Sorokowska et al., 2019a). D'autres biais méthodologiques peuvent être relevés, comme la taille limitée des échantillons (entre 10 et 40 en moyenne, avec une dispersion entre 4 et 100), l'hétérogénéité des outils méthodologiques utilisés, la variabilité de la population testée – par exemple l'âge, le niveau d'éducation –, ainsi que l'âge d'apparition de la cécité, qui constitue un facteur déterminant – la compensation sensorielle étant plus marquée lorsque la perte visuelle survient tôt, pendant la période sensible du développement sensoriel – (Sorokowska et al., 2019a). De plus, les capacités olfactives peuvent être influencées par l'attention portée aux odeurs au quotidien (Sorokowska et al., 2019a). En effet, les performances olfactives supérieures chez certaines personnes aveugles pourraient s'expliquer par des processus attentionnels renforcés envers les stimuli chimiques. L'absence de la vision conduit à porter une attention accrue envers des signaux olfactifs présents dans l'environnement, qui, avec le temps, favorisera le développement d'une vigilance olfactive chez l'aveugle (Sorokowska et al., 2019a).

Dans ce contexte, l'utilisation de modèles animaux, notamment des rongeurs aveugles congénitaux, est une approche précieuse pour mieux contrôler ces facteurs, en particulier l'âge d'apparition de la cécité, l'homogénéité des groupes et l'environnement, et ainsi explorer les mécanismes neurobiologiques impliqués dans la plasticité olfactive causée par la perte visuelle.

ii. Chez les rongeurs

Chez l'animal, très peu d'études ont investigué l'impact de la perte visuelle sur l'olfaction. Zhou et al. (2017) ont hébergé des rongeurs dans le noir : des rats ont été soumis à une privation visuelle précoce de la naissance jusqu'au jour postnatal (PND) 28, et des souris à une privation tardive pendant une semaine de PND 21 à 28. La privation visuelle précoce chez les rats a induit une réduction dans la latence pour chercher de la nourriture, et a amélioré la discrimination olfactive dans un test d'évitement d'odeur. De façon similaire, une privation visuelle tardive d'une semaine chez des souris a été suffisante pour induire les mêmes effets que ceux observés chez les rats. Fait intéressant, ces performances olfactives améliorées ont disparu après 7 jours de rétablissement de la vision chez les souris aveugles tardives. Ces résultats ont été corroborés par une recherche chez un modèle murin

de cécité congénitale, la souche ZRDBA, rapportant de meilleures performances dans les tests de nourriture enfouie et de préférence olfactive (odeurs attractives, neutres ou aversives) (Touj et al., 2020). Néanmoins, dans un test de seuil olfactif, les souris ZRDBA anophtalmes ont présenté des scores identiques à ceux des souris ZRDBA voyantes lorsqu'elles ont été soumises à une série de dilutions d'odeurs de cannelle et de rose (Touj et al., 2020)

Une étude récente a investigué la capacité des souris aveugles à maintenir une représentation spatiale stable en utilisant l'olfaction. Le modèle murin de cécité congénitale *Gnat1/2^{mut}*, présentant un dysfonctionnement des photorécepteurs, a été testé dans une tâche novatrice appelée Head Direction Preference Test (Asumbisa et al., 2025). Dans ce test, les souris aveugles et voyantes reçoivent une récompense lorsqu'elles orientent leur tête dans une direction prédéfinie (cible). La variable mesurée est la stabilité de l'orientation de la tête (temps passé dans la zone cible et la stabilité de l'orientation). Les résultats montrent que les souris aveugles maintiennent une orientation spatiale stable en comparant les informations olfactives provenant de chaque narine – un mécanisme appelé la stéréo-olfaction. Aucune odeur n'était diffusée lors de la tâche, les animaux s'orientaient en utilisant les stimuli olfactifs ambiants. Ce mécanisme a pu être confirmé car l'obstruction d'une narine a pour conséquence de perturber cette capacité d'orientation (Asumbisa et al., 2025). Cette étude indique que les souris aveugles dépendent fortement de la stéréo-olfaction pour stabiliser leur orientation spatiale, comme le montre la perturbation marquée de leurs performances lors de l'obstruction unilatérale d'une narine, contrairement aux souris voyantes qui s'appuient principalement sur des repères visuels.

Ces différentes études soulignent l'importance fondamentale de l'olfaction en contexte de perte visuelle. Le sens de l'odorat semble être plus développé ou utilisé pour localiser une source de nourriture, distinguer entre des odeurs ou naviguer dans l'espace. Étant donné que l'olfaction joue également un rôle essentiel dans les interactions sociales chez la souris, une compensation olfactive pourrait aussi exister dans ce contexte social chez les individus aveugles.

1.8. Effets structurels et fonctionnels de la cécité sur les autres modalités sensorielles

Il a été démontré chez l'humain que la cécité est liée à des remodelages au niveau de la structure et du fonctionnement cérébral, non seulement dans les aires visuelles mais aussi dans les régions associées au traitement des autres modalités sensorielles. Ces modifications résultent d'un phénomène de plasticité cérébrale observé au sein des systèmes visuel, tactile, auditif et olfactif, permettant une compensation sensorielle et contribuant à une adaptation comportementale chez les personnes aveugles. Les différents niveaux de ces adaptations (p. ex. hypertrophie et réorganisation fonctionnelle) vont être discutés pour chaque modalité sensorielle. Cette section énumère les principales modifications structurelles et fonctionnelles survenant au niveau cérébral, en les abordant modalité par modalité.

1.8.1. Modifications cérébrales dans les aires visuelles

1.8.1.1. Atrophies et remaniements anatomiques

i. Chez l'humain

Chez l'humain, des données d'imagerie montrent des atrophies dans les voies optiques, notamment le tractus optique et les radiations optiques, ainsi qu'au niveau du V1, chez les personnes aveugles congénitales et précoces (Czarnek-Chudzik et al., 2024; Noppeney et al., 2005; Pan et al., 2007; Ptito et al., 2008; Shimony et al., 2006), et de façon plus limitée chez les tardifs (Leporé et al., 2010).

ii. Chez l'animal

Les études animales, utilisant la méthode de l'énucléation fœtale, montrent des altérations structurelles dans tout le circuit des voies visuelles, à savoir une dégénérescence rapide du nerf optique, du chiasma optique, du tractus optique, du colliculus supérieur, ainsi que dans le NGL et le cortex visuel (Hess, 1958). De plus, chez des souris ZRDCT anophtalmes, les projections thalamiques vers V1 présentent une organisation globalement normale mais avec une augmentation des projections extra-géniculées depuis le noyau latéral postérieur thalamique (Kaiserman-Abramof et al., 1980).

Chez les souris ZRDBA aveugles congénitales, des réductions de volume ont été observées dans les aires visuelles, incluant le cortex visuel V1, le cortex visuel secondaire latéral, les colliculi supérieurs ainsi que dans le NGL dorsal (Touj et al., 2021a). Des analyses histologiques supplémentaires révèlent une absence des couches superficielles du colliculus supérieur et un amincissement du cortex visuel (Touj et al., 2021a).

Au regard des études humaines et animales, la cécité congénitale s'accompagne d'atrophies marquées des voies visuelles (nerf optique jusqu'au cortex occipital), et des remaniements structurels, notamment la formation de nouvelles connexions et des réorganisations thalamiques et occipitales, traduisant ainsi une plasticité compensatoire.

1.8.1.2. Recrutement fonctionnel du cortex occipital dans les modalités non-visuelles

i. Chez l'humain

En ce qui concerne les mécanismes de plasticité fonctionnelle, des recherches montrent une augmentation de l'activité métabolique du glucose dans les aires visuelles des aveugles congénitaux au repos et lors de tâches auditives et tactiles (Christensen et al., 2009; De Volder et al., 1997; Wanet-Defalque et al., 1988).

Au repos : Une étude par IRMf au repos, examinant la connectivité fonctionnelle du cortex visuel chez des aveugles congénitaux (microphthalmes inclus) et des voyants, a montré que les personnes aveugles de naissance conservent une organisation de la connectivité fonctionnelle conforme aux principes rétinotopiques (la cartographie du champ visuel dans le cortex visuel), tels qu'observée chez les voyants (Striem-Amit et al., 2015). Par ailleurs, une activité métabolique accrue (mesurée par tomographie par émission de positons – métabolisme du glucose) est enregistrée dans le cortex occipital chez les aveugles précoces par rapport aux voyants, ce qui suggère un recrutement fonctionnel malgré l'absence de stimulation visuelle (Veraart et al., 1990; Wanet-Defalque et al., 1988). En revanche, les aveugles tardifs montrent un hypométabolisme occipital, indiquant une réduction de l'activité neuronale due à une privation de stimulation visuelle survenant plus tardivement (Veraart et al., 1990).

Concernant la modalité haptique : Des chercheurs ont utilisé la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) ciblant le cortex somatosensoriel primaire (S1), combinée à la TEP, pour examiner les connexions fonctionnelles entre S1 et V1 (Wittenberg et al., 2004). Leurs résultats montrent que, chez les personnes aveugles précoces, la stimulation de S1 induit une activation significative des régions visuelles, contrairement aux sujets voyants ou aveugles tardifs (Wittenberg et al., 2004). Il a également été montré, en utilisant la TEP, que les aires visuelles primaires et secondaires sont activées lors de la lecture du Braille (qui est un traitement tactile complexe) chez les individus aveugles de naissance comparés aux contrôles voyants (Sadato et al., 1996).

Concernant la modalité auditive : Une spécialisation fonctionnelle du cortex occipital droit pour le traitement spatial auditif a été démontrée chez des aveugles de naissance, avec une activation spécifique dans le cuneus et le gyrus occipital moyen lors de tâches de localisation sonore (Collignon et al., 2011). De plus, l'usage de la tomographie par émission de positrons a montré que cette plasticité intermodale est également documentée chez des aveugles précoces dans des tâches de localisation (Gougoux et al., 2005) et de discrimination sonore (Voss et al., 2008).

Il a été proposé que l'altération cortico-corticale entre le cortex somatosensoriel ou auditif et le cortex visuel soit le résultat : 1) d'une amplification des circuits déjà existants, c'est à dire un renforcement de connexions déjà présentes (p. ex. changements synaptiques, renforcement de l'excitabilité neuronale), ou 2) de la genèse de nouvelles connexions (Falchier et al., 2002; Hall & Lomber, 2008; Kupers & Ptito, 2014; Laramée et al., 2011). Par ailleurs, un élargissement des territoires auditifs et somatosensoriels aux dépens des régions visuelles associatives et extrastriées pourrait également contribuer à cette plasticité intermodale (Rauschecker, 1995; 2002).

Concernant la modalité olfactive, l'IRMf a révélé une activation étendue dans l'ensemble du cortex occipital chez des participants aveugles, contrairement aux voyants ayant les yeux bandés lors d'une tâche simple de détection d'odeurs (Kupers et al., 2011), ainsi qu'une activation du gyrus fusiforme droit (une région du cortex occipital) lors de tâches de discrimination et de catégorisation d'odeurs de fruits et de fleurs chez les aveugles précoces comparés aux voyants (Renier et al., 2013).

Concernant les tâches cognitives : Lors d'une tâche auditive go/no-go, une activation significative a été observée, via IRMf, dans le cortex occipital chez les participants aveugles de naissance, comparativement aux voyants (Kanjlia et al., 2021). Des résultats similaires ont été observés dans l'étude de Lane et al. (2015), où le cortex visuel des personnes aveugles de naissance s'est activé sélectivement lors du traitement syntaxique du langage. Ces deux dernières études illustrent la plasticité cérébrale remarquable chez les aveugles de naissance, où les régions visuelles sont réaffectées à des fonctions cognitives complexes. En effet, le système visuel entretient davantage de connexions à longue distance avec les réseaux cognitifs supérieurs qu'avec les aires sensorielles primaires et secondaires d'autres modalités (Falchier et al., 2002; Forkel et al., 2014; Ninomiya et al., 2012; Saccone et al., 2024). Chez les aveugles congénitaux, des différences notables de connectivité ont été observées entre le cortex visuel et d'autres régions non visuelles : la partie centrale de V1 présente une connectivité accrue avec les aires du langage, tandis que sa partie périphérique est davantage connectée aux réseaux attentionnels et exécutifs (Striem-Amit et al., 2015). De plus, chez les adultes aveugles de naissance, les aires visuelles secondaires présentent une connectivité fonctionnelle accrue avec les régions préfrontales impliquées dans des fonctions cognitives supérieures (Kanjlia et al., 2021; Tian et al., 2024).

ii. Chez l'animal

Parmi les premières études ayant investigué la plasticité cérébrale en cas de privation visuelle, figurent les recherches de Wiesel et Hubel sur le chat où la cécité est induite par la suture d'un ou des deux yeux à l'âge de l'ouverture normale des yeux, deux semaines après la naissance (Wiesel et Hubel, 1963a; b; 1965a; b). Dans leurs expériences, ils ont montré qu'au-delà de l'atrophie cellulaire dans les couches du NGL – relais thalamique des informations visuelles –, les neurones corticaux qui répondent normalement à l'œil suturé se mettent à traiter les informations provenant de l'œil intact (Wiesel & Hubel, 1963b). De plus, une privation visuelle monoculaire (2-3 mois) provoque une dominance dans l'œil ouvert au niveau du cortex strié – c'est-à-dire que la majorité des neurones du cortex visuel primaire répondent beaucoup plus aux stimulations en provenance de l'œil ouvert. À l'inverse, une privation binoculaire prolongée (2,5–4,5 mois) réduit globalement

la réactivité des neurones corticaux aux stimulations visuelles, même après la réouverture des paupières (Wiesel & Hubel, 1965a).

Concernant la modalité haptique, une stimulation tactile des vibrisses chez un rat énucléé à la naissance provoque une activité neuronale dans la partie antérieure des aires visuelles primaires et secondaires, du côté opposé à l'œil énucléé (Toldi et al., 1994a).

Concernant la modalité auditive, en utilisant le modèle murin d'anophtalmie congénitale ZRDCT, une stimulation sonore est associée à une activation auditive dans le noyau NGL, ainsi que dans les aires visuelles primaires et secondaires (Chabot et al., 2007). De même, une étude immunohistologique (protéine c-Fos) a montré que, chez des rats énucléés à la naissance, environ un tiers des neurones du V1 répondent à des stimuli auditifs, indiquant une réorganisation fonctionnelle liée à la privation sensorielle précoce (Piché et al., 2007). À l'inverse, dans un modèle murin d'énucléation néonatale, Chabot et al. (2007) montre une activation essentiellement restreinte à V2, avec peu d'activité dans V1. Toujours via immunohistochimie de la protéine c-Fos, des travaux complémentaires ont révélé des projections auditives du colliculus inférieur vers le NGL dorsal du thalamus (visuel) chez le rat-taupo aveugle (Bronchti et al., 1989; 2002).

En conclusion, le cortex occipital est activé par des stimulations auditives, tactiles et même olfactives, chez les aveugles, ce qui témoigne d'une plasticité intermodale. Le degré de ce recrutement dépend de l'âge de la cécité (congénitale ou précoce) et des voies touchées (sous-corticale ou corticale). En effet, plus la cécité est précoce, plus le recrutement est prononcé et le cortex occipital intègre des réseaux de haut niveau.

1.8.2. Modifications structurelles et fonctionnelles dans les aires liées au toucher et à l'audition

La perte visuelle provoque également des réarrangements structurels et fonctionnels dans les autres systèmes sensoriels, notamment ceux impliqués dans le traitement du toucher et de l'audition. Cette plasticité intramodale se traduit par un raffinement du traitement des informations haptiques et auditives, souvent corrélé à des performances comportementales supérieures chez les personnes aveugles.

1.8.2.1. Le système somatosensoriel

i. Chez l'humain

Chez les individus aveugles précoces, très peu d'études ont investigué les changements plastiques dans les aires somatosensorielles des sujets aveugles, la recherche s'étant majoritairement centrée sur la plasticité intermodale plutôt que la plasticité intramodale (Voss, 2013). Des enregistrements électrophysiologiques effectués lors d'une tâche de localisation tactile (identifier quel doigt reçoit une stimulation légère) chez des aveugles lecteurs de Braille (un groupe mixte regroupant des aveugles congénitaux, précoces et tardifs) ont montré que la représentation corticale des doigts dans le S1 était considérablement élargie dans ce groupe (Sterr et al., 1998). De plus, les aveugles précoces présentent une activation plus étendue dans le S1, ainsi que dans des régions impliquées dans l'attention tactile telles que le sillon intrapariétal antérieur et le gyrus supramarginal, en réponse à une stimulation tactile (Burton et al., 2004). Une étude sur la connectivité cérébrale chez les aveugles congénitaux confirme également une augmentation de la connectivité entre le S1 et les régions pariétales (Heine et al., 2015). Ces réorganisations sont attribuées à l'usage intensif du toucher, notamment la lecture de Braille qui active un grand réseau d'aires somatosensorielles (Burton et al., 2004; Heine et al., 2015; Ricciardi et al., 2014).

En conclusion, ces travaux démontrent que la privation visuelle précoce induit une plasticité intramodale robuste dans le système somatosensoriel, ce qui suggère une adaptation du système somatosensoriel favorisant le traitement tactile fin, notamment dans des contextes d'apprentissage comme la lecture du Braille.

ii. Chez l'animal

Chez les animaux, et plus particulièrement chez l'opossum énucléé précocement à PND 4, le pourcentage de néocortex occupé par l'aire somatosensorielle S1 est significativement plus grand que chez les opossums voyants (Karlen & Krubitzer, 2009). De même, le volume du cortex somatosensoriel S1 et des noyaux thalamiques associés sont significativement plus grands chez les rats-taupes, naturellement aveugles, par rapport aux rats voyants du laboratoire (Catania & Remple, 2002; Mann et al., 1997). Chez les souris et les chats privés de vision à la naissance par énucléation, des vibrisses plus longues et

plus épaisses ont été observées par rapport aux voyants, associées à un élargissement de leur représentation corticale dans le champ de tonneau somatosensoriel (c.-à.-d. expansion du cortex barrel) (Rauschecker et al., 1992).

Les travaux de Toldi et al. (1994a; b) ont également apporté des preuves fonctionnelles et électrophysiologiques des changements cérébraux dans le cortex somatosensoriel après privation de la vue. Plus précisément, ils ont montré que chez les rats énucléés à la naissance, les neurones de certaines couches du cortex en champ de tonneau présentent des champs récepteurs élargis et une sensibilité accrue aux stimulations des vibrisses (Toldi et al., 1994a; b). Cependant, l'expansion anatomique du S1 ne s'accompagne pas toujours d'une augmentation de l'activité. En effet, chez des opossums énucléés précocement, la réponse neuronale dans le S1 est réduite, mais elle est couplée à une amélioration de la discrimination entre les stimulations des différentes vibrisses, reflétant une grande sélectivité neuronale due à un raffinement des champs récepteurs (Ramamurthy & Krubitzer, 2018).

1.8.2.2. Le système auditif

Malgré des performances accrues dans des tâches de localisation sonore ou de discrimination de hauteur tonale rapportées chez les aveugles précoces et tardifs (Gougoux et al., 2004; Voss et al., 2004), les preuves de changements cérébraux dans le système auditif (p. ex. cortex auditif primaire, cortex auditif secondaire, colliculus inférieur, noyau géniculé médian du thalamus) demeurent rares, contrairement au cortex visuel (Atilgan et al., 2017).

i. Chez l'humain

Chez l'humain, Voss et Zatorre (2012) ont analysé l'épaisseur corticale de tout le cerveau par IRM structurelle pour examiner l'impact de la cécité sur les changements neuroanatomiques du cerveau. Ces chercheurs ont observé une augmentation de l'épaisseur corticale occipitale mais n'ont trouvé aucune différence anatomique dans les aires auditives (Voss & Zatorre, 2012). En lien avec ces résultats, Cecchetti et al. (2016) ont montré, via l'IRM structurelle, que l'intégrité anatomique du noyau thalamique auditif, le noyau géniculé médian, et du colliculus inférieur impliqué dans le traitement de l'information auditive, n'a pas été affectée par la cécité congénitale. Une autre étude rapporte toutefois

que l'épaisseur corticale chez les individus aveugles précoces était significativement plus élevée dans le gyrus de Heschl gauche (une aire auditive primaire), par rapport aux contrôles voyants (Anurova et al., 2015; Park et al., 2009), reflétant une plasticité favorisant le traitement de la parole à très haute vitesse. En effet, les aveugles précoces sont capables de comprendre des énoncés jusqu'à 25 syllabes par seconde, contre 8-10 syll/s chez les voyants (Anurova et al., 2015; Hertrich et al., 2009; Moos et al., 2008;).

Au niveau fonctionnel, alors que le noyau géniculé médian répond typiquement aux sons présentés dans l'oreille controlatérale chez les personnes voyantes, ce dernier répond de façon similaire aux stimulations en provenance ipsilatérale et controlatérale chez les aveugles de naissance – y compris les anophtalmes –, ce qui suggère une réorganisation fonctionnelle des voies auditives sous-corticales (Coullon et al., 2015). Des chercheurs ont enregistré via magnétoencéphalographie une extension de la zone tonotopique dans le cortex auditif primaire chez des personnes aveugles (groupe mixte congénitaux et tardifs), soulignant ainsi une réorganisation fonctionnelle liée à une augmentation de la sensibilité auditive (Elbert et al., 2002). Néanmoins, Stevens et Weaver (2009) ont montré, à l'aide de l'IRM fonctionnelle, une activation modifiée se traduisant par un volume de signal BOLD réduit dans le cortex auditif des personnes aveugles précoces en réponse à des sons complexes. Les auteurs expliquent que cette réduction du signal ne se traduit pas par un déficit, mais une plus grande efficacité du traitement auditif, où les aveugles précoces ont besoin de moins d'activation pour traiter des sons simples (leur cerveau est mieux adapté pour ce type de traitement) (Stevens et Weaver, 2009). Lors d'une tâche auditive active et attentionnelle, l'activité auditive augmente dans ce groupe d'aveugles précoces par rapport aux voyants (Stevens et al., 2007).

ii. Chez l'animal

Chez l'animal, une augmentation significative de la densité des épines dendritiques des neurones du cortex auditif primaire a été quantifiée chez des rats énucléés à la naissance, à l'aide de la technique de Golgi et d'une quantification morphologique des épines (Ryugo et al., 1975). De plus, une hypertrophie du cortex auditif a également été observée chez des souris élevées dans l'obscurité (Gyllensten et al., 1966). Chez la souris anophtalme ZRDCT, il y a eu une augmentation de la surface et du volume du cortex auditif primaire

par rapport aux contrôles (Massé et al., 2014). Cependant, Touj et al. (2021a) ont combiné IRM structurelle (avec analyses MAGeT et DBM) et analyses histologiques pour examiner les effets de la cécité congénitale chez le modèle ZRDBA, et n'ont pas trouvé de différences significatives dans les aires auditives entre des souris anophtalmes et voyantes.

À notre connaissance, aucune étude n'a encore exploré l'activité fonctionnelle des aires auditives chez les rongeurs adultes.

En conclusion, chez l'animal, la cécité précoce entraîne des changements structuraux dans le cortex auditif. Chez l'humain, bien que la structure des voies auditives reste intacte (sauf une épaisseur accrue du gyrus Heschl), les aveugles – principalement congénitaux ou précoces – présentent une réorganisation fonctionnelle des aires auditives.

1.8.3. Modifications structurelles et fonctionnelles dans les aires liées à l'olfaction

i. Chez l'humain

Si très peu d'études ont mis en évidence des remaniements anatomiques dans les aires somatosensorielles et auditives induits par la cécité précoce, les effets de cette privation sensorielle sur le système olfactif restent encore moins étudiés. Seulement deux études ont investigué les changements dans l'anatomie du BO chez les humains aveugles. Des études d'imagerie ont révélé que les aveugles précoces ont un volume du BO plus élevé, bilatéralement. Ils ont également conclu que l'amélioration fonctionnelle de l'olfaction dans les tâches de discrimination et d'identification olfactives corrèle avec l'augmentation du volume bulbaire (Rombaux et al., 2010). Toutefois, une deuxième étude par IRM structurelle montre que les aveugles congénitaux présentent un volume de BO réduit par rapport aux contrôles voyants, ainsi que des altérations de la densité corticale dans des régions de traitement olfactif supérieur telles que le cortex orbitofrontal et le complexe hippocampique (Chouinard-Leclaire et al., 2022).

Finalement, lors d'une tâche simple de détection d'odeurs, l'IRMf a montré une activation plus forte des régions olfactives primaires (amygdale) et secondaires (cortex orbitofrontal, hippocampe), malgré des performances de détection comparables à celles des voyants (Kupers et al., 2011).

ii. Chez l'animal

Chez la souris, des études d'imagerie et d'histologie ont mis en évidence que la souris aveugle congénitale de souche ZRDBA présente une hypertrophie des aires olfactives, incluant le BO, plus précisément dans les couches cellulaires glomérulaire et granulaire (analyse histologique; Touj et al., 2020 et analyse d'IRM; Touj et al., 2021a), ainsi que le volume d'autres régions olfactives, telles que le noyau olfactif antérieur, le tubercule olfactif, et le CPir (Touj et al., 2021a). De même, des rats élevés dans l'obscurité dès la naissance ont montré une augmentation significative de l'activité oscillatoire dans le BO et le CPir (Zhou et al., 2017).

En conclusion, les études menées chez l'humain et l'animal indiquent que la cécité s'accompagne de remaniements structurels et fonctionnels au sein du système olfactif. Toutefois, ces changements peuvent être soit des hypertrophies (Rombaux et al., 2010; Touj et al., 2020; 2021a), soit des réductions volumétriques (Chouinard-Leclaire et al., 2022). Ces divergences pourraient être dues à des différences interindividuelles, des facteurs développementaux, ou des mécanismes compensatoires distincts.

Au vu du manque d'études sur la modalité olfactive et le manque de consensus, la présente thèse vise à explorer l'effet de la cécité congénitale sur les comportements guidés par l'olfaction et la réorganisation cérébrale impliquée, dès les premiers stades du développement du modèle murin ZRDBA.

1.9. Objectifs et hypothèses

Justification et intérêt de la question de recherche

Chez les individus aveugles, la privation visuelle provoque un remodelage neuronal des systèmes sensoriels intacts, ayant un impact sur les performances perceptives et comportementales. Cependant, les effets de la cécité congénitale sur le système olfactif restent peu explorés et contradictoires. Pour étudier ces effets tout en contrôlant les facteurs qui causent ces divergences, la souche de souris ZRDBA constitue un modèle pertinent. Chez la souris ZRDBA adulte, les aveugles présentent une hypertrophie des aires olfactives et de meilleures performances olfactives, ce qui suggère une compensation sensorielle favorisant les comportements guidés par l'olfaction.

Objectif général

Dans une optique développementale, l'objectif général de cette thèse est d'étudier comment la cécité congénitale affecte les comportements guidés par l'olfaction et remodèle le cerveau chez la souris de souche ZRDBA.

Hypothèse générale

Étant donné que les souris ZRDBA adultes ont des aires olfactives plus volumineuses et de meilleures performances olfactives, nous supposons que les comportements guidés par l'olfaction seront améliorés chez les aveugles.

1.9.1. Objectif 1 : Évaluation du comportement maternel chez les femelles ZRDBA

Outre les indices auditifs (USVs), somatosensoriels et des déclencheurs intrinsèques (hormones), l'établissement et le maintien du comportement maternel repose principalement sur le sens de l'odorat. Notre première étude examine les comportements maternels des souris allaitantes ZRDBA aveugles et voyantes envers leur portée au cours des 3 premières semaines postnatales.

Objectif 1 : Étudier si la cécité congénitale affecte les comportements maternels en utilisant 3 tests comportementaux : 1) test de récupération des souriceaux, 2) test d'interactions mère-jeunes, et 3) test d'agression maternelle.

Hypothèse 1 : Nous émettons l'hypothèse que les souris aveugles congénitales pourraient développer une utilisation accrue de leur odorat pour compenser la perte visuelle. Cette compensation sensorielle favoriserait les comportements maternels chez les aveugles, se traduisant par de meilleures performances dans les tâches guidées par l'olfaction telles que la récupération des souriceaux au sein du nid ou la détection d'un individu intrus.

1.9.2. Objectif 2 : Étude des comportements sociaux chez les souris ZRDBA au cours du développement

Dans la deuxième étude de cette thèse, nous avons investigué le comportement social des souris ZRDBA aveugles et voyantes à 3 âges du développement.

Objectif 2 : Évaluer l'impact de la cécité congénitale sur les comportements sociaux des souris, au cours de 3 stades de développement : 1) les souriceaux de 7 jours ont été soumis au test de séparation maternelle et le test de discrimination et de préférence envers l'odeur du nid, 2) les juvéniles de 30-35 jours ont été évalués dans le test du jeu social, et 3) les mâles adultes de 2-3 mois ont été soumis à un test évaluant les marquages urinaires et les USVs induits par l'urine de la femelle en œstrus. Les vocalisations ultrasonores émises lors de ces contextes sociaux ont été enregistrées et analysées comme indice de motivation et de détection d'un stimulus d'intérêt.

Hypothèse 2 : Étant donné que la sociabilité et les vocalisations ultrasonores (USV) sont interconnectées et que leurs expressions dépendent de l'intégrité des systèmes sensoriels, tels que le système olfactif, nous supposons que les souris aveugles congénitales présenteront une plus grande fréquence de comportements sociaux et d'émission d'USVs par rapport à leurs homologues voyants. Ces différences apparaîtront dès le stade juvénile lorsque les yeux des souris voyantes sont ouverts, mais aucune différence n'est à prévoir à 7 jours lorsque leurs yeux sont encore fermés (ouverture vers 11-13 jours).

1.9.3. Objectif 3 : Évaluation des comportements anxieux et dépressifs chez les souris ZRDBA

Il a été montré que les rongeurs privés de vision ont une locomotion plus élevée que leurs congénères voyants, même en l'absence de stimuli olfactifs (Dyer & Weldon, 1975 ; Iura & Udo, 2014 ; Klein & Brown, 1969). Cette hyperactivité est considérée comme une stratégie compensatoire chez l'aveugle, permettant d'obtenir plus d'informations sensorielles de l'environnement (Berlyne, 1955). Cependant, elle pourrait aussi refléter des niveaux de stress/d'anxiété aigüe et d'hypervigilance plus élevés. En effet, la cécité et la déficience visuelle constituent un facteur de vulnérabilité pour les troubles de santé mentale, comme l'anxiété et la dépression.

Objectif 3 : Évaluer les niveaux d'anxiété et de dépression chez les souris ZRDBA adultes à l'aide de tests comportementaux validés pour chacune de ces deux dimensions émotionnelles : 1) anxiété : test du champ ouvert et test du labyrinthe en croix surélevée, 2) dépression : test d'état du pelage, test du « Splash », test de nage forcée, et test de suspension par la queue.

Hypothèse 3 : Nous stipulons qu’elles exprimeront plus de comportements anxieux que les souris voyantes, sans que leurs comportements dépressifs ne soient affectés.

1.9.4. Objectif 4 : Analyse des réponses respiratoires aux odeurs chez les souris ZRDBA au cours du développement

Étant donné que la respiration est étroitement liée à la perception des odeurs – le flairage est une composante active du traitement olfactif (Wachowiak, 2011; Welker, 1964) –, nous avons cherché à déterminer si les performances olfactives de la souris aveugle congénitale s’accompagnent d’adaptations physiologiques, notamment au niveau de la respiration. Aucune étude n’a, à ce jour, examiné si l’absence d’entrées visuelles a un impact sur les paramètres respiratoires dans une tâche olfactive.

Objectif 4 : Évaluer les réponses respiratoires (fréquence et amplitude) induites par les odeurs lors d’une tâche d’habituation-déshabituaiton, chez les souris aveugles et voyantes, au cours du développement : 1) souriceaux de 10-13 jours, 2) juvéniles de 30-34 jours, et 3) adultes de plus de 60 jours.

Hypothèse 4 : Les souris aveugles congénitales, juvéniles et adultes, présenteront une fréquence et une amplitude respiratoires plus élevées que les voyantes en réponse aux odeurs, associées à une détection plus fine des stimuli olfactifs, ainsi qu’une capacité d’habituation et de discrimination améliorée. Aucune différence n’est à prévoir entre les deux groupes de souriceaux âgés de 10-13 jours, puisque les yeux des voyants sont fermés ou ouverts depuis 1-2 jours à cet âge, ce qui limite fortement l’activité visuelle et rend l’expérience sensorielle comparable entre groupes.

1.9.5. Objectif 5 : Évaluation de la plasticité cérébrale structurelle chez la souris ZRDBA au cours du développement

Bien que l’on s’intéresse de plus en plus aux conséquences cérébrales de la cécité congénitale, très peu d’études ont examiné les effets de cette privation sensorielle sur la plasticité au sein des systèmes sensoriels intacts, notamment le système olfactif. Chez l’humain aveugle congénital, les rares études sont contradictoires (Chouinard-Leclaire et al., 2022; Rombaux et al., 2010), tandis qu’une seule étude en IRM a enregistré l’anatomie

du cerveau entier chez la souris ZRDBA adulte (Touj et al., 2021a). Cela soulève une double question : 1) Quels sont les remodelages cérébraux induits par la cécité congénitale, notamment dans les systèmes sensoriels incluant le système olfactif, et 2) à quel stade du développement postnatal la plasticité structurelle causée par la cécité congénitale a-t-elle lieu ?

Objectif 5 : Comparer l'anatomie cérébrale du cerveau entier à l'aide de l'IRM chez des souris aveugles et voyantes à deux âges précoces : 9 jours et 24 jours postnatals (PND).

Hypothèse 5 : La cécité congénitale entraîne une atrophie précoce des structures visuelles primaires dès PND 9 et qui persistera à PND 24, en raison de l'absence d'afférences rétiniennes, empêchant ainsi le développement normal de ces régions. En parallèle, nous nous attendons à observer des augmentations de volume des aires non-visuelles sensorielles – incluant les systèmes olfactif et somatosensoriel –, ainsi que des aires impliquées dans le traitement émotionnel et motivationnel (p. ex. BO, amygdale, cortex orbitofrontal) chez la souris juvénile à PND 24, comme observé chez la souris anophtalme adulte (Touj et al., 2021a). Aucune différence dans ces aires n'est à prévoir à PND 9 car les deux groupes sont aveugles (yeux fermés avant 11 jours).

1.10. Considérations méthodologiques

1.10.1. Les modèles rongeurs de cécité : approches génétiques, expérimentales et environnementales

1.10.1.1. Modèles de cécité congénitale et précoce

Ces modèles sont essentiels pour étudier les mécanismes de plasticité cérébrale en réponse à une réduction ou une absence d'entrées visuelles dès les premières étapes du développement. Différents modèles de rongeurs atteints de cécité congénitale ou précoce sont couramment utilisés en recherche. Parmi eux, on distingue les modèles génétiquement modifiés, les interventions chirurgicales néonatales et l'élevage dans l'obscurité.

- Les mutations génétiques conduisant à la privation visuelle peuvent être soit spontanées soit induites à des fins de recherche (Dalke & Graw, 2005; Kostic & Arsenijevic, 2016). Ces mutations affectent les photorécepteurs ou d'autres composantes du système visuel (Chang et al., 2002; Kostic & Arsenijevic, 2016).

Ils sont parmi les modèles les plus utilisés pour étudier les mécanismes neurodéveloppementaux associés à la cécité. Voici quelques exemples de modèles génétiques :

Le modèle **ZRDCT** est un modèle murin portant une mutation génétique Rax^{ey1} , responsable de la non-formation congénitale des yeux et des nerfs optiques, ce qui résulte en une absence totale de vision (ce modèle sera décrit plus en détail dans la prochaine section) (Chase & Chase 1941; Chase, 1944).

Rho^{-/-} : Ce modèle porte une invalidation du gène Rho, codant pour la rhodopsine, une protéine essentielle à la phototransduction des bâtonnets (Grimm et al., 2000; Jaissle et al., 2001). Ces souris naissent avec des photorécepteurs altérés, entraînant une dégénérescence des bâtonnets et une perte fonctionnelle rapide de la vision (Dalke & Graw, 2005). La cécité est donc congénitale et complète.

Rpe65^{-/-} : Ce modèle de la maladie d'amaurose congénitale de Leber, porte une délétion spontanée du gène Rpe65 qui altère la régénération de la rhodopsine, menant ainsi à une perte de la phototransduction (Cai et al., 2009; Redmond et al., 1998; Yu et al., 1998). À la naissance, les photorécepteurs sont présents mais la vision est toutefois sévèrement altérée, associée à une dégénérescence progressive des cônes et des bâtonnets (Dalke & Graw, 2005; Dejneka et al., 2004; Fan et al., 2008).

Pde6b^{rd1}/rd1 (rd1) : Ce modèle présente des mutations du gène Pde6b, codant pour la phosphodiesterase spécifique des photorécepteurs (Chang et al., 2002). Ceci provoque une mort progressive des bâtonnets puis des cônes par accumulation de toxines. Le modèle rd1 présente une dégénérescence rétinienne très précoce (dès PND 8 avec perte totale avant PND 21).

Opn4^{-/-} : Ces souris présentent une invalidation du gène Opn4 (knockout), codant pour la mélanopsine exprimée intrinsèquement dans les cellules ganglionnaires photosensibles (Detwiler, 2018; Milla-Navarro et al., 2022). Elles conservent une vision d'image normale (bâtonnets et cônes intacts), mais leurs réponses non-visuelles à la lumière – comme l'entraînement circadien et le réflexe pupillaire - sont altérées (Milla-Navarro et al., 2022).

- Le rat-taupe (aveugle)

C'est un modèle unique d'atrophie naturelle du système visuel. Bien que cet animal possède une rétine rudimentaire (Cooper et al., 1993), il présente une absence complète de photorécepteurs fonctionnels et une réorganisation importante de son système visuel pour s'adapter à la vie souterraine (Kashash et al., 2022). Ce modèle permet d'étudier les adaptations du cerveau à une privation visuelle congénitale non pathologique (Kashash et al., 2022).

- Énucléation Néonatale

L'énucléation bilatérale réalisée à la naissance (entre PND 0 et PND 3 chez la souris ou le rat) entraîne une absence totale de stimulation visuelle dès les premières étapes du développement, provoquant une réorganisation massive des circuits corticaux et sous-corticaux (Bronchti et al., 1992; Kozanian et al., 2015; Laramée et al., 2016; Martínez-Méndez et al., 2019). Ce modèle est souvent utilisé pour explorer la plasticité fonctionnelle induite par une privation sensorielle précoce.

- Suture des paupières

La fermeture chirurgicale des paupières réalisée dans les premiers jours postnataux, empêche l'entrée de stimulations lumineuses sans affecter les structures clés de la vision, et peut être maintenue à court ou long terme (Li et al., 2014). Ce modèle de cécité réversible permet d'étudier les effets d'une privation visuelle précoce (Wang et al., 2010).

- Élevage dans l'obscurité

L'élevage dans l'obscurité dès la naissance est une approche non invasive qui permet d'étudier les effets de l'absence d'expérience visuelle sur le développement du cortex visuel et les interactions entre les différentes modalités sensorielles (Castillo-Padilla & Funke, 2016; Zhou et al., 2017). Contrairement à des modèles génétiques et chirurgicaux, les photorécepteurs dans ce modèle restent intacts, mais l'activité neuronale du cortex visuel est modifiée (Castillo-Padilla & Funke, 2016; Zhou et al., 2017).

1.10.1.2. Modèles de cécité tardive

Ces modèles sont utilisés pour étudier la plasticité cérébrale lorsque la privation sensorielle survient après une période de développement normal du système visuel.

- Les mutations génétiques

Pde6b^{rd10/rd10} (rd10) : Ce modèle présente les mêmes mutations du gène Pde6b (Chang et al., 2002). Il subit une dégénérescence plus progressive (début vers PND 18 et perte complète vers PND 30-40), pouvant être considéré comme modèle de cécité tardive (Chang et al., 2002; Keeler, 1966).

- Énucléation à un âge tardif

À l'encontre de l'énucléation néonatale, l'énucléation bilatérale réalisée à un stade plus tardif du développement visuel (p. ex. après environ PND 30 chez la souris (Zhang et al., 2002)) entraîne des modifications corticales plus limitées, mais peut tout de même induire des processus compensatoires au niveau des aires multisensorielles et associatives (Bhandari et al., 2022; Nys et al., 2015).

- Suture des paupières chez les adultes

La suture des paupières peut également être faite chez l'adulte. Cette procédure chirurgicale peut être réalisée afin d'étudier la plasticité du cortex visuel après la période critique (Gordon & Stryker, 1996), ainsi que d'étudier l'effet de la privation visuelle sur le comportement social de l'animal par exemple (Kolunie et al., 1994).

- Élevage dans l'obscurité à un âge tardif

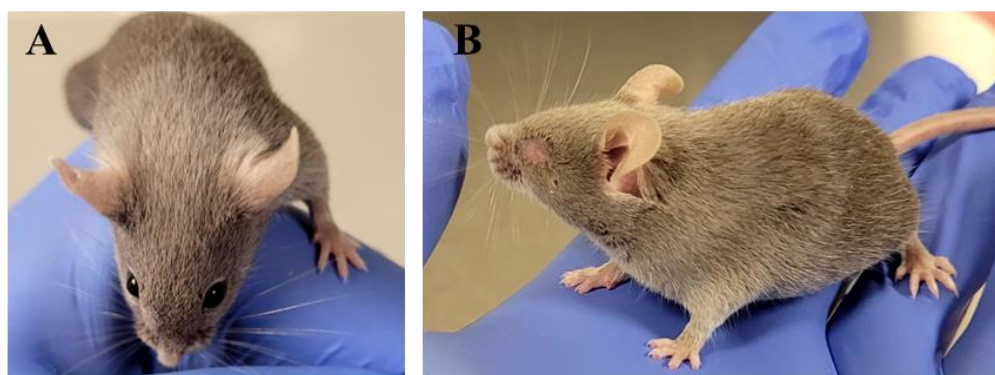
L'exposition initiale à la lumière suivie d'une privation visuelle (à PND 21 ou à PND 120) prolongée perturbe l'organisation fonctionnelle du cortex visuel, altérant l'activité neuronale dans le système visuel, mais ces effets restent moins marqués que chez les animaux élevés entièrement dans l'obscurité depuis la naissance (Nys et al., 2015; Zhou et al., 2017).

- Le modèle murin C57BL/6J

La souche C57BL/6J est un modèle naturel de dégénérescence rétinienne tardive (Ferdous et al., 2021; Lee & Bui, 2024). Avec l'âge, ces souris développent une dégénérescence progressive de l'épithélium pigmentaire rétinien, ce qui en fait un modèle pertinent pour l'étude des processus neurodégénératifs liés au vieillissement, notamment dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (Lee & Bui, 2024). Toutefois, cette dégénérescence n'entraîne pas systématiquement une perte totale de la vision.

1.10.2. La souche de souris ZRDBA

La souche de souris ZRDBA est obtenue par croisement entre deux autres souches de souris : la souche ZRDCT anophtalme, et la souche DBA-6 voyante.



Source : De notre laboratoire

Figure 1.10 : la souche murine ZRDBA avec (A) une souris voyante et (B) une anophtalme.

Plusieurs croisements ont été réalisés dans le but de développer une souche ZRDBA stable à l'animalerie de l'UQTR (Touj et al., 2021a; b). Ce processus a nécessité cinq générations de croisements, débutant par un croisement initial entre les souches ZRDCT et DBA-6, suivi de quatre rétrocroisements successifs. Plus précisément, le premier croisement a produit une génération F1 hétérozygote et hybride. Ensuite, chaque génération suivante a été rétrocroisée avec la souche ZRDCT anophtalme, selon le schéma suivant : F1 x ZRDCT, F2 x ZRDCT, F3 x ZRDCT, F4 x ZRDCT. La stabilité génétique de la souche ZRDBA a été testée au cours de ces rétrocroisements, et à l'issue de la F5, elle a été

confirmée et certifiée. Par la suite, les croisements ont été effectués entre des souris ZRDBA anophtalmes et voyantes (issues de la F5). Ce procédé a permis d'obtenir une portée composée pour moitié de souris homozygotes aveugles et pour moitié de souris hétérozygotes voyantes (Touj et al., 2021). Cette souche permet d'examiner les effets de la cécité sur le développement, les comportements et le cerveau tout en éliminant les biais liés aux variations génétiques entre différentes souches.

Les souris ont été maintenues dans des conditions environnementales standards, à l'animalerie de l'Université du Québec à Trois-Rivières et du Centre de recherche Douglas, avec un cycle lumière/obscurité de 12h/12h (phase lumineuse de 7h00 à 19h00), à une température contrôlée de 20 à 22°C et un taux d'humidité compris entre 40 et 60 %. Elles avaient un accès illimité à la nourriture et à l'eau. L'ensemble des procédures expérimentales et l'utilisation des animaux ont été approuvés par le comité de protection des animaux de l'Université du Québec à Trois-Rivières et du Centre de recherche Douglas, en accord avec les directives du Conseil canadien de protection des animaux.

1.10.3. Les tests comportementaux

Au cours de cette thèse, nous avons réalisé une série de tests comportementaux afin d'évaluer et de comparer les comportements guidés par l'olfaction et la communication (USVs) chez les souris aveugles et voyantes. Ces évaluations comprenaient des tests sociaux ainsi que des tests olfactifs. Par la suite, nous avons mesuré les niveaux d'anxiété et de dépression à l'aide d'une série de tests comportementaux, afin de vérifier si ces composantes émotionnelles/psychologiques pouvaient expliquer, en partie, les données comportementales obtenues. Toutes les mesures collectées ont été filmées, enregistrées et analysées par les logiciels Ethovision XT (Noldus, VA, USA) et *pyacq* (logiciel libre développé en Python)

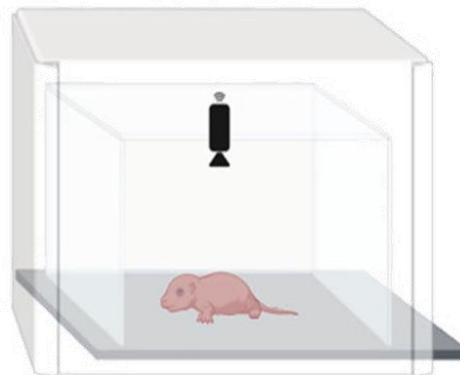
1.10.3.1. Les tests sociaux

Dans la première étude, le comportement maternel a été analysé chez les deux phénotypes adultes à l'aide de trois tests comportementaux, décrits ci-dessous. Ensuite, la deuxième étude s'est concentrée sur l'évaluation des souris voyantes et anophtalmes tout au long de leur développement, en utilisant divers tests comportementaux adaptés à chaque stade.

Tous les détails des procédures sont mentionnés dans les études 1 et 2, chapitres II et III. Nous présenterons ci-dessous chacun de ces tests en fonction de l'âge des sujets étudiés.

i. Comportements sociaux chez les petits

Le protocole du test sur le comportement des souriceaux est adapté de l'étude de Branchi et al. (2006). Ce test évalue la communication sociale précoce chez les souriceaux en réponse à la séparation maternelle. Les souriceaux sont soumis à deux périodes de séparation maternelle, avec un intervalle permettant la réunion entre la mère et sa portée. Nous avons mesuré le nombre d'USVs émises par les souriceaux de 7 jours lorsqu'ils sont isolés de leur mère. Avant l'expérimentation, les mères et leur portée ont été habitués pendant 30 minutes à la salle d'expérimentation, puis les mères ont été isolées dans une cage individuelle à deux reprises. Les USVs émises ont été enregistrées pendant 5 minutes au cours de deux phases d'isolement, entrecoupées par une réunion maternelle de 3 minutes, Fig. 1.11. Généralement, la littérature rapporte un phénomène de potentialisation, où le nombre d'USVs émises par le souriceau diminue lors du deuxième épisode de séparation maternelle (après la réunion du souriceau avec sa mère), ce qui signifie une réduction du stress de séparation.

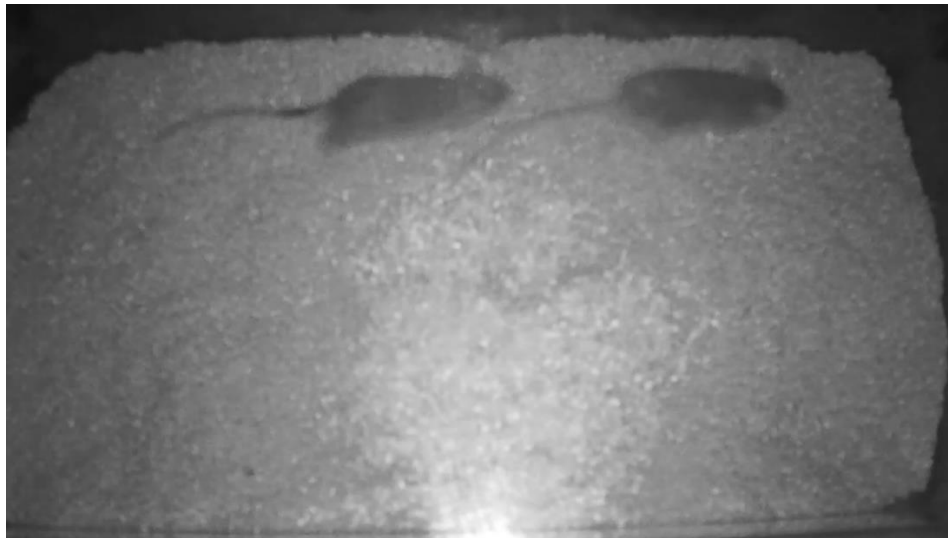


Source : Créé avec BioRender

Figure 1.11 : Test de l'émission des USVs par les souriceaux, induite par la séparation maternelle. Un microphone ultrasonore suspendu au centre de la cage enregistre les USVs.

ii. Comportements sociaux chez les souris juvéniles

Le test du comportement social chez la souris juvénile s'appelle le test du jeu social, inspiré des études de Panksepp et al. (2007) et Kabir et al. (2014). Ce test évalue les interactions sociales et les USVs lors de rencontres dyadiques entre des souris juvéniles non familières de 30-35 jours de même sexe. Les souris (expérimentales et stimuli sociaux) ont été placées dans des cages individuelles pendant une heure d'habituation à la salle d'expérimentation. Les souris expérimentales ont été ensuite introduites pendant 10 min pour une habituation à l'enceinte expérimentale. Le test débutait lorsque la souris « stimulus social » (souris voyante) était introduite dans la cage expérimentale (contenant déjà la souris test). Les comportements sociaux (s'asseoir proche de la souris stimulus, flairage et suivi de la souris stimulus) et non sociaux (toilettage, exploration individuelle et s'asseoir tout seul), ainsi que les USVs, étaient enregistrés pendant 10 minutes, Fig. 1.12.



Source : Données de notre étude

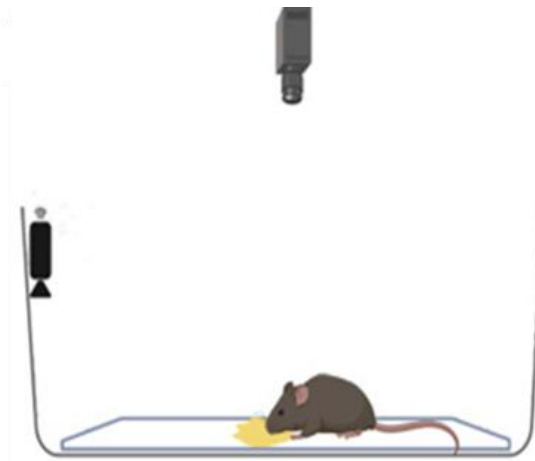
Figure 1.12 : Test du jeu social chez les souris juvéniles, on voit la souris expérimentale en train de suivre la souris stimulus.

iii. Comportements sociaux chez les souris adultes

Chez les adultes, nous avons évalué le comportement des mâles et des femelles séparément en utilisant des tests comportementaux distincts.

- Mâles adultes : Évaluation des comportements pré-reproducteurs

Pour les mâles adultes (2 à 3 mois), les comportements de marquage urinaire et les émissions de vocalisations ultrasonores (USVs) induits par l'urine de femelle en œstrus ont été évalués, comportements considérés comme des indicateurs de l'intérêt social et reproductif (Wöhr & Scattoni, 2013), Fig. 1.13. Le protocole utilisé est inspiré des études de Rouillet et al. (2011) et Binder et al. (2020). L'urine fraîche des femelles en œstrus a été collectée et utilisée dans les 15 minutes suivant le prélèvement. Après une habitude de 30 minutes, chaque mâle a été placé dans une cage expérimentale tapissée de papier Strathmore, où 100 µl d'urine de femelle a été déposée. Les variables enregistrées pendant 5 minutes incluaient le nombre total d'USVs, le nombre total de marquages urinaires, le temps d'exploration de l'urine (y compris les latences avant de flairer l'urine et avant d'émettre la première USV) et la distance parcourue. Les marquages urinaires ont ensuite été révélés à l'aide de ninhydrine, puis quantifiés à l'aide d'une grille de 1 cm² superposée au papier Strathmore (Rouillet et al., 2011).



Source : Créé avec BioRender

Figure 1.13 : Test de marquages urinaires et d'USVs induits par l'urine de la femelle chez les mâles adultes. Les animaux sont placés individuellement dans une arène contenant une urine de femelle en œstrus, tandis que les USVs sont enregistrées à l'aide d'un microphone ultrasonore positionné au-dessus de l'arène.

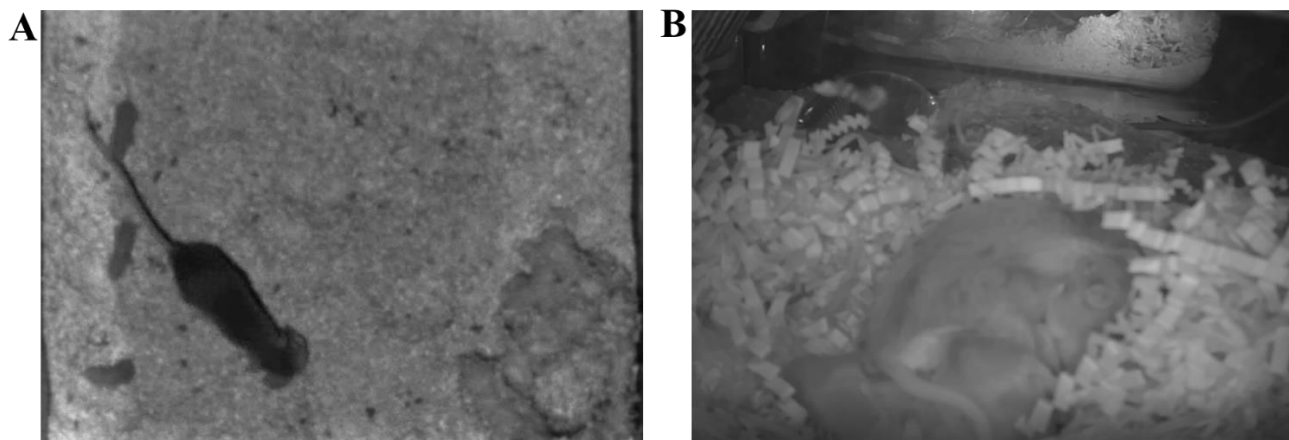
- Femelles adultes : Évaluation des comportements maternels

Le premier test, adapté de Abel (1972) et Aguggia (2013), évalue la latence de récupération des petits, éparpillés sur la litière hors du nid, chez les mères anophtalmes et voyantes aux

jours 1, 2 et 3 post-partum, Fig. 1.14A. Après 30 minutes d'habituation, la mère a été temporairement isolée, tandis que quatre petits ont été placés à l'opposé du nid. Une fois replacée dans son nid vide, le temps nécessaire pour récupérer le premier puis l'ensemble des petits a été mesuré. Le test a duré 15 minutes maximum, et un score de 15 minutes a été attribué en cas d'échec de récupération des souriceaux, Fig. 1.14A.

Le deuxième test, inspiré de l'étude de Skripuletz et al. (2010), consiste à filmer les comportements maternels (allaitement, toilettage et léchage) et non-maternels (présence de la mère au nid sans interaction sociale, repos ou auto-toilettage de la mère hors du nid, mère se déplace dans la cage, boit ou mange) spontanés de la mère pendant 2 heures par jour sur 5 jours, aux jours 5, 10, 13, 16 et 19 post-partum, Fig. 1.14B. La durée de chaque comportement a été comparée entre les mères aveugles et voyantes.

Le troisième test, le test d'agressivité maternelle, est réalisé au 10^e jour post-partum afin d'évaluer l'agressivité des mères envers un mâle adulte non familier (Lonstein & Gammie, 2002). Les petits ont été retirés avant l'introduction du mâle afin d'éviter tout infanticide (Vom Saal & Howard, 1982). Après 30 minutes d'habituation, le mâle a été introduit dans la cage de la femelle pendant 3 minutes. Les attaques maternelles ont été examinées en termes de la latence avant la première attaque, le nombre total d'attaques et la durée totale des attaques (Gammie & Nelson, 2001).



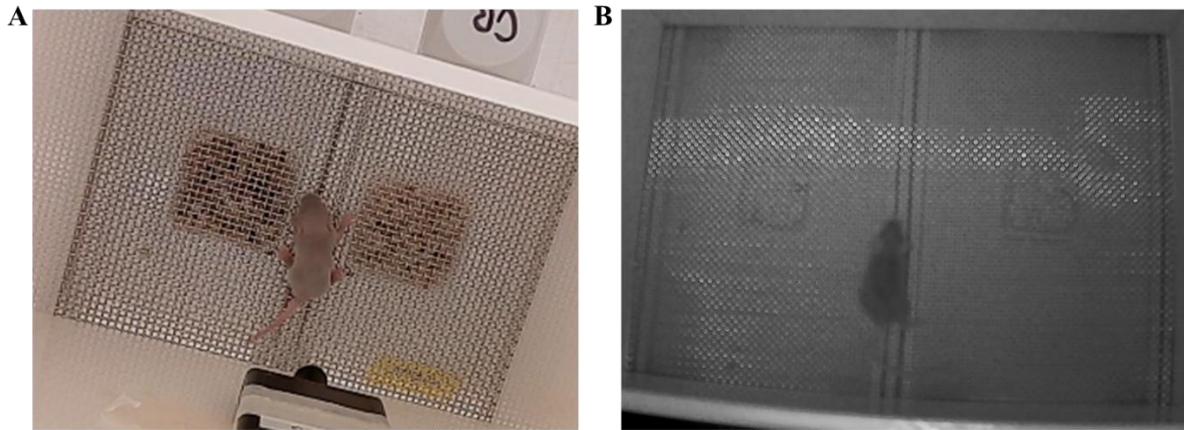
Source : Données de notre étude

Figure 1.14 : Tests des comportements maternels : (A) test de récupération des souriceaux, où l'on voit la mère portant un souriceau vers le nid, avant de retourner aux

3 autres alignés à gauche et (B) test d'interactions mères-jeunes, où l'on voit la mère en train d'allaiter ses souriceaux

1.10.3.2. Les tests olfactifs

Le test de discrimination et de préférence pour l'odeur du nid est adapté des études de Rouillet et al. (2010) et Meyer & Alberts (2016). Chaque souriceau âgé de PND 7 a été placé individuellement au centre d'une cage de test munie d'un plancher en grille, sous lequel étaient disposées deux coupelles : l'une contenant de la litière propre et l'autre de la litière souillée provenant du nid (3 g chacune). Le temps d'exploration de chaque coupelle ainsi que la fréquence d'USVs ont été enregistrés sur une période de deux minutes, Fig. 1.15.



Source : Données de nos études

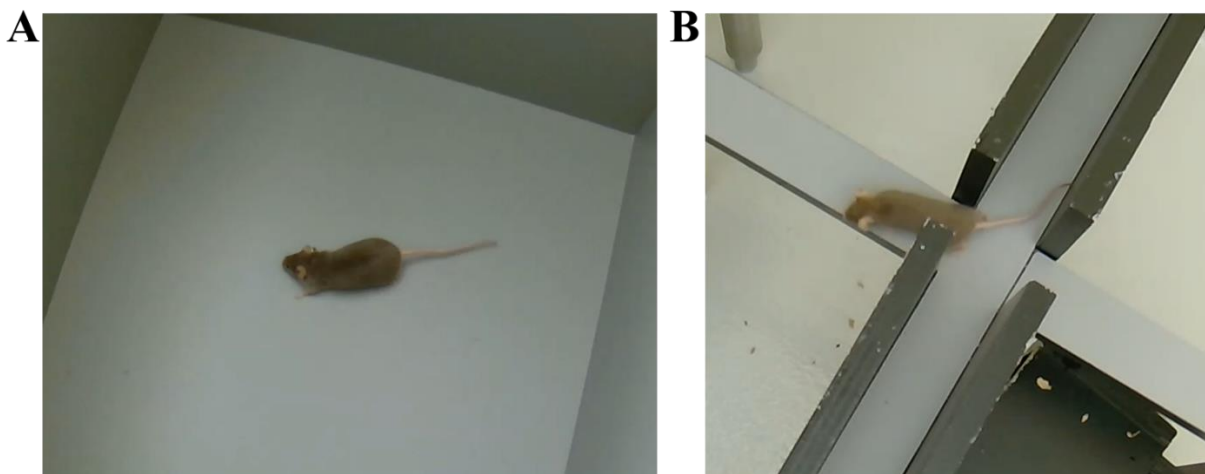
Figure 1.15 : Tests de discrimination et de préférence olfactives entre une litière souillée et une litière propre chez (A) les souriceaux et (B) les juvéniles. Les animaux sont placés individuellement dans une arène compartimentée permettant l'accès simultané aux deux types de litière dans des coupelles sous un grillage.

1.10.3.3. Les tests d'anxiété et de dépression

Dans cette troisième étude, nous avons évalué le degré d'anxiété et de dépression chez les souris ZRDBA, ainsi que leur activité motrice, pour vérifier si les différences observées entre aveugles et voyants seraient dues à des altérations de ces composantes émotionnelles/psychologiques. Les détails de la procédure sont mentionnés dans l'étude 3, chapitre IV.

i. Évaluations des comportements anxieux

- Le test du champ ouvert, adapté de l'étude de Seibenhener et Wooten (2015), utilise un dispositif muni de murs opaques afin d'éviter tout biais lié aux repères visuels. L'activité exploratoire des souris a été enregistrée pendant 10 minutes en analysant plusieurs paramètres : le temps total passé dans la zone centrale et contre les parois de l'arène, la distance totale parcourue, la durée et la fréquence du toilettage, et le temps passé en position debout sur les pattes arrière. La souris est considérée anxieuse si elle présente des comportements de thigmotaxie comme : plus de temps le long des parois, moins de temps ou d'entrée dans la zone centrale, distance totale réduite, réduction des positions debout, et augmentation de la durée ou fréquence d'auto-toilettage, Fig. 1.16A
- Le test du labyrinthe en croix surélevé, inspiré de Rodgers et Cole (1995), est composé de deux bras ouverts sans paroi et de deux bras fermés par des cloisons. Les souris ont été placées au centre du dispositif et les paramètres suivants ont été enregistrés et analysés pendant cinq minutes : la durée et la fréquence des entrées dans les bras ouverts et fermés, ainsi que la distance totale parcourue, Fig. 1.16B. La souris est considérée anxieuse si elle passe plus de temps et d'entrées dans les bras fermés et moins dans les bras ouverts, et si sa distance totale parcourue est réduite.



Source : Données de notre étude

Figure 1.16 : Tests d'évaluation d'anxiété chez la souris : (A) test du champ ouvert, et (B) test du labyrinthe en croix surélevé pour évaluer les comportements anxieux chez les rongeurs. Ces paradigmes reposent sur l'évitement des espaces ouverts chez les rongeurs.

ii. Évaluations des comportements dépressifs

- Le test du pelage, adapté de l'étude d'Isingrini et al. (2010), permet d'évaluer la diminution des soins corporels, considérée comme un indicateur de comportement dépressif. L'état du pelage a été examiné sur l'ensemble du corps, divisé en six régions (tête, cou, dos, abdomen, pattes avant et pattes arrière), et noté selon une échelle allant de 0 à 1 : 0 pour un pelage bien entretenu, 0,5 pour un pelage modérément entretenu et 1 pour un pelage négligé. Chaque animal pouvait obtenir un score maximal de 6 points.
- Le test du « Splash », adapté de l'étude d'Isingrini et al. (2010), consiste à vaporiser une solution de saccharose à 10 % sur le pelage dorsal de la souris. La latence (temps écoulé entre la pulvérisation et le début du toilettage), la fréquence et la durée du toilettage, ainsi que la distance totale parcourue ont été enregistrées pendant cinq minutes. Ces paramètres ont été analysés afin d'évaluer les soins corporels et la motivation. Une diminution du comportement de toilettage est interprétée comme un signe de comportement dépressif chez la souris, Fig. 1.17A.
- Le test de nage forcée, adapté de l'étude Can et al. (2012a), consiste à placer les souris dans un cylindre en verre rempli d'eau à température ambiante. Trois types de comportements ont été filmés pendant six minutes et analysés : le comportement de nage, correspondant aux mouvements horizontaux dans l'eau, le comportement d'escalade, défini par des mouvements verticaux des pattes avant contre la paroi du cylindre, et l'immobilité, caractérisée par une flottabilité avec peu ou pas de mouvements, permettant uniquement de maintenir l'équilibre. La souris est considérée dépressive si elle présente un temps total d'immobilité significativement plus long, Fig. 1.17B.
- Enfin, le test de suspension par la queue, adapté de l'étude Can et al. (2012b), consiste à suspendre une souris à 50 cm du sol à l'aide d'un ruban adhésif fixé à 1 cm de l'extrémité de sa queue, dans une boîte de suspension. Pour empêcher la

souris de grimper à l'aide de sa queue, un tube en plastique a été placé autour de celle-ci. Le temps d'immobilité, indicateur de dépression, a été enregistré sur une période de six minutes, Fig. 1.17C.



Source : Données de notre étude

Figure 1.17 : Tests d'évaluation de la dépression chez les souris : (A) test du « Splash », (B) test de la nage forcée, et (C) test de suspension par la queue.

1.10.3.4. Les tests respiratoires

Lors de cette étude longitudinale, nous avons mesuré les réponses respiratoires spontanées et induites par la présentation d'odeurs chez des souris voyantes et aveugles congénitales à différents stades de développement. Chaque souris a été soumise à des mesures répétées à trois âges distincts : durant l'enfance (PND 10-13), la période juvénile (PND 30-34) et à l'âge adulte (PND ≥ 60). La respiration a été enregistrée de manière non invasive à l'aide d'un pléthysmographe.

À chaque étape, les souris ont été soumises à un protocole d'habituation/cross-habituation au sein du pléthysmographe d'une durée de 20 minutes. Après une phase d'adaptation de trois minutes, une première odeur a été diffusée quatre fois de façon consécutive, suivie de l'introduction d'une seconde odeur. Chaque stimulus olfactif a été administré automatiquement pendant 10 secondes, avec un intervalle de trois minutes entre chaque présentation. À chaque âge, une paire différente d'odeurs est présentée aux animaux : 1) PND 10-13 : 1,8-cinéole (camphrée) et éthyl-heptanoate (fruité), 2) PND 30-34 : linalol (floral) et anéthole (anisée), 3) PND 60 : menthe poivrée et limonène (citron/orange).

Les variables mesurées sont la fréquence respiratoire instantanée, l'amplitude totale du cycle respiratoire normalisée par le poids, extraites et moyennées sur des fenêtres de 20 s aux périodes pré-odeur, odeur et post-odeur, et lors des phases : détection, habituation, discrimination/déshabituat

1.10.4. L'imagerie structurelle

La cinquième étude visait à explorer l'ontogenèse de la plasticité structurelle du cerveau chez des souris aveugles congénitales à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique. L'IRM réalisée à l'aide d'un **scanner Bruker 7T 70/30 USR**, a permis de scanner l'ensemble du cerveau des souris aveugles et voyantes à deux âges du développement. Plus précisément, nous poursuivions deux objectifs spécifiques : (1) Comparer l'anatomie cérébrale des souris des deux génotypes à un stade précoce du développement (c.-à-d. PND 9) avant l'ouverture des paupières des souris voyantes ; et (2) Évaluer l'impact de l'expérience visuelle sur l'anatomie du cerveau en comparant des souris juvéniles aveugles et voyantes (PND 24). Pour plus de détails, consulter l'étude 5, chapitre VI.

Chapitre 2 : Article 1 - Effects of Congenital Blindness on Ultrasonic Vocalizations and Social Behaviors in the ZRDBA Mouse

Nouhaila Bouguiyou ^{1 2}, Elena Morales-Grahl ³, Gilles Bronchti ¹, Johannes Frasnelli ^{1 2}, Florence I Roulet ⁴, Syrina Al Aïn ^{1 2}

Frontiers in Behavioral Neuroscience. 2022 May 3;16:884688. doi: 10.3389/fnbeh.2022.884688.

Affiliations

¹Department of Anatomy, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, Canada.

²Cognition, Neurosciences, Affect et Comportement (CogNAC) Research Group, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, Canada.

³Carleton College, Northfield, MN, United States.

⁴Department of Psychiatry and Behavioural Neurosciences, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

Contributions des auteurs

Nouhaila Bouguiyou : Élaboration de l'étude, collecte des données, analyses et interprétations des résultats, rédaction de la première version du manuscrit.

Elena Morales-Grahl : Collecte des données.

Gilles Bronchti : Révision de l'article

Johannes Frasnelli : Analyses et révision de l'article.

Florence I. Roulet : Conception et élaboration de l'étude, analyse et interprétation des résultats, rédaction et révision de l'article.

Syrina Al Aïn : conception et élaboration de l'étude, collecte des données, analyse et interprétation des résultats, rédaction et révision de l'article, financement.

Tous les auteurs ont révisé et approuvé la version finale de ce manuscrit.

Abstract

Mice produce ultrasonic vocalizations (USVs) at different ages and social contexts, including maternal-pup separation, social play in juveniles, social interactions, and mating in adults. The USVs' recording can be used as an index of sensory detection, internal state, and social motivation. While sensory deprivation may alter USVs' emission and some social behaviors in deaf and anosmic rodents, little is known about the effects of visual deprivation in rodents. This longitudinal study aimed to assess acoustic communication and social behaviors using a mouse model of congenital blindness. Anophthalmic and sighted mice were assayed to a series of behavioral tests at three different ages, namely, the maternal isolation-induced pup USV test and the home odor discrimination and preference test on postnatal day (PND) 7, the juvenile social test on PND 30-35, and the female urine-induced USVs and scent-marking behavior at 2–3 months. Our results evidenced that (1) at PND 7, USVs' total number between both groups was similar, all mice vocalized less during the second isolation period than the first period, and both phenotypes showed similar discrimination and preference, favoring exploration of the home bedding odor; (2) at PND 30-35, anophthalmic mice engaged less in social behaviors in the juvenile play test than sighted ones, but the number of total USVs produced is not affected; and (3) at adulthood, when exposed to a female urine spot, anophthalmic male mice displayed faster responses in terms of USVs' emission and sniffing behavior, associated with a longer time spent exploring the female urinary odor. Interestingly, acoustic behavior in the pups and adults was correlated in sighted mice only. Together, our study reveals that congenital visual deprivation had no effect on the number of USVs emitted in the pups and juveniles, but affected the USVs' emission in the adult male and impacted the social behavior in juvenile and adult mice.

Keywords: congenital blindness, acoustic communication, social behavior, mice, development

1. Introduction

In the animal kingdom, most of the species emit vocalizations in response to various social stimuli. House mice are known to produce mainly ultrasonic vocalizations (USVs), characterized by fundamental frequency spanning a range of 35–110 kHz (Sales, [1972](#); Branchi et al., [1998](#); Holy and Guo, [2005](#)). A vast number of studies have documented that the USVs' features may be modulated as a function of social contexts and the developmental stage of the mouse emitter (Nyby, [1983](#); Maggio and Whitney, [1985](#); Ehret, [2005](#); Holy and Guo, [2005](#); Wang et al., [2008](#); Williams et al., [2008](#); Grimsley et al., [2011](#); Hanson and Hurley, [2012](#); Ey et al., [2013](#); Sangiamo et al., [2020](#)). Specifically, vocalization behavior was first studied in rodent pups during the isolation of the pups from their mothers and littermates, resulting in USVs' calls between birth and postnatal day (PND) 14 with a peak emission at the age of 7–9 days (Sales, [1972](#); Branchi et al., [1998](#); Ehret, [2005](#); Fischer and Hammerschmidt, [2011](#)). USVs' emission has been reported in juvenile mice during social interactions/play with an age-/sex-matched congener (Panksepp et al., [2007](#)), just like in both male and female adult mice during dyadic encounters, courtship, and mating (Pomerantz et al., [1983](#); Maggio and Whitney, [1985](#); Holy and Guo, [2005](#); Hammerschmidt et al., [2009](#); Scattoni et al., [2009](#); Grimsley et al., [2011](#); Rouillet et al., [2011](#); Wöhr and Schwarting, [2013](#); von Merten et al., [2014](#)). The acoustic behavior is also regulated by internal state, such as the strength of arousal and emotion (Brudzynski, [2013](#); Gaub et al., [2016](#); Grimsley et al., [2016](#); Boulanger-Bertolus et al., [2017](#); Demir et al., [2020](#)), and by external factors/conditions, such as the presence of a predator/attractive congener (Sales, [1972](#); Mun et al., [2015](#)). Furthermore, social behavior and communication are tightly linked as demonstrated by other studies focusing on acoustic communication and aberrant social interactions in models of neurodevelopmental disorders, such as mouse models of autism spectrum disorder or fragile X syndrome (Jamain et al., [2008](#); Scattoni et al., [2008](#); Bozdagi et al., [2010](#); Wöhr et al., [2011](#); Schmeisser et al., [2012](#); Ey et al., [2013](#); Wöhr, [2014](#); Belagodu et al., [2016](#)). Taken together, quantifying USVs' emission in diverse social contexts helps in assessing the dynamics underlying socioaffective communication in rodent models, and is thus

relevant to better interpret alterations in vocal communication and sociability seen in rodent models of disorders (Wöhr and Scattoni, [2013](#)).

Importantly, USVs' emission may rely on the integrity of sensory systems as sensory—mainly auditory and olfactory—disruption leads to substantial changes in USVs' features. Indeed, early deafened mice emitted intact USVs' rates in pup isolation and male's courtship contexts (Hammerschmidt et al., [2012](#); Mahrt et al., [2013](#)), whereas late deafened male mice resulted in increased female urine-induced social vocalizations (Arriaga et al., [2012](#)). Moreover, disruption of the vomeronasal system led to considerable reduction of USVs' levels emitted by males in response to female stimulus, although ZnSO₄-induced anosmia did not alter the USV numbers (Bean, [1982](#)). Notwithstanding, the importance of the visual inputs on acoustic communication and related social behaviors has received little attention so far. Interestingly, Langford et al. ([2006](#)) highlighted that, in mice, visual cues are required to trigger empathic responses toward a congener in pain as an opaque screen abolished empathic responses, whereas deaf and anosmia did not. Nevertheless, congenitally blind women displayed increased vocalizations toward their newborn, accompanied by heightened duration of contact/proximity and breastfeeding compared with sighted dyads (Thoueille et al., [2006](#); Chiesa et al., [2015](#); Ganea et al., [2018](#)). To the best of our knowledge, the link between visual inputs, acoustic communication, and related social behaviors has not been examined in rodent models of visual deprivation.

This study aimed to investigate USVs and social behaviors across development in a congenitally blind mouse model, called ZRDBA strain. Both anophthalmic and sighted phenotypes were assayed to four behavioral tests, namely, (1) the maternal isolation-induced pup USV test consists in recording USVs numbers emitted by PND 7 pups for twice 5-min periods of maternal isolation; (2) the home odor discrimination and preference test consists in measuring USVs' levels associated to time spent exploring the home and clean bedding odors in PND 7 pups; (3) the juvenile social test consists in quantifying USVs' calls, social and nonsocial behaviors of an experimental mouse exposed to a non-familiar congener (sex and age matched); and (4) the female urine-induced USVs and scent-marking behavior test consists in exposing adult males to female urine and recording their USVs emission and sniffing/markings behaviors.

The ZRDBA strain has been obtained by crossbreeding between the anophthalmic ZRDCT and the sighted DBA-6 strains (Touj et al., [2019](#)). The anophthalmic ZRDCT mice have orbits but neither eyes, nor optic tracts and afferents retina-hypothalamus due to a mutation on chromosome 18 of the Rx/Rax gene (Chase and Chase, [1941](#)). The crossbreeding results in a litter with an equal number of anophthalmic Rx/Rax homozygous and sighted Rx/Rax heterozygous pups. Interestingly, a deformation-based morphometry study conducted on ZRDBA adult mice highlighted structural alterations of the ventromedial hypothalamus, the preoptic area, and the bed nucleus of stria terminalis (Touj et al., [2020](#), [2021](#)); these cerebral regions being implicated in the mediation of the social communication and social behaviors, such as aggression, mating, parental care, and defense (Lebow and Chen, [2016](#)). In the light of these neuroimaging data, we hypothesized that anophthalmic mice might show deficits in social behavior associated with lower numbers of USVs compared with sighted mice (once eyes opening).

2. Methods

2.1 Animals

In this study, we used 26 anophthalmic mice (10 females and 16 males) and 20 sighted mice (four females and 16 males) in total. All mice were bred and housed in mixed cages of 3–6 blind and sighted individuals in the animal facility. Standard and constant housing conditions were applied including a 14/10 h light/dark cycle, a free and *ad libitum* access for water/food, and a controlled room temperature set at 21 °C and 40–60% humidity. Pups were tattooed on the paw for identification at PND 1. In the ZRDBA strain, breeding a blind mouse with a sighted mouse generates litters comprising half the pups born blind (homozygous, results in the absence of eyes and optic nerves), and the other half born sighted (heterozygous). All experimental procedures were approved by the animal care committee of Université du Québec à Trois-Rivières in accordance with the Canadian Council on Animal Care guidelines.

2.2 Behavioral Procedures

Behavioral experiments carried out during the light phase between 9:00 a.m. and 5:00 p.m. All mice were assayed to the following behavioral tests conducted at three developmental

stages (see Figures 1, 2), namely, (1) at PND 7, the maternal isolation-induced pup USV test, followed by the home odor discrimination and preference test; (2) at PND 30–35, the juvenile social test; and (3) at 2–3 months, the female urine-induced USVs and scent-marking behavior test. At PND 7, all the pups from all litters were assayed to the maternal isolation-induced pup USVs test and the home odor discrimination and preference test ($n = 26$ blind and 20 sighted mice). At PND 35, all of the mice from all litters were tested as experimental mice in the juvenile social test, except for mice used as social stimuli ($n = 15$ blind and 14 sighted). All males were assessed in female urine-induced USVs and scent-marking behavior ($n = 16$ blind and 16 sighted mice).

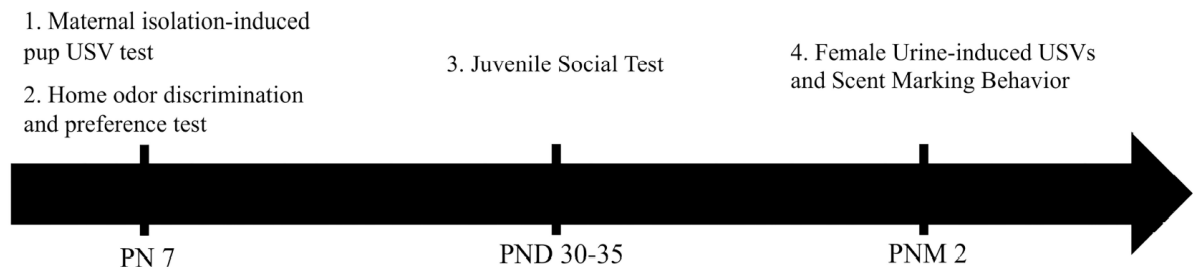


Figure 2.1 : Timeline of the experimental design.

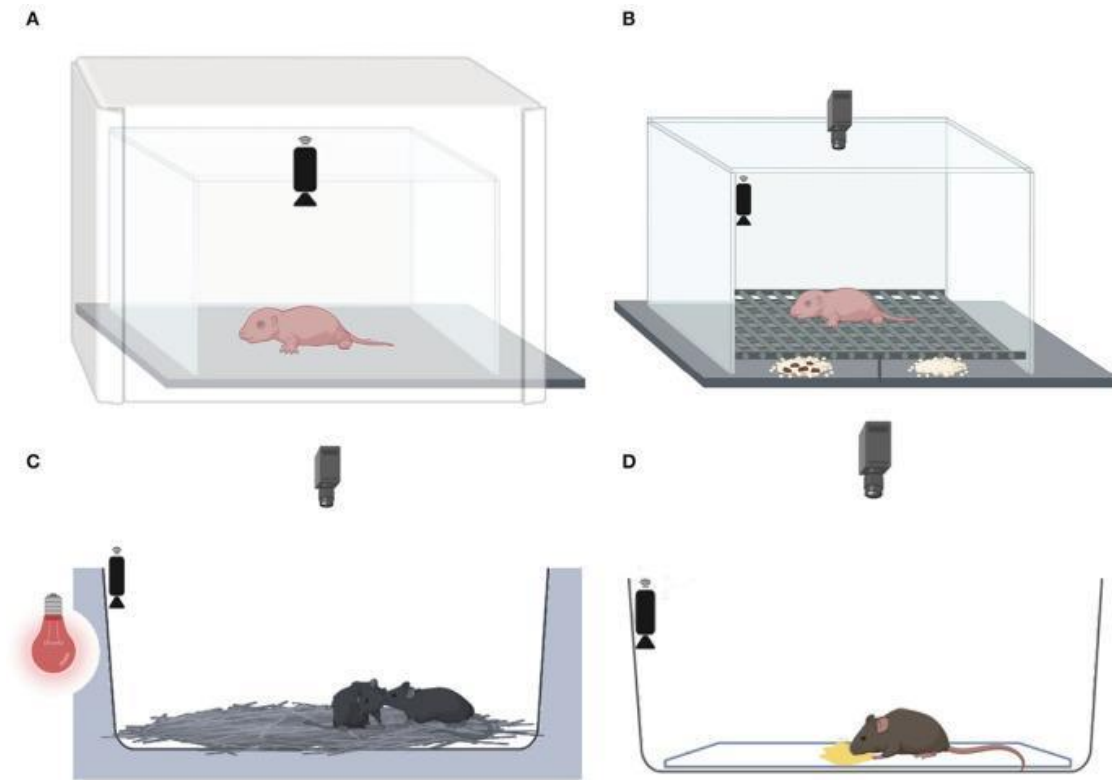


Figure 2.2 : Behavioral tests conducted at three developmental stages. (A) At PND 7, the maternal isolation-induced pup USV test, followed by (B) the home odor discrimination and preference test, (C) at PND 30–35, the juvenile social test, and (D) at 2–3 months, the female urine-induced USVs and scent-marking behavior test.

All behavioral recordings and codings were performed using Ethovision XT software (Noldus, VA, USA). To record USVs' rates, an ultrasonic microphone was suspended above or attached to the wall of the experimental cage according to the behavioral tests. USVs' recordings were processed and analyzed through the UltraVox XT system (Noldus Information Technology, The Netherlands). The system can record the full spectrum of sound and has a maximum frequency of 160 kHz.

2.3 Maternal Isolation-Induced Pup USV Test

The maternal isolation-induced pup USV test was adapted from Branchi et al. (2006). A 30-min habituation period was performed to acclimate the dams and their littermates to the experimental room. Dams were then isolated from their littermates and placed in an individual cage ($28 \times 18 \times 12$ cm). The testing chamber was a sound-attenuation chamber

(24 × 24 × 27.5 cm) with a temperature-controlled pad set at 22°C. The testing consisted in, first, introducing a PND 7 pup within the testing chamber and recording the rate of USVs' calls produced for 5 min using an ultrasonic microphone suspended at 5 cm above the center of the testing chamber (isolation 1). Secondly, the pup was placed into the cage containing his dam for 3 min (maternal-pup reunion). Finally, the pup was reintroduced into the testing chamber, and USVs' rates were again recorded for 5 min (isolation 2).

2.4 Home Odor Discrimination and Preference Test

The home odor discrimination and preference test, adapted from Rouillet et al. (2010) and Meyer and Alberts (2016), was conducted 5 min after the previous test. Each PND 7 pup was individually placed to the center of the testing cage (35 × 20 × 20 cm) with mesh flooring under which one side contained a cup with clean bedding and the other side contained a cup with home bedding (3 g each). The time spent exploring each cup and USVs' rates were measured for 2 min. Testing cage was cleaned with 50% ethanol, and bedding was changed between each pup testing. At the end of the test, pups were weighed, and their body temperature was noticed.

2.5 Juvenile Social Test

Juvenile social behavior and USVs' assessments, based on Panksepp et al. (2007) and Kabir et al. (2014), consisted in studying dyadic encounters between non-familiar sex and age-matched mice (PND 30–35). USVs in the social play test are considered as a relevant index of social motivation (Panksepp et al., 2007). The experimental mouse and social stimulus mouse were habituated to the experimental room for 1 h before the testing, during which each mouse was placed into an individual cage (28 × 18 × 12 cm), with clean bedding and without access to food and water, to improve social interest. The stimulus mice were all sighted and were previously habituated to encounter unfamiliar mice to attenuate potential stress effects. The experimental mouse was placed first into the testing cage (44.5 × 24 × 19.5 cm) for a 10-min habituation period. Once the social stimulus was introduced in the cage, social, non-social behaviors and USVs exhibited by the pairs of experimental and stimulus juvenile mice (blind-sighted and sighted-sighted) were recorded for 10 min.

The scored behaviors were adapted from Willey et al. (2009) and Cox and Rissman (2011). Social behaviors refer to (1) social sitting (sitting when being in close contact with the mouse stimulus), (2) social sniffing (investigating the mouse stimulus by sniffing the nose or the anogenital zone), and (3) following (walking behind the mouse stimulus). Non-social behaviors refer to (1) self-grooming, (2) exploring (investigating the cage alone), and (3) sitting alone. Mice were eventually weighed and put back in their home cage.

2.6 Female Urine-Induced USVs and Scent-Marking Behavior

This protocol, based on Rouillet et al. (2011) and Binder et al. (2020), was conducted on adult male mice at 2–3 months. USVs are considered as an indicator of social motivation and sexual arousal in this social context (Wöhr and Scattoni, 2013). First, 1 week before the experimental testing, the male mouse was previously exposed to an unfamiliar female mouse, which is a crucial step to elicit subsequent male USVs' emission. Practically, both male and female mice were introduced for 5 min in a clean cage separated by a mesh to prevent copulation. Second, 24 h before testing, we placed soiled bedding of the male into the home cage of the female to induce the estrus. On the day of testing, the vaginal area was checked, and, if it was red, inflamed, and open, the female mouse was considered to be in estrus phase. A urine sample was thus performed by holding the female and gently stroking her abdomen toward the caudal direction. Fresh urine was collected in an Eppendorf tube and used for testing within 15 min.

After a 30-min habituation period in the experimental room, the male was then acclimated to the experimental cage ($44.5 \times 24 \times 19.5$ cm) for 30 min with a Strathmore paper (Strathmore Sketch Paper Pad, microperforated, 300 series, WI, USA) lining the floor and a small amount of its own bedding placed in a corner. Mice were then placed back into their own cage, while the experimental cage was cleaned (removal of the bedding) and urine markings were detected using an ultraviolet lamp and were circled with a marker. Later, 100 μ l of urine from the familiar female were placed on the Strathmore paper and the test started once the male mouse was placed in the experimental cage (Lehmann et al., 2013). The total numbers of USVs, total numbers of scent markings, time spent exploring the female urine, and total distance traveled were videotaped and analyzed for 5 min. Once the test ended, the Strathmore paper was removed, Ninhydrin was sprayed

(DavTech Company, Canada), and scent markings were visible after 24 h. To quantify the scent marking, a transparent grid with 1 cm² squares was put on the Strathmore paper, and each square soiled by a urine marking was counted as one scent-mark unit. The total numbers of scent marks in the whole cage and within 10 cm² around the female urine spot were counted (Roullet et al., [2011](#)).

2.7 Statistical Analysis

We used SPSS 22.0 (IBM, Armonk, NY, USA) for statistical analysis. We verified normal data distribution using the Shapiro-Wilk/Kolmogorov-Smirnov test. For data not normally distributed, we used the Mann-Whitney test to compare the experimental groups. All data are shown as mean $\pm$ SE. Regarding the maternal isolation-induced pup USV test, we computed a repeated-measures ANOVA with time (two levels— isolation 1 and isolation 2) as within-subject factor and group (two levels— anophthalmic mice and sighted mice) as between-subject factor. Regarding the home odor discrimination and preference, we computed odor preference of each mouse as a difference index: time spent above home bedding odor—clean bedding odor (Meyer and Alberts, [2016](#)). Consequently, we compared odor preference score and USV rates between the groups with Mann-Whitney *U*-tests for independent samples. Regarding the juvenile social and the scent-marking behavior tests, we compared both groups using a one-way MANOVA (independent groups—two visual groups; dependent variables—measures within a test). We examined correlations between variables for each group using Spearman's correlation. For all analyses, we set the significance level at $p < 0.05$, with appropriate corrections for multiple comparisons (Bonferroni's correction).

3. Results

Statistical analysis revealed no significant effect of sex or of the interaction sex * vision on each dependent variable ($p > 0.05$); therefore, data from both sexes were combined.

3.1 Maternal Isolation-Induced Pup USV Test

Repeated-measures ANOVA analysis revealed a significant effect of *time* [$F_{(1,36)} = 6.885, p = 0.013$], but we did not find any effect of *visual status* [$F_{(1,36)} = 0.854, p = 0.362$] or the interaction *time* * *visual status* [$F_{(1,36)} = 2.973; p = 0.094$] (Figure 3).

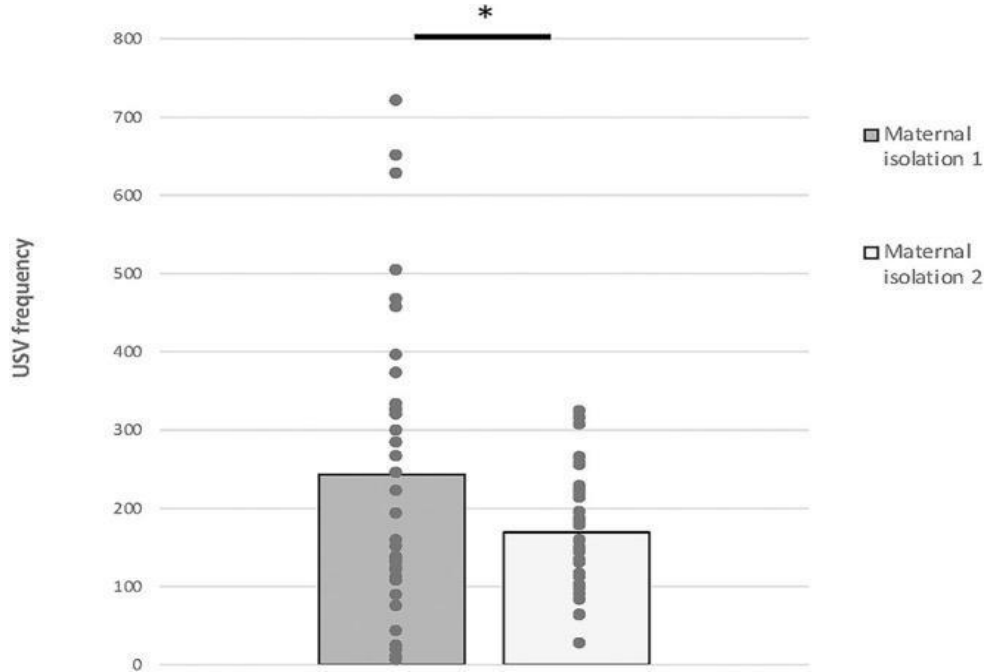


Figure 2.3 : Maternal isolation-induced pup USV test. Total numbers of USVs emitted by PND 7 mice

(Data from anophthalmic and sighted mice were compiled) during the 5-min isolation 1 and the 5-min isolation 2 (mean $\pm$ SE; * $p < 0.05$).

3.2 Home Odor Discrimination and Preference Test

Given that data for odor preference index and USV rates did not pass the Shapiro-Wilk normality test ($W = 0.719, p < 0.001$ and $W = 0.852, p = 0.015$, Figure 4), we performed Mann-Whitney tests. There was no significant effect of odor preference index and USVs' rates between both groups ($U = 155, p = 0.888$; $U = 197.5, p = 0.236$). In addition, no correlation was found between the number of USVs and the odor preference index in both phenotypes [blind: $r(16) = -0.147$, sighted: $-0.383, p > 0.05$].

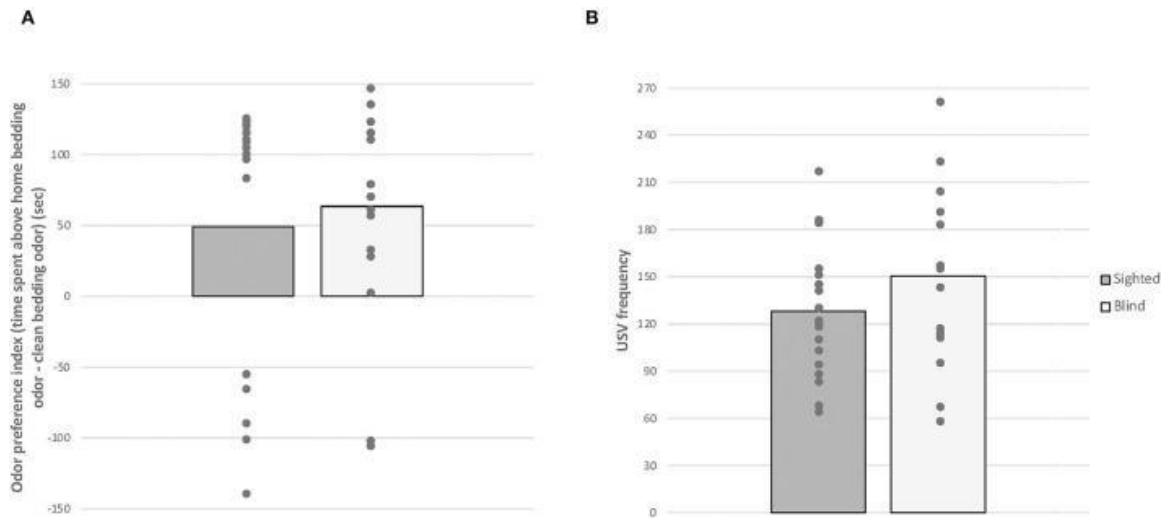


Figure 2.4 : Home odor discrimination and preference test.

Anophthalmic and sighted mice assayed to the home odor discrimination and preference test: (A) Time spent (s) exploring the home bedding odor minus the clean bedding odor and (B) total numbers of USVs produced by PND 7 pups during the 2-min test (mean $\pm$ SE).

3.3 Juvenile Social Test

One-way MANOVA test revealed a significant effect of *visual status* on behavioral variables measured [$F_{(9,19)} = 2.925, p = 0.023$, [Figure 5](#)]. Specifically, blind mice exhibited less time spent in sniffing [$F_{(1,27)} = 15.635, p < 0.001$] and in following the congener [$F_{(1,27)} = 6.499, p = 0.017$] compared to sighted mice. Moreover, blind mice spent more time exploring the cage alone [$F_{(1,27)} = 3.977, p = 0.046$]. Overall, Student's *t*-tests confirmed that blind mice engaged less social behaviors [$t_{(1,27)} = 4.772, p < 0.001$] and consequently more frequent non-social behaviors [$t_{(1,27)} = -5.419, p < 0.001$]. Nevertheless, the total number of USVs emitted was similar between both groups [$F_{(1,27)} = 0.202, p = 0.657$].

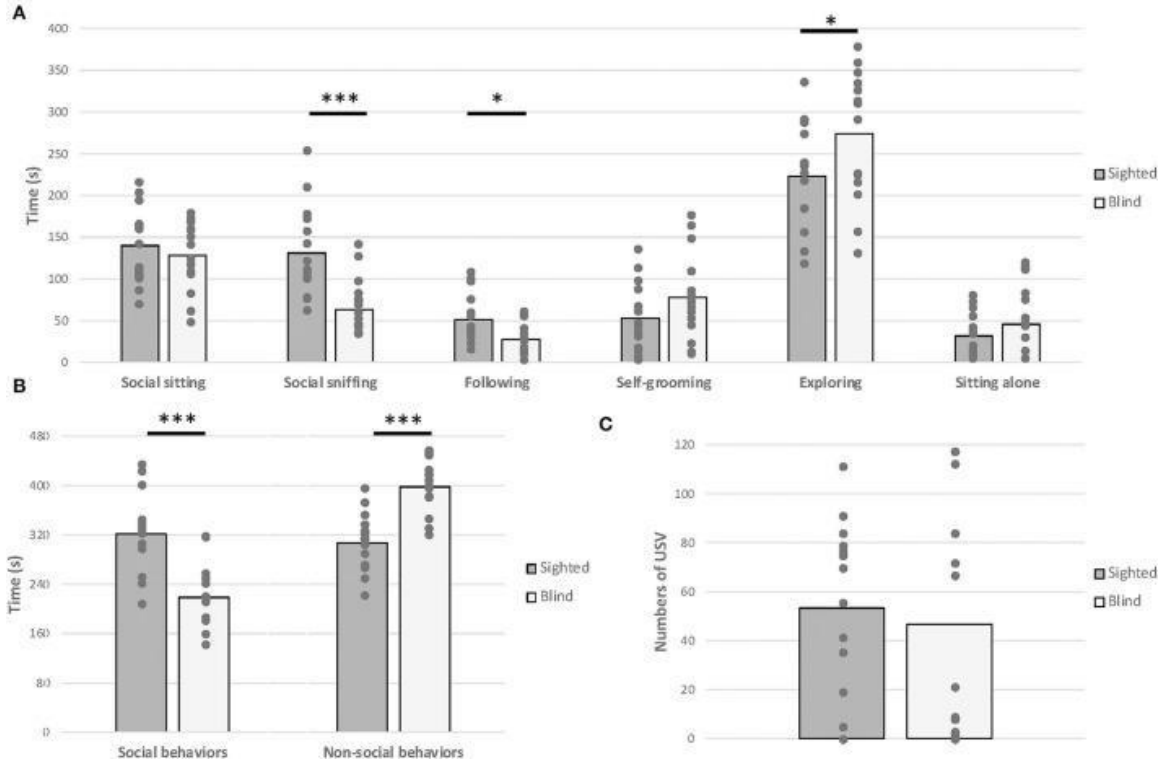


Figure 2.5 : Juvenile social test.

Anophthalmic and sighted mice assayed to a 10-min juvenile social test at PND 30–35: (A) Mean (± SE) of the time spent (s) displaying social behaviors, such as social sitting, social sniffing, following the congener, and non-social behaviors, such as exploring, sitting alone, and self-grooming. (B) Mean (± SE) of the time spent (s) displaying social behaviors and non-social behaviors. (C) Mean (± SE) of total number of USV calls produced ($p < 0.05$; *** $p < 0.001$).*

In addition, we did not find any correlation between the total number of USVs and any social or non-social behaviors in both phenotypes [blind: $r(16) = -0.335$ to 0.253 , sighted: -0.473 to 0.399 , $p > 0.05$]. In blind mice, time spent exploring alone the environment was positively correlated with distance traveled [$r(16) = 0.526$, $p = 0.044$] and negatively associated with time spent sniffing the congener [$r(16) = -0.601$, $p = 0.018$], following the congener [$r(16) = -0.532$, $p = 0.041$], and sitting alone [$r(16) = -0.561$, $p = 0.030$]. In sighted mice, time spent following the congener was positively correlated with time spent sniffing this latter [$r(16) = 0.572$, $p = 0.033$] and negatively correlated with time spent sitting close to it [$r(16) = -0.554$, $p = 0.040$]. Besides, time spent exploring the cage in

sighted mice was negatively associated with time spent self-grooming [$r(16) = -0.688, p = 0.007$].

3.4 Female Urine-Induced USVs and Scent-Marking Behavior

The one-way MANOVA revealed a significant effect of *visual status* on behavioral variables measured [$F_{(6,25)} = 2.560, p = 0.040$, [Figure 6](#)]. Specifically, blind mice were faster to sniff the urine spot and spent more time sniffing it [$F_{(1,30)} = 8.934, p = 0.006, F_{(1,30)} = 4.580, p = 0.040$, respectively]. Additionally, blind mice emitted USV faster than their sighted counterparts [$F_{(1,30)} = 4.679, p = 0.039$]. No difference was demonstrated in both groups in terms of total numbers of USVs, distance traveled, and total surface marked [$F_{(1,30)} = 0.715; F_{(1,30)} = 0.008; F_{(1,30)} = 0.404, p > 0.05$, respectively].

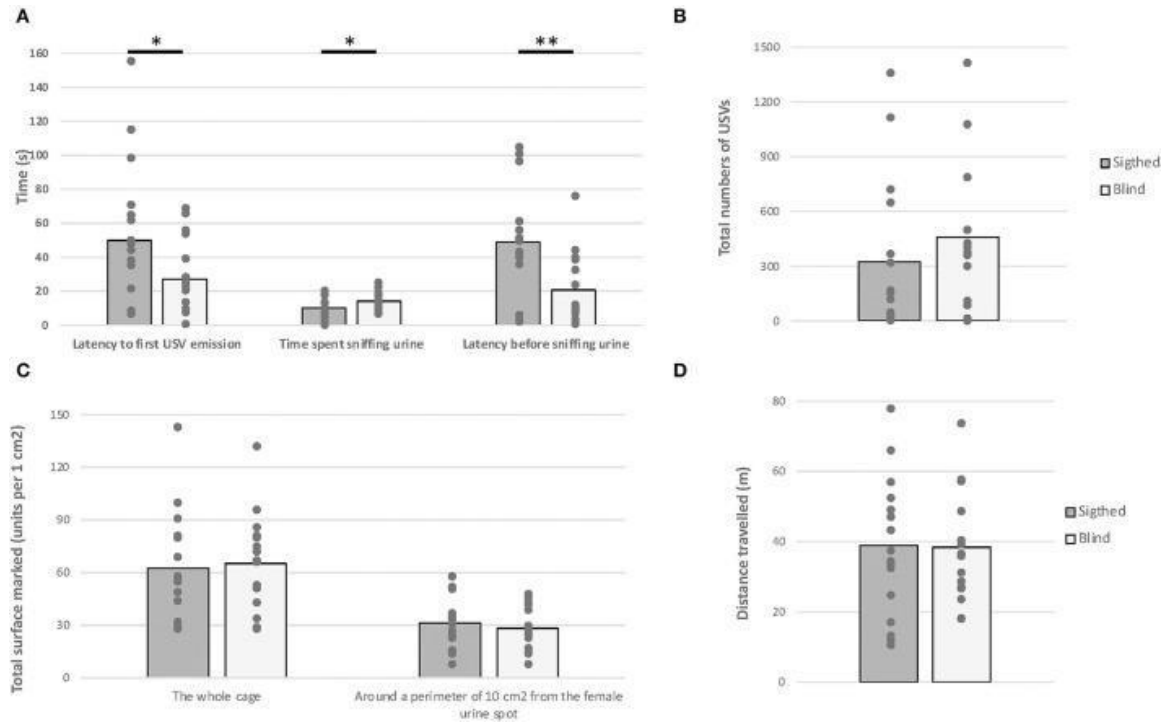


Figure 2.6 : Female urine-induced USVs and scent-marking behavior.

Anophthalmic and sighted male mice were exposed to a 100-ml female urine spot for 5 min: (A) The latency before emitting the first USV call, the time spent sniffing the female urine, the latency before sniffing the female urine; (B) the total numbers of USVs emitted; (C) the total number of mark units; and (D) the total distance traveled ($p < 0.05$; ** $p < 0.01$).*

In addition, no correlation was found between the total number of USVs and any behavioral variables in blind mice [$r(16) = -0.462$ to 0.370 , $p > 0.05$], whereas a positive correlation was found between the total number of USVs and (1) the total numbers of scent marks and (2) the latency before emitting USVs' calls in sighted mice [$r(16) = 0.593$, $p = 0.015$; $r(16) = 0.535$, $p = 0.033$, respectively]. Finally, the more sighted mice sniff the urine spot, the more they mark it [$r(16) = 0.620$, $p = 0.010$].

3.5 Correlations Between USVs' Rates

In blind mice, there was no correlation between the total number of USVs calls produced in the pup isolation, odor preference, social juvenile, and scent-marking tests. In sighted mice, a positive correlation was found between the total number of USVs emitted by PND 7 pups during the first 5-min isolation and during the scent-marking test in male adults [$r(16) = 0.599$, $p = 0.014$, [Figure 7](#)].

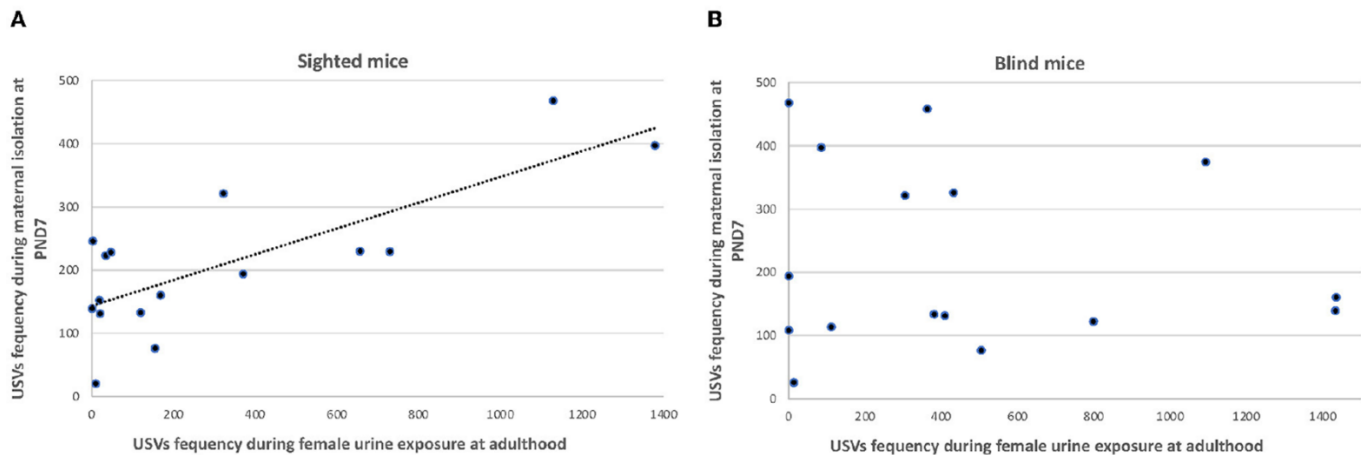


Figure 2.7 : Correlation graph of the total number of USVs emitted by PND 7 pups During the first 5-min isolation and during the scent-marking test in male adults (A) [sighted mice: $r(16) = 0.599$, $p = 0.014$], and (B) blind mice.

4. Discussion

This study assessed acoustic communication and related behaviors in a mouse model of congenital blindness using a longitudinal approach. At PND 7, both sighted and blind mice exhibited similar social behavior and USVs' calls. In contrast, at PND 35, both groups differed significantly on several social behaviors, but no difference in USVs. Specifically,

juvenile blind mice exhibited spent more time exploring the cage, and spent less time following and sniffing a congener than sighted ones. In male adults in response to a female urine stimuli, blind mice displayed shorter latency to vocalize and longer time spent sniffing the female urine spot, suggesting enhanced odor acuity and/or localization induced by early blindness. Finally, correlation analyses showed that in sighted mice the number of USVs emitted during the first maternal isolation at PND 7 was positively correlated with the number of USVs emitted during scent-marking test and a positive correlation was found, in the scent-marking test, between the number of USVs produced and the total number of scent markings. Conversely, in blind mice, no significant correlations were observed.

4.1 Early Developmental Stage (PND 7): USV Emission and Social Odors Discrimination and Preference

Isolation-induced USV has been widely employed as a marker for distress/anxiety in pups' rodents. USVs emitted by pup mice and rats are a spontaneous response to isolation from their mother (Barnes et al., [2017](#)). Our results revealed no differences in the number of USVs emitted during the first and/or the second maternal isolation between sighted and blind pups. At PND 7, visual impairment had no incidence on isolation induced-vocalization behavior. Both groups having their eyes closed at this early developmental stage [the eyes opening in sighted mice occurs around PND 11–13 (*personal observations*)], we can assume that the visual status of both groups is similar. This indicates that the possible neuroanatomical differences between sighted and anophthalmic pups, such as a lack of optic nerve (Touj et al., [2019](#)), have no impact on USVs' production behavior at PND 7. In this study, we also observed no difference between anophthalmic and sighted pups' calls emission during a second maternal isolation phase compared to the first phase, both groups emitting less calls in the second period. Hence, we did not observe the “maternal potentiation” phenomenon, namely, a higher acoustic response induced by a second isolation phase, which has been described previously in several studies in rats (Hofer et al., [1994](#); Shair, [2007](#)) and in Swiss-Webster mice at PND 7–8 (Scattoni et al., [2008](#), [2009](#)). Our results, however, are consistent with other studies, which showed no

or decreasing number of USVs produced during the reisolation period in C57BL/6J mice (Barnes et al., [2017](#)) and guinea pigs (Hennessy et al., [2006](#)), respectively.

Besides USVs' emission, we also observed that both anophthalmic and sighted 7-day-old pups had similar olfactory behaviors. Indeed, both groups were able to discriminate and preferred exploring their home bedding's compared to the clean bedding's odors. These results are consistent with several studies showing that 9- to 13-day-old mice express their preference for their own nest to a clean one by searching and reaching the home nest/bedding area and spending more time on it (Scattoni et al., [2008](#); Lo Iacono et al., [2021](#); Premoli et al., [2021](#)). It has also been suggested that, prior to the opening of the eyes pups' exploratory behavior is exclusively driven by olfactory cues (Freeman and Rosenblatt, [1978](#)). Our findings indicate that both genotypes displayed the same odor performance in terms of odor discrimination and preference.

Taken together, our congenital blindness mouse model did not present alteration of neither the number of isolation-induced USVs emitted nor social olfactory behaviors at PND 7.

4.2 Juvenile Developmental Stage: PN30-35

During social play, the pairs of blind-sighted and sighted-sighted juvenile mice displayed a similar number of USVs. Interestingly, social behavior was altered in the blind mice, with a heightened time exploring the cage to the detriment of sniffing and following the congener. No differences between sighted and anophthalmic juvenile mice were observed otherwise in self-grooming, social sitting, and sitting-alone behaviors. Consistent with previous studies (Klein and Brown, [1969](#); Dyer and Weldon, [1975](#); Iura and Udo, [2014](#)), we recently reported that congenitally blind mice exhibited an enhanced motivational level to explore a new environment, such as seen in the open-field, Elevated Plus Maze (EPM), and Forced Swim tests, compared to sighted controls (Bouguiyoud et al., [2022](#)). The hyperactivity observed in blind mice when exploring a novel environment may reflect a compensatory mechanism by which the lack of visual information is counterbalanced by gathering and memorizing information from the physical world before it becomes familiar (Iura and Udo, [2014](#)). Accordingly, blind animals may require a longer habituation period

to explore the new environment. This could explain their increased general exploratory behavior despite the presence of a social stimulus mouse.

Furthermore, this apparent preference for exploring the environment over engaging in social interactions with a congener resembles the social deficits described in mouse models of autism (Moy et al., [2004](#); McFarlane et al., [2008](#); Silverman et al., [2010](#)). Animal models of autism showed social behavior deficits such as less time sniffing, grooming, and following an unfamiliar congener (Brodkin, [2007](#); McFarlane et al., [2008](#)) and increased time allocated to self-grooming and inactivity (McFarlane et al., [2008](#)).

Interestingly, in humans, a link between congenital blindness and autism was proposed based on the dramatic increased prevalence autism in individuals suffering visual impairments (Jure et al., [1991](#); Hobson et al., [1999](#); Hobson, [2011](#); Suhumaran et al., [2020](#)). Moreover, children with profound visual impairment show delays in the development of joint attention behaviors, such as sharing or talking about their interests to others (Tadić et al., [2010](#); Dale et al., [2014](#)). However, social behavioral differences in visually impaired individuals may be caused by specific sensory limitations, as suggested by Chokron et al. ([2020](#)), and the link between early visual deprivation, social communication, and social behavior throughout development is still unclear in humans and non-human animal models.

Taken together, the similar amount of calls in the pairs of juveniles with a lower amount of social interaction in the blind-sighted mice indicates that either (1) blind-sighted pairs of mice produced higher amounts of USVs in a shorter total duration of social interactions than the sighted-sighted ones or (2) the calls were emitted during social and non-social exploratory behaviors. It should be noted that blind animals developed ultrasonic echolocation abilities to help them explore efficiently their surroundings (Griffin, [1944](#); Dufour et al., [2005](#); Schenkman and Nilsson, [2010](#); Thaler et al., [2011](#); Kupers and Ptito, [2014](#)). Future studies should track each animal and record their acoustic behavior emitted specifically during social behaviors, such as allogrooming, sniffing, following, or specific non-social behaviors, such as exploration.

4.3 Adulthood: Female Urine-Induced USVs and Scent-Marking Behavior

Adult male mice exposed to females' urinary marks show a fast approach and prolonged sniffing behavior, emit ultrasonic vocalizations, a phenomenon known as the “ultrasonic courtship” vocalizations (Nyby, [1983](#); Holy and Guo, [2005](#); Arakawa et al., [2009](#); Wöhr and Schwarting, [2013](#)), and deposit a large number of scent marks (Hurst, [1989](#); Arakawa et al., [2007](#)), especially around the urinary source (Roullet et al., [2011](#)). In this study, congenitally blind mice exhibited shorter latency to first sniff and higher duration sniffing the female urine spot, together with a shorter latency to emit the first female urine-induced USV call. The total number of calls, however, was similar between blind and sighted mice. Previous studies using the buried food test showed that blind rodents had a shorter latency to detect environmental odorants such as an appetent olfactory source than sighted congeners in congenitally blind ZRDBA mice (Touj et al., [2021](#)) in visually deprived C57BL6 mice and rats (Zhou et al., [2017](#)). To the best of our knowledge, our results highlight for the first time the importance of social olfactory cues (female urine) detection and their impact on acoustic behavior in anophthalmic male mice. In addition, histological and structural imaging studies reported larger olfactory bulbs and hypertrophy of brain areas involved in the olfactory processing (e.g., the anterior olfactory nucleus, the olfactory tubercle, the piriform cortex) in anophthalmic ZRDBA mice, supporting their heightened olfactory performance (Touj et al., [2020](#), [2021](#)).

Accordingly, a longer time spent exploring the urinary source observed in blind mice may indicate a high attentional/motivational process toward odor stimuli. Similarly, increased attentional processes were found in our congenitally blinded mice in a two-odor choice test in response to positive odors (i.e., peanut butter and vanilla scent) compared to sighted mice (Touj et al., [2020](#)). Thereby, visually impaired humans and non-human animals pay more attention to non-visual cues, processing them more efficiently compared to sighted individuals, which might enhance non-visual abilities (Kujala et al., [1997](#); Liotti et al., [1998](#); Hugdahl et al., [2004](#); Collignon et al., [2006](#); Collignon and De Volder, [2009](#); Ferdenzi et al., [2010](#); Beaulieu-Lefebvre et al., [2011](#); Pigeon and Marin-Lamellet, [2015](#); Topalidis et al., [2020](#)).

Regarding the scent-marking behavior, the total surface marked was not different between sighted and blind adult mice in the whole cage and at 10 cm² around the female urine drop. Dominant male mice tend to mark more than the subordinate ones (Desjardins et al., [1973](#); Rich and Hurst, [1998](#)), so this result suggests that congenital blindness does not affect social ranking and reproductive-like behavior (both phenotypes are housed within the same cage). Further studies should examine in detail male social hierarchy in the context of sensory deficits such as visual deprivation. Finally, we reported a similar locomotor activity between the two groups in this test, which was also observed in Touj et al. ([2020](#)) when mice are assayed to an olfactory test.

Interestingly, in sighted, but not in the blind, adult male mice, there was a significant correlation between the number of female urine-induced calls and the total number of scent marks produced. This discrepancy may suggest an altered communication behavior in blind male mice in response to female urine, with a weaker coherence between the communication modalities (call emission and scent marking). This result is reminiscent of previous studies in a mouse model for autism, where the correlation between scent marking and USV emission appeared incoherent in the autism-like male group compared to the controls (Wöhr et al., [2011](#)).

In conclusion, blind and sighted adult male mice exhibited differences in social communication and behavior in response to female urine stimuli.

4.4 Longitudinal Correlation of Acoustic Communication With Other Behaviors

The longitudinal analysis of the acoustic and related social behaviors across the three developmental stages examined in this study, namely, early, juvenile, and adult stages, show that in sighted mice, but not in the blind, the number of USVs emitted during the first maternal isolation is correlated with the total number of scent marks in the adult. The calls emitted by the mice at PND 7 during the isolation might indicate a high level of arousal, attention, and motivation in the pups, which may then be reflected in and predict the scent-marking behavior in the adult.

It should be noted that both behaviors are crucial for the social life in the mouse, and this correlation may indicate a common biological foundation and neurological pathway (Demir et al., 2020). In contrast, social play behavior in the juvenile has been described as a unique category of behavior and does not predict future adult social, sexual, or aggressive behavior (Vanderschuren et al., 1997).

5. Conclusion and Perspectives

This study investigated acoustic communication and associated behaviors in a mouse model of congenital blindness using a longitudinal approach. Early blind mice compared to sighted counterparts showed (1) no deficit in USVs' emission and social odor discrimination and preference at PND 7; (2) no difference in social play-induced USVs' emission but deficits in social behaviors (following and sniffing a congener) together with an increased exploratory behavior of the cage, without affecting the number of USV calls at PND 35; and (3) faster and longer exploration of female urine stimuli, faster emission to the first call, no differences in the number of calls and scent marks deposited in male adults. These findings indicate that congenital visual deprivation results in altered acoustic communication in the adult and modified social behaviors in juvenile and adult mice. Future studies should explore the qualitative analysis of the USVs emitted and examine the behavioral impact of playback calls, particularly within the mother-pup dyad, to understand with further details the foundation and development of acoustic communication of our mouse model of congenital blindness.

Data Availability Statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics Statement

The animal study was reviewed and approved by Animal Care Committee of the Université du Québec à Trois-Rivières, in accordance with the guidelines of the Canadian Council on Animal Care.

Funding

This work was funded by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) (2017-06942) and the MITACS Globalink Research Program.

Conflict of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

- Arakawa H., Arakawa K., Blanchard D. C., Blanchard R. J. (2007). Scent marking behavior in male C57BL/6J mice: sexual and developmental determination. *Behav. Brain Res.* 182, 73–79. 10.1016/j.bbr.2007.05.007
- Arakawa H., Arakawa K., Blanchard D. C., Blanchard R. J. (2009). Social features of scent-donor mice modulate scent marking of C57BL/6J recipient males. *Behav. Brain Res.* 205, 138–145. 10.1016/j.bbr.2009.07.007
- Arriaga G., Zhou E. P., Jarvis E. D. (2012). Of mice, birds, and men: the mouse ultrasonic song system has some features similar to humans and song-learning birds. *PLoS ONE* 7, e46610. 10.1371/journal.pone.0046610
- Barnes T. D., Rieger M. A., Dougherty J. D., Holy T. E. (2017). Group and individual variability in mouse pup isolation calls recorded on the same day show stability. *Front. Behav. Neurosci.* 11, 243. 10.3389/fnbeh.2017.00243
- Bean N. J. (1982). Olfactory and vomeronasal mediation of ultrasonic vocalizations in male mice. *Physiol. Behav.* 28, 31–37. 10.1016/0031-9384(82)90097-X

- Beaulieu-Lefebvre M., Schneider F. C., Kupers R., Ptito M. (2011). Odor perception and odor awareness in congenital blindness. *Brain Res. Bull.* 84, 206–209. 10.1016/j.brainresbull.2010.12.014
- Belagodu A. P., Johnson A. M., Galvez R. (2016). Characterization of ultrasonic vocalizations of Fragile X mice. *Behav. Brain Res.* 310, 76–83. 10.1016/j.bbr.2016.04.016
- Binder M. S., Jones D. G., Hodges S. L., Lugo J. N. (2020). NS-Pten adult knockout mice display both quantitative and qualitative changes in urine-induced ultrasonic vocalizations. *Behav. Brain Res.* 378, 112189. 10.1016/j.bbr.2019.112189
- Bouguiyoud N., Rouillet F., Bronchti G., Frasnelli J., Al Aïn S. (2022). Anxiety and depression assessments in a mouse model of congenital blindness. *Front. Neurosci.* 15, 807434. 10.3389/fnins.2021.807434
- Boulanger-Bertolus J., Rincón-Cortés M., Sullivan R. M., Mouly A. M. (2017). Understanding pup affective state through ethologically significant ultrasonic vocalization frequency. *Sci. Rep.* 7, 13483. 10.1038/s41598-017-13518-6
- Bozdagi O., Sakurai T., Papapetrou D., Wang X., Dickstein D. L., Takahashi N., et al.. (2010). Haploinsufficiency of the autism-associated Shank3 gene leads to deficits in synaptic function, social interaction, and social communication. *Mol. Autism* 1, 15. 10.1186/2040-2392-1-15
- Branchi I., Santucci D., Alleva E. (2006). Analysis of ultrasonic vocalizations emitted by infant rodents. *Current Protoc. Toxicol.* 10.1002/0471140856.tx1312s30
- Branchi I., Santucci D., Vitale A., Alleva E. (1998). Ultrasonic vocalizations by infant laboratory mice: a preliminary spectrographic characterization under different conditions. *Dev. Psychobiol.* 33, 249–256. 10.1002/(SICI)1098-2302(199811)33:3<249::AID-DEV5>3.0.CO;2-R
- Brodkin E. S. (2007). BALB/c mice: low sociability and other phenotypes that may be relevant to autism. *Behav. Brain Res.* 176, 53–65. 10.1016/j.bbr.2006.06.025

- Brudzynski S. M. (2013). Ethotransmission: communication of emotional states through ultrasonic vocalization in rats. *Curr. Opin. Neurobiol.* 23, 310–317. 10.1016/j.conb.2013.01.014
- Chase H. B., Chase E. B. (1941). Studies on an anophthalmic strain of mice. I, Embryology of the eye region. *J. Morph.* 68, 279–301. 10.1002/jmor.1050680205
- Chiesa S., Galati D., Schmidt S. (2015). Communicative interactions between visually impaired mothers and their sighted children: analysis of gaze, facial expressions, voice and physical contacts. *Child Care Health Dev.* 41, 1040–1046. 10.1111/cch.12274
- Chokron S., Kovarski K., Zalla T., Dutton G. N. (2020). The inter-relationships between cerebral visual impairment, autism and intellectual disability. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 114, 201–210. 10.1016/j.neubiorev.2020.04.008
- Collignon O., De Volder A. G. (2009). Further evidence that congenitally blind participants react faster to auditory and tactile spatial targets. *Can. J. Exp. Psychol.* 63, 287–293. 10.1037/a0015415
- Collignon O., Renier L., Bruyer R., Tranduy D., Veraart C. (2006). Improved selective and divided spatial attention in early blind subjects. *Brain Res.* 1075, 175–82. 10.1016/j.brainres.2005.12.079
- Cox K. H., Rissman E. F. (2011). Sex differences in juvenile mouse social behavior are influenced by sex chromosomes and social context. *Genes Brain Behav* 10, 465–472. 10.1111/j.1601-183X.2011.00688.x
- Dale N. J., Tadić V., Sonksen P. (2014). Social communicative variation in 1-3-year-olds with severe visual impairment. *Child Care Health Dev.* 40, 158–64. 10.1111/cch.12065
- Demir E., Li K., Bobrowski-Khoury N., Sanders J. I., Beynon R. J., Hurst J. L., et al.. (2020). The pheromone darcin drives a circuit for innate and reinforced behaviours. *Nature* 578, 137–141. 10.1038/s41586-020-1967-8
- Desjardins C., Maruniak J. A., Bronson F. H. (1973). Social rank in house mice: differentiation revealed by ultraviolet visualization of urinary marking patterns. *Science* 182, 939–941. 10.1126/science.182.4115.939

- Dufour A., Després O., Candas V. (2005). Enhanced sensitivity to echo cues in blind subjects. *Exp. Brain Res.* 165, 515–519. 10.1007/s00221-005-2329-3
- Dyer R. S., Weldon D. A. (1975). Blindness-induced hyperactivity in several strains of mice. *Physiol. Behav.* 15, 439–441. 10.1016/0031-9384(75)90211-5
- Ehret G. (2005). Infant rodent ultrasounds – a gate to the understanding of sound communication. *Behav. Genetics* 35, 19–29. 10.1007/s10519-004-0853-8
- Ey E., Torquet N., le Sourd A. M., Leblond C. S., Boeckers T. M., Faure P., et al.. (2013). The Autism ProSAP1/Shank2 mouse model displays quantitative and structural abnormalities in ultrasonic vocalisations. *Behav. Brain Res.* 256, 677–689. 10.1016/j.bbr.2013.08.031
- Ferdenzi C., Schaal B., Roberts S. C. (2010). Family scents: developmental changes in the perception of kin body odor? *J. Chem. Ecol.* 36, 847–854. 10.1007/s10886-010-9827-x
- Fischer J., Hammerschmidt K. (2011). Ultrasonic vocalizations in mouse models for speech and socio-cognitive disorders: insights into the evolution of vocal communication. *Genes Brain Behav.* 10, 17–27. 10.1111/j.1601-183X.2010.00610.x
- Freeman N. C., Rosenblatt J. S. (1978). The interrelationship between thermal and olfactory stimulation in the development of home orientation in newborn kittens. *Dev. Psychobiol.* 11, 437–457. 10.1002/dev.420110508
- Ganea N., Hudry K., Verneti A., Tucker L., Charman T., Johnson M. H., et al.. (2018). Supplemental material for development of adaptive communication skills in infants of blind parents. *Dev. Psychol.* 54, 2265–2273. 10.1037/dev0000564
- Gaub S., Fisher S. E., Ehret G. (2016). Ultrasonic vocalizations of adult male Foxp2-mutant mice: behavioral contexts of arousal and emotion. *Genes Brain Behav.* 15, 243–259. 10.1111/gbb.12274
- Griffin D. R. (1944). Echolocation by blind men, bats and radar. *Science (New York, N.Y.)* 100, 589–590. 10.1126/science.100.2609.589

- Grimsley J. M. S., Monaghan J. J. M., Wenstrup J. J. (2011). Development of social vocalizations in mice. *PLoS ONE* 6, e17460. 10.1371/journal.pone.0017460
- Grimsley J. M. S., Sheth S., Vallabh N., Grimsley C. A., Bhattal J., Latsko M., et al.. (2016). Contextual modulation of vocal behavior in mouse: newly identified 12 kHz “Mid-frequency” vocalization emitted during restraint. *Front. Behav. Neurosci.* 10, 38. 10.3389/fnbeh.2016.00038
- Hammerschmidt K., Radyushkin K., Ehrenreich H., Fischer J. (2009). Female mice respond to male ultrasonic “songs” with approach behaviour. *Biol. Letters* 5, 589–592. 10.1098/rsbl.2009.0317
- Hammerschmidt K., Reisinger E., Westekemper K., Ehrenreich L., Strenzke N., Fischer J. (2012). Mice do not require auditory input for the normal development of their ultrasonic vocalizations. *BMC Neurosci.* 13, 40. 10.1186/1471-2202-13-40
- Hanson J. L., Hurley L. M. (2012). Female presence and estrous state influence mouse ultrasonic courtship vocalizations. *PLoS ONE* 7, e40782. 10.1371/journal.pone.0040782
- Hennessy M. B., Miller E. E., Shair H. N. (2006). Brief exposure to the biological mother “potentiates” the isolation behavior of precocial Guinea pig pups. *Dev. Psychobiol.* 48, 653–659. 10.1002/dev.20180
- Hobson R. P. (2011). Congenital blindness and autism. *J. Autism Dev. Disord.* 41, 1593–1594. 10.1007/s10803-011-1187-z
- Hobson R. P., Lee A., Brown R. (1999). Autism and congenital blindness. *J. Autism Dev. Disord.* 29, 45–56. 10.1023/A:1025918616111
- Hofer M. A., Brunelli S. A., Shair H. N. (1994). Potentiation of isolation-induced vocalization by brief exposure of rat pups to maternal cues. *Dev. Psychobiol.* 27, 503–517. 10.1002/dev.420270804
- Holy T. E., Guo Z. (2005). Ultrasonic songs of male mice. *PLoS Biol.* 3, 1–10. 10.1371/journal.pbio.0030386

- Hugdahl K., Ek M., Takio F., Rintee T., Tuomainen J., Haarala C., et al.. (2004). Blind individuals show enhanced perceptual and attentional sensitivity for identification of speech sounds. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 19, 28–32. 10.1016/j.cogbrainres.2003.10.015
- Hurst J. L. (1989). The complex network of olfactory communication in populations of wild house mice, *Mus domesticus* ratty: urine marking and investigation within family groups. *Anim. Behav.* 37, 705–725. 10.1016/0003-3472(89)90057-2
- Iura Y., Udo H. (2014). Behavioral analyses of visually impaired Crx knockout mice revealed sensory compensation in exploratory activities on elevated platforms. *Behav. Brain Res.* 258, 1–7. 10.1016/j.bbr.2013.10.020
- Jamain S., Radyushkin K., Hammerschmidt K., Granon S., Boretius S., Varoquaux F., et al.. (2008). Reduced social interaction and ultrasonic communication in a mouse model of monogenic heritable autism. *PNAS* 105, 1710–1715. 10.1073/pnas.0711555105
- Jure R., Rapin I., Tuchman R. F. (1991). Hearing-impaired autistic children. *Dev. Med. Child Neurol.* 33, 1062–1072. 10.1111/j.1469-8749.1991.tb14828.x
- Kabir Z. D., Kennedy B., Katzman A., Lahvis G. P., Kosofsky B. E. (2014). Effects of prenatal cocaine exposure on social development in mice. *Dev. Neurosci.* 36, 338–346. 10.1159/000360524
- Klein D., Brown T. S. (1969). Exploratory behavior and spontaneous alternation in blind and anosmic rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 68, 107–110. 10.1037/h0027657
- Kujala T., Lehtokoski A., Alho K., Kekoni J., Näätänen R. (1997). Faster reaction times in the blind than sighted during bimodal divided attention. *Acta Psych.* 96, 75–82. 10.1016/S0001-6918(97)00007-3
- Kupers R., Ptito M. (2014). Compensatory plasticity and cross-modal reorganization following early visual deprivation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 41, 36–52. 10.1016/j.neubiorev.2013.08.001
- Langford D. J., Crager S. E., Shehzad Z., Smith S. B., Sotocinal S. G., Levenstadt J. S., et al.. (2006). Social modulation of pain as evidence for empathy in mice. *Science* 312, 1967–1970. 10.1126/science.1128322

- Lebow M. A., Chen A. (2016). Overshadowed by the amygdala: the bed nucleus of the stria terminalis emerges as key to psychiatric disorders. *Mol. Psych.* 21, 450–463. 10.1038/mp.2016.1
- Lehmann M. L., Geddes C. E., Lee J. L., Herkenham M. (2013). Urine Scent Marking (USM): a novel test for depressive-like behavior and a predictor of stress resiliency in mice. *PLoS ONE* 8, e69822. 10.1371/journal.pone.0069822
- Liotti M., Ryder K., Woldorff M. G. (1998). Auditory attention in the congenitally blind: where, when and what gets reorganized? *Neuroreport* 9, 1007–1012. 10.1097/00001756-199804200-00010
- Lo Iacono L., Mancini C., Babicola L., Pietrosanto M., Di Segni M., D'Addario S. L., et al.. (2021). Early life adversity affecting the attachment bond alters ventral tegmental area transcriptomic patterning and behavior almost exclusively in female mice. *Neurobiol. Stress* 15, 100406. 10.1016/j.ynstr.2021.100406
- Maggio J. C., Whitney G. (1985). Ultrasonic vocalizing by adult female mice (*Mus musculus*). *J. Comp. Psych.* 99, 420–436. 10.1037/0735-7036.99.4.420
- Mahrt E. J., Perkel D. J., Tong L., Rubel E. W., Portfors C. V. (2013). Engineered deafness reveals that mouse courtship vocalizations do not require auditory experience. *J. Neurosci.* 33, 5573–5583. 10.1523/JNEUROSCI.5054-12.2013
- McFarlane H. G., Kusek G. K., Yang M., Phoenix J. L., Bolivar V. J., Crawley J. N. (2008). Autism-like behavioral phenotypes in BTBR T+tf/J mice. *Genes Brain Behav.* 7, 152–163. 10.1111/j.1601-183X.2007.00330.x
- Meyer P. M., Alberts J. R. (2016). Non-nutritive, thermotactile cues induce odor preference in infant mice (*Mus musculus*). *J. Comp. Psychol.* 130, 369–379. 10.1037/com0000044
- Moy S. S., Nadler J. J., Perez A., Barbaro R. P., Johns J. M., Magnuson T. R., et al.. (2004). Sociability and preference for social novelty in five inbred strains: an approach to assess autistic-like behavior in mice. *Genes Brain Behav.* 3, 287–302. 10.1111/j.1601-1848.2004.00076.x

- Mun H. S., Lipina T. V., Roder J. C. (2015). Ultrasonic vocalizations in mice during exploratory behavior are context-dependent. *Front. Behav. Neurosci.* 9, 316 10.3389/fnbeh.2015.00316
- Nyby J. (1983). Ultrasonic vocalizations during sex behavior of male house mice (*Mus musculus*): a description. *Behav. Neural. Biol.* 39, 128–134. 10.1016/S0163-1047(83)90722-7
- Panksepp J. B., Jochman K. A., Kim J. U., Koy J. K., Wilson E. D., Chen Q., et al.. (2007). Affiliative behavior, ultrasonic communication and social reward are influenced by genetic variation in adolescent mice. *PLoS ONE* 2, e351 10.1371/journal.pone.0000351
- Pigeon C., Marin-Lamellet C. (2015). Evaluation of the attentional capacities and working memory of early and late blind persons. *Acta Psychol. (Amst)* 155, 1–7. 10.1016/j.actpsy.2014.11.010
- Pomerantz S. M., Nunez A. A., Bean N. J. (1983). Female behavior is affected by male ultrasonic vocalizations in house mice. *Physiol Behav.* 31, 91–6. 10.1016/0031-9384(83)90101-4
- Premoli M., Memo M., Bonini S. (2021). Ultrasonic vocalizations in mice: relevance for ethologic and neurodevelopmental disorders studies. *Neural Regen. Res.* 16, 1158–1167. 10.4103/1673-5374.300340
- Rich T. J., Hurst J. L. (1998). Scent marks as reliable signals of the competitive ability of mates. *Anim. Behav.* 56, 727–735. 10.1006/anbe.1998.0803
- Roullet F. I., Wöhr M., Crawley J. N. (2011). Female urine-induced male mice ultrasonic vocalizations, but not scent-marking, is modulated by social experience. *Behav. Brain Res.* 216, 19–28. 10.1016/j.bbr.2010.06.004
- Roullet F. I., Wollaston L., deCatanzaro D., Foster J. A. (2010). Behavioral and molecular changes in the mouse in response to prenatal exposure to the anti-epileptic drug valproic acid. *Neuroscience* 170, 514–522. 10.1016/j.neuroscience.2010.06.069

- Sales G. D. (1972). Ultrasound and aggressive behaviour in rats and other small mammals. *Anim. Behav.* 20, 88–100. 10.1016/S0003-3472(72)80177-5
- Sangiamo D. T., Warren M. R., Neunuebel J. P. (2020). Ultrasonic signals associated with different types of social behavior of mice. *Nat. Neurosci.* 23, 411–422. 10.1038/s41593-020-0584-z
- Scattoni M. L., Crawley J., Ricceri L. (2009). Ultrasonic vocalizations: a tool for behavioural phenotyping of mouse models of neurodevelopmental disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33, 508–515. 10.1016/j.neubiorev.2008.08.003
- Scattoni M. L., Gandhy S. U., Ricceri L., Crawley J. N. (2008). Unusual repertoire of vocalizations in the BTBR T+tf/J mouse model of autism. *PLoS ONE* 3, e3067. 10.1371/journal.pone.0003067
- Schenkman B. N., Nilsson M. E. (2010). Human echolocation: blind and sighted persons' ability to detect sounds recorded in the presence of a reflecting object. *Perception* 39, 483–501. 10.1068/p6473
- Schmeisser M. J., Ey E., Wegener S., Bockmann J., Stempel A. V., Kuebler A., et al.. (2012). Autistic-like behaviours and hyperactivity in mice lacking ProSAP1/Shank2. *Nature* 486, 256–260. 10.1038/nature11015
- Shair H. N. (2007). Acquisition and expression of a socially mediated separation response. *Behav. Brain Res.* 182, 180–192. 10.1016/j.bbr.2007.02.016
- Silverman J. L., Yang M., Lord C., Crawley J. N. (2010). Behavioural phenotyping assays for mouse models of autism. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 490–502. 10.1038/nrn2851
- Suhumaran S., Yeleswarapu S. P., Daniel L. M., Wong C. M. (2020). Congenital blindness and autism spectrum disorder (ASD): diagnostic challenges and intervention options. *BMJ Case Reports* 13, e232981. 10.1136/bcr-2019-232981
- Tadić V., Pring L., Dale N. (2010). Are language and social communication intact in children with congenital visual impairment at school age? *J. Child Psychol. Psychiatry* 51, 696–705. 10.1111/j.1469-7610.2009.02200.

- Thaler L., Arnott S. R., Goodale M. A. (2011). Neural correlates of natural human echolocation in early and late blind echolocation experts. *PLoS ONE* 6, e20162. 10.1371/journal.pone.0020162
- Thouelle É., Candilis-Huisman D., Soulié M., Vermillard M. (2006). La maternité des femmes aveugles. Du désir d'enfant au bébé réel. *La psychiatrie de l'enfant*. 49, 285–348. 10.3917/psy.492.0285
- Topalidis P., Zinchenko A., Gädeke J. C., Föcker J. (2020). The role of spatial selective attention in the processing of affective prosodies in congenitally blind adults: an ERP study. *Brain Res.* 1739, 146819. 10.1016/j.brainres.2020.146819
- 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. *Chem. Senses* 45, 523–531. 10.1093/chemse/bjaa052
- Touj S., Gallino D., Chakravarty M. M., Bronchti G., Piché M. (2021). Structural brain plasticity induced by early blindness. *Eur. J. Neurosci.* 53, 778–795. 10.1111/ejn.15028
- 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. 10.1016/j.neuroscience.2019.08.035
- Vanderschuren L. J., Niesink R. J., Van Ree J. M. (1997). The neurobiology of social play behavior in rats. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 21, 309–326. 10.1016/S0149-7634(96)00020-6
- von Merten S., Hoier S., Pfeifle C., Tautz D. (2014). A role for ultrasonic vocalisation in social communication and divergence of natural populations of the house mouse (*Mus musculus domesticus*). *PLoS ONE* 9, e97244. 10.1371/journal.pone.0097244
- Wang H., Liang S., Burgdorf J., Wess J., Yeomans J. (2008). Ultrasonic vocalizations induced by sex and amphetamine in M2, M4, M5 muscarinic and D2 dopamine receptor knockout mice. *PLoS ONE* 3, e1893. 10.1371/journal.pone.0001893
- Wiley A. R., Varlinskaya E. I., Spear L. P. (2009). Social interactions and 50 kHz ultrasonic vocalizations in adolescent and adult rats. *Behav. Brain Res.* 202, 122–129. 10.1016/j.bbr.2009.03.025

Williams W. O., Riskin D. K., Mott K. M. (2008). Ultrasonic sound as an indicator of acute pain in laboratory mice. *JAALAS* 47, 8–10.

Wöhr M. (2014). Ultrasonic vocalizations in Shank mouse models for autism spectrum disorders: detailed spectrographic analyses and developmental profiles. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 43, 199–212. 10.1016/j.neubiorev.2014.03.021

Wöhr M., Rouillet F. I., Crawley J. N. (2011). Reduced scent marking and ultrasonic vocalizations in the BTBR T+tf/J mouse model of autism. *Genes Brain Behav.* 10, 35–43. 10.1111/j.1601-183X.2010.00582.x

Wöhr M., Scattoni M. L. (2013). Behavioral methods used in rodent models of autism spectrum disorders: current standards and new developments. *Behav. Brain Res.* 251, 5–17. 10.1016/j.bbr.2013.05.047

Wöhr M., Schwarting R. K. W. (2013). Affective communication in rodents: ultrasonic vocalizations as a tool for research on emotion and motivation. *Cell Tissue Res.* 354, 81–97. 10.1007/s00441-013-1607-9

Zhou Y., Fang F. H., Pan P., Liu Z. R., Ji Y. H. (2017). Visual deprivation induce cross-modal enhancement of olfactory perception. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 486, 833–838. 10.1016/j.bbrc.2017.03.140

Chapitre 3 : Article 2 - Enhanced maternal behaviors in a mouse model of congenital blindness

Nouhaila Bouguiyoud^{1 2}, Wen Bin Xie¹, Gilles Bronchti¹, Johannes Frasnelli^{1 2}, Syrina Al Aïn^{1 2}

Developmental Psychobiology. 2023 Sep; 65(6):e22406. doi: 0.1002/dev.22406.

Affiliations

¹Department of Anatomy, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Quebec, Canada.

²CogNAC Research Group, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Quebec, Canada.

Contributions des auteurs

Nouhaila Bouguiyoud : Analyses et interprétation, rédaction et révision.

Wen Bin Xie : Collecte des données.

Gilles Bronchti : Révision de l'article

Johannes Frasnelli : Analyses et révision de l'article.

Syrina Al Aïn : Conception et élaboration de l'étude, analyses, rédaction et révision de l'article, et financement.

Abstract

In mammals, mothering is one of the most important prosocial female behavior to promote survival, proper sensorimotor, and emotional development of the offspring. Different intrinsic and extrinsic factors can initiate and maintain these behaviors, such as hormonal, cerebral, and sensory changes. Infant cues also stimulate multisensory systems and orchestrate complex maternal responsiveness. To understand the maternal behavior driven by complex sensory interactions, it is necessary to comprehend the individual sensory systems by taking out other senses. An excellent model for investigating sensory regulation

of maternal behavior is a murine model of congenital blindness, the ZRDBA mice, where both an anophthalmic and sighted mice are generated from the same litter. Therefore, this study aims to assess whether visual inputs are essential to driving maternal behaviors in mice. Maternal behaviors were assessed using three behavioral tests, including the pup retrieval test, the home cage maternal behavior test, and the maternal aggression test. Our results show that blind mothers (1) took less time to retrieve their offspring inside the nest, (2) spent more time nursing and licking their offspring in the second- and third-week postpartum, and (3) exhibited faster aggressive behaviors when exposed to an intruder male, compared to the sighted counterparts. This study provides evidence that congenitally blind mothers show more motivation to retrieve the pups, care, and protection towards their pups than sighted ones, likely due to a phenomenon of sensory compensation.

1. Introduction

Extensive work over the past 50 years has explored mechanisms mediating caregiving/mothering behavior in a wide variety of model organisms spanning from fishes, reptiles, birds, to mammals (Bosh, [2013](#); Dulac et al., [2014](#); Kristal, [2009](#); Stolzenberg & Mayer, [2019](#)). In most mammals, mothering is crucial for the survival, the optimal sensorimotor and emotional development of the offspring, as the mother is the primary contributor to ensuring care and protection (Bayerl & Bosch, [2019](#); Francis & Meaney, [1999](#); González-Mariscal & Poindron, [2002](#); Klampfl & Bosch, [2019](#); Meaney, [2001](#); Schaal et al., [2009](#)). It appears that a core maternal circuit is widely conserved across several species (Numan & Insel, [2003](#)). In rodents, the mother displays a constellation of maternal behaviors, defined by three major components: (1) maternal motivation to retrieve pups into the nest, (2) maternal care, and (3) maternal aggression (Bayerl & Bosch, [2019](#); Klampfl & Bosch, [2019](#); Numan & Woodside, [2010](#)). More precisely, (1) maternal motivation, referring to an internal process that changes the way an individual responds to specific external stimuli (Pfaff, [1982](#)) was classically assessed by using the pup retrieval test; (2) maternal care consists of nest building, arching/crouching over pups for facilitating access to their nipples/milk, licking/grooming to help them to urinate/defecate; and (3) maternal aggression is defined as protecting pups against predators or threatening intruders (Bayerl & Bosch, [2019](#); Klampfl & Bosch, [2019](#)). All

these maternal behaviors ensure the dietary, energy, thermal, and safety needs of the newly born (Bosh, [2011](#); Caughey et al., [2011](#); González-Mariscal & Poindron, 2002). These coordinated maternal behaviors are regulated by intrinsic factors, such as a variety of sensory and neuroendocrine changes during the gestation and postnatal period (Lonstein et al., [2015](#); Rosenblatt et al., [1979](#); Stern, [1989](#)), and extrinsic factors, including pup exposure, female's reproductive life history, and the degree of sensorimotor maturity of the newly born (Poindron, [2005](#); Keller et al., [2019](#); Lévy & Keller, [2009](#)). From the late gestation until the weaning period, all these changes operate in concert to rewire the brain and remodel the behavior of the female expressing a high level of maternal responsiveness toward sensory cues emanating from the offspring (Barrière et al., [2021](#); Numan & Insel, [2003](#); Rosenblatt & Lehrman, [1963](#); Stern & Lonstein, [2001](#); Stolzenberg & Champagne, [2016](#)).

Accordingly, the integrity of the sensory channels of the mothers is required to detect their pups, easily localize them, nurse them, and protect them from predators and intruders (Gandelman et al., [1970](#); Noirot, [1969](#); Rosenblatt, [1967](#)). Since rodents are macrosomatic animals, olfaction is the main sensory sense driving social behaviors (Brennan & Keverne, [2004](#); Swaney et al., [2008](#)). The importance of individual sensory systems on maternal behavior regulation has been investigated by means of experimental alterations (deprivation of sensory inputs or lesion of sensory organs) or the absence of the sensory systems. In rodents, *first*, (1: maternal motivation to retrieve pups into the nest) the ability to retrieve the pups is mainly driven by olfactory cues emitted by offspring, such as anosmia, congenitally, or induced by olfactory bulb cauterization or by gene mutation, results in impaired pup retrieval in female mice (Fraser & Shah, [2014](#); Weiss et al., [2011](#)) and rats (Beach & Jaynes, [1956](#)). Ultrasonic vocalizations emitted when pups are displaced from the nest are also shown to facilitate pup localization and pup retrieval in mice (Noirot, [1965](#); Smotherman et al., [1974](#)) and rats (Beach & Jaynes, [1956](#); Kenyon et al., [1983](#)). However, one study demonstrated that female mice have identical retrieving behavior when put in the presence of live, dead, or anesthetized pups (i.e., not emitting vocalizations) (Gandelman et al., [1970](#)), suggesting that body movements and vocalizations of the pups are not necessary to elicit retrieving behavior. Visual inputs are

also important since both peripherally and centrally blinded female rats retrieved their scattered young but did so more slowly compared to sighted ones (Beach, 1937; Beach & Jaynes, 1956). *Second*, (2: maternal care) it has been widely established in rodents that the onset and maintenance of maternal behaviors throughout the lactational period, including nest building, nursing, or licking pups, are mainly regulated by olfactory cues (Fraser & Shah, 2014; Gandelman, Zarrow, & Denenberg, 1971; Gandelman, Zarrow, Denenberg, & Myers, 1971; 1972; Sato et al., 2010; Vandenberg, 1973; Weiss et al., 2011) and tactile cues (Morgan et al., 1992; Stern, 1996; Stern & Johnson, 1990). Ultrasonic vocalizations may also help the mother to avoid accidentally stepping on the pups (Stern, 1997) and to adjust her nursing position or licking (Gaub & Ehret, 2005). Interestingly, making dams blind—by enucleating or suturing the rat mother's eyes after parturition—leads to increased maternal care: mothers spent twice as much time licking (Kolunie et al., 1994) and crouching over their pups compared to sighted ones (Herrenkohl & Rosenberg, 1972). *Third*, (3: maternal aggression) research in rats showed that olfactory cues from the male intruder are crucial for eliciting maternal aggression (Ferreira et al., 1987; Kolunie & Stern, 1995; Mayer & Rosenblatt, 1993), conversely to visual or auditory inputs (Kolunie et al., 1994). Taken together, these findings highlight that the sensory regulation of maternal behavior can vary depending on the specific components of maternal behavior, the experimental procedure, and the tested sensory systems (Herrenkohl & Rosenberg, 1972; Lonstein et al., 2015; Stolzenberg & Mayer, 2019).

While the sensory mechanisms underlying maternal behaviors have been investigated mostly through sudden and late-deterioration sensory systems in rodents, little work to date has explored the impact of early sensory deprivation on the expression of maternal responsiveness. To our knowledge, no study has investigated the effect of early blindness on maternal behaviors in nonhuman animals despite the existence of various rodent models of early visual deprivation. Therefore, the aim of the current study is to examine the impact of early blindness on maternal responsiveness using a mouse model of congenital blindness (ZRDBA strain). We performed three different tests to study the three components of maternal behavior in congenitally blind and sighted mothers: (1: maternal motivation to retrieve pups into the nest) the pup retrieval test consisted in assessing the latency to

localize pups and bring them back to the nest; (2: maternal care) the home cage maternal behaviors test during which the time spent nursing, interacting, or not interacting with pups were evaluated throughout the lactational period; and (3: maternal aggression) the maternal aggression test, consisting in quantifying the latency before the first attack and the frequency and time spent attacking a male intruder.

2. Materials and methods

2.1 Animals

A total of 88 female mice of the ZRDBA strain, bred and housed in the animal facility of the University of Québec in Trois-Rivières, were used for this study. Among them, 20 congenitally blind and 20 sighted dams were assessed for the pup retrieval test, 12 blind and 12 sighted dams were used for the home cage maternal behaviors test, and 12 blind and 12 sighted dams were assayed for the maternal aggression test. These female mice (aged of 3.5 to 4.5 months) were initially paired with 12 males (two females and one male/cage) and then housed individually after impregnation in polypropylene cages with wood shavings as bedding material for nest building. Daily weight gain measurements were performed to determine the pregnancy. The day of birth was considered postnatal day 0. All mice were housed under standard environmental conditions of 12 h/12 h light/dark cycle (light phase: 7:00–19:00 h) at a controlled room temperature (20–22°C and 40–60% humidity). Food and water were provided *ad libitum*. Experimental procedures and animal use were permitted by the animal care committee of the Université du Québec à Trois-Rivières (2017-S.A.1), in accordance with the guidelines of the Canadian Council on Animal Care.

The ZRDBA strain has been generated by crossbreeding two strains: the sighted DBA-6 and the anophthalmic ZRDCT strains (Touj et al., [2019](#); Touj, Gallino, et al., [2021](#), Touj, Gallino, Paquette, et al., [2021](#)). The anophthalmic ZRDCT strain is characterized by an absence of the eyes, the optic tracts, and the afferents retina–hypothalamus, induced by a mutation on chromosome 18 on the Rx/Rax gene (Chase & Chase, [1941](#); Tucker et al., [2001](#)). Importantly, anophthalmic (Rx/Rax homozygous) ZRDBA mice are mated

with sighted ZRDBA mice (Rx/Rax heterozygous) to produce half of the pups born with eyes and half of them born anophthalmic within the same litter.

2.2 Behavioral procedures

We tested three major components of maternal behaviors: maternal motivation to retrieve the pups, maternal care, and maternal aggression (Bayerl & Bosch, [2019](#); Klampfl & Bosch, [2019](#); Numan & Woodside, 2010). Each dam and her litter were tested in only one experimental test to avoid potential effects of maternal and/or pups' stress. All the recordings and coding were done using Ethovision XT software (Noldus, Virginia, USA).

2.2.1 Pup retrieval test

Behavioral experiments were carried out under dark conditions (i.e., red light) between 1 and 5 p.m.. The protocol for the pup retrieval test, adapted from Abel ([1972](#)) and Aguggia ([2013](#)), consists of assessing, in anophthalmic and sighted dams, the latency before retrieving their scattered pups into the nest on day 1, day 2, and day 3 postpartum. First, the mother was left in its own breeding cage 30 min prior to the test to allow it to habituate to the experimental room. Before the test, the mother was placed in an individual cage and four pups were lined up on the opposite side of the nest in the breeding cage. The recording was started once the female was put back in its empty nest and the time spent to retrieve the first pup and all the four pups into the nest was measured. The test lasted 15 min maximum. If females were unable to retrieve the pups, a score of 15 min was assigned.

2.2.2 Home cage maternal behavior test

The protocol, adapted from Skripuletz et al. ([2010](#)), consisted of video-recording maternal behaviors for 2 h over 5 days. Given that mice are crepuscular creatures and are more active during dawn and dusk (Bains et al., [2018](#); Peirson & Foster, [2011](#); Peirson et al., [2018](#)), the recordings were performed between 5–6 a.m. and 9–10 p.m.. Maternal behaviors from anophthalmic and sighted females were analyzed on days 5, 10, 13, 16, and 19 postpartum. A total of six behaviors were coded as follows: maternal behaviors design (a) nursing behavior and (b) mother–pup interactions in the nest (grooming and licking), while

nonmaternal behaviors refer to (c) maternal presence in the nest with no social interaction, (d) mother resting outside of the nest (resting or self-grooming), (e) mother walking, and (f) mother drinking/eating. The duration of maternal and nonmaternal behaviors was compared between blind and sighted dams. No maternal–pup separation was performed before the test.

2.2.3 Maternal aggression test

The maternal aggression test took place on day 10 postpartum between 1 and 4 p.m. under dark conditions (i.e., red light). The highest levels of maternal aggression display were observed between 0th and 13th postpartum days (PD), after which it vanishes (Gandelman, 1972; Lonstein & Gammie, 2002). To avoid any potential infanticide by the male intruder (Vom Saal & Howard, 1982), all pups were removed from the nest prior to the tests (Lonstein & Gammie, 2002). After a 30-min habituation period, an unrelated adult male intruder (aged 2 months) was introduced into the female's home cage for a 3-min test. Intruder males were never used more than once, so any effect of previous aggression on the intruder mice was considered. Maternal attacks, referring to a female spontaneously biting or kicking the intruder (Martín-Sánchez et al., 2015), were quantified as follows: latency to the first attack, number of attacks, and total duration of attacks (Gammie & Nelson, 2001; Gammie et al., 2004).

2.3 Data analyses

Statistical analyses were performed using SPSS software ver. 22.0 (IBM, Armonk, NY, USA). We verified the normal distribution of our data using the Shapiro–Wilk test. Regarding the pup retrieval test, we performed log-rank (Kaplan–Meier) tests to compare the distribution of the latencies to retrieve the first and the fourth pups of each of the three consecutive days (PD 1, 2, 3) in both blind and sighted mothers. To examine the improvement across time in both groups, we then used a mixed analysis of variance (ANOVA) with *visual status* (two levels: blind, sighted), as the between-subjects factor, and *day of testing* (three levels: PD 1, 2, 3), as the within-subjects factor, and the latency to retrieve the four pups as a dependent variable.

Regarding the home cage maternal behavior test, we performed six separate ANOVA with *visual status* (two levels: blind, sighted), as the between-subjects factor, and the *day of the testing* (five levels: PD 5, 10, 13, 16, and 19), as the within-subjects factor, to compare the durations of each behavioral parameter in both blind and sighted groups. When the interaction between factors was significant, the least significant difference (LSD) Fisher post hoc tests were applied to compare both groups on each day of the testing.

Regarding the maternal aggression test, we used three separate Student's *t*-tests to compare both groups with regards to (1) the latency to the first attack, (2) the number of attacks, and (3) total duration of attacks. We carried out a Bonferroni correction to control multiple comparisons. For all statistical analyses, the significance level was set at $p < .05$.

3. Results

3.1 Pup retrieval test

As illustrated in Figure 1, Kaplan–Meier tests examined differences in the distribution of the retrieval latencies for the first and the fourth pups on three consecutive days postpartum (PD 1, 2, and 3) between blind and sighted mothers. On PD 1, the survival distributions of the latency to retrieve the first pup were significantly different between blind and sighted mothers ($\chi^2[1] = 17.508, p < .001$), whereas the distribution to retrieve the fourth pup was similar in both groups ($\chi^2[1] = 3.622, p = .057$). On PD 2, survival distributions of the latencies to retrieve the first and fourth pups (Figure 4d) were significantly different between blind and sighted mothers ($\chi^2[1] = 11.934, p < .001$ for pup 1 and $\chi^2[1] = 5.345, p = .021$ for pup 4). On PD 3, blind and sighted dams differed significantly in the latencies to retrieve the first and fourth pups ($\chi^2[1] = 17.462; p < .001$; $\chi^2[1] = 11.431, p < .001$, respectively). Thus, blind dams showed shorter retrieval latencies than sighted dams for pup 1 at PD 1, 2, and 3 and for pup 4 at PD 2 and 3.

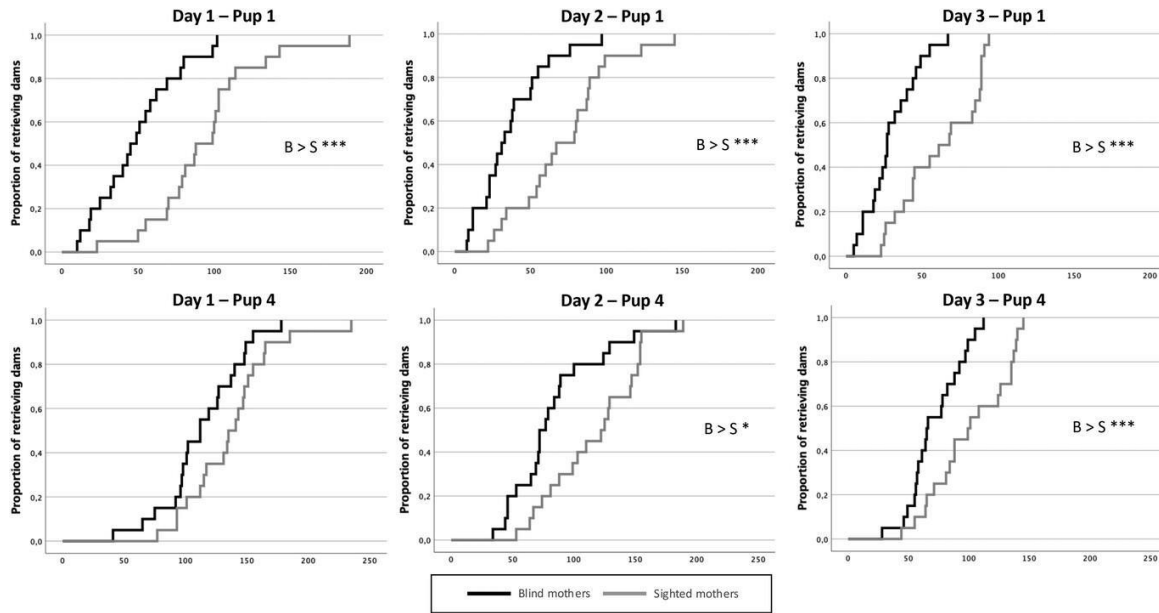


Figure 3.1 : Pup retrieval test on PD 1, 2, 3.

Log-rank (Kaplan–Meier) statistics revealed that blind and sighted dams performed differently in most of the conditions. Survival plots indicate the cumulative proportion of blind dams (black line) and sighted dams (gray line) retrieving the first and fourth pup on Days 1, 2, and 3 postpartum ($*p < .05$; $***p < .001$).

With regard to fourth-pup retrieval latencies (Figure 2), the ANOVA revealed a significant effect of *visual status* ($F(1, 38) = 10.962$; $p = .002$), and *day of testing* ($F(2, 76) = 28.494$; $p < .001$), but no interaction *visual status* $\times$ *day of testing* ($F(2, 76) = 0.445$; $p > .05$). LSD Fisher post hoc tests revealed that fourth pup retrieval efficiency improved from PD 1 to PD 2 ($p = .003$), PD 1 to PD 3 ($p < .001$), and PD 2 to PD 3 ($p = .092$).

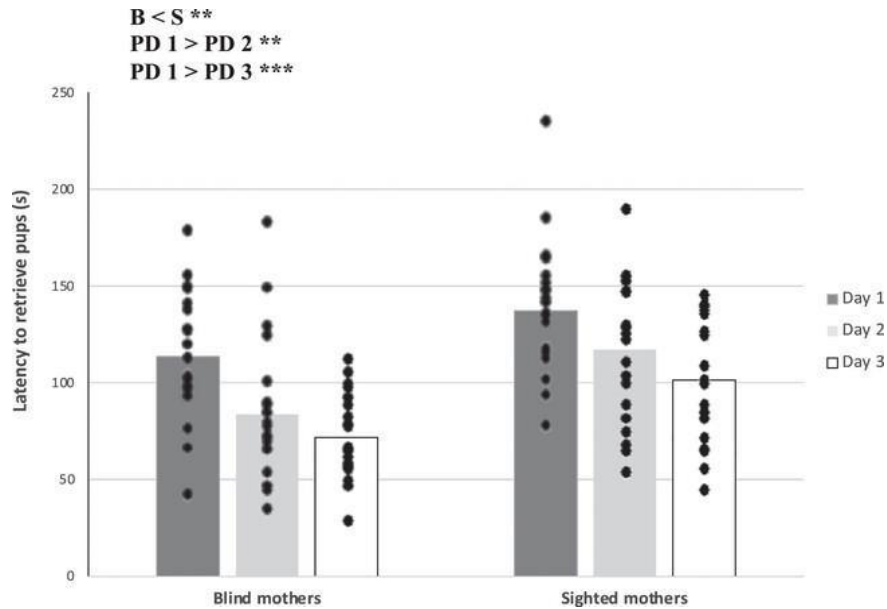


Figure 3.2 : Pup retrieval test on PD 1, 2, 3.

The ANOVA revealed that blind mothers displayed a shorter latency to retrieve the four pups compared with sighted mothers and pup retrieval efficiency improved similarly over time in both groups (Data are shown as mean $\pm$ SEM; $**p < .01$; $***p < .001$). PD, postpartum day.

3.2 Home cage maternal behaviors test

(A) *Mother nursing pups* (Figure 3a): The ANOVA revealed significant effects of *visual status* ($F(1, 22) = 41.029$; $p < .001$), *day of testing* ($F(4, 88) = 39.285$; $p < .001$), and the interaction *visual status * day of testing* ($F(4, 88) = 5.117$; $p < .001$). LSD Fisher post hoc tests revealed that blind dams spent more time nursing pups compared to sighted dams on PD 13 ($p = .003$), 16 ($p < .001$), and 19 ($p < .001$) but not on PD 5 and PD 10 ($p > .05$).

(B) *Mother–pup interactions in the nest* (Figure 3b): There were significant effects of *visual status* ($F(1, 22) = 11.481$; $p = .003$), *day of testing* ($F(4, 88) = 2.798$; $p = .031$), and the interaction *visual status * day of testing* ($F(4, 88) = 4.648$; $p = .002$). LSD Fisher post hoc tests revealed that blind dams spent more time interacting with their pups in the nest compared to sighted dams on PD 13 ($p < .001$), PD 16 ($p < .001$), and PD 19 ($p = .043$) but not on PD 5 and PD 10 ($p > .05$).

(C) *Mother in the nest with no pups' interaction* (Figure 3c): We found a significant effect on the *day of testing* ($F(4, 88) = 26.597; p < .001$), but not of *visual status* ($F(1, 22) = 1.267; p = .272$) nor the interaction *visual status * day of testing* ($F(4, 88) = 1.391; p = .258$). LSD Fisher post hoc tests revealed significant differences between (1) PD 5 and PD 13/PD 16/PD 19 (all $p < .001$), (2) PD 10 and PD 13/PD 16/PD 19 ($p = .03; p < .001; p < .001$, respectively), (3) PD 13 and all other days of testing (between $p = .03$ and $p < .001$), and PD 16 and all other days of testing (between $p = .01$ and $p < .001$). This indicates that blind and sighted dams spent progressively more time in the nest with no pups interaction between PD 5 and PD 19.

(D) *Mother resting outside the nest* (Figure 3d): the ANOVA yielded significant effects of *visual status* ($F(1, 22) = 11.706; p = .002$), *day of testing* ($F(4, 88) = 18.764; p < .001$), and the interaction *visual status * day of testing* ($F(4, 88) = 5.626; p < .001$). LSD Fisher post hoc tests revealed that sighted dams spent more time than blind ones resting outside the nest on PD 10 ($p < .001$), 13 ($p = .024$), and 16 ($p < .001$), but no difference was observed on PD 5 ($p > .05$) and 19 ($p > .05$).

(E) *Mother walking* (Figure 3e): There was no significant effect of *visual status* ($F(1, 22) = 0.563; p = .461$), *day of testing* ($F(4, 88) = 1.408; p = 0.238$), nor the interaction *visual status * day of testing* ($F(4, 88) = 0.139; p = 0.967$).

(F) *Mother drinking/eating outside the nest* (Figure 3f): There was a significant effect of *day of testing* ($F(1, 88) = 6.046; p < .001$), but not of *visual status* ($F(1, 22) = 0.142; p = .710$), nor the interaction *visual status * day of testing* ($F(1, 88) = 2.283; p = .067$). LSD Fisher post hoc tests revealed significant differences between PD 10 and (1) PD 16 ($p = .004$), and (2) PD 19 ($p = .001$). LSD Fisher post hoc tests also revealed significant differences between PD 13 and (1) PD 16 ($p < .001$) and (2) PD 19 ($p = .001$). This indicates that blind and sighted dams spent progressively less time drinking/eating outside the nest between the second and the third week postpartum.

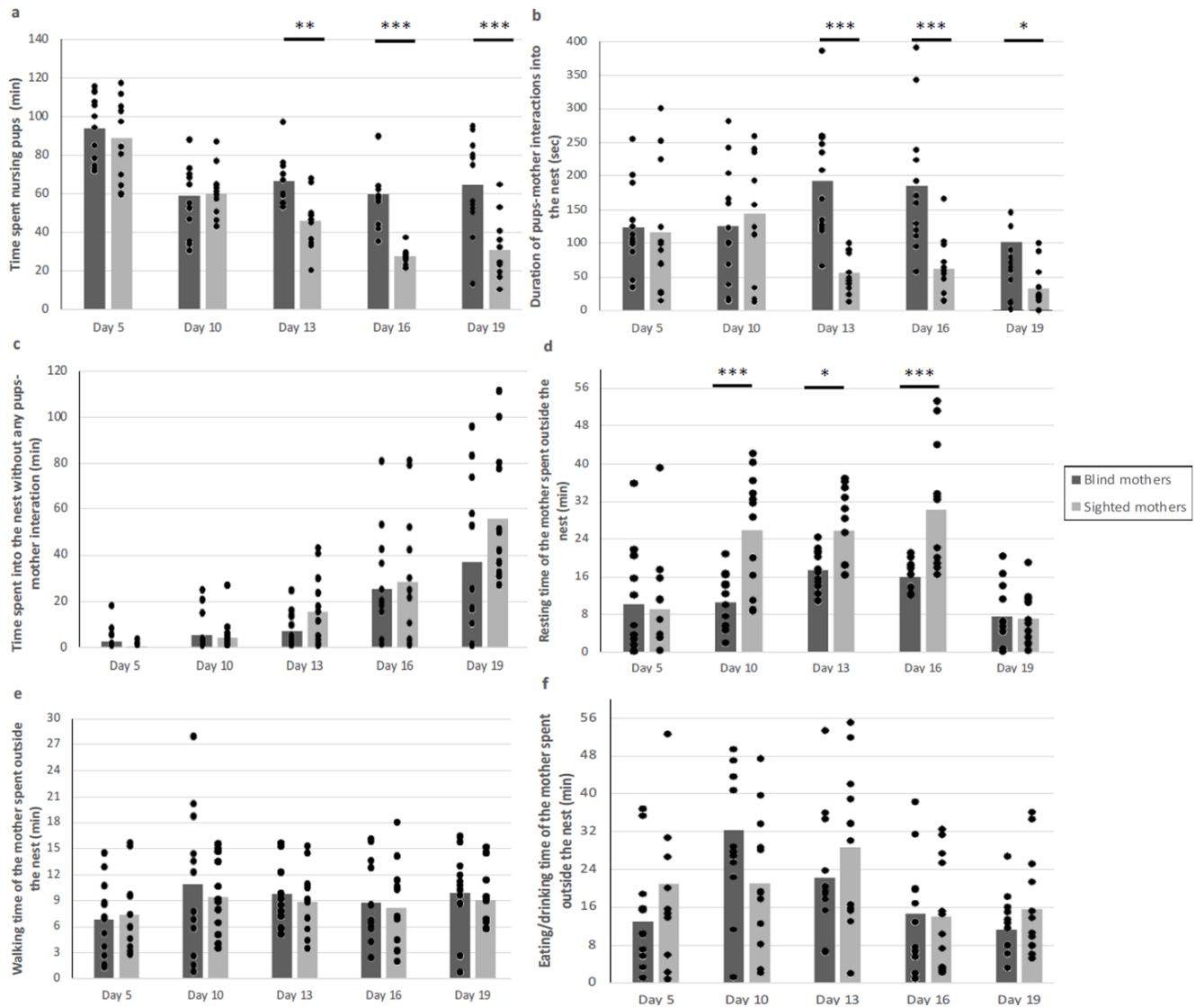


Figure 3.3 : The total duration of maternal and nonmaternal behaviors displayed by blind and sighted mothers throughout the lactational period on Days 5, 10, 13, 16, and 19 postpartum.

(a) Nursing behavior: blind mothers nursed their pups longer than sighted mothers on PD 13, 16, and 19. **(b) Mother–pup interactions in the nest:** blind mothers spent more time interacting with pups compared to sighted mothers on PD 13 and 16. **(c) Mother in the nest with no pup's interaction:** Blind and sighted mothers spent the same time in the nest with no interaction with their pups throughout the lactational period. **(d) Mother resting outside the nest:** sighted mothers spent more time resting outside the nest than blind mothers on PD 10, 13, and 16. **(e) Mother walking:** Blind and sighted mothers spent the same time exploring the cage throughout the lactational period. **(f) Mother eating/drinking outside the nest:** Blind and sighted mothers spent the same time eating/drinking throughout the lactational period (* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$).

3.3 Maternal aggression test

Results are illustrated in Figure 4. Blind mothers exhibited the first attack faster when exposed to a male intruder ($t(1, 22) = 3.664; p = .003$). In contrast, the total duration ($t(1, 22) = -1.274; p > .05$) and frequency of attacks ($t(1, 22) = -0.905; p > .05$) towards a male intruder were similar between blind and sighted dams.

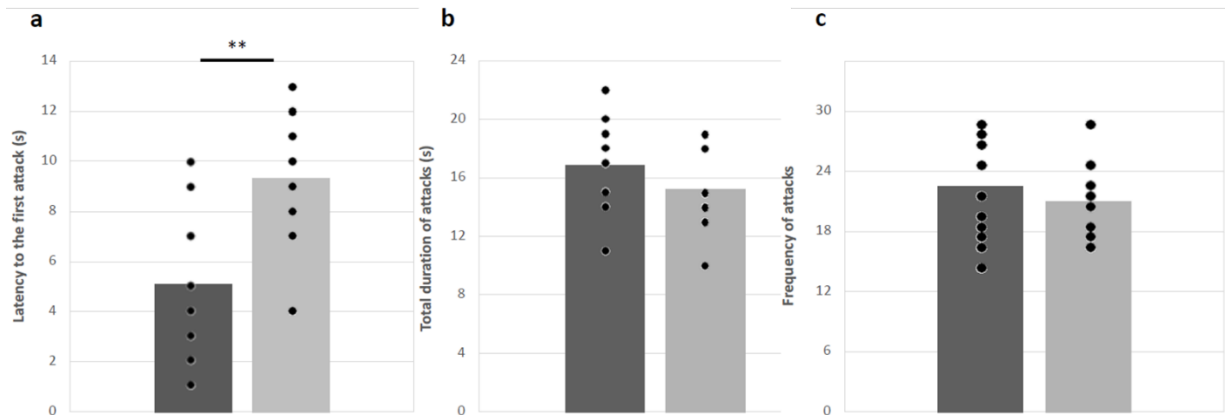


Figure 3.4 : Aggressive-related behaviors exhibited by blind and sighted mothers toward a male intruder.

*Blind mothers were faster to initiate the first attack toward a male intruder than their sighted counterparts (a), but both groups exhibited a similar total duration of attacks (b), and a similar number of attacks toward a male intruder (c). Data are shown as mean ± SEM. ** $p < .01$.*

4. Discussion

The findings suggest that congenital visual deprivation results in heightened maternal behaviors on each of the three major components: (1) maternal motivation to retrieve pups into the nest, (2) care, and (3) aggression. *Regarding maternal motivation to retrieve pups*, we pointed out that blind mothers retrieved their pups to the nest faster than sighted ones. In addition, both blind and sighted dams retrieved faster their pups through the second and third trials, underlying similar learning abilities in this task. Our result is contrary to previous studies which have suggested that both peripherally or centrally blinded rat dams retrieved their pups more slowly than did sighted mothers (Beach, 1937; Beach &

Jaynes, 1956). *Regarding maternal care*, we found that both blind and sighted females display high levels of maternal behaviors during the early postpartum period (PD 5), with 70% of the time nursing and liking the pups, which is consistent with previous research conducted on wild-type mice (Grota & Ader, 1974). On day 5 postpartum, when blind and sighted dams were not interacting with their pups in the nest, they spent the same time resting, walking, and eating/drinking outside the nest (6–13%, respectively). On day 10 postpartum, both sighted and blind dams displayed similar nursing time reduction (with 50% of the time nursing the pups), associated with similar time spent resting in the nest and walking outside the nest. Additionally, sighted mothers exhibited higher time resting outside the nest than blind ones, while blind mothers tended to spend longer time eating/drinking outside the nest than their sighted counterparts. Whereas the time spent nursing the pups decreases gradually to 25% at the end of the third week postpartum in sighted ZRDBA dams, just like in wild-type dams (Grota & Ader, 1974), blind ZRDBA dams kept displaying a stable and high level of maternal behaviors until PD 19 (more than 60% of the time nursing and licking/grooming pups into the nest), and, consequently, less time resting outside the nest during the second and third week postpartum (Day 13–19 postpartum). These results are in good agreement with previous findings obtained in enucleated and eyes-sutured female rats (Herrenkohl & Rosenberg, 1972; Kolunie et al., 1994). We, however, did not find any effect of the visual status on time spent resting in the nest with no mother–pup interaction, or eating/drinking and walking, ruling these mechanisms out as potential variables. *Regarding maternal aggression*, while the duration and frequency of attacks toward a male intruder were similar between both groups, blind mothers initiated the first attack faster than their sighted counterparts. A previous study suggested that visual inputs from the pups or intruder are not essential to the expression of maternal aggression in rats, since blinded rat dams (by eyelid suturing on Day 2 postpartum) displayed similar levels of maternal aggression one day after the procedure (Kolunie et al., 1994). Nevertheless, although the bite latency data were not statistically significant between dams temporarily deprived of visual or auditory input and controls, it is noteworthy to note that blind dams initiated the first bite of the intruder 2–5 times faster than controls and deaf dams.

The inconsistencies between our results and certain studies are likely due to differences in etiologies, onset, and duration of visual deprivation, resulting in different mechanisms of brain plasticity and subsequent behavioral adaptations. For most sensory systems, congenital and early sensory deprivation lead to much sensory compensation and higher brain reorganization than late and short visual deprivation (Chabot et al., [2007](#); Kujala et al., [1997](#); Piché et al., [2004](#); Qin et al., [2015](#); Slimani et al., [2014](#); Touj, Paquette, et al., [2021](#)).

Studies conducted on different murine models of early blindness (congenital, dark-reared housed, early enucleation) have established that early visual deprivation results in enhanced nonvisual sensory perception such as olfactory performance and pain sensitivity (Touj et al., [2019](#), [2020](#); Touj, Gallino, et al., [2021](#); Touj, Paquette, et al., [2021](#); Zhou et al., [2017](#)) accompanied by enlargement of the olfactory areas (bulb and piriform cortex), auditory areas and amygdaloid complex volume (Massé et al., [2014](#); Touj et al., [2019](#); Touj, Gallino, et al., [2021](#)). Given that multisensory cues emitted by offspring are commonly used to trigger maternal responsiveness (retrieval, nursing) towards the pups (reviewed in Dulac et al., [2014](#); Numan & Isle, [2003](#); Numan & Young, [2016](#)) and maternal aggression toward a threatening individual (Kolunie & Stern, [1995](#); Mayer & Rosenblatt, [1993](#)), such sensory compensation may help congenitally blind dams to cope with the absence of visual inputs and to evolve behavioral adjustments toward the offspring. In other words, enhanced intact remaining modalities due to early visual deprivation may explain the heightened maternal responsiveness seen in blind dams.

Additionally, as the pup retrieval and the maternal aggression tests were conducted under dark conditions, the faster responses displayed by blind dams toward the pups/intruder may be explained by their enhanced ability to navigate driven by nonvisual sensory cues. In rodents, it has been shown that better odor perception and localization (in mice: Fraser & Shah, [2014](#); Weiss et al., [2011](#), in rats: Beach & Jaynes, [1956](#)) and better sound acuity and spatial hearing (in mice: Noirot, [1965](#); Smotherman et al., [1974](#); in rats: Beach & Jaynes, [1956](#); Kenyon et al., [1983](#); Stern, [1990](#)) may help mothers to efficiently retrieve their pups. In line with our results, several studies using the buried food test showed that blind rodents localized more quickly an appetent olfactory source than sighted congeners

in our blinded ZRDBA mice (Touj et al., [2020](#)), in dark-reared mice (C57BL6 strain), and in rats (Zhou et al., [2017](#)). Accordingly, structural magnetic resonance imaging (MRI) and histological analyses conducted on the ZRDBA blind mice suggest that these behavioral/sensory adaptations may be supported by extended neuroplasticity, including enlargements of olfactory, auditory, orbital regions, amygdaloid complex, and some cerebral regions mediated in navigation and spatial memory, such as fimbria-fornix and nuclei in mammillary bodies (Touj et al., [2020](#)).

Moreover, enhanced attentional processes to respond to auditory and haptic stimuli have been evidenced in blind rodents. For example, while both blind and sighted rodents preferred exploring an attractive stimulus (e.g., cage with pup, peanut butter, vanilla odor) against a neutral one (empty cage, water), blind animals spent more time exploring the attractive stimulus than sighted ones (congenitally blind mice: Touj et al., [2020](#); enucleated postpartum rat: Beach & Jaynes, [1956](#)) and less time smelling the negative odor (2 MB odor) compared with sighted mice. These results indicate that early visual deprivation results in hypervigilance toward meaningful olfactory cues (appetent/rewarding or aversive/fearful).

Taken together, these findings suggest that enhanced nonvisual sensory processing and/or attentional processing/awareness in congenitally blind mothers may promote enhanced maternal behaviors, leading to faster pup retrieval (motivation), higher caregiving in late lactation—second and third week postpartum—(care) and faster aggressive responses toward an intruder (aggression). Another explanation can be proposed: increased activity and maternal-motivated behaviors in our test conditions may be explained by the endogenous circadian rhythm alteration induced by congenital blindness (Iura & Udo, [2014](#); Ramamurthy & Krubitzer, [2018](#)). Although we assumed that blind mice may have synchronized their circadian rhythm with that of sighted mice as they are housed in the same breeding room under similar environmental conditions of a 12 h/12 h light/dark cycle, future studies should investigate this question.

Interestingly, the same results and mechanisms were found in humans. In the same vein, a large body of evidence showed that early blindness leads to superior perceptual processing

in the remaining sensory modalities in humans, especially in audition, somesthesia, and nociception (Kupers & Ptito, [2011, 2014](#); Slimani et al., [2013, 2014, 2015](#)). Such enhanced performance on nonvisual tasks in blind humans is supported by intramodal and cross-modal brain plasticity related to dramatical anatomical and functional changes (Kupers & Ptito, [2011, 2014](#); Voss & Zatorre, [2012](#); Zhang et al., [2019](#)). With regard to olfaction, a meta-analysis showed no superiority of blind compared to sighted in humans, for olfactory identification, discrimination, and threshold (Sorokowska et al., [2019](#)), which are tasks that are typically used in clinical tests. While this seems to argue against the hypothesis of the present article, a recent study shows, inversely, the superiority of the congenitally blind in the ecologically relevant olfactory tasks of odorant localization (Manescu et al., [2021](#)). This is in line with earlier reports on audition in the blind that suggest that ecological relevance is the key factor for cross-modal plasticity (Gougoux et al., [2004](#)). In rodents literature, behavioral adaptations were also reported in early blind women who displayed prolonged duration of breastfeeding beyond the first year postpartum, accompanied by increased physical contact/proximity and more frequent vocalizations toward their newborn (Chiesa et al., [2015](#); Ganea et al., [2018](#); Santos & Ribeiro, [2020](#); Thoueille et al., [2006](#)). In addition, enhanced attentional processes to respond to auditory and haptic stimuli have been evidenced in blind humans, which may contribute to heightening nonvisual sensory skills (Collignon & De Volder, [2009](#); Collignon et al., [2006](#); Hugdahl et al., [2004](#); Liotti et al., [1998](#); Pigeon et al., [2015](#); Topalidis et al., [2020](#)). Visually impaired adults and children showed increased odor awareness and reactivity to smells, especially toward social and food odors (Beaulieu-Lefebvre et al., [2011](#); Ferdenzi et al., [2010](#)). Overall, nonvisual channels, such as olfactory, auditory, and somatosensory systems, are likely used more frequently to guarantee harmonic interaction despite the mother's impairment.

Multiple neural networks in brain areas, activated by both hormonal and environmental inputs, mediate maternal care/motivation and affective processing (Keyser-Marcus et al., [2001](#); Kim & Strathearn, [2016](#); Lee & Brown, [2002](#); Lonstein et al., [2015](#); Numan & Stolzenberg, [2009](#); Sato et al., [2010](#); Terkel et al., [1979](#); Uriarte et al., [2020](#)) as well as maternal aggression (Bosch & Neumann et al., [2010](#); Gammie, [2005](#); Gammie &

Nelson, 2001; Haller, 2018; Hasen & Gammie, 2005, 2006; Kohl et al., 2017). In rodents, the medial preoptic area (MPOA)/bed nucleus of the stria terminalis (BNST) circuits are known to be involved in the onset and expression of maternal behavior and pup-associated motivation during the early period of lactation (Li et al., 1999, 2022; McHenry et al., 2015; Miceli et al., 1983; Numan, 2007; Numan & Stolzenberg, 2009; Oxley & Fleming, 2000; Petrulis, 2013; Semaan & Kauffman, 2010; Terkel et al., 1979; Tobiansky et al., 2013 for review). Importantly, this core circuit has strong connections with the mesolimbic dopamine system, ventral tegmental area (VTA), nucleus accumbens (NA), and caudate putamen, involved in infant-related reward processing and motivation (Barrière et al., 2021; Dong & Swanson, 2004; Dumont & Williams, 2004; Jalabert et al., 2009; Kudo et al., 2014; Numan, 2007; Numan & Numan, 1997; Numan & Stolzenberg, 2009; Tobiansky et al., 2013). Additionally, studies have reported that lactating female rodents expressing higher levels of maternal care and motivation had specific hypertrophies in regions involved in olfactory (MOB and AOB) and somatosensory (somatosensory cortex) information processing, in memory (hippocampus, entorhinal cortex, retrosplenial cortex), and in reward and reinforcement (striatum) processing (Barrière et al., 2021), and possess greater dopaminergic projections from the VTA to the NA (Shahrokh et al., 2010). It is worthy to note that the maternal behavior of female rodents is plastic and declines gradually until weaning, supported (in part) by a progressive mPOA and the mesolimbic dopamine system deactivation toward pup-related stimuli (Grieb et al., 2020; Pereira et al., 2009). Interestingly, high-resolution MRI and histological studies highlighted large-scale anatomical brain plasticity in the ZRDBA mice (Touj et al., 2020), in various sensory, limbic, and cortical systems that regulate the expression of maternal behavior. Gray matter volume alterations induced by visual deprivation at birth were not only observed in the remaining sensory systems (olfactory, auditory, visual areas) but also in subcortical and cortical structures, such as in BNST and mPOA, anterior hypothalamic area, insular area, the central nucleus of the amygdala, overall amygdala volume, and NA. These volumetric differences within specific hormone-sensitive brain regions which regulate both maternal behaviors and affective processing may reflect the adaptation to the visual deprivation and the enhanced maternal motivation to retrieve the pups, care, and protection seen in anophthalmic dams. This neuroanatomical explanation should, however, be taken with

caution as this research has been conducted on both males and nonlactating, anophthalmic, and sighted mice.

Future studies should examine whether early visual deprivation may alter structural and functional plasticity, as well as specific maternal behaviors responsiveness, in late gestating and lactating females throughout the whole pre- and postnatal period. It is of particular interest to disentangle cellular and molecular mechanisms underlying anatomical/functional plasticity in anophthalmic mice, in terms of neural/glial cell number, neural/glial cell size, axon number, axonal arborization, synaptic density, myelination, blood flow modifications, hormonal/neurotransmitters levels, and receptors' sensitivity/density (Barrière et al., 2019; Kelly et al., 2015; Zatorre et al., 2012). Furthermore, future immunoassay and neuroimaging/immunohistochemical investigations should investigate physiological (e.g., hormones/neurotransmitters) and neural circuits which support the enhanced maternal responsiveness in congenitally blind dams.

5. Conclusion

In the current study, a mouse model of congenital blindness, the ZRDBA strain, was used to assess potential behavioral adaptations induced by blindness in lactating females. The findings provide evidence that maternal performance is enhanced in congenitally blind dams, in terms of maternal motivation to retrieve the pups, care, and protection, underlined by (1) a shorter latency to retrieve pups, (2) increased nursing/licking durations during the second and third week postpartum, and (3) a faster aggressive behavior toward a male intruder, compared to sighted mothers. These behavioral adaptations may be driven by sensory and attentional compensations, supported by dramatical cerebral plasticity induced by early visual deprivation. The present study reveals a profound impact of early visual deprivation on motherhood, paving the way for further physiological, anatomical, and behavioral investigations to gain insight into the hormonal and neural circuits that regulate maternal responsiveness levels across the postpartum period.

Acknowledgment

This work was funded by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) (2017-06942).

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

References

- Abel, E. L. (1972). Suppression of pup retrieving behavior in rats following administration of L-9-tetrahydrocannabinol. *Experientia*, **28**(10), 1187–1188. <https://doi.org/10.1007/bf01946160>
- Aguggia, J. P., Suárez, M. M., & Rivarola, M. A. (2013). Early maternal separation: neurobehavioral consequences in mother rats. *Behavioural brain research*, **248**, 25–31.
- Bains, R. S., Wells, S., Sillito, R. R., Armstrong, J. D., Cater, H. L., Banks, G., & Nolan, P. M. (2018). Assessing mouse behaviour throughout the light/dark cycle using automated in-cage analysis tools. *Journal of Neuroscience Methods*, **300**, 37–47. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2017.04.014>
- Barrière, D. A., Ella, A., Szeremeta, F., Adriaensen, H., Mème, W., Chaillou, E., Migaud, M., Mème, S., Lévy, F., & Keller, M. (2021). Brain orchestration of pregnancy and maternal behavior in mice: A longitudinal morphometric study. *Neuroimage*, **230**, 117776. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117776>
- Barrière, D. A., Hamieh, A. M., Magalhães, R., Traoré, A., Barbier, J., Bonny, J. M., Ardid, D., Busserolles, J., Mériaux, S., & Marchand, F. (2019). Structural and functional alterations in the retrosplenial cortex following neuropathic pain. *Pain*, **160**(10), 2241–2254. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001610>
- Bayerl, D. S., & Bosch, O. J. (2019). Brain vasopressin signaling modulates aspects of maternal behavior in lactating rats. *Genes, Brain, and Behavior*, **18**(1), e12517. <https://doi.org/10.1111/gbb.12517>

Beach, F. A., Jr. (1937). The neural basis of innate behavior. I. Effects of cortical lesions upon the maternal behavior pattern in the rat. *Journal of Comparative Psychology*, **24**(3), 393–440. <https://doi.org/10.1037/h0059606>

Beach, F. A., & Jaynes, J. (1956). Studies of maternal retrieving in rats. III. Sensory cues involved in the lactating female's response to her young. *Behaviour*, **10**(1/2), 104–125.

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. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.12.014>

Bosch, O. J. (2011). Maternal nurturing is dependent on her innate anxiety: The behavioral roles of brain oxytocin and vasopressin. *Hormones and Behavior*, **59**(2), 202–212. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.11.012>

Bosch, O. J. (2013). Maternal aggression in rodents: Brain oxytocin and vasopressin mediate pup defence. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, **368**(1631), 20130085. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0085>

Bosch, O. J., & Neumann, I. D. (2010). Vasopressin released within the central amygdala promotes maternal aggression. *The European Journal of Neuroscience*, **31**(5), 883–891. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07115.x>

Brennan, P. A., & Keverne, E. B. (2004). Something in the air? New insights into mammalian pheromones. *Current Biology*, **14**, R81–R89. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2003.12.052>

Caughey, S. D., Klampfl, S. M., Bishop, V. R., Pfoertsch, J., Neumann, I. D., Bosch, O. J., & Meddle, S. L. (2011). Changes in the intensity of maternal aggression and central oxytocin and vasopressin V1a receptors across the peripartum period in the rat. *Journal of Neuroendocrinology*, **23**(11), 1113–1124. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02224.x>

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. *The European Journal of Neuroscience*, **26**(8), 2334–2348. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05854.x>

Chase, H. B., & Chase, E. B. (1941). Studies on an anophthalmic strain of mice I. Embryology of the eye region. *Journal of Morphology*, **68**(2), 279–301. <https://doi.org/10.1002/jmor.1050680205>

Chiesa, S., Galati, D., & Schmidt, S. (2015). Communicative interactions between visually impaired mothers and their sighted children: Analysis of gaze, facial expressions, voice and physical contacts. *Childcare, Health and Development*, **41**(6), 1040–1046. <https://doi.org/10.1111/cch.12274>

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 experimentale)*, **63**(4), 287–293. <https://doi.org/10.1037/a0015415>

Collignon, O., Renier, L., Bruyer, R., Tranduy, D., & Veraart, C. (2006). Improved selective and divided spatial attention in early blind subjects. *Brain Research*, **1075**(1), 175–182. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.12.079>

Dong, H. W., & Swanson, L. W. (2004). Projections from bed nuclei of the stria terminalis, posterior division: Implications for cerebral hemisphere regulation of defensive and reproductive behaviors. *The Journal of Comparative Neurology*, **471**(4), 396–433. <https://doi.org/10.1002/cne.20002>

Dulac, C., O'Connell, L. A., & Wu, Z. (2014). Neural control of maternal and paternal behaviors. *Science (New York, NY)*, **345**(6198), 765–770. <https://doi.org/10.1126/science.1253291>

Dumont, E. C., & Williams, J. T. (2004). Noradrenaline triggers GABAA inhibition of bed nucleus of the stria terminalis neurons projecting to the ventral tegmental area. *The Journal of Neuroscience*, **24**(38), 8198–8204. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0425-04.2004>

Ferreira, A., Dahlöf, L. G., & Hansen, S. (1987). Olfactory mechanisms in the control of maternal aggression, appetite, and fearfulness: effects of lesions to olfactory receptors, mediodorsal thalamic nucleus, and insular prefrontal cortex. *Behavioral neuroscience*, **101**(5), 709–746.

Ferdenzi, C., Coureaud, G., Camos, V., & Schaal, B. (2010). Attitudes toward everyday odors for children with visual impairments: A pilot study. *Journal of Visual Impairment & Blindness*, **104**(1), 55–59. <https://doi.org/10.1177/0145482x1010400109>

Fraser, E. J., & Shah, N. M. (2014). Complex chemosensory control of female reproductive behaviors. *PLoS ONE*, **9**(2), e90368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090368>

Francis, D. D., & Meaney, M. J. (1999). Maternal care and the development of stress responses. *Current Opinion in Neurobiology*, **9**(1), 128–134.

Gammie, S. C. (2005). Current models and future directions for understanding the neural circuitries of maternal behaviors in rodents. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, **4**(2), 119–135. <https://doi.org/10.1177/1534582305281086>

Gammie, S. C., Negron, A., Newman, S. M., & Rhodes, J. S. (2004). Corticotropin-releasing factor inhibits maternal aggression in mice. *Behavioral Neuroscience*, **118**(4), 805–814. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.4.805>

Gammie, S. C., & Nelson, R. J. (2001). cFOS and pCREB activation and maternal aggression in mice. *Brain Research*, **898**(2), 232–241. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)02189-8](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02189-8)

Gandelman, R. (1972). Mice: Postpartum aggression elicited by the presence of an intruder. *Hormones and Behavior*, 3(1), 23–28. [https://doi.org/10.1016/0018-506x\(72\)90003-7](https://doi.org/10.1016/0018-506x(72)90003-7)

Gandelman, R., Zarrow, M. X., & Denenberg, V. H. (1970). Maternal behavior: Differences between mother and virgin mice as a function of the testing procedure. *Developmental Psychobiology*, 3(3), 207–214. <https://doi.org/10.1002/dev.420030308>

Gandelman, R., Zarrow, M. X., & Denenberg, V. H. (1971). Stimulus control of cannibalism and maternal behavior in anosmic mice. *Physiology & Behavior*, 7(4), 583–586. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(71\)90112-0](https://doi.org/10.1016/0031-9384(71)90112-0)

Gandelman, R., Zarrow, M. X., & Denenberg, V. H. (1972). Reproductive and maternal performance in the mouse following removal of the olfactory bulbs. *Journal of Reproduction and Fertility*, 28(3), 453–456. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0280453>

Gandelman, R., Zarrow, M. X., Denenberg, V. H., & Myers, M. (1971). Olfactory bulb removal eliminates maternal behavior in the mouse. *Science*, 171(3967), 210–211. <https://doi.org/10.1126/science.171.3967.210>

Ganea, N., Hudry, K., Verneti, A., Tucker, L., Charman, T., Johnson, M. H., & Senju, A. (2018). Development of adaptive communication skills in infants of blind parents. *Developmental Psychology*, 54(12), 2265–2273. <https://doi.org/10.1037/dev0000564>

Gaub, S., & Ehret, G. (2005). Grouping in auditory temporal perception and vocal production is mutually adapted: The case of wriggling calls of mice. *Journal of Comparative Physiology. A, Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, 191(12), 1131–1135. <https://doi.org/10.1007/s00359-005-0036-y>

González-Mariscal, G., Caba, M., Hoffman, K. L., & Melo, A. I. (2017). “Parental Behavior.”. In D. W. Pfaff, & M. Joël (Eds.). *Hormones, brain, and behavior* (3rd ed.,

Vol. 1, pp. 83–116) Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803592-4.00003-1>

González-Mariscal, G., & Poindron, P. (2002). Parental Care in Mammals: Immediate Internal and Sensory Factors of Control. *Hormones, Brain and Behavior*, **1**, 215–298.

Gougoux, F., Lepore, F., Lassonde, M., Voss, P., Zatorre, R. J., & Belin, P. (2004). Neuropsychology: Pitch discrimination in the early blind. *Nature*, **430**(6997), 309. <https://doi.org/10.1038/430309a>

Grieb, Z. A., Vitale, E. M., Morrell, J. I., Lonstein, J. S., & Pereira, M. (2020). Decreased mesolimbic dopaminergic signaling underlies the waning of maternal caregiving across the postpartum period in rats. *Psychopharmacology*, **237**(4), 1107–1119. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05441-7>

Grota, L. J., & Ader, R. (1974). Behavior of lactating rats in a dual-chambered maternity cage. *Hormones and Behavior*, **5**(4), 275–282. [https://doi.org/10.1016/0018-506x\(74\)90014-2](https://doi.org/10.1016/0018-506x(74)90014-2)

Haller, J. (2018). The role of central and medial amygdala in normal and abnormal aggression: A review of classical approaches. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **85**, 34–43. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.017>

Hasen, N. S., & Gammie, S. C. (2005). Differential for activation in virgin and lactating mice in response to an intruder. *Physiology & Behavior*, **84**(5), 681–695. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.02.010>

Hasen, N. S., & Gammie, S. C. (2006). Maternal aggression: New insights from Egr-1. *Brain Research*, **1108**(1), 147–156. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.06.007>

Herrenkohl, L. R., & Rosenberg, P. A. (1972). Exteroceptive stimulation of maternal behavior in the naïve rat. *Physiology & Behavior*, **8**(4), 595–598. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(72\)90080-7](https://doi.org/10.1016/0031-9384(72)90080-7)

Hugdahl, K., Ek, M., Takio, F., Rintee, T., Tuomainen, J., Haarala, C., & Hämäläinen, H. (2004). Blind individuals show enhanced perceptual and attentional sensitivity for identification of speech sounds. *Cognitive Brain Research*, **19**(1), 28–32. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2003.10.015>

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.

Jalabert, M., Aston-Jones, G., Herzog, E., Manzoni, O., & Georges, F. (2009). Role of the bed nucleus of the stria terminalis in the control of ventral tegmental area dopamine neurons. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **33**(8), 1336–1346.

Keller, M., Vandenberg, L. N., & Charlier, T. D. (2019). The parental brain and behavior: A target for endocrine disruption. *Frontiers in neuroendocrinology*, **54**, 100765.

Kelly, E. A., Russo, A. S., Jackson, C. D., Lamantia, C. E., & Majewska, A. K. (2015). Proteolytic regulation of synaptic plasticity in the mouse primary visual cortex: Analysis of matrix metalloproteinase 9 deficient mice. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **9**, 369. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00369>

Kenyon, P., Cronin, P., & Keeble, S. (1983). Role of the infraorbital nerve in retrieving behavior in lactating rats. *Behavioral Neuroscience*, **97**(2), 255–269. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.97.2.255>

Keyser-Marcus, L., Stafisso-Sandoz, G., Gerecke, K., Jasnow, A., Nightingale, L., Lambert, K. G., Gatewood, J., & Kinsley, C. H. (2001). Alterations of medial preoptic area neurons following pregnancy and pregnancy-like steroidal treatment in the rat. *Brain Research Bulletin*, **55**(6), 737–745. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(01\)00554-8](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(01)00554-8)

Kim, S., & Strathearn, L. (2016). Oxytocin and maternal brain plasticity. *New Directions for Child and Adolescent Development*, **2016**(153), 59–72. <https://doi.org/10.1002/cad.20170>

Klampfl, S. M., & Bosch, O. J. (2019). Mom doesn't care: When increased brain CRF system activity leads to maternal neglect in rodents. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **53**, 100735. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.01.001>

Kohl, J., Autry, A. E., & Dulac, C. (2017). The neurobiology of parenting: A neural circuit perspective. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, **39**(1), 1–11. <https://doi.org/10.1002/bies.201600159>

Kolonie, J. M., & Stern, J. M. (1995). Maternal aggression in rats: Effects of olfactory bulbectomy, ZnSO₄-induced anosmia, and vomeronasal organ removal. *Hormones and Behavior*, **29**(4), 492–518. <https://doi.org/10.1006/hbeh.1995.1285>

Kolonie, J. M., Stern, J. M., & Barfield, R. J. (1994). Maternal aggression in rats: Effects of visual or auditory deprivation of the mother and dyadic pattern of ultrasonic vocalizations. *Behavioral and Neural Biology*, **62**(1), 41–49. [https://doi.org/10.1016/S0163-1047\(05\)80057-3](https://doi.org/10.1016/S0163-1047(05)80057-3)

Kristal, M. B. (2009). The biopsychology of maternal behavior in nonhuman mammals. *ILAR Journal*, **50**(1), 51–63. <https://doi.org/10.1093/ilar.50.1.51>

Kudo, T., Konno, K., Uchigashima, M., Yanagawa, Y., Sora, I., Minami, M., & Watanabe, M. (2014). GABAergic neurons in the ventral tegmental area receive dual GABA/enkephalin-mediated inhibitory inputs from the bed nucleus of the stria terminalis. *The European Journal of Neuroscience*, **39**(11), 1796–1809. <https://doi.org/10.1111/ejn.12503>

Kujala, T., Alho, K., Huottilainen, M., Ilmoniemi, R. J., Lehtokoski, A., Leinonen, A., Rinne, T., Salonen, O., Sinkkonen, J., Standertskjöld-Nordenstam, C. G., & Näätänen, R. (1997). Electrophysiological evidence for cross-modal plasticity in humans with early-

and late-onset blindness. *Psychophysiology*, **34**(2), 213–216. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1997.tb02134.x>

Kupers, R., & Ptito, M. (2011). Insights from darkness: What the study of blindness has taught us about brain structure and function. *Progress in Brain Research*, **192**, 17–31. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53355-5.00002-6>

Kupers, R., & Ptito, M. (2014). Compensatory plasticity and cross-modal reorganization following early visual deprivation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **41**, 36–52. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.08.001>

Li, M. (2022). The medial prefrontal regulation of maternal behavior across postpartum: A triadic model. *Psychological review*, <https://doi.org/10.1037/rev0000374>

Lee, A., Clancy, S., & Fleming, A. S. (1999). Mother rats bar-press for pups: Effects of lesions of the mPOA and limbic sites on maternal behavior and operant responding for pup-reinforcement. *Behavioural Brain Research*, **100**(1-2), 15–31. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(98\)00109-0](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(98)00109-0)

Lee, A. W., & Brown, R. E. (2002). Medial preoptic lesions disrupt parental behavior in both male and female California mice (*Peromyscus californicus*). *Behavioral Neuroscience*, **116**(6), 968–975. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.116.6.968>

Lévy, F., & Keller, M. (2009). Olfactory mediation of maternal behavior in selected mammalian species. *Behavioural Brain Research*, **200**(2), 336–345. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.12.017>

Liotti, M., Ryder, K., & Woldorff, M. G. (1998). Auditory attention in the congenitally blind: Where, when and what gets reorganized? *Neuroreport*, **9**(6), 1007–1012. <https://doi.org/10.1097/00001756-199804200-00010>

Lonstein, J. S., & Gammie, S. C. (2002). Sensory, hormonal, and neural control of maternal aggression in laboratory rodents. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **26**(8), 869–888. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(02\)00087-8](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(02)00087-8)

- Lonstein, J. S., Lévy, F., & Fleming, A. S. (2015). Common and divergent psychobiological mechanisms underlying maternal behaviors in non-human and human mammals. *Hormones and Behavior*, **73**, 156–185. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.06.011>
- 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. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa073>
- Martín-Sánchez, A., McLean, L., Beynon, R. J., Hurst, J. L., Ayala, G., Lanuza, E., & Martínez-García, F. (2015). From sexual attraction to maternal aggression: When pheromones change their behavioural significance. *Hormones and Behavior*, **68**, 65–76. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.08.007>
- Massé, I. O., Guillemette, S., Laramée, M. E., Bronchti, G., & Boire, D. (2014). Strain differences of the effect of enucleation and anophthalmia on the size and growth of sensory cortices in mice. *Brain Research*, **1588**, 113–126. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.025>
- Mayer, A. D., & Rosenblatt, J. S. (1993). Peripheral olfactory deafferentation of the primary olfactory system in rats using ZnSO₄ nasal spray with special reference to maternal behavior. *Physiology & Behavior*, **53**(3), 587–592. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(93\)90157-b](https://doi.org/10.1016/0031-9384(93)90157-b)
- McHenry, J. A., Rubinow, D. R., & Stuber, G. D. (2015). Maternally responsive neurons in the bed nucleus of the stria terminalis and medial preoptic area: Putative circuits for regulating anxiety and reward. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **38**, 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2015.04.001>
- Meaney, M. J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annual Review of Neuroscience*, **24**, 1161–1192. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.1161>

Miceli, M. O., Fleming, A. S., & Malsbury, C. W. (1983). Disruption of maternal behaviour in virgin and postparturient rats following sagittal plane knife cuts in the preoptic area-hypothalamus. *Behavioural Brain Research*, **9**(3), 337–360. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(83\)90137-7](https://doi.org/10.1016/0166-4328(83)90137-7)

Morgan, H. D., Fleming, A. S., & Stern, J. M. (1992). Somatosensory control of the onset and retention of maternal responsiveness in primiparous Sprague-Dawley rats. *Physiology & Behavior*, **51**(3), 549–555. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(92\)90178-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(92)90178-5)

Noirot, E. E. (1965). Changes in responsiveness to young in the adult mouse. 3. The effect of immediately preceding performances. *Behaviour*, **24**(3), 318–325. <https://doi.org/10.1163/156853965x00084>

Noirot, E. E. (1969). Serial order of maternal responses in mice. *Animal Behaviour*, **17**(3), 547–550.

Numan, M. (2007). Motivational systems and the neural circuitry of maternal behavior in the rat. *Developmental Psychobiology*, **49**(1), 12–21. <https://doi.org/10.1002/dev.20198>

Numan, M., & Insel, T. R. (2003). Hormonal and nonhormonal basis of maternal behavior. In *The neurobiology of parental behavior* (pp. 8–41). Springer,.

Numan, M., & Numan, M. J. (1997). Projection sites of medial preoptic area and ventral bed nucleus of the stria terminalis neurons that express Fos during maternal behavior in female rats. *Journal of Neuroendocrinology*, **9**(5), 369–384. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.1997.t01-1-00597>

Numan, M., & Stolzenberg, D. S. (2009). Medial preoptic area interactions with dopamine neural systems in the control of the onset and maintenance of maternal behavior in rats. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **30**(1), 46–64. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2008.10.002>

Numan, M., & Young, L. J. (2016). Neural mechanisms of mother-infant bonding and pair bonding: Similarities, differences, and broader implications. *Hormones and Behavior*, **77**, 98–112. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.05.015>

Numan, M., & Woodside, B. (2010). Maternity: neural mechanisms, motivational processes, and physiological adaptations. *Behavioral neuroscience*, **124**(6), 715–741.

Oxley, G., & Fleming, A. S. (2000). The effects of medial preoptic area and amygdala lesions on maternal behavior in the juvenile rat. *Developmental Psychobiology*, **37**(4), 253–265.

Peirson, S. N., Brown, L. A., Pothecary, C. A., Benson, L. A., & Fisk, A. S. (2018). Light and the laboratory mouse. *Journal of Neuroscience Methods*, **300**, 26–36. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2017.04.007>

Peirson, S. N., & Foster, R. G. (2011). Bad light stops play. *EMBO Reports*, **12**(5), 380. <https://doi.org/10.1038/embor.2011.70>

Pereira, M., & Morrell, J. I. (2009). The changing role of the medial preoptic area in the regulation of maternal behavior across the postpartum period: Facilitation followed by inhibition. *Behavioural Brain Research*, **205**(1), 238–248. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.06.026>

Petrulis, A. (2013). Chemosignals and hormones in the neural control of mammalian sexual behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **34**(4), 255–267. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.07.007>

Pfaff, D. W. (1982). *The Physiological Mechanisms of Motivation*. Springer-Verlag.

Piché, M., Robert, S., Miceli, D., & Bronchti, G. (2004). Environmental enrichment enhances auditory takeover of the occipital cortex in anophthalmic mice. *The European Journal of Neuroscience*, **20**(12), 3463–3472. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03823.x>

Pigeon, C., & Marin-Lamellet, C. (2015). Evaluation of the attentional capacities and working memory of early and late blind persons. *Acta Psychologica*, **155**, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2014.11.010>

Poindron, P. (2005). Mechanisms of activation of maternal behaviour in mammals. *Reproduction, Nutrition, Development*, **45**(3), 341–351. <https://doi.org/10.1051/rnd:2005025>

Qin, W., Xuan, Y., Liu, Y., Jiang, T., & Yu, C. (2015). Functional connectivity density in congenitally and late blind subjects. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, **25**(9), 2507–2516. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu051>

Ramamurthy, D. L., & Krubitzer, L. A. (2018). Neural coding of whisker-mediated touch in primary somatosensory cortex is altered following early blindness. *The Journal of Neuroscience*, **38**(27), 6172–6189.

Rosenblatt, J. S. (1967). Nonhormonal basis of maternal behavior in the rat. *Science (New York, N.Y.)*, **156**(3781), 1512–1514. <https://doi.org/10.1126/science.156.3781.1512>

Rosenblatt, J. S., & Lehrman, D. S. (1963). Maternal behavior in the laboratory rat. In H. L. Reingold, (Ed.), *Maternal behavior in mammals* (pp. 8–57). Wiley.

Rosenblatt, J. S., Siegel, H. I., & Mayer, A. D. (1979). Progress in the study of maternal behavior in the rat: Hormonal, nonhormonal, sensory, and developmental aspects. In J. S. Rosenblatt, R. A. Hinde, C. Beer, & M.-C. Busnel, (Éds.), *Advances in the study of behavior* (Vol., **10**, pp. 225–311). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0065-3454\(08\)60096-0](https://doi.org/10.1016/S0065-3454(08)60096-0)

Santos, R., & Ribeiro, V. M. (2020). Transition of blind women to motherhood from the perspective of transitions theory. *Revista Brasileira de Enfermagem*, **73**(Suppl. (4), e20190234. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0234>

Sato, A., Nakagawasai, O., Tan-No, K., Onogi, H., Nijima, F., & Tadano, T. (2010). Influence of olfactory bulbectomy on maternal behavior and dopaminergic

function in nucleus accumbens in mice. *Behavioural Brain Research*, **215**(1), 141–145. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.07.012>

Schaal, B., Coureaud, G., Doucet, S., Delaunay-El Allam, M., Moncomble, A. S., Montigny, D., Patris, B., & Holley, A. (2009). Mammary olfactory signalisation in females and odor processing in neonates: Ways evolved by rabbits and humans. *Behavioural Brain Research*, **200**(2), 346–358. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.02.008>

Semaan, S. J., & Kauffman, A. S. (2010). Sexual differentiation and development of forebrain reproductive circuits. *Current Opinion in Neurobiology*, **20**(4), 424–431. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.04.004>

Shahrokh, D. K., Zhang, T. Y., Diorio, J., Gratton, A., & Meaney, M. J. (2010). Oxytocin-dopamine interactions mediate variations in maternal behavior in the rat. *Endocrinology*, **151**(5), 2276–2286. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1271>

Skripuletz, T., Kruschinski, C., Pabst, R., von Hörsten, S., & Stephan, M. (2010). Postnatal experiences influence the behavior in adult male and female Fischer and Lewis rats. *International Journal of Developmental Neuroscience*, **28**(7), 561–571. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.07.235>

Slimani, H., Danti, S., Ptito, M., & Kupers, R. (2014). Pain perception is increased in congenital but not late onset blindness. *PLoS ONE*, **9**(9), e107281. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107281>

Slimani, H., Danti, S., Ricciardi, E., Pietrini, P., Ptito, M., & Kupers, R. (2013). Hypersensitivity to pain in congenital blindness. *Pain*, **154**(10), 1973–1978. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.05.036>

Slimani, H., Ptito, M., & Kupers, R. (2015). Enhanced heat discrimination in congenital blindness. *Behavioural Brain Research*, **283**, 233–237. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.01.037>

- Smotherman, W. P., Bell, R. W., Starzec, J., Elias, J., & Zachman, T. A. (1974). Maternal responses to infant vocalizations and olfactory cues in rats and mice. *Behavioral Biology*, **12**(1), 55–66. [https://doi.org/10.1016/S0091-6773\(74\)91026-8](https://doi.org/10.1016/S0091-6773(74)91026-8)
- Sorokowska, A., Sorokowski, P., Karwowski, M., Larsson, M., & Hummel, T. (2019). Olfactory perception and blindness: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Research*, **83**(8), 1595–1611. <https://doi.org/10.1007/s00426-018-1035-2>
- Stern, J. M. (1989). Chapter three—Maternal behavior: Sensory, hormonal, and neural determinants. In F. R. Brush, & S. Levine (Éds.), *Psychoendocrinology* (pp. 105–226). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-137952-0.50008-2>
- Stern, J. M. (1990). Multisensory regulation of maternal behavior and masculine sexual behavior: A revised view. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **14**(2), 183–200. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(05\)80219-2](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(05)80219-2)
- Stern, J. M. (1996). Trigeminal lesions and maternal behavior in Norway rats: II. Disruption of parturition. *Physiology & Behavior*, **60**(1), 187–190. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(96\)00016-9](https://doi.org/10.1016/0031-9384(96)00016-9)
- Stern, J. M. (1997). Offspring-induced nurturance: Animal-human parallels. *Developmental Psychobiology*, **31**(1), 19–37. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2302\(199707\)31:1<19::aid-dev3>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2302(199707)31:1<19::aid-dev3>3.0.co;2-x)
- Stern, J. M., & Johnson, S. K. (1990). Ventral somatosensory determinants of nursing behavior in Norway rats. I. Effects of variations in the quality and quantity of pup stimuli. *Physiology & Behavior*, **47**(5), 993–1011. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(90\)90026-z](https://doi.org/10.1016/0031-9384(90)90026-z)
- Stern, J. M., & Lonstein, J. S. (2001). Neural mediation of nursing and related maternal behaviors. *Progress in Brain Research*, **133**, 263–278. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(01\)33020-0](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(01)33020-0)

Stolzenberg, D. S., & Champagne, F. A. (2016). Hormonal and non-hormonal bases of maternal behavior: The role of experience and epigenetic mechanisms. *Hormones and Behavior*, **77**, 204–210. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.07.005>

Stolzenberg, D. S., & Mayer, H. S. (2019). Experience-dependent mechanisms in the regulation of parental care. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **54**, 100745. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.04.002>

Swaney, W. T., Curley, J. P., Champagne, F. A., & Keverne, E. B. (2008). The paternally expressed gene Peg3 regulates sexual experience-dependent preferences for estrous odors. *Behavioral Neuroscience*, **122**, 963–973. <https://doi.org/10.1037/a0012706>

Terkel, J., Bridges, R. S., & Sawyer, C. H. (1979). Effects of transecting lateral neural connections of the medial preoptic area on maternal behavior in the rat: Nest building, pup retrieval and prolactin secretion. *Brain Research*, **169**(2), 369–380. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)91037-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)91037-0)

Thoueille, É., Candilis-Huisman, D., Soulé, M., & Vermillard, M. (2006). La maternité des femmes aveugles: Du désir d'enfant au bébé réel. *La psychiatrie de l'enfant*, **49**, 285–348. <https://doi.org/10.3917/psy.492.0285>

Tobiansky, D. J., Roma, P. G., Hattori, T., Will, R. G., Nutsch, V. L., & Dominguez, J. M. (2013). The medial preoptic area modulates cocaine-induced activity in female rats. *Behavioral Neuroscience*, **127**(2), 293–302. <https://doi.org/10.1037/a0031949>

Topalidis, P., Zinchenko, A., Gädeke, J. C., & Föcker, J. (2020). The role of spatial selective attention in the processing of affective prosodies in congenitally blind adults: An ERP study. *Brain Research*, **1739**, 146819. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146819>

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. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa052>

Touj, S., Gallino, D., Chakravarty, M. M., Bronchti, G., & Piché, M. (2021). Structural brain plasticity induced by early blindness. *The European Journal of Neuroscience*, **53**(3), 778–795. <https://doi.org/10.1111/ejn.15028>

Touj, S., Paquette, T., Bronchti, G., & Piché, M. (2021). Early and late visual deprivation induce hypersensitivity to mechanical and thermal noxious stimuli in the ZRDBA mouse. *European Journal of Pain (London, England)*, **25**(10), 2257–2265. <https://doi.org/10.1002/ejp.1839>

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. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.08.035>

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 (New York, N.Y. : 2000)*, **31**(1), 43–53. <https://doi.org/10.1002/gene.10003>

Uriarte, N., Ferreño, M., Méndez, D., & Nogueira, J. (2020). Reorganization of perineuronal nets in the medial preoptic area during the reproductive cycle in female rats. *Scientific Reports*, **10**(1), 5479. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62163-z>

Vandenbergh, J. G. (1973). Effects of central and peripheral anosmia on reproduction of female mice. *Physiology & behavior*, **10**(2), 257–261.

Vom Saal, F. S., & Howard, L. S. (1982). The regulation of infanticide and parental behavior: Implications for reproductive success in male mice. *Science (New York, N.Y.)*, **215**(4537), 1270–1272. <https://doi.org/10.1126/science.7058349>

Voss, P., & Zatorre, R. J. (2012). Occipital cortical thickness predicts performance on pitch and musical tasks in blind individuals. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, **22**(11), 2455–2465. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr311>

Weiss, J., Pyrski, M., Jacobi, E., Bufe, B., Willnecker, V., Schick, B., Zizzari, P., Gossage, S. J., Greer, C. A., Leinders-Zufall, T., Woods, C. G., Wood, J. N., & Zufall, F. (2011). Loss-of-function mutations in sodium channel Nav1.7 cause anosmia. *Nature*, **472**(7342), 186–190. <https://doi.org/10.1038/nature09975>

Zatorre, R. J., Fields, R. D., & Johansen-Berg, H. (2012). Plasticity in gray and white: Neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nature Neuroscience*, **15**(4), 528–536. <https://doi.org/10.1038/nn.3045>

Zhang, C., Lee, T., Fu, Y., Ren, C., Chan, C., & Tao, Q. (2019). Properties of cross-modal occipital responses in early blindness: An ALE meta-analysis. *NeuroImage. Clinical*, **24**, 102041. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102041>

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. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.03.140>

Chapitre 4 : Article 3 - Anxiety and Depression Assessments in a Mouse Model of Congenital Blindness

Nouhaila Bouguiyoud^{1 2}, Florence Roullet³, Gilles Bronchti¹, Johannes Frasnelli^{1 2}, Syrina Al Aïn^{1 2}

Frontiers in Neuroscience. 2022 Jan 21; 15:807434. doi:10.3389/fnins.2021.807434.

Affiliations

¹Department of Anatomy, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, Canada.

²Cognition, Neurosciences, Affect et Comportement (CogNAC) Research Group, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, Canada.

³Department of Psychiatry and Behavioural Neurosciences, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

Contributions des auteurs

Nouhaila Bouguiyoud : Collecte des données, révision.

Florence Roullet : Conception et élaboration de l'étude, analyses, rédaction, et révision.

Gilles Bronchti : Révision de l'article.

Johannes Frasnelli : Révision de l'article.

Syrina Al Aïn : Conception et élaboration de l'étude, analyses, rédaction, révision et financement.

Tous les auteurs mentionnés ont apporté une contribution substantielle, directe et intellectuelle à ce travail et l'ont approuvé pour publication.

Abstract

Previous studies have reported that visual impairment can affect the quality of life leading to mental health disorders. This study aimed to investigate associations between vision impairment, depression and anxiety using a mouse model of congenital blindness. We phenotyped 15 anophthalmic and 17 sighted adult mice in a battery of tests for anxiety and depression-like behaviors: open field test, elevated plus maze, coated test, splash test, and forced swim test. We found that: (1) Anxiety levels of the anophthalmic mice were significantly lower when compared with sighted mice, (2) Anophthalmic mice displayed more exploratory behaviors in a new environment than the sighted one, and (3) Depression levels between those groups were similar. In conclusion, this behavioral study showed that early visual deprivation lowers anxiety levels, associated with heightened exploratory activity, but does not induce depressive symptoms in a mouse model of congenital blindness, underlying several behavioral adaptations.

Keywords: depression, anxiety, congenital blindness, mice, exploration

1. Introduction

In 2020, the number of people with blindness and with severe or moderate vision impairment (VI) was estimated to, 43.3 million and 295 million, respectively. Blindness and VI affect the quality of life, social activities, daily occupations and are considered as vulnerability factors of mental health disorders, such as depression and anxiety (Nyman et al., [2010](#); van der Aa et al., [2015](#); Demmin and Silverstein, [2020](#)). Systematic reviews reported that the prevalence of depressive symptoms in visually impaired individuals varies between 14 and 44% (Horowitz et al., [2005](#); van der Aa et al., [2015](#); Osaba et al., [2019](#)), although most of these studies did not distinguish etiology, age of onset and duration of the visual impairment. Prenatal and perinatal causes, such as genetic factors, perinatal complications, dysfunctions in embryonic development, central nervous system alteration may lead to congenital visual deprivation. Degenerative disorders, trauma, and infectious diseases of the eye may induce sudden or progressive vision loss after birth and are defined as adventitious visual deprivation (West and Sommer, [2001](#); Demir et al., [2014](#)). Depression in older visually impaired people seems to be a common problem (Horowitz et al., [2005](#); Mathew et al., [2011](#); Renaud and Bédard, [2013](#)). Additionally, few studies have

found increased rates of anxiety among visually impaired populations (Demmin and Silverstein, 2020, for review).

Less is known about the presence of depression and anxiety in people with early blindness and the findings appear scarce and inconsistent. Interestingly, one study conducted on forty congenitally blind children and teenagers aged 11–14 years found significantly lower levels of depression and anxiety, less behavioral total problems scores, as well as lower attention problems subscales scores compared to forty sighted children and teenagers (Demir et al., 2014). Other studies looking at teenagers with congenital and early blindness (caused by retinopathy of prematurity, congenital cataract, juvenile hereditary retinoschisis, albinism, or optic atrophy) found no difference in depression scores (Huurre and Aro, 1998; Bolat et al., 2011), but higher anxiety levels (Bolat et al., 2011). However, Koenes and Karshmer (2000) reported a greater prevalence of depression in congenitally blind adolescents compared to sighted adolescents. In addition, few behavioral studies on genetic models of early blind animals showed a similar level of anxiety in early blind adults and their sighted counterparts (Buhot et al., 2001; Iura and Udo, 2014). To the best of our knowledge, no study investigated the effect of early visual deprivation on depression in animal models.

This study aimed to explore depression- and anxiety-like symptoms in a mouse model of congenital blindness, the ZRDBA mouse strain. The ZRDBA strain has been used as a model of congenital visual deprivation obtained by crossbreeding between two strains: the anophthalmic ZRDCT and the sighted DBA-6 strains (Touj et al., 2019). The anophthalmic ZRDCT strain described first by Chase and Chase (1941), has a mutation on chromosome 18 on the Rx/Rax gene, which causes the absence of the eyes, the optic tracts, and the afferents retina-hypothalamus. The crossbreeding results in a litter with an equal number of anophthalmic Rx/Rax homozygous and sighted Rx/Rax heterozygous pups. Depression-like behaviors were assessed using the Coated (fur quality), splash (sucrose), Forced Swim and Suspension Tail tests. Anxiety-like behaviors were assessed in the Open Field and the Elevated Plus-Maze tests.

2. Methods

2.1 ZRDBA Mice

We tested a total of 32 adult mice aged 3–4 months old, including 15 blind (5 males and 10 females) and 17 sighted blind (5 males and 12 females) mice. All mice were bred and housed, in the animal facility at our institution, in groups (4–6 animals/cage) under standard environmental conditions of 12/12 h light/dark cycle (light phase: 7:00–19:00 h) at a controlled room temperature (20–22°C and 40–60% humidity) and food and water were provided *ad libitum*. Experimental procedures and animal use were permitted by the animal care committee of the Université du Québec à Trois-Rivières, in accordance with the guidelines of the Canadian Council on Animal Care.

2.1 Behavioral Procedures

Behavioral experiments were performed under dim light conditions during the light phase between 9:00 a.m. and 5:00 p.m. A battery of anxiety-like and depression-like behavioral tests was conducted in the following order: Open-field test (OFT) (day 1), Coated test (day 1), Splash test (day 1), Elevated-plus maze (EPM) (day 3), Forced Swim Test (FST) (day 6), and Tail suspension test (TST) (day 9). All the recordings and coding were done using Ethovision XT software (Noldus, Virginia, USA).

2.3 Depression-Like Behaviors

2.3.1 Coated Test

The protocol was adapted from Isingrini et al. (2010). This test assesses decreased self-care which is defined as depression-like behavior. The quality of the fur from the whole body divided into 6 regions (such as the head, neck, back, abdomen, forepaws, and hind paws) was scored as follows: 0 (well-groomed), 0.5 (moderately groomed), or 1 (unkept) were attributed for each area, for a maximum of 6 points (6 regions) per animal.

2.3.2 Splash Test

The protocol, adapted from Isingrini et al. (2010), consists in spraying a 10% sucrose solution on the dorsal coat of a mouse. Latency (time between spray and initiation of grooming), frequency and duration of grooming, and total distance traveled were recorded

for 5 min and manually coded as an index of self-care and motivational behavior. Reduced grooming behavior is considered as a depression-like behavior of mice.

2.3.3 Forced Swim Test (FST)

The protocol was adapted from Can et al. ([2012a](#)). Mice were placed in an inescapable glass (height 21 cm) cylinder filled with 15 cm of water. Three types of behavior were videotaped for 6 min and analyzed: (1) swimming behavior was defined as horizontal movement through the water-filled cylinder, (2) climbing behavior referred to upward-directed movements of the forepaws along the wall of the water-filled cylinder, and (3) immobility consisted in floating with limited or no movements to maintain equilibrium.

2.3.4 Tail Suspension Test (TST)

The protocol was adapted from Can et al. ([2012b](#)). Mouse was suspended 50 cm above the floor in a tail suspension box (55 height $\times$ 60 width $\times$ 11.5 cm depth) by an adhesive tape placed 1 cm from the tip of the tail. To prevent any tail climbing behavior during the test, a plastic tubing (4 cm length $\times$ 1 cm diameter) was placed around the tails of mice. The time spent immobile in the TST was recorded for 6 min.

2.4 Anxiety-Like Behaviors

The open-field test and the elevated-plus maze are the most usual, validated behavioral tests assessing anxiety-like behaviors. Those devices are stressful environments for both blind and sighted mice given that devices are unfamiliar, without any bedding and hidden place except walls and enclosed arms. Therefore, open-field and EPM tests refer to the animal's aversion to open spaces and tendency to be thigmotaxic based on visual and non-visual cues. The anxious response is expressed by the animal spending more time in the enclosed arms or close to the walls.

2.4.1 Open Field Test (OFT)

The protocol was adapted from Seibenhener and Wooten ([2015](#)). The open-field device consisted of a square box (34 cm $\times$ 34 cm) with surrounding walls (height 49.5 cm) in Plexiglas, with opaque walls that avoid any visual cue bias. The center of the arena was delimited as the central 24 cm $\times$ 24 cm zone. Exploratory activities in the open field were

recorded for 10 min by analyzing: (1) the total time spent in the center zone (as a measure of anxiety-like behavior), (2) the time spent and frequency of grooming (as a measure of anxiety-like behavior), (3) the total distance traveled (exploratory behavior), and (4) the time spent rearing (as a measure of exploratory behavior).

2.4.2 Elevated Plus Maze (EPM)

The protocol was adapted from Rodgers and Cole (1995). The elevated plus maze consisted of two arms without walls (elevated unprotected area) and two enclosed (elevated protected area) by walls (5 cm width $\times$ 29 cm length $\times$ 11.3 cm height), with a center area of 5 cm $\times$ 5 cm. Mice were placed into the center area and the duration and frequencies of entries in the open and closed arms and total distance traveled were coded manually. The test lasted 5 min.

2.5 Data Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS software ver. 22.0 (IBM, Armonk, NY, USA). All data are expressed as mean $\pm$ SE. The distribution of our data was examined for normality using the Shapiro Wilk test. For each behavioral test, blind and sighted mice were compared using a multivariate analysis of variance (two independent factors: 2 visual groups and 2 sex status, dependent variables: measures within a test) for normally distributed data. Mann-Whitney tests were performed for non-normal data. Correlations between variables were performed using Spearman's correlation (for non-parametric data). For all analyses, the significance level was set at $p < 0.05$; with appropriate control (Bonferroni *post-hoc*) for multiple comparisons.

3. Results

Analysis of data using MANOVA with sex as a factor did not result in any effect of sex or interaction between sex and vision (*data not shown*).

3.1 Depression-Like Behaviors

All data are illustrated in [Figure 1](#).

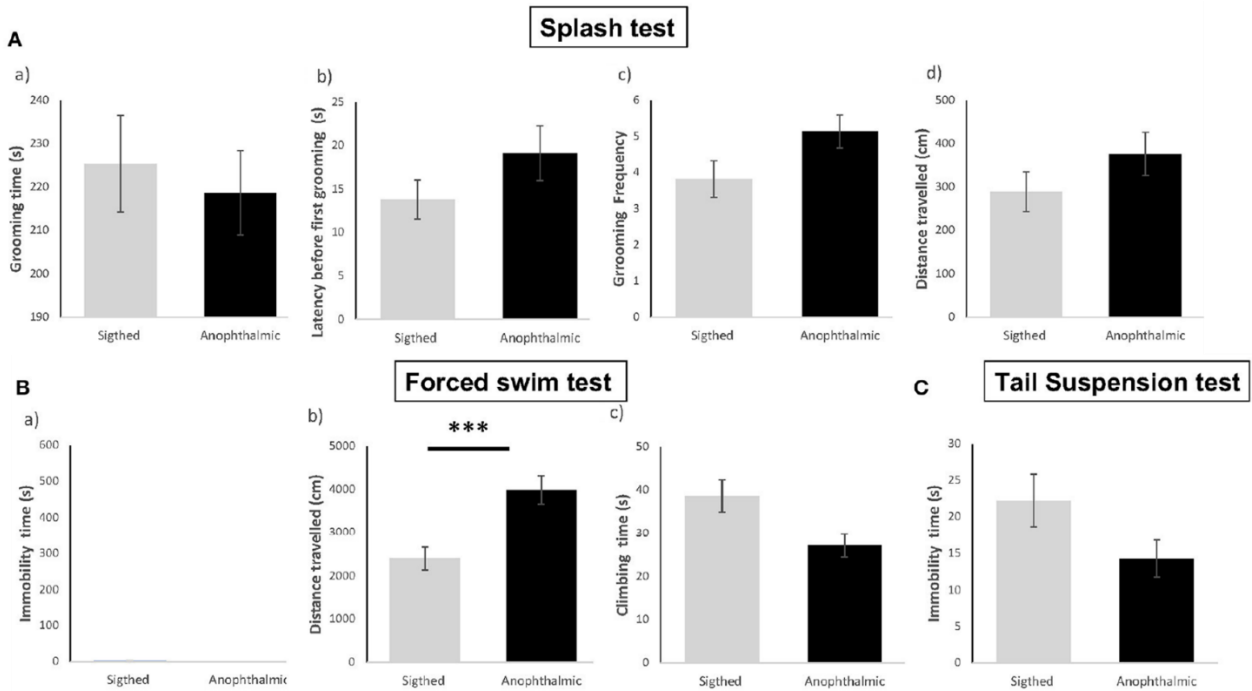


Figure 4.1 : Anophthalmic and sighted mice assayed to depression-like behavioral tests Such as the Splash Test (A) : Mean ($\pm$ SE) of (a) time spent (s) Grooming, (b) Latency (s) before the first grooming, (c) Grooming Frequency, (d) Distance traveled (cm) in the device for a 10 min-test; and the Forced Swim Test (B): (a) Immobility Time (s), (b) Distance traveled (cm), (c) Time spent climbing in the tank for a 6-min test, and the Suspension Tail test (C): Immobility Time (s) for a 6-min test ($N = 15$ and 17 mice/group, respectively $***p < 0.001$).

3.1.1 Coated Test

All of the blind and sighted mice obtained a score of 0 for each body area (*data not shown*).

3.1.2 Splash Test

In the splash test, both groups showed no significant difference in time spent grooming [$F_{(1,30)} = 0.198, p > 0.05$], latency to groom [$F_{(1,30)} = 1.954, p > 0.05$], frequency of grooming [$F_{(1,30)} = 3.591, p > 0.05$] and total distance traveled [$F_{(1,30)} = 1.652, p > 0.05$].

3.1.3 Forced Swim Test

In the Forced Swim Test, overall, most mice from both groups remained active and showed no immobility time throughout the 6-min test. Data for total immobility time and total

distance did not pass the Shapiro-Wilk normality test ($W = 0.308, p < 0.001$ and $W = 0.890, p < 0.005$, respectively), hence statistical analysis was performed using Mann Whitney U non-parametric test. Both groups showed no significant difference in immobility time ($U = 105, p > 0.05$), time spent climbing [$F_{(1,30)} = 5.944, p > 0.05$] and total distance traveled ($U = 233, p = 0.001$).

3.1.4 Suspension Tail Test

Data for total immobility time were not normally distributed ($W = 0.898; p = 0.007$). No significant difference in immobility time was demonstrated between both groups ($U = 72.5, p > 0.05$).

3.2 Anxiety-Like Behaviors

All data were illustrated in [Figure 2](#).

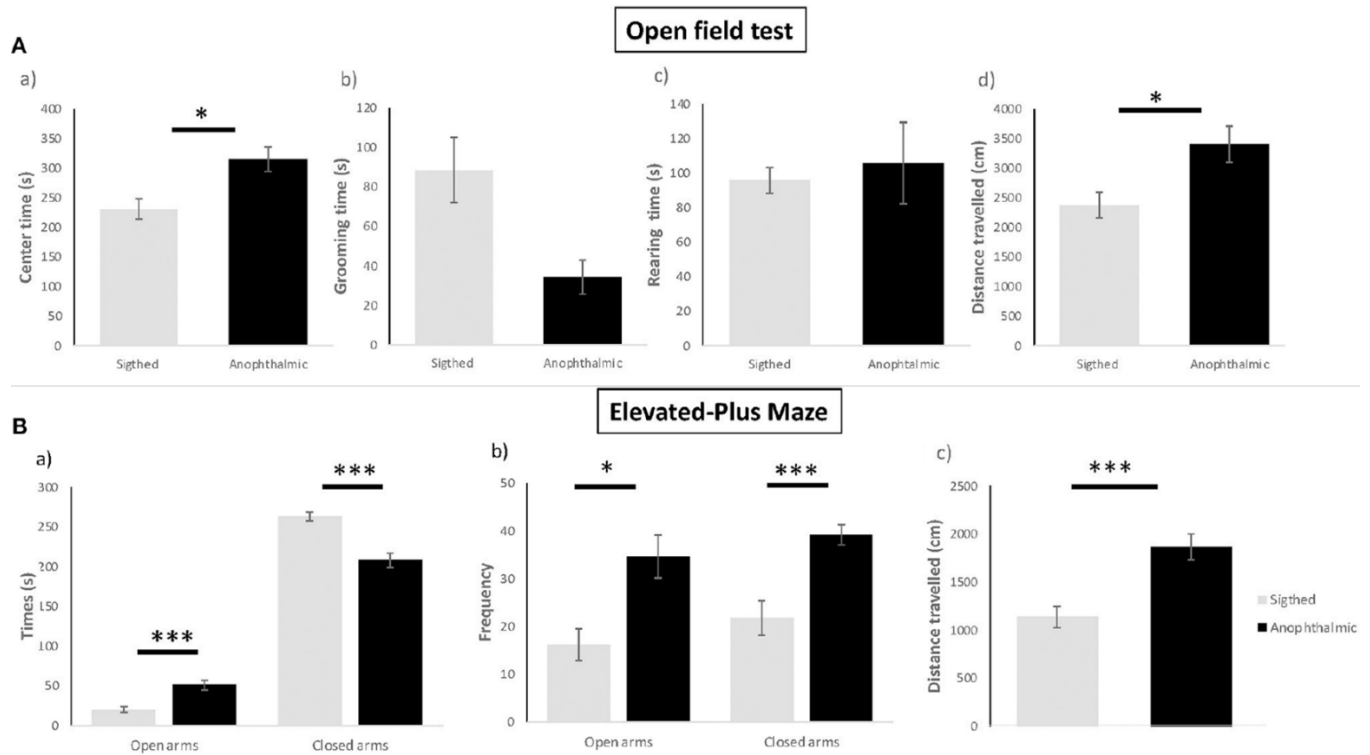


Figure 4.2 : Anxiety-like behavioral tests.

Anophthalmic and sighted mice assayed to the open-field test (A): (a) Mean ($\pm$ SE) time spent (s) of grooming, (b) Latency before the first grooming (s), (c) Frequency of grooming, (d) Distance (cm) traveled in the device for a 5 min-test ($N = 15$ and 17

mice/group, respectively). Anophthalmic and sighted mice assayed to the Elevated-Plus Maze (B): (a) Mean ($\pm$ SE) time spent (s) in open and closed arms, (b) Frequency in open and closed arms, (c) Distance (cm) traveled in the whole device for a 5 min-test ($N = 15$ and 17 mice/group, respectively; $*p < 0.05$; $***p < 0.001$).

3.2.1 Open Field Test

Blind mice exhibited a higher total time spent in the center zone [$F_{(1,30)} = 9.943, p = 0.012$], an increased total distance traveled in the arena [$F_{(1,30)} = 7.86, p = 0.027$], as compared to sighted mice. No significant differences were shown for the time spent grooming ($U = 67, p > 0.05$) and rearing between both groups [$F_{(1,30)} = 0.184, p > 0.05$].

3.2.2 Elevated Plus Maze

Blind mice spent more time in the open arms [$F_{(1,28)} = 17.651, p < 0.001$], spent less time in the closed arms [$F_{(1,28)} = 26.470, p < 0.001$], displayed higher frequency of entries in the open arms [$F_{(1,28)} = 10.496, p = 0.012$] and lower frequency of entries in the closed arms [$F_{(1,28)} = 15.535, p < 0.001$] than sighted mice. In addition, blind mice exhibited a higher distance traveled overall [$F_{(1,28)} = 16.206, p < 0.001$] than sighted mice.

3.3 Correlations

Spearman's correlations are shown in Table 1. No association was demonstrated between indexes of anxiety, such as time spent in the center area in the OFT and the open arms in the EPM ($p > 0.05$), but a negative correlation was found between the time spent in the center area and the time grooming in the OFT [$r_{(32)} = -0.493, p = 0.004$], indicating that mice who explored more unprotected area, spent less time grooming accordingly in the OFT. Regarding depression indexes, such as the time spent grooming in the Splash test, immobility time in the FST and the TST, were not correlated between them ($p > 0.05$).

Table 4-1 : Spearman's correlations amongst behavioral variables assessing depression-like and anxiety-like behaviors

Spearman's correlations (Rho)	SPL TimeGroom	SPL LatGroom	SPL FreqGroom	SPL Distance	FST Distance	OFT Center	OFT Groom	OFT Distance	EPM TimeOA	EMP FreqOA	EMP TimeCA	EMP FreqCA
SPL_Distance	-0.653**	0.350*	0.405*									
Sig. (bilateral)	<0.001	0.05	0.021									
TST_Immo	0.089	-0.048	-0.022	-0.067	-0.423*							
Sig. (bilateral)	0.64	0.799	0.908	0.724	0.02							
OFT_Center	-0.096	0.241	0.544**	0.434*	0.163							
Sig. (bilateral)	0.601	0.184	0.001	0.013	0.372							
OFT_Groom	0.321	0.096	-0.492**	-0.26	-0.022	-0.493**						
Sig. (bilateral)	0.073	0.6	0.004	0.151	0.906	0.004						
OFT_Distance	0.043	0.058	0.463**	0.013	0.236	0.25	-0.501**					
Sig. (bilateral)	0.817	0.753	0.008	0.943	0.193	0.168	0.004					
OFT_Rear	0.115	-0.194	-0.178	-0.032	-0.132	-0.084	0.056	-0.417*				
Sig. (bilateral)	0.53	0.286	0.329	0.86	0.472	0.648	0.759	0.017				
EPM_TimeOA	-0.035	0.32	0.062	0.19	0.616**	0.269	-0.23	0.158				
Sig. (bilateral)	0.855	0.085	0.743	0.314	<0.001	0.15	0.222	0.405				
EMP_FreqOA	-0.142	0.179	0.131	0.213	0.520**	0.221	-0.142	0.10	0.796**			
Sig. (bilateral)	0.453	0.345	0.489	0.258	0.003	0.24	0.453	0.598	<0.001			
EMP_TimeCA	0.109	-0.264	-0.179	-0.21	-0.694**	-0.358	0.339	-0.265	-0.943**	-0.811**		
Sig. (bilateral)	0.566	0.159	0.343	0.264	<0.001	0.052	0.067	0.157	<0.001	<0.001		
EMP_FreqCA	-0.322	0.237	0.312	0.375*	0.500**	0.426*	-0.343	0.265	0.721**	0.808**	-0.790**	
Sig. (bilateral)	0.083	0.207	0.094	0.041	0.005	0.019	0.064	0.158	<0.001	<0.001	<0.001	
EMP_Distance	-0.061	0.265	0.144	0.289	0.579**	0.366*	-0.26	0.174	0.852**	0.881**	-0.864**	0.824**
Sig. (bilateral)	0.75	0.157	0.448	0.121	<0.001	0.047	0.166	0.357	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

In the Splash Test: SPL_TimeGroom, grooming time; SPL_LatGroom, Latency before the first grooming; SPL_FreqGroom, frequency of grooming; SPL_Distance: total distance traveled. In the FST: FST_Distance, total distance traveled. In the TST: TST_Immo, Immobility time; OFT_Center, time spent in the center area; OFT_Groom, grooming time; OFT_Distance, total distance traveled; OFT_Rear, Rearing time. In the EPM: EPM_TimeOA, time spent in the open arms; EMP_FreqOA, frequency of entries in the open arms; EMP_TimeCA, time spent in the closed arms; EMP_FreqCA, frequency of entries in the closed arms; EMP_Distance, total distance traveled. Significant values were indicated in bold (**p < 0.01, *p < 0.05).

3.3.1 Anxiety and Depression

In addition, increased time spent in the center area and reduced grooming time in the OFT were associated with high frequency to groom in the Splash test [$r_{(32)} = 0.544, p = 0.001$; $r_{(32)} = -0.492, p = 0.004$], indicating that lower is the level of anxiety, lower is that of depression.

3.3.2 Anxiety and Exploration

Time spent in open area in the OFT was positively correlated with distance traveled in the EPM [$r_{(32)} = 0.366, p = 0.047$] and distance traveled in the Splash test [$r_{(32)} = 0.434, p = 0.013$]. The time spent grooming in the OFT is negatively associated with distance traveled in the OFT [$r_{(32)} = -0.501, p = 0.004$]. This underlies that low anxiety-related behaviors were associated with an increased locomotor activity.

3.3.3 Depression and Exploration

High frequency to groom in the Splash test (low depression) was also associated with heightened distance traveled in the OFT [$r_{(32)} = 0.463, p = 0.008$]. Time spent immobile in TST (low depression) was negatively correlated with distance traveled in the FST [$r_{(32)} = -0.423, p = 0.02$], suggesting that low depression-like behaviors were associated with an increased locomotor activity.

4. Discussion

Here, we showed that congenitally blind mice exhibit less anxiety-like behavior than sighted controls. In contrast, for depression-like behavior, there was no difference between both groups. Interestingly, early visual deprivation resulted in increased locomotor activity levels. Regarding correlation analysis, we pointed out that indexes of depression were not correlated between them, just like indexes of anxiety. Importantly, this study confirms an association between all the three factors, anxiety-like and depression-like behaviors and exploratory activity: Low levels of anxiety-like and depression-like behaviors are associated with heightened exploration drive.

No differences were observed in the Coated, Splash, Forced Swim and Tail suspension tests between both groups of mice. In the Forced Swim test, both sighted and blind ZRDBA mice showed no immobility for the entire duration of the test (6 min long). This lack of immobility at baseline in the FST has been reported previously for certain strains of mice such as the Black Swiss and FVB/NJ (Can et al., [2012a](#)) and may indicate that the test might not be the most appropriate for our strain. It is worthy to note that retinal degeneration has been observed in Black Swiss mouse eyes, which causes visual impairment in adulthood (Clapcote et al., [2005](#)). Whereas, depression is a significant issue in visually impaired older adults (for review Demmin and Silverstein, [2020](#)), the link

between early blindness and mental health has been well-described yet remains unclear. Indeed, when examining the behavioral outcomes in humans, observations vary: Adolescents with congenital blindness present lower levels of depression, anxiety and withdrawal behaviors as compared to sighted adolescents (Demir et al., [2014](#)) whereas higher levels of anxiety, but not depression, were found in adolescents with visual impairment compared to sighted adolescents (Bolat et al., [2011](#)). Consistent with previous studies (Buhot et al., [2001](#); Iura and Udo, [2014](#)), we reported that blind and sighted mice showed similar behaviors in thigmotaxis, which refers to the tendency to touch the walls with actual physical contact, such as closed, protected arms, compared to exposed, unsafe areas in the EPM. Whereas, lower anxious behavior was evidenced in the OFT and the EPM tests in our blind mice, other studies found that anophthalmic mice displayed the same level of anxiety than sighted ones in the EPM (Buhot et al., [2001](#); Iura and Udo, [2014](#)). Even though blind mice did not exhibit anxiety induced by brightness or height perceptions, they preferred closed arms in the elevated plus maze test. In other words, blind mice, just like sighted ones, exhibited an innate fear from open spaces. Despite visual deprivation, blind mice did not drop from the narrow platform in the EPM. These findings indicate that blind mice have a precise comprehension of their environment and clearly detect the wall and the border of the behavioral device by means of non-visual perceptions or sensory modalities. The question remains, how did they detect the wall or the border of the behavioral device, and which non-visual perceptions or sensory modalities contribute to spatial navigation in blind mice. A large body of evidence showed that early blindness (due to retinopathy of prematurity, glaucoma and cataract) results in an enhancement of the remaining non-visual modalities in humans (Van Boven et al., [2000](#); Beaulieu-Lefebvre et al., [2011](#); Renier et al., [2014](#)), as well as in mice (Zhou et al., [2017](#); Touj et al., [2019](#), [2020](#), [2021a,b](#)). All of these behavioral changes are supported by brain plasticity and reorganization (Kupers and Ptito, [2014](#); Chebat et al., [2020](#); Touj et al., [2020](#)). Compensatory mechanisms can be adopted to improve spatial and navigation skills. For example, spatial navigation in blind individuals can be driven by other non-visual sensory cues, such as auditory, tactile or olfactory cues, supported by intramodal and crossmodal brain plasticity (Merabet and Pascual-Leone, [2010](#); Gori et al., [2017](#)). In addition to the fact that mystacial vibrissae are the most important sensory organ used for exploration in

mice, a possibility would be that subtle background noise in the room and sounds produced by the mice themselves can be used in echolocation to detect the border or wall of the devices (Arnott et al., [2013](#)).

Furthermore, we evidenced that blind mice traveled 1.5-fold more than the sighted mice in the open-field, the EPM, and the FST tests. Our findings are consistent with previous studies using cone-rod homeobox (Crx) knockout mice as a mouse model of retinopathy (Iura and Udo, [2014](#)) and late enucleated mice (Dyer and Weldon, [1975](#); strains from Balb/cJ, C57BL/6J, SEC/1reJ, DBA/2J, Swiss/CD) and rats (Klein and Brown, [1969](#)). Interestingly, a study conducted on albino rats reported the effects of heightened exploration and alternation behaviors in (1) anosmic, (2) peripherally blinded, and (3) anosmic and blind rats, compared to sighted ones, in an open-field maze (Klein and Brown, [1969](#)). Taken together, those studies highlight that sensory loss produces an increase in locomotor exploratory activity. Several hypotheses can be proposed to explain the hypermobility in our congenital blind strain. Firstly, an enhancement of the general exploratory locomotion in the light phase can be due to the endogenous circadian rhythm alteration induced by early blindness during the light/dark cycle (Iura and Udo, [2014](#); Ramamurthy and Krubitzer, [2018](#)). Secondly, it is possible that blind mice compensate for their lack of visual information when exploring a novel environment by gathering enough information and memorizing them before they become familiar (Iura and Udo, [2014](#)). This concept of “optimal level of excitation” proposed by Hebb and Thompson ([1954](#)) stipulates that, given that exploratory and curiosity drive aroused by external stimuli (Berlyne, [1955](#)), visual deprivation may change the pattern and extent of the exploration. Blind animals may have greater exploratory activity than sighted ones, as they should travel more to achieve the same level of central arousal using their remaining sensory inputs.

Interestingly, structural MRI and histological analyses conducted on the ZRDBA blind mice showed plasticity in a multitude of sensory brain areas, such as reduced vision-related structures (superior colliculus, optic tracts, dorsal lateral geniculate nucleus, and primary visual cortex) and enhancement of the orbital, auditory, and olfactory areas (Touj et al., [2020](#)). Additionally, regions involved in the fear and anxiety circuits (LeDoux, [2000](#); Etkin, [2012](#)), including the amygdala, anterior cingulate and medial prefrontal cortices, and

stria terminalis, are all found larger in congenitally blind mice. It should also be noted that some mesolimbic structures regulating the reward system such as the nucleus accumbens are also enlarged in blind ZRDBA mice. Importantly, enlargement of the structures involved in navigation and spatial memory (Rosenstock et al., [1977](#); Aggleton et al., [1995](#)), including nuclei in mammillary bodies and fimbria-fornix, were evidenced in anophthalmic compared with sighted mice (Touj et al., [2020](#)). Taken together, anatomical changes in those brain regions may contribute to reduced anxiety and hyperactivity seen in our anophthalmic mice. More generally, structural plasticity may support a compensatory mechanism allowing early blind individuals to be perfectly adapted to their environment. Future research should investigate whether structural plasticity in these brain areas may affect function and specific behaviors in this mouse model of congenital blindness.

The translation of our findings from this mouse model to early blindness in humans should be interpreted with caution. Firstly, the discrepancy reported in human and rodent studies could be due to the importance of vision, since it is the most critical and developed sense in humans whereas olfaction or tactile sensory cues are more salient in mice. Secondly, causes for congenital blindness in human studies are various, preserving the eye and visual pathways in most cases whereas the characteristic of the ZRDBA strain mice is to be born without eyes and optic nerves. Nevertheless, a recent study conducted on the ZRDBA strain found that dark-reared sighted mice from birth show similar hypersensitivity than their anophthalmic counterparts, underlying that these results applied to early visual deprivation in general and they were not specific to mice devoid of the visual system (Touj et al., [2021b](#)). More importantly, it has been largely investigated that early visual deprivation (regardless of the etiologies) leads to dramatic behavioral and brain plasticity in humans, consistent with murine models, especially on most of sensory systems (Kupers and Ptito, [2014](#); Renier et al., [2014](#); Zhou et al., [2017](#); Touj et al., [2020](#), [2021a,b](#)).

Several limitations of our study can be noticed. We chose to use a longitudinal approach that consists in testing the same animals in various behavioral tests. The repeated measures likely affect the behavioral responses due to increased manipulation and habituation or stress throughout the whole procedure. However, statistical corrections have been performed for multiple comparisons and we were able to examine whether the variables

measured in each test were correlated between them. From a methodological point of view, weak or no depression-like behavioral responses (i.e., immobility) reported in the FST and the Suspension tail test in both sighted and blind mice, highlights the necessity of developing and validating new sensitive behavioral tests (FST and STS being mostly used in the screening of potential antidepressant drugs). Since we assessed anxiety-like behaviors based on visual and non-visual cues using the open-field test and the elevated plus maze, future studies should examine the ability to identify danger by means of behavioral paradigms based on non-visual cues only. For example, a new avenue of research would be to investigate whether early blindness impacts fear and defensive responses induced by predators' cues/signals, such as cat/fox odors or owl sounds. It is of particular interest to examine the effects of the onset of visual deprivation on the onset of depression in a mouse model to assess whether a mouse model mirrors the high prevalence of depression induced by progressive or sudden visual impairment or blindness in humans occurring later in life. Developing a mouse model allows us to modulate the onset and the duration of the visual deprivation, and to examine whether these two factors are predictors of the presence/absence and the severity of some psychological disorders.

5. Conclusion

In the present study, a mouse model of congenital blindness was used to assess depression-like and anxiety-like behaviors induced by early visual deprivation. Behavioral analysis of early blind mice revealed no depressive behavior, lower anxiety associated with intensifying exploratory locomotion. This mouse model will allow exploration of underlying mechanisms of multi-modal brain plasticity supporting these behavioral adaptations.

Data Availability Statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics Statement

Experimental procedures and animal use were approved by the Animal Care Committee of the Université du Québec à Trois-Rivières, in accordance with the guidelines of the Canadian Council on Animal Care.

Funding

This work was funded by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) (2017-06942).

Conflict of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

- Aggleton J. P., Neave N., Nagle S., Hunt P. R. (1995). A comparison of the effects of anterior thalamic, mamillary body and fornix lesions on reinforced spatial alternation. *Behav. Brain Res.* 68, 91–101. 10.1016/0166-4328(94)00163-A
- Arnott S. R., Thaler L., Milne J. L., Kish D., Goodale M. A. (2013). Shape-specific activation of occipital cortex in an early blind echolocation expert. *Neuropsychologia* 51, 938–949. 10.1016/j.neuropsychologia.2013.01.024
- Beaulieu-Lefebvre M., Schneider F. C., Kupers R., Ptito M. (2011). Odor perception and odor awareness in congenital blindness. *Brain Res. Bull.* 84, 206–209. 10.1016/j.brainresbull.2010.12.014
- Berlyne D. E. (1955). The arousal and satiation of perceptual curiosity in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 48, 238–246. 10.1037/h0042968

- Bolat N., Dogangün B., Yavuz M., Demir T., Kayaalp L. (2011). Depression and anxiety levels and self-concept characteristics of adolescents with congenital complete visual impairment. *Turk. J. Psychiatry* 22, 77–82.
- Buhot M. C., Dubayle D., Malleret G., Javerzat S., Segu L. (2001). Exploration, anxiety, and spatial memory in transgenic anophthalmic mice. *Behav. Neurosci.* 115, 455–467. 10.1037/0735-7044.115.2.455
- Can A., Dao D. T., Arad M., Terrillion C. E., Piantadosi S. C., Gould T. D. (2012a). The mouse forced swim test. *JoVE* 59, e3638. 10.3791/3638
- Can A., Dao D. T., Terrillion C. E., Piantadosi S. C., Bhat S., Gould T. D. (2012b). The tail suspension test. *JoVE* 59, e3769. 10.3791/3769
- Cavaggioni, A., Mucignat, C., & Tirindelli, R. (1999). Pheromone signalling in the mouse: role of urinary proteins and vomeronasal organ. *Archives italiennes de biologie*, 137(2-3), 193-200.
- Chase H. B., Chase E. B. (1941). Studies on an anophthalmic strain of mice I. Embryology of the eye region. *J. Morphol.* 68, 279–301. 10.1002/jmor.1050680205
- Chebat D. R., Schneider F. C., Ptito M. (2020). Spatial competence and brain plasticity in congenital blindness via sensory substitution devices. *Front. Neurosci.* 14:815. 10.3389/fnins.2020.00815
- Clapcote S. J., Lazar N. L., Bechard A. R., Wood G. A., Roder J. C. (2005). NIH Swiss and Black Swiss mice have retinal degeneration and performance deficits in cognitive tests. *Comp. Med.* 55, 310–316.
- Demir T., Bolat N., Yavuz M., Karaçetin G., Dogangün B., Kayaalp L. (2014). Attachment characteristics and behavioral problems in children and adolescents with congenital blindness. *Noro Psikiyatri Arsivi* 51, 116–121. 10.4274/npa.y6702
- Demmin D. L., Silverstein S. M. (2020). Visual impairment and mental health: unmet needs and treatment options. *Clin. Ophthalmol.* 14, 4229–4251. 10.2147/OPHTH.S258783

- Dyer R. S., Weldon D. A. (1975). Blindness-induced hyperactivity in several strains of mice. *Physiol. Behav.* 15, 439–441. 10.1016/0031-9384(75)90211-5
- Etkin A. (2012). Neurobiology of anxiety: from neural circuits to novel solutions? *Depress Anxiety* 29, 355–358. 10.1002/da.21957
- Gori M., Cappagli G., Baud-Bovy G., Finocchietti S. (2017). shape perception and navigation in blind adults. *Front. Psychol.* 8:10. 10.3389/fpsyg.2017.00010
- Hebb D. O., Thompson W. R. (1954). The Social Significance of Animal Studies, in *Handbook of Social Psychology*, Vol. 1, eds D. T. Gilbert, and G. Lindzey (Hoboken, NJ: Wiley;).
- Horowitz A., Reinhardt J. P., Kennedy G. J. (2005). Major and subthreshold depression among older adults seeking vision rehabilitation services. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 13, 180–187. 10.1097/00019442-200503000-00002
- Huurre T. M., Aro H. M. (1998). Psychosocial development among adolescents with visual impairment. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 7, 73–78. 10.1007/s007870050050
- Isingrini E., Camus V., Le Guisquet A. M., Pingaud M., Devers S., Belzung C. (2010). Association between repeated unpredictable chronic mild stress (UCMS) procedures with a high fat diet: a model of fluoxetine resistance in mice. *PLoS ONE* 5:e10404. 10.1371/journal.pone.0010404
- Iura Y., Udo H. (2014). Behavioral analyses of visually impaired Crx knockout mice revealed sensory compensation in exploratory activities on elevated platforms. *Behav. Brain Res.* 258, 1–7. 10.1016/j.bbr.2013.10.020
- Klein D., Brown T. S. (1969). Exploratory behavior and spontaneous alternation in blind and anosmic rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 68, 107–110. 10.1037/h0027657
- Koenes S. G., Karshmer J. F. (2000). Depression: a comparison study between blind and sighted adolescents. *Issues Ment. Health Nurs.* 21, 269–279. 10.1080/016128400248086

- Kupers R., Ptito M. (2014). Compensatory plasticity and cross-modal reorganization following early visual deprivation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 41, 36–52. 10.1016/j.neubiorev.2013.08.001
- LeDoux J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 23:155–184. 10.1146/annurev.neuro.23.1.155
- Mathew R. S., Delbaere K., Lord S. R., Beaumont P., Vaegan Madigan M. C. (2011). Depressive symptoms and quality of life in people with age-related macular degeneration. *Ophthalm. Physiol Optics.* 31, 375–380. 10.1111/j.1475-1313.2011.00848.x
- Merabet L. B., Pascual-Leone A. (2010). Neural reorganization following sensory loss: the opportunity of change. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 44–52. 10.1038/nrn2758
- Nyman S. R., Gosney M. A., Victor C. R. (2010). Psychosocial impact of visual impairment in working-age adults. *Br. J. Ophthalmol.* 94, 1427–1431. 10.1136/bjo.2009.164814
- Osaba M., Doro J., Liberal M., Lagunas J., Kuo I. C., Reviglio V. E. (2019). Relationship between legal blindness and depression. *Med. Hypoth. Discov. Innov. Ophthalmol. J.* 8, 306–311.
- Ramamurthy D. L., Krubitzer L. A. (2018). Neural coding of whisker-mediated touch in primary somatosensory cortex is altered following early blindness. *J. Neurosci.* 38, 6172–6189. 10.1523/JNEUROSCI.0066-18.2018
- Renaud J., Bédard E. (2013). Depression in the elderly with visual impairment and its association with quality of life. *Clin. Interv. Aging* 8, 931–943. 10.2147/CIA.S27717
- Renier L., De Volder A. G., Rauschecker J. P. (2014). Cortical plasticity and preserved function in early blindness. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 41, 53–63. 10.1016/j.neubiorev.2013.01.025
- Rodgers R. J., Cole J. C. (1995). Effects of scopolamine and its quaternary analogue in the murine elevated plus-maze test of anxiety. *Behav. Pharmacol.* 6, 283–289. 10.1097/00008877-199504000-00009

- Rosenstock J., Field T. D., Greene E. (1977). The role of mammillary bodies in spatial memory. *Exp. Neurol.* 55, 340–352. 10.1016/0014-4886(77)90005-X
- Seibenhener M. L., Wooten M. C. (2015). Use of the Open Field Maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *JoVE* 96, e52434. 10.3791/52434 [
- 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. *Chem. Senses* 45, 523–531. 10.1093/chemse/bjaa052
- Touj S., Gallino D., Chakravarty M. M., Bronchti G., Piché M. (2021a). Structural brain plasticity induced by early blindness. *Eur. J. Neurosci.* 53, 778–795. 10.1111/ejn.15028
- Touj S., Paquette T., Bronchti G., Piché M. (2021b). Early and late visual deprivation induce hypersensitivity to mechanical and thermal noxious stimuli in the ZRDBA mouse. *Eur. J. Pain.* 25, 2257–2265. 10.1002/ejp.1839
- 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. 10.1016/j.neuroscience.2019.08.035
- Van Boven R. W., Hamilton R. H., Kauffman T., Keenan J. P., Pascual-Leone A. (2000). Tactile spatial resolution in blind braille readers. *Neurology* 54, 2230–2236. 10.1212/WNL.54.12.2230
- van der Aa H. P., Comijs H. C., Penninx B. W., van Rens G. H., van Nispen R. M. (2015). Major depressive and anxiety disorders in visually impaired older adults. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 56, 849–854. 10.1167/iovs.14-15848
- West S., Sommer A. (2001). Prevention of blindness and priorities for the future. *Bull. World Health Organiz.* 79, 244–248.
- Zhou Y., Fang F. H., Pan P., Liu Z. R., Ji Y. H. (2017). Visual deprivation induces cross-modal enhancement of olfactory perception. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 486, 833–838. 10.1016/j.bbrc.2017.03.140

Chapitre 5 : Article 4 - Odor-evoked respiratory responses throughout development in sighted and blind mice

Nouhaila Bouguiyoud ^{1 2}, Philippe Litaudon ³, Johannes Frasnelli ^{1 2}, Samuel Garcia ³, Belkacem Messaoudi ³, Anne-Marie Mouly ³, Syrina Al Aïn ^{1 2*}, Emmanuelle Courtiol ^{3*}

Chemical Senses. 2025 Jan 22; 50:bjaf018. doi: 10.1093/chemse/bjaf018.

** Co-last author*

Affiliations

¹Department of Anatomy, Université du Québec à Trois-Rivières, 3351 Boul. des Forges, C.P. 500, Trois-Rivières, QCG9A 5H7, Canada.

²CogNAC Research Group, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Québec, Canada.

³Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, INSERM, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon CRNL U1028 UMR5292, CMO, Centre Hospitalier Le Vinatier, Bâtiment 452, Neurocampus Michel Jouvét, 95 Bd Pinel, 69675 Bron Cedex, France.

Contributions des auteurs

Nouhaila Bouguiyoud : Collecte des données, analyse et interprétation des résultats, rédaction et révision.

Philippe Litaudon : Conception et élaboration de l'étude, collecte des données, analyse et interprétation des résultats, rédaction et révision.

Johannes Frasnelli : Révision de l'article.

Samuel Garcia : Analyses et codage, révision de l'article.

Belkacem Messaoudi : Analyses et révision de l'article.

Anne-Marie Mouly : Révision de l'article.

Syrina Al Aïn : Conception et élaboration de l'étude, rédaction, révision et financement.

Emmanuelle Courtiol : Conception et élaboration de l'étude, collecte des données, rédaction et révision.

Abstract

Congenital blindness affects olfactory function depending on developmental stage. However, when studying the ontogeny of olfactory abilities, not all behaviors are expressed at every age making the longitudinal comparisons difficult. Odor-evoked respiratory responses, which are unlearned and do not require complex motor coordination, may serve as sensitive measures of olfactory abilities throughout ontogeny. Using a non-invasive measure of respiration in an olfactory perceptual paradigm, we assessed odor-evoked respiratory responses in a model of congenital blindness at 3 ages, infant, juvenile and adult, in the same mice and in both males and females. We demonstrated the differential outcome of two respiratory parameters (i.e. frequency and amplitude) in a mouse model of congenital blindness. We showed that blind mice have similar olfactory abilities than sighted mice throughout ontogeny but display enhanced sniffing frequency and amplitude, starting at the juvenile age for the latter one, that may help them better explore their environment. We also demonstrated that respiratory frequency is a robust index of age and of olfactory detection, habituation and discrimination at all ages. On the other side, respiratory amplitude does not provide a proxy of olfactory performance at all ages, however, it does highlight differences between sexes and phenotypes associated with visual deprivation. To conclude, our data highlight that respiratory parameters can be used as a complementary approach to assess olfactory performance throughout development and provide an index of olfactory plasticity.

Keywords: respiration, ontogeny, olfaction, blindness, mice

1. Introduction

Early visual deprivation enhances the remaining non-visual sensory modalities (Kupers and Ptito 2014) such as audition and touch (Van Boven et al. 2000; Voss et al. 2004). Similarly, compared to sighted mice, blind rodents exhibit superior olfactory function when measured behaviorally (Asumbisa et al. 2022; Bouguiyoud et al. 2022; Touj et al. 2020; Zhou et al. 2017). Congenital blindness affects olfactory function depending on developmental stage, as odor-guided behaviors do not differ in infants (PN7), but become apparent in juvenile (PN33-36) and adult mice (Bouguiyoud et al. 2022). However, the same behavioral paradigms cannot be applied in all age groups. Nevertheless, one potential method to assess olfactory function across the lifespan is to measure respiration.

Respiration is a highly dynamic motor act (Freeman et al. 1983; v. Holst and Kolb 1976; Moulton and Marshall 1976; Rehn 1978; Teghtsoonian and Teghtsoonian 1982; Teichner 1966; Walker et al. 1997; Welker 1964; Wesson et al. 2008b, 2008a, 2009; Youngentob et al. 1987) and is typically measured by assessing respiratory frequency (Youngentob et al. 1987). Respiration is influenced by vigilance (Bagur et al. 2021; Girin et al. 2021; Janke et al. 2022; Zeng et al. 2012), emotional state (Dupin et al. 2019, 2020; Hegoburu et al. 2011; Moberly et al. 2018), metabolic status (Aimé et al. 2012; Al Koborssy et al. 2019; Tong et al. 2011), and motivation (Clarke and Trowill 1971). In other words, respiration measures inform on the internal state. Consequently, respiratory parameters can also accurately be used to distinguish behaviors (e.g. immobility, freezing, sleep) through supervised classification (Janke et al. 2022).

One particular form of respiration is sniffing, i.e., a regular succession of high frequency respiratory cycles combined with stereotyped movements of the vibrissae, nose and head (Deschênes et al. 2012; Welker 1964; Youngentob et al. 1987). Respiration/sniffing and olfaction are inextricably linked as respiration is the vector of odorant molecules. In fact, sniffing allows for active odor sampling (Wachowiak 2011; Welker 1964). Respiration patterns depend on and are strongly modulated by olfactory tasks (Courtiol et al. 2014; Hegoburu et al. 2011; v. Holst and Kolb 1976; Kepecs et al. 2006, 2007; Lefèvre et al. 2016; Reisert et al. 2020; Rojas-Líbano and Kay 2012; Wesson et al. 2008a, 2008b). Further, odor-evoked sniffing is a more robust and sensitive measure of olfactory abilities

than classical measures of exploration (Coronas-Samano et al. 2016; Johnson et al. 2020a; Wesson et al., 2008).

Remarkably, odor-evoked respiratory responses, which are spontaneous, unlearned and do not require complex motor coordination (Boulanger-Bertolus et al. 2023), may allow to compare olfactory abilities throughout development. In rats, sniffing reflects olfactory abilities early in rat development (Alberts and May 1980a, 1980b; Boulanger Bertolus et al. 2014; Boulanger-Bertolus et al. 2023; Seelke and Blumberg 2004). Indeed, already newborns (at post-natal day 1: PN1) (Alberts and May 1980a, 1980b; Boulanger-Bertolus et al. 2023) and sleeping infants (PN8) (Seelke and Blumberg 2004) respond to odorants with an increase in respiratory frequency. Although in rats stereotyped sniffing behavior only starts at PN11, sniffing bouts can already be observed around PN3 (Alberts and May 1980a), while high-frequency sniffing (>4Hz) is established at PN15 (Zhang et al. 2021). As early as PN7-10, respiration modulates activity in olfactory processing centers (Fletcher et al. 2005; Gretenkord et al. 2019), although high frequency oscillations emerge only around PN15-16 along with the more robust expression of high-frequency sniffing (Zhang et al. 2021). Despite this plethora of studies, only one study directly compared odor-evoked respiratory responses between different developmental stages, from infancy to adulthood (Boulanger-Bertolus et al. 2023). In contrast to rats, the development of odorevoked respiratory responses in mice are still relatively unknown. Therefore, we not only aimed to assess odor-evoked respiratory responses across the lifespan in sighted mice but also to use those responses to assess olfactory functions in congenital blind mice across different developmental stages. To do so, we used an odor habituation/cross-habituation task at three ages on the same animal: infant (PN10-13); juvenile (PN30-34) and adult (PN>60). Odor habituation/cross-habituation paradigm is a useful paradigm, applicable at all ages, that allows the study of odor detection, habituation, discrimination and short-term memory processes, and in which sniffing frequency has been shown to be a useful and sensitive readout of olfactory abilities (Al Koborssy et al. 2019; Coronas-Samano et al. 2016; Johnson et al. 2020; Walker et al. 2024; Wesson et al. 2008b). In addition, given the importance of other respiratory parameters (Youngentob 2005; Youngentob et al. 1987), the respiratory cycle total amplitude was also analyzed. We used a murine model of congenital blindness, the ZRDBA mouse strain, a strain obtained from back-crossing

between sighted DBA mice and ZRDCT anophthalmic mice presenting a mutation in the Rx/Rax gene (Touj et al. 2019; Tucker et al. 2001). It generates, within the same litter, sighted and blind pups, with the latter being characterized by an absence of eyes, optic tracts, and retina-hypothalamus afferents.

2. Material and Methods

2.1 Animals

The experiments were carried out according to the ethical guidelines of the European Communities Council Directive 2010/63/EU, as well as the approval # 34624 of the CELYNE ethical committee and the Ministry of Higher Education, Research and Innovation. All efforts were made to minimize the number of animals used by performing a longitudinal study on the same animal. Each experiment was designed in agreement with the “3R” rules.

Thirty 6-9 weeks old ZRDBA mice (10 blind females, 10 sighted females, 5 blind males and 5 sighted males) generated at the University of Québec in Trois-Rivières, were transported to the Lyon Neuroscience Research Center Animal facility. These breeders were used to launch a line of ZRDBA mice in Lyon. In this strain, half of the littermates homozygous for the Rx/Rax gene (chromosome 18; (Tucker et al. 2001)) are born blind and the other heterozygous half are born sighted (Bouguiyoud et al. 2022a;b, 2023; Touj et al. 2020).

A total of 11 litters were used with a total of 46 animals including 11 blind males, 12 blind females, 12 sighted males and 11 sighted females. We had technical issues with one blind male and one sighted male during one of the behavioral sessions; we therefore did not consider them for the analysis leaving a sample of 10 blind males, 12 blind females, 11 sighted males and 11 sighted females (Fig. 1A). Animals were housed under controlled optimum conditions including temperature 22 ± 2 °C, hygrometry $50 \pm 10\%$, constant light / dark cycle 7:00 am to 7:00 pm, with food and water ad libitum.

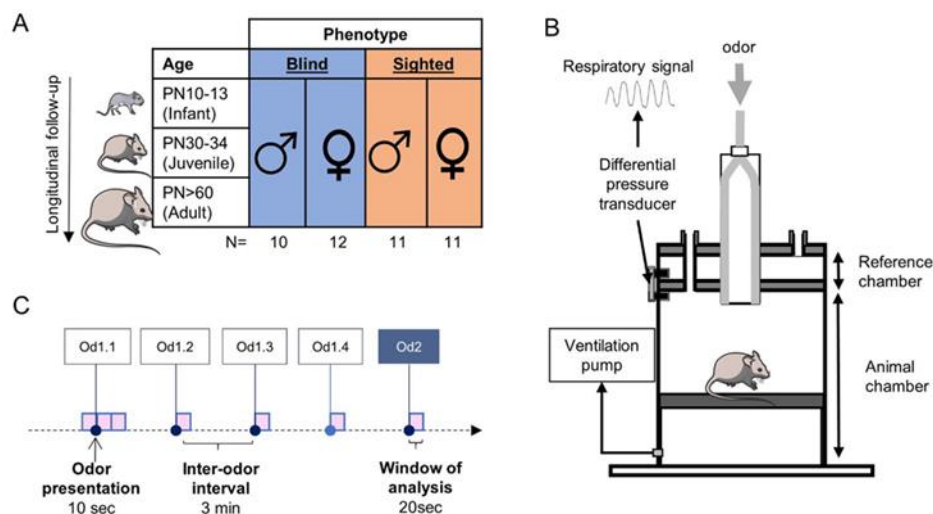


Figure 5.1 : Experimental groups and study design for investigating odor-evoked respiratory responses in blind and sighted mice across developmental stages.

A- Each mouse was tested at three different ages : infant (PN10-13); juvenile (PN30-34) and adult (PN>60). We had four groups : blind males (n=10); blind females (n=12); sighted males (n=11); and sighted females (n=11). **B-** Design of the whole-body plethysmograph, with the animal chamber and the reference chamber. Clean air and odors arrived through the top of the cage and air was vacuumed out at the bottom. **C-** Odor habituation/ cross habituation protocol : Od1 is presented four times followed by the presentation of Od2. Each odor is presented during 10 sec and there is an inter-odor interval of 3 min. The time-window of respiratory signal analysis was 20 sec (pink squares). Each animal underwent this paradigm at each age with the following odor pairs : 1.8 cineole/ ethyl-heptanoate at the infant age, linalool / anethole at the juvenile age and peppermint / limonene at the adult age.

2.2 Respiration recordings

To comply with the reduction principle of the 3R, longitudinal measurements in each mouse were performed at three different ages: infant (post-natal day 10-13; PN10-13) when their eyes were either still closed or opened very recently; juvenile (PN30-34) and adult (PN>60; Fig. 1A).

2.2.1 Apparatus

The apparatus consisted of a whole-body plethysmograph [diameter : 20 cm and height : 16.5 cm; EMKA Technologies, France ; Fig. 1B; (Boulanger-Bertolus et al. 2014; Courtiol et al. 2014; Lefèvre et al. 2016; Boulanger-Bertolus et al., 2023)]. The whole-body plethysmograph allows non-invasive recording of respiration of unrestrained animals. It consists of a plexiglass cage composed of two independent compartments: the recording one where the mouse is installed and the reference one (Fig. 1B). The changes in pressure resulting from the mice' respiration were detected using a differential pressure transducer located between the recording compartment and the reference one. The signal was sampled at 1 kHz, amplified (Amplipower, EMKA Technologies) and recorded using a custom-made software developed in Python (pyacq, <https://github.com/pyacq/pyacq>). The height of the plethysmograph was adapted for the infants in order to optimize the signal to noise ratio by adding a custom-made design piece of polystyrene to reduce total volume. The infant age (PN10-13) was also chosen to have a sufficient signal to noise ratio with our apparatus. At this age, a heating pad was also used beneath the whole-body plethysmograph to increase the temperature for the well-being of PN10-13 pups.

Calibration of the device was performed three consecutive times by injecting 1 ml of air through a syringe at the bottom of the whole-body plethysmograph. The average of all 3 values was calculated using our custom-made software to apply a calibration factor prior to each mouse and each session.

The whole-body plethysmograph was placed in an artificially illuminated sound-attenuating enclosure, isolating the animal from the surrounding environment (L 60 cm, W 60 cm, H 70 cm). The entire experiment was video recorded via two webcams (HD Webcam Logitech) mounted on the side wall of the sound-attenuating enclosure. Videos were captured using the pyacq software and synchronized to the respiratory signal for each session.

A constant airflow was delivered from the top of the whole-body plethysmograph (2l/min; Fig. 1B). The air was vacuumed out at the bottom at 2l/min to ensure constant ventilation. During the olfactory task, pre-selected pairs of odors were presented via a custom-made olfactometer through the main air stream. The odor was controlled with a solenoid valve

that diverted the airflow to the odor tube, thus minimizing pressure change (2l/min; 1:8 vapor to air).

2.2.2 Odor habituation/cross-habituation

The same cohort of animals was tested longitudinally at three developmental stages: infancy, juvenility, and adulthood. To minimize early-life stress, infant mice were not acclimated to the whole-body plethysmograph in order to limit the time spent separated from their mothers. The same protocol was then consistently applied at later stages. For each session, animals were placed in the whole-body plethysmograph, and all recording parameters were set up before data acquisition began. Recordings were then initiated and the first odor stimulus was delivered three minutes after the start of the recording. At each age (infant, juvenile and adult), mice were thus placed in the experimental chamber for 20 minutes and odors were presented in a habituation / cross-habituation paradigm (Al Koborssy et al. 2019; Walker et al. 2024).

Three minutes after the start of the recording, a first odor (Od1) was presented four times (Od1.1, Od1.2, Od1.3 and Od1.4), followed by the presentation of a second odor (Od2). Each odor was presented during 10 seconds thanks to an automatic setup, with an inter-odor interval of 3 minutes (Fig. 1C). For our study, all odorants used were unfamiliar to the animals. The pairs of Od1/Od2 odors were different at each age in order to avoid any bias related to residual learning, with 1.8 cineole / ethyl-heptanoate at the infant age, linalool / anethole at the juvenile age and peppermint / limonene at the adult age (odors from Sigma-Aldrich).

2.3 Data analysis

Respiratory signal

The analysis of the respiratory data relied on a Python-coded algorithm allowing the detection of the transition point between inspiration and expiration (Courtiol et al. 2014; Girin et al. 2021; Lefèvre et al. 2016; Roux et al. 2006; Walker et al. 2024). The signal was first processed with a high-pass filter at 2 Hz. Inspiration was defined to start at the zero-crossing point of the falling phase and ends at the zero-crossing point of the rising phase, whereas the expiratory phase began at the zero-crossing point of the rising phase and ends

at the zero-crossing point of the falling phase. Following the detection of each respiratory cycle, values of respiratory cycle parameters were extracted. We notably analyzed the instantaneous frequency (1/cycle duration; Hz). In addition, we analyzed the total amplitude, representing the sum of the expiratory and inspiratory peak flow rates, normalized to the weight of the animal (ml/sec/g) as this measure strongly depends on the weight of the animal (Mortola et al. 1994).

In order to reduce noise and to eliminate potential artifacts, raw data were visually inspected, and an automatic Python script was further used to remove artifacts from the dataset. Cut-off values were determined upon the 5 first minutes of each recording encompassing the first odor presentation to sample a range of physiological respiratory frequencies and amplitudes at the three ages. The median and median absolute deviation of the total amplitude were estimated for each mouse and session over that 5-minute period and only served as a reference to clean the remainder of the session. Each cycle for which value was above the threshold of median + 8x median absolute deviation was discarded. When artifacts were separated by less than a 2-sec period, neighboring cycles were agglomerated into batches which were also discarded.

Using the odor habituation/cross-habituation paradigm, we assessed 1) the odor-evoked sniffing in response to the first presentation of an odor, 2) how this response evolves over repetition of that same odor and 3) the sniffing response to a new odor (Al Koborssy et al. 2019; Walker et al. 2024). This allowed us to test for detection, habituation, discrimination of an odor and short-term memory processes.

The instantaneous respiratory frequency was first averaged on a sliding window, with local gaussian kernel of 1-sec bin, leading to 1-sec time bin curves before and after the odor onset (Figure 2A-B). The resulting individual curves were then averaged among animals of the same experimental group 40 sec before and 40 sec after the odor onset (Figure 2B).

Respiratory signals were then analyzed and averaged over a 20-sec window : 1) prior to the first presentation of odor 1 (Pre-Odor; Fig. 1C), 2) following each odor presentation (Odor, the odor lasts 10 sec but does not vanish at 10 sec exactly; Fig1.C), and 3) after this 20sec-odor presentation bin (Post-Odor). Mean values of instantaneous respiratory

frequency (Hz) and total amplitude were calculated per animal and per period over these 20sec-time windows.

2.4 Statistical analysis

All statistical analyses were performed using Jamovi (<https://www.jamovi.org>).

For the detection of the first odorant presentation (Od1.1), respiratory frequency and weightnormalized amplitude were analyzed during the Pre-odor period, the Odor period and the Postodor period (Fig. 1C). Repeated measures ANOVAs were used. We had two between-subject factors : phenotype (blind vs sighted) and sex (male vs female) and two within-subject factors: age (Infant, juvenile and adults) and Od1.1 periods : (pre-Od1.1; Od1.1; post-Od1.1). The ANOVA was followed by Tukey post-hoc comparisons when significant.

In the odor habituation/cross-habituation paradigm, respiratory frequency and weight-normalized amplitude were analyzed following each odor presentation (Od1.1, Od1.2; Od1.3; Od1.4 and Od2; Fig 1.C). Repeated measures ANOVAs were used with the following variables: phenotype (blind vs sighted) and sex (male vs female) as between-subject factors, and age (Infant, juvenile and adults) and odor presentations (Od1.1; Od1.2; Od1.3; Od1.4 and Od2) as within-subject factors. The ANOVA was followed by Tukey post-hoc comparisons when significant. Results are presented as mean $\pm$ SEM. P values smaller than 0.05 were considered significant.

3. Results

3.1 Temporal course of sniffing in response to the first presentation of an odor throughout development in both blind and sighted mice

We first assessed the temporal course of the odor-evoked respiratory responses to the first odor presentation (Od1.1) at each developmental age (Figure 2) using both respiratory frequency and amplitude. Raw respiratory signals at the infant, juvenile and adult ages along with the individual binarized measures of the instantaneous respiratory frequency are presented in Figure 2A-B.

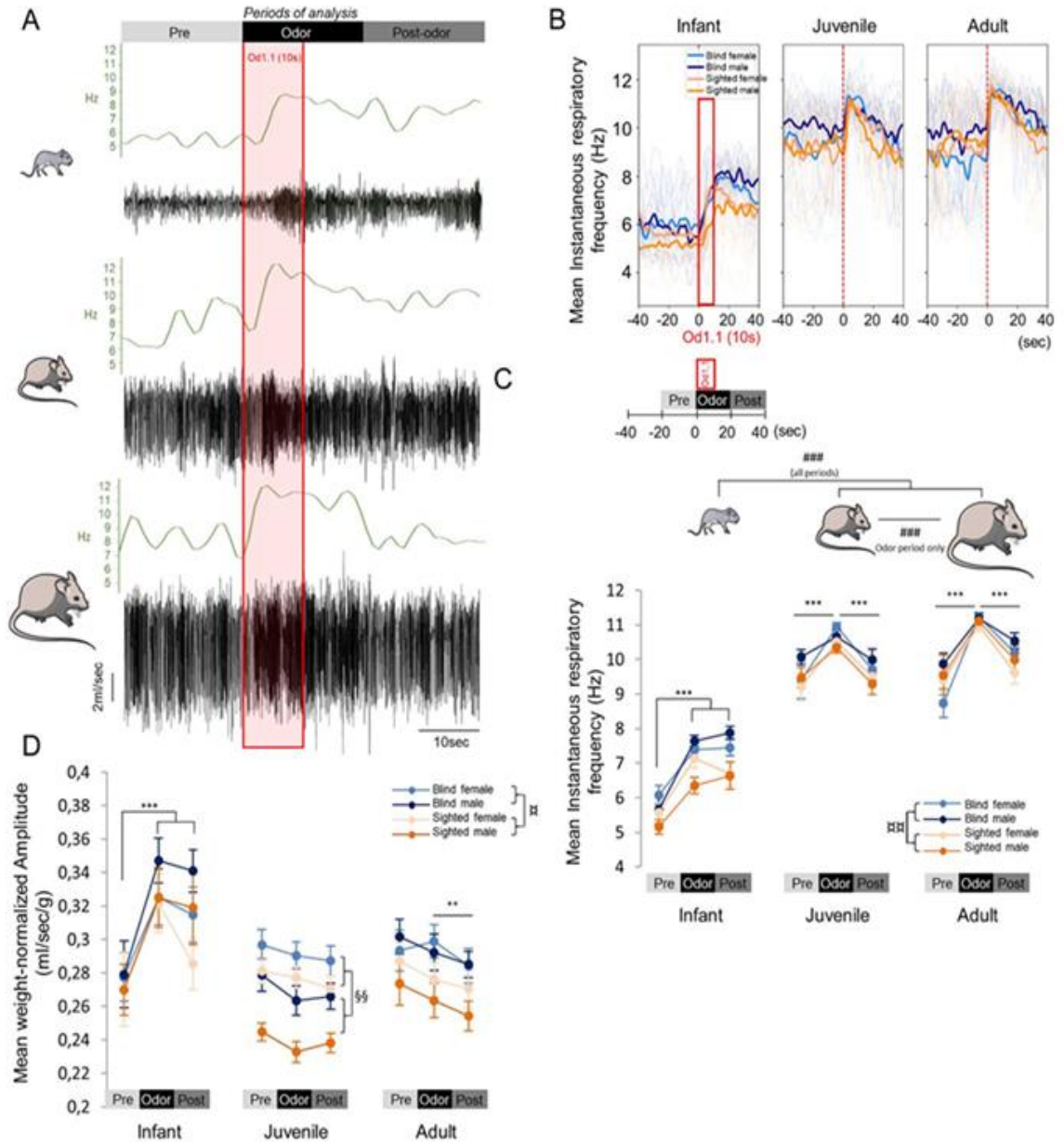


Figure 5.2 : Respiratory responses to the first presentation of an odor.

A- Example of sniffing response to a new odor in animals at each developmental age (from top to bottom: infant, juvenile and adult). Respiratory signals are in black; the instantaneous respiratory frequency is averaged on a sliding window, with local gaussian kernel of 1-sec bin, in green. The red outline represents the odor. **B-** The instantaneous respiratory frequency was first averaged on a sliding window, with local gaussian kernel of 1-sec bin. The resulting individual curves (fine lines) were then averaged among animals of the same experimental group (blind female: cyan n=12;

*blind male: dark blue n=10 ; sighted female: salmon n=11 and sighted male: orange n=11) 40 sec before and 40 sec after the odor onset for each developmental age (in bold). The red rectangle represents odor 1 presentation. C-D Mean values of instantaneous respiratory frequency (Hz; C) and mean weight normalized amplitude of the respiratory signal (D) were averaged over 20sec-time window prior to odor onset, overlapping odor presentation and 20sec post odor-bin. Values were averaged per group and per age; Mean +/- SEM. Repeated measures ANOVAs were performed. The ANOVAs were followed by Tukey post-hoc comparisons when significant. * represents differences between odor periods at each age; **, $p<0.01$; ***, $p<0.001$. □ indicates a significant difference between blind and sighted mice regardless of odor periods, age or sex (□, $p<0.05$; □□, $p<0.01$). For respiratory frequency, # denotes a significant difference between age groups at each odor period, independent of phenotype or sex (###, $p<0.001$). For weight-normalized amplitude, § represents difference between males and females at the juvenile age, regardless of the phenotype or odor periods (§§, $p<0.01$).*

The instantaneous respiratory frequency was averaged over a 20sec time-window before (pre), during (Odor) and after Od1.1 presentation (Post; Fig. 2C). We observed a significant effect of phenotype ($F(1,40)=10.38$, $p=0.0025$; □□; Fig. 2C). Blind mice displayed higher respiratory frequency than sighted mice. Further, we observed a significant effect of age ($F(2,80)=396.24$, $p<0.001$), an effect of the odor periods ($F(2,80)=88.49$, $p<0.001$) and an interaction between age and odor periods ($F(4,160)=10.49$, $p<0.001$). To disentangle this interaction, we carried out Tukey post-hoc tests.

Regarding the dynamic of the response per age group, we observed a significant increase between the pre-odor and the odor periods at all ages (for the 3 ages: pre vs odor, $p<0.001$; *** Fig. 2C). At the infant age, the respiratory frequency during the post-odor period remained similar to the odor period (pre vs. post: $p<0.001$; odor vs post: $p=0.99$). At the juvenile and adult ages, however, the respiratory frequency decreased significantly during the post-odor period compared to the odor period and returned to the pre-odor level (juveniles: pre vs post: $p=0.99$; odor vs post: $p<0.001$; adults: pre vs post: $p=0.11$; odor vs post: $p<0.001$).

Regarding the interaction of age * odor periods, the mean pre-odor respiratory frequency was smaller in infants (5.6 Hz) than in both juveniles and adults (respectively 9.5 Hz and 9.4 Hz), and not different between the two latter (Infants vs juveniles/adults: $p < 0.001$; ### Fig. 2C; adults vs juveniles: $p = 0.99$). During the odor period, odor-evoked respiratory frequency significantly increases with ages (from 7.1 Hz to 10.6 to 11.1 for infants, juveniles and adults, respectively; for all comparisons, $p < 0.001$; ### Fig. 2C). During the post-odor period, respiratory frequency also significantly increases between infants and both juveniles and adults ($p < 0.001$ infants versus adults/juveniles) but was not different between adults and juveniles ($p = 0.26$). There was no significant effect of sex ($F(1,40) = 0.42$, $p = 0.52$) (See Supplementary table 1, Annexe 1).

We also assessed the respiratory cycle total amplitude during the detection of Od1.1 (Fig. 2D). We observed an effect of the phenotype ($F(1,40) = 7.23$, $p = 0.01$; □ Fig. 2D) where blind mice display higher weight-normalized respiratory amplitude than sighted mice, no matter the age, sex or odor periods (no interactions, see supplementary table 2, Annexe 1). In addition, we observed a global effect of age ($F(2,80) = 13.26$, $p < 0.001$), an effect of the odor periods ($F(2,80) = 9.15$, $p < 0.001$) and an interaction between age and odor periods ($F(4,160) = 42$, $p < 0.001$; Supplementary table 2, Annexe 1). Post-hoc tests revealed that the normalized amplitude across Od1.1 periods did not evolve in the same way depending of age. At the infant age, there was a significant increase of amplitude between the pre and odor period ($p < 0.001$; *** Fig. 2D) and the amplitude during the post-odor period remained high and did not return to the pre-odor level (odor vs post, $p = 0.28$; post vs pre, $p < 0.001$), similar to what was observed with respiratory frequency. However, this was not the case in juveniles and adults. Indeed, at the juvenile age, there was no differences between all periods (pre vs odor : $p = 0.11$; odor vs post: $p = 0.99$). For adults, there was no increase of amplitude between the pre and odor periods ($p = 0.70$) but there was a significant decrease between odor and post periods ($p = 0.003$; ** Fig. 2D).

Finally, there was an interaction between age * sex ($F(2,80) = 4.52$, $p = 0.014$) and post-hoc tests revealed no difference between male and female mice at the infant age and adult age ($p = 0.93$ and $p = 0.99$) but a difference between them at the juvenile age ($p = 0.002$; §§; Fig. 2D).

3.2 Sniffing response in the odor habituation/cross-habituation paradigm throughout ontogeny in both blind and sighted mice

We analyzed the respiratory frequency and normalized amplitude over 20-sec time-windows following each odor presentation (20sec; Od1.1, Od1.2, Od1.3, Od1.4 and Od2) in blind and sighted mice in both males and females (Fig. 3).

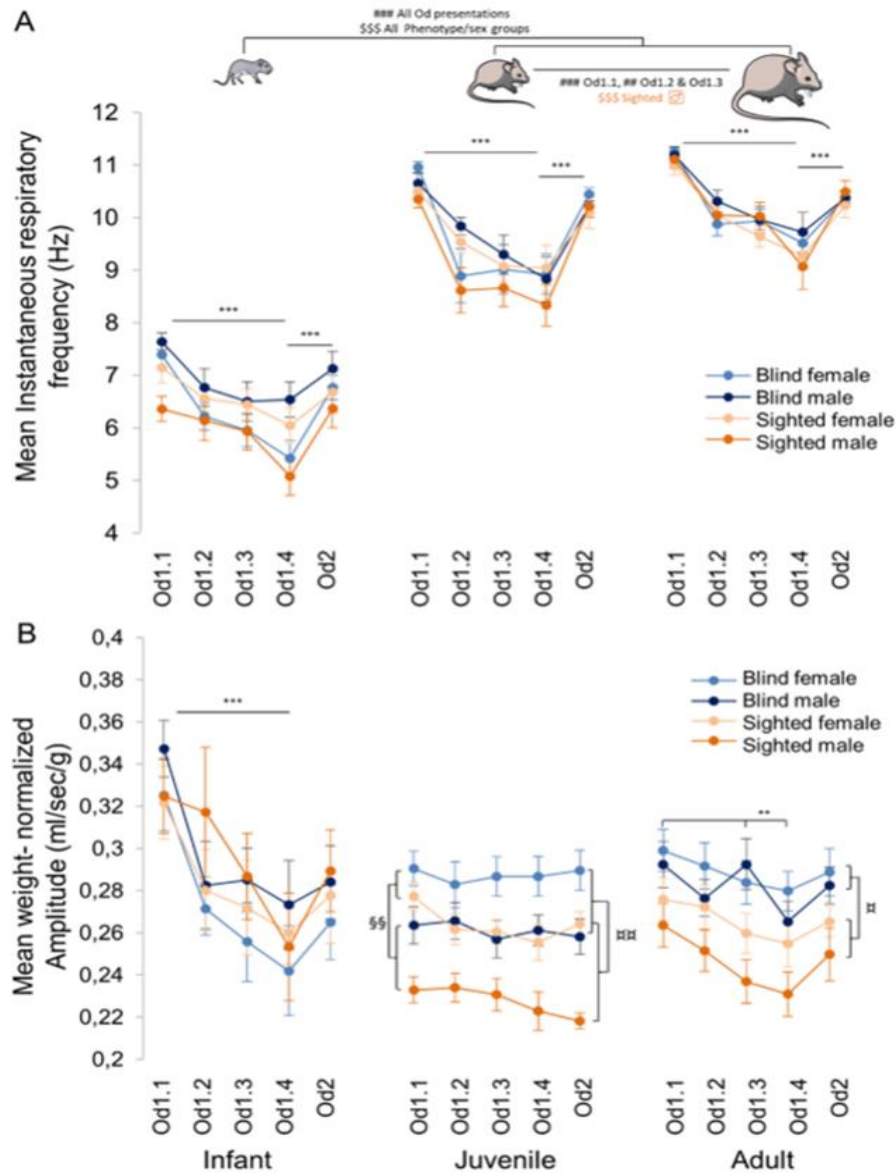


Figure 5.3 : Respiratory parameters during an odor habituation/cross-habituation task throughout ontogeny in both blind and sighted mice.

*A- Mean instantaneous frequency of the respiratory signal (Hz) and B- Mean weight-normalized amplitude of the respiratory signal (blind female: cyan n=12; blind male: dark blue n=10 ; sighted female: salmon n=11; and sighted male: orange n=11). Mean $\pm$ SEM. Repeated measures ANOVA were performed. The ANOVA was followed by Tukey post-hoc comparisons when significant. In the figure, for clarity, only differences between Od1.1 and Od1.4, and between Od1.4 and Od2 are shown, as they represent an index of habituation and discrimination. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. For respiratory frequency, # indicates a significant difference at a specific odor presentation between age groups, regardless of sex or phenotype (##, $p < 0.01$; ###, $p < 0.001$). \$ indicates a significant age-related difference within each phenotype/sex group independent of odor presentation (\$\$\$, $p < 0.001$). There is a significant difference between infants and both juveniles and adults across all phenotype/sex groups. A difference between juveniles and adults is observed only in sighted males. For weight-normalized amplitude, □ represents a significant difference between blind and sighted mice at a specific age, regardless of sex or odor presentations (□, $p < 0.05$; □□, $p < 0.01$). § indicates a significant difference between males and females at the juvenile age regardless of phenotype or odor presentations (§§, $p < 0.01$).*

For the respiratory frequency (Fig. 3A), we observed a tendency for the effect of the phenotype ($F(1,40)=3.76$, $p=0.06$), no main effect of the sex ($F(1,40)=0.012$, $p=0.91$) but interactions between phenotype and sex ($F(1,40)=4.59$, $p=0.04$), between age, phenotype and sex ($F(2,80)=3.6$, $p=0.032$) as well as odor presentations, phenotype and sex ($F(4,160)=2.52$, $p=0.043$; Supplementary table 3, Annexe 1). Further, we also observed a significant effect of age ($F(2,80)=687.7$; $p < 0.001$) and odor presentations ($F(4,160)=74.1$ $p < 0.001$) as well as an interaction between age and odor presentations ($F(8,320)=2.5$, $p=0.012$).

First, regarding the effect of age * phenotype * sex, sniffing frequency changed across ages. For all phenotype-sex combinations, there was a significant increase of sniffing frequency between infants and juveniles/adults (\$\$\$; Fig. 3A) but not between juveniles and adults except for sighted males who also display a significant difference between the juvenile and adult stages (\$\$\$; Fig. 3A).

Second, regarding the effect of odor presentations * age, post-hoc analysis revealed that, for all ages, no matter the phenotype or sex, the mean respiratory frequency decreased progressively with the successive presentations of Od1 (Od1.1 vs Od1.4, $p < 0.001$; *** for all ages Fig. 3A), and there was a clear cross-habituation (Od1.4 vs Od2, $p < 0.001$; *** for all ages Fig. 3A). In addition, respiratory frequency significantly increased between infants and both juveniles and adults for all odor presentations (###; Fig. 3A) and only for Od1.1, Od1.2 and Od1.3 between juveniles and adults.

Third, as to the odor presentations, phenotype and sex interaction, post-hoc tests did not reveal significant difference between phenotype/sex at each odor presentation nor in habituation/crosshabituation for each phenotype/sex when looking at the tests for Od1.1 vs other Od1 presentations and between Od1.4 and Od2.

We next analyzed the respiratory weight-normalized amplitude during the habituation/crosshabituation task (Fig. 3B; Supplementary table 4, Annexe 1). We observed a significant effect of phenotype ($F(1,40)=4.89$, $p=0.03$), age ($F(2,80)=5.96$, $p=0.004$), odor presentations ($F(4,160)=30.94$, $p < 0.001$) and interactions between age and odor presentations ($F(8,320)=10.12$, $p < 0.001$), age and sex ($F(2,80)=5.35$, $p=0.007$), and age and phenotype ($F(2,80)=3.43$, $p=0.037$).

First, the phenotype effect was dependent on age, with no effect of the absence of the visual system at the infant age ($p=0.99$) while the difference between both phenotypes appears at the juvenile age ($p=0.004$; □□; Fig. 3B) and remains significant at the adult age ($p=0.03$; □; Fig. 3B).

Second, each age has different dynamics of respiratory amplitude responses across odor presentations: at the infant age, there was a strong decrease of respiratory amplitude across repeated presentations of Od1 (***; Fig. 3B), however there was no difference between Od1.4 and Od2 ($p=0.35$). At the juvenile age, the amplitude is rather stable across odor presentations (no significant differences between Od1 presentations nor between Od1.4 and Od2). For adults, albeit to a lesser degree than infants, there was also a decrease of sniffing amplitude across repeated presentations of Od1 and a tendency of increase between Od1.4 and Od2 ($p=0.051$).

Finally, that there was no difference between males and females at the infant and adult ages while there was one at the juvenile age ($p=0.90$, $p=0.0011$ and $p=0.72$ for infants, juveniles and adults, respectively; §§ Fig. 3B).

4. Discussion

The current study provides evidence on the ontogeny of respiratory responses in a murine model of congenital blindness during an olfactory habituation/cross-habituation test. Respiration frequency has been shown to be a faithful index of olfactory performances in rats and adult mice, and we show here that it is also the case throughout ontogeny in mice. Our results also highlight the differential outcome of two respiratory parameters (i.e. frequency and amplitude) in the case of a sensory loss, in a mouse model of congenital blindness. We observed that blind mice display higher respiratory frequency and amplitude than sighted mice during detection of the first odor. For the habituation/cross-habituation, blind and sighted mice display clear habituation and discrimination using sniffing frequency as an index. The weight-normalized amplitude of the respiratory signal does not represent an index of odor habituation or discrimination throughout ontogeny. However, it highlights differences between phenotypes and sexes that were agedependent. Notably, blind mice display higher normalized amplitude than sighted mice starting at the juvenile age regardless of the odor presentations.

4.1 Effect of congenital blindness on odor-evoked respiratory responses throughout ontogeny

To our knowledge, this is the first study investigating the effect of congenital blindness on odorevoked respiratory responses in developing mice. Congenital/early blindness leads to enhancement of non-visual remaining senses, such as olfactory function associated with dramatic brain reorganization (Touj et al. 2020, 2021; Zhou et al. 2017). Notably, behavioral studies pointed out that congenitally and early blind rodents have higher olfactory performances than their sighted congeners (Bouguiyoud et al. 2022, 2023; Touj et al. 2020; Zhou et al. 2017). Additionally, enhanced olfactory perception induced by post-natal visual deprivation is associated with enhancement of the power of high-frequency beta and gamma oscillations in olfactory bulb and anterior piriform cortex in rodents (Zhou

et al. 2017). We therefore expected that blind mice would have a better index of olfactory performance and exhibit higher odor-evoked responses, especially in juveniles and adults as infants in both blind and sighted mice have no or only few visual experiences. Using sniffing frequency as an index of olfactory performance, we did not observe difference between blind and sighted mice in terms of olfactory abilities : odor detection, habituation, and discrimination. That might be related to the fact that our task was not challenging enough to highlight olfactory performances differences.

While olfactory performances were not impacted by the blindness, we observed that during detection of the first odor, the lack of visual inputs was associated with increased respiratory frequency and weight-normalized amplitude in mice, regardless of the age or odor period. This difference between phenotypes was observed at PN11, even if sighted infants have limited/reduced visual experience. However, it is possible that sighted PN11 mice already process some visual information through their eyelids or their eyes (eye opening for 2-day max). In addition, and interestingly, during odor habituation and discrimination, while the odor-evoked respiratory frequency was only mildly altered by congenital blindness (tendency effect only), the respiratory amplitude revealed differences between the two phenotypes starting at the juvenile age, as observed with behavioral measurements (Bouguiyou et al., 2022). At a juvenile age, animals with visual experience can rely on both visual and olfactory inputs to explore their environment. In contrast, blind mice may develop compensatory strategies to cope with blindness as they mature by increasing their respiratory amplitude, thereby enhancing their ability to scan and build a spatial representation of their environment (Asumbisa et al. 2022).

These differences of respiratory parameters in blind mice might be related to the increased locomotor exploratory activity evidenced in several visual deprivation rodent models, even in odorless paradigm (Bouguiyou et al. 2021; Dyer and Weldon 1975; Iura and Udo 2014; Klein and Brown 1969). Blind animals may display greater exploratory activity than sighted ones to achieve the same level of central arousal using their remaining sensory inputs (Berlyne 1955). It might also be linked to potential differences in terms of hypervigilance/attentional and motivational processes, neural plasticity in the blind (Bouguiyou et al. 2021, 2022; Deschênes et al. 2012; Touj et al. 2020, 2021) as well as

difference in head orientation/movement as blind mice exhibit more refined olfactory-based head direction cells tuning than sighted mice in the dark (Asumbisa et al. 2022, 2025). Thereby, when introduced in a newly environment, with or without any odor, blind mice tend to collect sensory information by increasing the sniffing frequency and the air volume intake to compensate for their blindness (Iura and Udo 2014).

In this experiment, we included both males and females without a specific underlying hypothesis on the sex effect. Regarding sniffing frequency, we did not observe a significant effect of the sex during the odor detection. There was only a significant interaction during the habituation/crosshabituation where sighted males display a small-size effect difference of frequency between the juvenile and adult stage. Interestingly, for the weight-normalized amplitude, there was a significant difference between males and females at the juvenile stage. The maturation of respiratory and neuromodulatory systems as well as changes of hormonal levels might have a considerable impact on respiratory parameters (Holley et al. 2012; Patrone et al. 2020). These results shed light on the importance of considering the sex as a factor in the analysis.

4.2 Temporal course of respiratory parameters during odor detection, habituation and discrimination throughout ontogeny in mice

In addition to the effect of blindness, we also observed major effect of the developmental age on respiratory parameters, regardless of the phenotype or sex. First regarding respiratory frequency, prior to odorant presentation, we found that infant mice displayed lower instantaneous respiratory frequency compared to juvenile or adult mice (i.e., PN10-13: 5.6Hz; PN30-33: 9.5 Hz; PN60: 9.4 Hz). Such basal respiratory parameter changes during the post-natal period have also been reported in several studies on rodents (Wang et al. 2021; Alberts and May 1980a). Globally, it seems that in mice, basal respiratory frequency increases with age, reaching a peak at the juvenile age and then stabilizing. This increase can be associated to changes in general locomotor activity across age in rodents in a novel environment (Lynn and Brown 2009; Reiber et al. 2022). Of note, both juvenile and adult mice exhibited high baseline respiratory rates, which may reflect a novelty-driven exploration of the chamber environment and/or a high exploratory behavior of this strain. These elevated rates might have been attenuated with an extended acclimation protocol.

Despite these high baseline rates and difference of respiratory frequency prior to odorant presentation between ages, we found that, for all ages, an unfamiliar odor induces a clear increase of respiratory frequency, and this frequency is increasing with age (from 7.1 Hz to 10.6 to 11.1 for infants, juveniles and adults, respectively). Infant mice not only display lower respiratory frequency than juveniles or adults, but their odor-evoked respiratory responses also have different dynamics as respiratory frequency during the post-Od1 period remained similar to the odor period. In addition, the onset of sniffing in infants appears to be delayed compared to older individuals, which may be attributed to the ongoing maturation of complex head orientation toward odor sources, as well as differences in vigilance states, with infants spending a greater proportion of time asleep. Those findings are in line with previous studies showing odor-induced sniffing behavior starting from the second week of life in developing rats (Alberts and May 1980, a; b; Boulanger-Bertolus et al. 2023). Boulanger-Bertolus and colleagues (2023) recorded respiratory frequency during odor presentation in rats at PN12-15, PN22-24 and older than PN75. At the 3 ages, they showed an increase of respiratory frequency in response to the odor, and this enhancement was greater in adults compared to juveniles and infants, while no difference was observed between the two younger ages (Boulanger-Bertolus et al. 2023). Interestingly, the postodor sniffing frequency returned to basal respiratory levels in adults and juveniles, whereas the infant sniffing response remains high. The persisting high sniffing frequency in the infants in post odor period may be explained by the fact that infant rodents display prolonged exploratory behavior in a novel environment and towards new stimuli/objects (Bolles and Woods 1964; Campbell and Spear 1972).

In the present study, all experimental age groups displayed a habituation process toward the repeated presentation of the odor, as the respiratory frequency progressively decreased over the 4 consecutive odor presentations (Od1). To the best of our knowledge, only one study addressed the question of the ontogeny of the respiratory frequency in response to the repetitive presentation of an odor, from infant to adult rats (Boulanger-Bertolus et al. 2023). Similarly, to our data, the authors found that sniffing frequency progressively decreased across the successive trials but, in their case, faded more rapidly for younger animals. All age groups also exhibited a clear cross-habituation, highlighted by an intense respiratory response when they were exposed to the second odor (Od2) compared to Od1.4.

Those respiratory frequency responses at all ages in mice are thus comparable to what was observed in adults' rodents (Al Koborssy et al. 2019; Coronas-Samano et al. 2016; Johnson et al. 2020; Walker et al. 2024; Wesson et al. 2008b, 2008a).

Although sniffing frequency has been used as a faithful index for odor perception (Al Koborssy et al. 2019; Boulanger-Bertolus et al. 2023; Coronas-Samano et al. 2016; Johnson et al. 2020; Walker et al. 2024), other respiratory parameters could help characterizing odor processing (Youngentob 2005; Youngentob et al. 1987). In line with the mean instantaneous respiratory frequency, infants showed an increase of respiratory amplitude after the first delivery of a new odor, which remained enhanced and did not return to the basal level in post-odor period. In juveniles and adults, the amplitude did not seem to reflect a faithful index of odor detection as the amplitude was unchanged between pre-odor and odor periods. This contrasts what was observed in adult rats (Youngentob et al. 1987). In our experiment, a ceiling effect might have occurred for juvenile and adult mice. With regards to the habituation, although a decrease was recorded in infant and adult mice across repeated presentations of Od1, it remained stable during the cross-habituation phase for both ages and appeared to be unchanged across all odor presentations in juveniles. It should be noted that the total amplitude was normalized by the weight of the animal as the weight is a confounding effect with age (Mortola et al. 1994). However, this normalization does not affect the dynamics of the response within each age. The weight-normalized respiratory amplitude is thus not an informative olfactory index throughout age, except for detection and habituation in infant mice.

5. Conclusion

The analysis of odor-evoked respiratory responses, particularly during ontogeny, brings important new insight into the field of olfactory perception assessment. Changes in respiratory response is a spontaneous response that reflects olfactory performances throughout development. We demonstrated that respiratory frequency appears to be very sensitive to assess the olfactory performance independently of motor skills from the early age of development. We also showed that sniffing frequency is increased with age and is enhanced in blind mice, compared with sighted ones. In addition, we showed that the respiratory amplitude is not a reliable index for evaluating olfactory ability across all

developmental stages but can be used to discriminate both phenotypes (and sex effect) in our experimental task. Collectively, our data highlight that sniffing frequency constitutes a valid parameter to investigate both the course of odor detection, habituation, and discrimination in developing mice and that other respiratory parameters may bring complementary information of the status of the animal.

Future studies would be needed to investigate the neuronal circuits and mechanism implicated in the respiratory changes throughout development. Notably, given the importance of both respiratory frequency and amplitude on brain rhythms and synchronization (Courtiol et al. 2011; Esclassan et al. 2012; Girin et al. 2021; Juventin et al. 2023), further studies should examine whether structural plasticity may alter neuronal activity function and the role of respiration on regulation/modulation of the functional neuroplasticity, as well as the consequent behavioral changes in mouse models of congenital blindness. Conflict of interests: The authors declare no competing interests

Funding : This work was supported by a PAIR grant from the University du Québec à Trois-Rivières and by the CNRS

Acknowledgments : We would like to thank Ounsa Jelassi, Laurine Lacroze and Tamara Basthard-Bogain for their technical support.

Data availability: The data underlying this article will be shared on reasonable request to the corresponding author.

References

Aimé P, Hegoburu C, Jaillard T, Degletagne C, Garcia S, Messaoudi B, Thevenet M, Lorsignol A, Duchamp C, Mouly A-M, Julliard AK. A physiological increase of insulin in the olfactory bulb decreases detection of a learned aversive odor and abolishes food odor-induced sniffing behavior in rats. *PLoS One* 7: e51227, 2012.

Al Koborssy D, Palouzier-Paulignan B, Canova V, Thevenet M, Fadool DA, Julliard AK. Modulation of olfactory-driven behavior by metabolic signals: role of the piriform cortex. *Brain Struct Funct* 224: 315336, 2019.

Alberts JR, May B. Development of nasal respiration and sniffing in the rat. *Physiol Behav* 24: 957–963, 1980a.

Alberts JR, May B. Ontogeny of olfaction: development of the rats' sensitivity to urine and amyl acetate. *Physiol Behav* 24: 965–970, 1980b.

Asumbisa K, Peyrache A, Trenholm S. Flexible cue anchoring strategies enable stable head direction coding in both sighted and blind animals. *Nat Commun* 13: 5483, 2022.

Asumbisa K, Peyrache A, Trenholm S. Stereo olfaction underlies stable coding of head direction in blind mice. *Nat Commun* 16: 3545, 2025.

Bagur S, Lefort JM, Lacroix MM, de Lavilléon G, Herry C, Chouvaeff M, Billand C, Geoffroy H, Benchenane K. Breathing-driven prefrontal oscillations regulate maintenance of conditioned-fear evoked freezing independently of initiation. *Nat Commun* 12: 2605, 2021.

Berlyne DE. The arousal and satiation of perceptual curiosity in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 48: 238246, 1955.

Bolles RC, Woods PJ. The ontogeny of behaviour in the albino rat. *Animal Behaviour* 12: 427–441, 1964.

Bouguiyoud N, Morales-Grahl E, Bronchti G, Frasnelli J, Roullet FI, Al Aïn S. Effects of Congenital Blindness on Ultrasonic Vocalizations and Social Behaviors in the ZRDBA Mouse. *Front Behav Neurosci* 16: 884688, 2022.

Bouguiyoud N, Roullet F, Bronchti G, Frasnelli J, Al Aïn S. Anxiety and Depression Assessments in a Mouse Model of Congenital Blindness. *Front Neurosci* 15: 807434, 2021.

Bouguiyoud N, Xie WB, Bronchti G, Frasnelli J, Al Aïn S. Enhanced maternal behaviors in a mouse model of congenital blindness. *Dev Psychobiol* 65: e22406, 2023.

Boulanger Bertolus J, Hegoburu C, Ahers JL, Londen E, Rousselot J, Szyba K, Thévenet M, Sullivan-Wilson TA, Doyère V, Sullivan RM, Mouly A-M. Infant rats can learn time intervals before the maturation of the striatum: evidence from odor fear conditioning. *Front Behav Neurosci* 8: 176, 2014.

Boulanger-Bertolus J, Courtiol E, Buonviso N, Mouly A-M. Respiratory response to an odor throughout development in rats. *Chem Senses* 48: bjad006, 2023.

Campbell BA, Spear NE. Ontogeny of memory. *Psychological Review* 79: 215–236, 1972.

Clarke S, Trowill JA. Sniffing and motivated behavior in the rat. *Physiol Behav* 6: 49–52, 1971.

Coronas-Samano G, Ivanova AV, Verhagen JV. The Habituation/Cross-Habituation Test Revisited: Guidance from Sniffing and Video Tracking. *Neural Plast* 2016: 9131284, 2016.

Courtiol E, Hegoburu C, Litaudon P, Garcia S, Fourcaud-Trocmé N, Buonviso N. Individual and synergistic effects of sniffing frequency and flow rate on olfactory bulb activity. *J Neurophysiol* 106: 2813–2824, 2011.

Courtiol E, Lefèvre L, Garcia S, Thévenet M, Messaoudi B, Buonviso N. Sniff adjustment in an odor discrimination task in the rat: analytical or synthetic strategy? *Front Behav Neurosci* 8: 145, 2014.

Deschênes M, Moore J, Kleinfeld D. Sniffing and whisking in rodents. *Curr Opin Neurobiol* 22: 243–250, 2012.

Dupin M, Garcia S, Boulanger-Bertolus J, Buonviso N, Mouly A-M. New Insights from 22-kHz Ultrasonic Vocalizations to Characterize Fear Responses: Relationship with Respiration and Brain Oscillatory Dynamics. *eNeuro* 6, 2019.

Dupin M, Garcia S, Messaoudi B, Doyère V, Mouly A-M. Respiration and brain neural dynamics associated with interval timing during odor fear learning in rats. *Sci Rep* 10: 17643, 2020.

Dyer RS, Weldon DA. Blindness-induced hyperactivity in several strains of mice. *Physiol Behav* 15: 439441, 1975.

Esclassan F, Courtiol E, Thévenet M, Garcia S, Buonviso N, Litaudon P. Faster, deeper, better: the impact of sniffing modulation on bulbar olfactory processing. *PLoS ONE* 7: e40927, 2012.

Fletcher ML, Smith AM, Best AR, Wilson DA. High-frequency oscillations are not necessary for simple olfactory discriminations in young rats. *J Neurosci* 25: 792–798, 2005.

Freeman WJ, Viana Di Prisco G, Davis GW, Whitney TM. Conditioning of relative frequency of sniffing by rabbits to odors. *J Comp Psychol* 97: 12–23, 1983.

Girin B, Juventin M, Garcia S, Lefèvre L, Amat C, Fourcaud-Trocmé N, Buonviso N. The deep and slow breathing characterizing rest favors brain respiratory-drive. *Sci Rep* 11: 7044, 2021.

Gretenkord S, Kostka JK, Hartung H, Watznauer K, Fleck D, Minier-Toribio A, Spehr M, Hanganu-Opatz IL. Coordinated electrical activity in the olfactory bulb gates the oscillatory entrainment of entorhinal networks in neonatal mice. *PLoS Biol* 17: e2006994, 2019.

Hegoburu C, Shionoya K, Garcia S, Messaoudi B, Thévenet M, Mouly A-M. The RUB Cage: RespirationUltrasonic Vocalizations-Behavior Acquisition Setup for Assessing Emotional Memory in Rats. *Front Behav Neurosci* 5: 25, 2011.

Holley HS, Behan M, Wenninger JM. Age and sex differences in the ventilatory response to hypoxia and hypercapnia in awake neonatal, pre-pubertal and young adult rats. *Respir Physiol Neurobiol* 180: 79–87, 2012.

v. Holst D, Kolb H. Sniffing frequency of *Tupaia belangeri*: A measure of central nervous activity (Arousal). *J Comp Physiol* 105: 243–257, 1976.

Iura Y, Udo H. Behavioral analyses of visually impaired *Crx* knockout mice revealed sensory compensation in exploratory activities on elevated platforms. *Behav Brain Res* 258: 1–7, 2014.

Janke E, Zhang M, Ryu SE, Bhattarai JP, Schreck MR, Moberly AH, Luo W, Ding L, Wesson DW, Ma M. Machine learning-based clustering and classification of mouse behaviors via respiratory patterns. *iScience* 25: 105625, 2022.

Johnson ME, Bergkvist L, Mercado G, Stetzik L, Meyerdirk L, Wolfrum E, Madaj Z, Brundin P, Wesson DW. Deficits in olfactory sensitivity in a mouse model of Parkinson's disease revealed by plethysmography of odor-evoked sniffing. *Sci Rep* 10: 9242, 2020.

- Juventin M, Ghibaudo V, Granget J, Amat C, Courtiol E, Buonviso N. Respiratory influence on brain dynamics: the preponderant role of the nasal pathway and deep slow regime. *Pflugers Arch* 475: 23–35, 2023.
- Kepecs A, Uchida N, Mainen ZF. The sniff as a unit of olfactory processing. *Chem Senses* 31: 167–179, 2006.
- Kepecs A, Uchida N, Mainen ZF. Rapid and precise control of sniffing during olfactory discrimination in rats. *J Neurophysiol* 98: 205–213, 2007.
- Klein D, Brown TS. Exploratory behavior and spontaneous alternation in blind and anosmic rats. *J Comp Physiol Psychol* 68: 107–110, 1969.
- Kupers R, Ptito M. Compensatory plasticity and cross-modal reorganization following early visual deprivation. *Neurosci Biobehav Rev* 41: 36–52, 2014.
- Lefèvre L, Courtiol E, Garcia S, Thévenet M, Messaoudi B, Buonviso N. Significance of sniffing pattern during the acquisition of an olfactory discrimination task. *Behav Brain Res* 312: 341–354, 2016.
- Lynn DA, Brown GR. The ontogeny of exploratory behavior in male and female adolescent rats (*Rattus norvegicus*). *Dev Psychobiol* 51: 513–520, 2009.
- Moberly AH, Schreck M, Bhattarai JP, Zweifel LS, Luo W, Ma M. Olfactory inputs modulate respiration-related rhythmic activity in the prefrontal cortex and freezing behavior. *Nat Commun* 9: 1528, 2018.
- Mortola JP, Matsuoka T, Saiki C, Naso L. Metabolism and ventilation in hypoxic rats: effect of body mass. *Respir Physiol* 97: 225–234, 1994.
- Moulton DG, Marshall DA. The performance of dogs in detecting α -ionone in the vapor phase. *J Comp Physiol* 110: 287–306, 1976.
- Patrone LGA, Capalbo AC, Marques DA, Bicego KC, Gargaglioni LH. An age- and sex-dependent role of catecholaminergic neurons in the control of breathing and hypoxic chemoreflex during postnatal development. *Brain Res* 1726: 146508, 2020.

Rehn T. Perceived odor intensity as a function of air flow through the nose. *Sens Processes* 2: 198–205, 1978.

Reiber M, Koska I, Pace C, Schönhoff K, von Schumann L, Palme R, Potschka H. Development of behavioral patterns in young C57BL/6J mice: a home cage-based study. *Sci Rep* 12: 2550, 2022.

Reisert J, Golden GJ, Dibattista M, Gelperin A. Dynamics of odor sampling strategies in mice. *PLOS ONE* 15: e0237756, 2020.

Rojas-Líbano D, Kay LM. Interplay between sniffing and odorant sorptive properties in the rat. *J Neurosci* 32: 15577–15589, 2012.

Roux SG, Garcia S, Bertrand B, Cenier T, Vigouroux M, Buonviso N, Litaudon P. Respiratory cycle as time basis: an improved method for averaging olfactory neural events. *J Neurosci Methods* 152: 173–178, 2006.

Seelke AMH, Blumberg MS. Sniffing in infant rats during sleep and wakefulness. *Behav Neurosci* 118: 267–273, 2004.

Teghtsoonian R, Teghtsoonian M. Perceived effort in sniffing: The effects. *Perception & Psychophysics* 31: 324–329, 1982.

Teichner WH. A method for studying olfaction in the unrestrained rat. *J Psychol* 63: 291–297, 1966.

Tong J, Mannea E, Aimé P, Pfluger PT, Yi C-X, Castaneda TR, Davis HW, Ren X, Pixley S, Benoit S, Julliard K, Woods SC, Horvath TL, Sleeman MM, D'Alessio D, Obici S, Frank R, Tschöp MH. Ghrelin enhances olfactory sensitivity and exploratory sniffing in rodents and humans. *J Neurosci* 31: 5841–5846, 2011.

Touj S, Cloutier S, Jemâa A, Piché M, Bronchti G, Al Aïn S. Better Olfactory Performance and Larger Olfactory Bulbs in a Mouse Model of Congenital Blindness. *Chem Senses* 45: 523–531, 2020.

Touj S, Gallino D, Chakravarty MM, Bronchti G, Piché M. Structural brain plasticity induced by early blindness. *Eur J Neurosci* 53: 778–795, 2021.

Touj S, Tokunaga R, Al Aïn S, Bronchti G, Piché M. Pain Hypersensitivity is Associated with Increased Amygdala Volume and c-Fos Immunoreactivity in Anophthalmic Mice. *Neuroscience* 418: 37–49, 2019.

Tucker P, Laemle L, Munson A, Kanekar S, Oliver ER, Brown N, Schlecht H, Vetter M, Glaser T. The eyeless mouse mutation (*ey1*) removes an alternative start codon from the *Rx/rax* homeobox gene. *Genesis* 31: 43–53, 2001.

Van Boven RW, Hamilton RH, Kauffman T, Keenan JP, Pascual-Leone A. Tactile spatial resolution in blind braille readers. *Neurology* 54: 2230–2236, 2000.

Voss P, Lassonde M, Gougoux F, Fortin M, Guillemot J-P, Lepore F. Early- and late-onset blind individuals show supra-normal auditory abilities in far-space. *Curr Biol* 14: 1734–1738, 2004.

Wachowiak M. All in a sniff: olfaction as a model for active sensing. *Neuron* 71: 962–973, 2011.

Walker JJ, Meunier E, Garcia S, Messaoudi B, Mouly A-M, Veyrac A, Buonviso N, Courtiol E. Statedependent alteration of respiration in a rat model of Parkinson's disease. *Experimental Neurology* 375: 114740, 2024.

Walker JK, Lawson BL, Jennings DB. Breath timing, volume and drive to breathe in conscious rats: comparative aspects. *Respir Physiol* 107: 241–250, 1997.

Wang W, Alzate-Correa D, Alves MJ, Jones M, Garcia AJ, Zhao J, Czeisler CM, Otero JJ. Machine learningbased data analytic approaches for evaluating post-natal mouse respiratory physiological evolution. *Respir Physiol Neurobiol* 283: 103558, 2021.

Welker WI. Analysis of Sniffing of the Albino Rat. *Behaviour* 22: 223–244, 1964.

Wesson DW, Carey RM, Verhagen JV, Wachowiak M. Rapid encoding and perception of novel odors in the rat. *PLoS Biol* 6: e82, 2008a.

Wesson DW, Donahou TN, Johnson MO, Wachowiak M. Sniffing behavior of mice during performance in odor-guided tasks. *Chem Senses* 33: 581–596, 2008b.

Wesson DW, Verhagen JV, Wachowiak M. Why sniff fast? The relationship between sniff frequency, odor discrimination, and receptor neuron activation in the rat. *J Neurophysiol* 101: 1089–1102, 2009.

Youngentob SL. A method for the rapid automated assessment of olfactory function. *Chem Senses* 30: 219–229, 2005.

Youngentob SL, Mozell MM, Sheehe PR, Hornung DE. A quantitative analysis of sniffing strategies in rats performing odor detection tasks. *Physiol Behav* 41: 59–69, 1987.

Zeng T, Mott C, Mollicone D, Sanford LD. Automated determination of wakefulness and sleep in rats based on non-invasively acquired measures of movement and respiratory activity. *J Neurosci Methods* 204: 276–287, 2012.

Zhang Z, Collins DC, Maier JX. Network Dynamics in the Developing Piriform Cortex of Unanesthetized Rats. *Cereb Cortex* 31: 1334–1346, 2021.

Zhou Y, Fang F-H, Pan P, Liu Z-R, Ji Y-H. Visual deprivation induce cross-modal enhancement of olfactory perception. *Biochem Biophys Res Commun* 486: 833–838, 2017.

Supplementary material 1 : Odor-evoked respiratory responses throughout development in sighted and blind mice - Results

Table 5-1 : Supplementary table 1 : Sniffing frequency during the detection of Od1.1 (associated to Fig. 2C)

Within Subjects Effects					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Age	1032.96810	2	516.48405	396.24069	3.1142e-42
Age * phenotype	5.46753	2	2.73377	2.09731	0.12949
Age * Sex	4.28937	2	2.14469	1.64538	0.19940
Age * phenotype * Sex	0.34924	2	0.17462	0.13397	0.87482
Residual	104.27683	80	1.30346		
od1.1 period	137.41847	2	68.70924	88.49427	5.3340e-21
od1.1 period * phenotype	2.98337	2	1.49168	1.92122	0.15312
od1.1 period * Sex	2.94552	2	1.47276	1.89685	0.15673
od1.1 period * phenotype * Sex	0.20947	2	0.10473	0.13489	0.87401
Residual	62.11407	80	0.77643		
Age * od1.1 period	30.24529	4	7.56132	10.48760	1.4321e-7
Age * od1.1 period * phenotype	1.28921	4	0.32230	0.44704	0.77444
Age * od1.1 period * Sex	3.90587	4	0.97647	1.35436	0.25223
Age * od1.1 period * phenotype * Sex	4.09770	4	1.02442	1.42088	0.22941
Residual	115.35641	160	0.72098		
Between Subjects Effects					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
phenotype	19.73738	1	19.73738	10.37808	0.0025357
Sex	0.80117	1	0.80117	0.42126	0.5200173
phenotype * Sex	2.85981	1	2.85981	1.50371	0.2272711
Residual	76.07333	40	1.90183		

Within-subject factors:

- Age (infants / juveniles / adults)
- Od1.1 period (pre / odor / post)

Between-subject factors:

- Phenotype (blind / sighted)

- Sex (female / male)

Table 5-2 : Supplementary table 2 : Normalized respiratory amplitude during detection of odor1.1 (associated to Fig. 2D)

Within Subjects Effects					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Age	0.0947098	2	0.0473549	13.261369	1.0615e-5
Age * phenotype	0.0010115	2	5.0575e-4	0.141633	0.868157
Age * Sex	0.0322623	2	0.0161312	4.517404	0.013842
Age * phenotype * Sex	6.4998e-4	2	3.2499e-4	0.091011	0.913102
Residual	0.2856712	80	0.0035709		
od1.1 period	0.0117904	2	0.0058952	9.149052	2.6412e-4
od1.1 period * phenotype	7.1218e-4	2	3.5609e-4	0.552636	0.577612
od1.1 period * Sex	0.0017227	2	8.6136e-4	1.336789	0.268491
od1.1 period * phenotype * Sex	2.7162e-4	2	1.3581e-4	0.210769	0.810409
Residual	0.0515481	80	6.4435e-4		
Age * od1.1 period	0.0684489	4	0.0171122	42.002126	4.8062e-24
Age * od1.1 period * phenotype	0.0015426	4	3.8566e-4	0.946597	0.438664
Age * od1.1 period * Sex	0.0038998	4	9.7494e-4	2.392996	0.052830
Age * od1.1 period * phenotype * Sex	0.0011377	4	2.8442e-4	0.698118	0.594320
Residual	0.0651861	160	4.0741e-4		

Between Subjects Effects					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
phenotype	0.0400180	1	0.0400180	7.22937	0.010406
Sex	0.0054192	1	0.0054192	0.97900	0.328394
phenotype * Sex	0.0033344	1	0.0033344	0.60236	0.442244
Residual	0.2214187	40	0.0055355		

Within-subject factors:

- Age (infants / juveniles / adults)
- Od1.1 period (pre / odor / post)

Between-subject factors:

- Phenotype (blind / sighted)

- Sex (female / male)

Table 5-3 : Supplementary table 3 : Sniffing frequency during habituation/cross-habituation (associated to Fig. 3A)

Within Subjects Effects					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
age	1746.78262	2	873.39131	687.76265	4.0069e-51
age * phenotype	1.07599	2	0.53799	0.42365	0.656113
age * sex	1.93060	2	0.96530	0.76014	0.470950
age * phenotype * sex	9.15451	2	4.57726	3.60442	0.031709
Residual	101.59218	80	1.26990		
odor presentations	219.64574	4	54.91144	74.06965	2.0655e-35
odor presentations * phenotype	2.12540	4	0.53135	0.71674	0.581651
odor presentations * sex	1.60751	4	0.40188	0.54209	0.705039
odor presentations * phenotype * sex	7.47298	4	1.86825	2.52006	0.043282
Residual	18.61579	160	0.74135		
age * odor presentations	14.05335	8	1.75667	2.50265	0.011958
age * odor presentations * phenotype	3.04297	8	0.38037	0.54190	0.824605
age * odor presentations * sex	0.94372	8	0.11796	0.16806	0.994872
age * odor presentations * phenotype * sex	5.64167	8	0.70521	1.00468	0.432275
Residual	224.61551	320	0.70192		
Between Subjects Effects					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
phenotype	10.981863	1	10.981863	3.756888	0.059671
sex	0.034531	1	0.034531	0.011813	0.913994
phenotype * sex	13.416351	1	13.416351	4.589725	0.038304
Residual	116.925110	40	2.923128		

Within-subject factors:

- Age (infants / juveniles / adults)
- Odor presentations (odor period of Od1.1, Od1.2, Od1.3, Od1.4 & Od2)

Between-subject factors:

- Phenotype (blind / sighted)

- Sex (female / male)

Table 5-4 : Supplementary table 4 : Normalized respiratory amplitude during habituation/cross-habituation (associated to Fig. 3B)

Within Subjects Effects					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
age	0.0730553	2	0.0365277	5.9575732	0.0038736
age * phenotype	0.0420811	2	0.0210405	3.4316618	0.0371657
age * sex	0.0655951	2	0.0327975	5.3491988	0.0066011
age * phenotype * sex	3.7728e-5	2	1.8864e-5	0.0030767	0.9969282
Residual	0.4905039	80	0.0061313		
odor presentations	0.0904434	4	0.0226108	30.9404665	4.4491e-19
odor presentations * phenotype	0.0033180	4	8.2950e-4	1.1350752	0.3419664
odor presentations * sex	0.0015807	4	3.9517e-4	0.5407451	0.7060173
odor presentations * phenotype * sex	0.0023081	4	5.7703e-4	0.7895964	0.5335219
Residual	0.1169257	160	7.3079e-4		
age * odor presentations	0.0544617	8	0.0068077	10.1205770	1.3345e-12
age * odor presentations * phenotype	0.0071250	8	8.9062e-4	1.3240248	0.2305427
age * odor presentations * sex	0.0027775	8	3.4719e-4	0.5161403	0.8441800
age * odor presentations * phenotype * sex	0.0054616	8	6.8270e-4	1.0149216	0.4244489
Residual	0.2152515	320	6.7266e-4		
Between Subjects Effects					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
phenotype	0.0501279	1	0.0501279	4.88660	0.032848
sex	0.0131187	1	0.0131187	1.27884	0.264849
phenotype * sex	0.0048853	1	0.0048853	0.47624	0.494117
Residual	0.4103295	40	0.0102582		

Within-subject factors:

- Age (infants / juveniles / adults)
- Odor presentations (odor period of Od1.1, Od1.2, Od1.3, Od1.4 & Od2)

Between-subject factors:

- Phenotype (blind / sighted)
- Sex (female / male)

Supplementary material 2 : Odor-evoked respiratory responses throughout development in sighted and blind mice - Material and Methods

Animals

The experiments were carried out according to the ethical guidelines of the European Communities Council Directive 2010/63/EU, as well as the approval # 34624 of the CELYNE ethical committee and of the Ministry of Higher Education, Research and Innovation. All efforts were made to minimize the number of animals used by performing a longitudinal study on the same animal. Each experiment was designed in agreement with the “3R” rules.

Thirty 6-9 weeks old ZRDBA mice (10 blind females, 10 sighted females, 5 blind males and 5 sighted males) generated at the University of Québec in Trois-Rivières, were transported to the Lyon Neuroscience Research Center Animal facility. Those breeders were used to launch a line of ZRDBA mice in Lyon. In this strain, half of the littermates homozygous for the Rx/Rax gene (chromosome 18; (Tucker et al. 2001)) are born blind and the other heterozygous half are born sighted (Bouguiyoud et al. 2021, 2022, 2023; Touj et al. 2020).

A total of 11 litters were used with a total of 46 animals including 11 blind males, 12 blind females, 12 sighted males and 11 sighted females. One blind male and one sighted male had a technical issue on one of their behavioral sessions and were thus not considered for the statistical ANOVA analysis leaving a n of 10 blind males, 12 blind females, 11 sighted males and 11 sighted females (Fig. 1A). Animals were housed under controlled optimum conditions including temperature $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, hygrometry $50\% \pm 10\%$, constant light / dark cycle 7 am to 7 pm with food and water *ad libitum*.

Respiration and behavior recordings

To comply with the reduction principle of the 3R, longitudinal measurements in each mouse were performed at three different ages: infant (Post-natal day 10-13; PN10-13)

when their eyes were either still closed or opened very recently; juvenile (PN30-34) and adult (PN>60; Fig. 1A).

Apparatus

The apparatus consisted of a whole-body plethysmograph [diameter : 20 cm and height : 16.5cm; EMKA Technologies, France ; Fig. 1B; (Boulanger-Bertolus et al., 2014; Courtiol et al. 2014; Lefèvre et al. 2016; Boulanger-Bertolus et al., 2023)]. The whole-body plethysmograph allows noninvasive recording of respiration of unrestrained animals. It consists in a plexiglass cage composed of two independent compartments: the recording one where the mouse is installed and the reference one (Fig. 1B). The changes in pressure resulting from the animals' respiration were detected using a differential pressure transducer located between the recording compartment and the reference one. The signal was sampled at 1 kHz, amplified (Amplipower, EMKA Technologies) and recorded using a home-made software developed in Python (pyacq, <https://github.com/pyacq/pyacq>). The height of the plethysmograph was adapted to the age of the animal in order to optimize the signal to noise ratio, leading to a height of 16.5 cm for the adults and the juveniles and of 4.5 cm for the infants (by adding a homemade design piece of polystyrene to reduce the height). The infant age (PN10-13) was chosen to have a sufficient signal to noise ratio with our apparatus. At this age, a heating pad was also used beneath the whole-body plethysmograph to increase the temperature for the well-being of PN10-13 pups.

Calibration of the device was performed 3 consecutive times by injecting 1 ml of air through a syringe at the bottom of the whole-body plethysmograph. The average of all 3 values was calculated using our homemade software to apply a calibration factor prior to each mouse and each session.

The whole-body plethysmograph was placed in an artificially enlighten sound-attenuating enclosure, isolating the animal from the surrounding environment (L 60 cm, W 60 cm, H 70 cm). The entire experiment was video recorded via two webcams (HD Webcam Logitech) mounted on the side wall of the sound-attenuating enclosure. Videos were captured using the pyacq software and synchronized to the respiratory signal for each session.

A constant airflow was delivered from the top of the whole-body plethysmograph (2L/min; Fig. 1B). The air was vacuumed out at the bottom at 2L/min to ensure constant ventilation. During the olfactory task, pre-selected pairs of odors were presented via an olfactometer through the main air stream. The odor was controlled with a solenoid valve that diverted the airflow to the odor tube, thus minimizing pressure change (2L/min; 1:8 vapor to air).

Odor habituation/cross-habituation

At each age (infant, juvenile and adult), mice were placed in the experimental chamber for 20 minutes and odors were presented in a habituation / cross-habituation paradigm (Al Koborssy et al. 2019; Walker et al. 2024).

After three minutes in the plethysmograph, a first odor (Od1) was presented four times (Od1.1, Od1.2, Od1.3 and Od1.4), followed by the presentation of a second odor (Od 2). Each odor was presented during 10 seconds thanks to an automatic setup, with an inter-odor interval of 3 minutes (Fig. 1C). For our study, all odorants used were unfamiliar to the animals. The pairs of odors were different at each age in order to avoid any bias related to residual learning, with 1.8 Cineole/ ethyl-heptanoate at the infant age, linalool / Anethole at the Juvenile age and peppermint / limonene at the adult age (odors from Sigma-Aldrich).

Behavior

The video recordings of each session were manually encoded using the ephyviewer (<https://github.com/NeuralEnsemble/ephyviewer.git>). During the waking state, two behaviors that were present throughout ontogeny, were encoded: exploration, defined when the animal was probing its environment either moving or immobile but clearly sniffing around him with his head moving, and rearing when the animal is on his two back feet rearing or standing on the wall.

We measured the total time spent exploring and rearing over a 20-second window prior to the first presentation of odor 1 (Pre), following odor 1 presentation (Odor) and after this 20s-odor presentation bin (Post).

Respiratory cycles were assigned with the behavior encoded. Respiration cycles occurring during exploration were then analyzed and averaged during odor 1 period (over a 20-

second window). We focused only on the odor period as during the pre-odor period many infant mice did not display exploration.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using Jamovi.

For the detection of the first odorant presentation, we analyzed the Pre-odor period, the Odor period and the post-odor period. A three-way repeated measures ANOVA was used to compare instantaneous respiratory frequency or total time actively exploring (exploration + rearing) between the two groups and the two sexes (blind vs sighted; male vs female; independent measures) and across ages and odor periods (Infant, juvenile and adults; pre-Od1.1; Od1.1; post-Od1.1 as the dependent measures). The ANOVA was followed by Tukey post-hoc comparisons when significant.

To analyze the respiratory cycle during exploration, we focused on the instantaneous respiratory frequency during the odor 1 period. A two-way repeated measures ANOVA was used to compare instantaneous respiratory frequency between the two groups and the two sexes (blind vs sighted; male vs female; independent measures) and across ages (Infant, juvenile and adults as the dependent measures).

Chapitre 6 : Article 5 - Structural plasticity in developing congenitally blind mice

Nouhaila Bouguiyoud ^{1,2}, Daniel Gallino ³, Gilles Bronchti ¹, Mallar Chakravarty ^{3,4,5}, Johannes Frasnelli ^{1,2,6,7}, Syrina Al Aïn ^{1,2}

Prêt pour soumission à la revue scientifique *Imaging Neuroscience*.

Affiliations

¹Department of Anatomy, Université du Québec à Trois-Rivières, 3351 Boul. des Forges, C.P. 500, Trois-Rivières, QCG9A 5H7, Canada

²CogNAC Research Group, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Quebec, Canada.

³Computational Brain Anatomy (CoBrA) Laboratory, Cerebral Imaging Center, Douglas Mental Health University Institute, McGill University, Verdun, Quebec, Canada.

⁴Department of Biological and Biomedical Engineering, McGill University, Montréal Québec, Canada

⁵Department of Psychiatry, McGill University, Montréal, Québec, Canada

⁶Research Center of the Sacré Coeur Hospital of Montreal, Montreal, Québec, Canada.

⁷Research Center of the Institut universitaire de gériatrie de Montréal

Contributions des auteurs

Nouhaila Bouguiyoud : Collecte des données, analyse et interprétation des résultats, rédaction et révision.

Daniel Gallino : Collecte des données, analyse et interprétation des résultats, rédaction et révision.

Gilles Bronchti : Révision de l'article

Mallar Chakravarty : Analyse et interprétation des résultats, révision de l'article, et financement.

Johannes Frasnelli : Rédaction et révision de l'article

Syrina Al Aïn : Conception et élaboration de l'étude, rédaction et révision de l'article, et financement.

Abstract

Cross-modal plasticity is the capacity of the brain to adapt to the loss of a sensory modality, such as blindness, through changes in other sensory systems. In blindness, compensatory plasticity results in the recruitment of the occipital cortex, and/or the hypertrophy of auditory and somatosensory cortex. In this context, the olfactory system, as a key sensory modality, may also undergo compensatory adaptations in response to blindness. Although structural brain plasticity has been observed throughout the brain of congenitally blind adult animals, studies on developing mice remain scarce. Understanding these processes is essential for explaining the time course of neuroplastic change and how different sensory systems adapt during development. In this study, we used resonance imaging to assess the structural brain plasticity of congenitally anophthalmic mice at postnatal (PND) days 9 (i.e., before eye opening) and 24. Specifically, we performed Voxel-wise Deformation-Based Morphometry (DBM) on anophthalmic and sighted mice from the ZRDBA mouse strain, a murine model for congenital blindness. At PND9, anophthalmic mice exhibited localized volume increases in olfactory and limbic regions (e.g., olfactory bulb, piriform cortex, amygdala, entorhinal cortex), while clusters of reduced volumes were found within visual areas (e.g., superior colliculus). At PND24, we observed volume increases in olfactory and limbic regions (e.g., olfactory bulb, anterior olfactory nucleus, hippocampus, amygdala), while visual regions (e.g., superior colliculus) continued to show localized atrophy relative to sighted controls. In summary, congenitally blind mice display region-specific anatomical plasticity at both PND9 and PND24. Importantly, the changes observed in the blind at PND9 take place before eye opening and in the absence of visual input. While eye opening is considered as a crucial event to trigger circuit refinement in the sighted animals, our study suggests minimal amounts of light passing through the closed eyelids may reach the retina — and/or spontaneous retinal activity — and trigger developmental adaptations even before eye opening. In turn, plastic changes found at PND9 in congenitally blind mice highlight an early adaptation mechanism to the lack of visual input.

Introduction

Brain plasticity is a process of nonpathological changes occurring at different levels within the brain, including neurogenesis, synaptic degeneration, apoptosis, and activity-dependent plasticity (Chaudhury et al., 2016; Colicos, 2008; Galván, 2010). It is not driven by a single mechanism but can be induced by learning and adaptation to environmental and intrinsic changes (Green & Bavelier, 2008; Lövdén et al., 2013). For instance, practice drives neural plasticity, which has been demonstrated by London taxi drivers showing superior spatial navigation correlated with experience (Maguire et al., 2000), and patients undergoing rehabilitation after stroke often regain lost functions through intensive training programs (Nudo, 2007). In addition, behavioral evidence in humans shows that brain plasticity is frequently associated with enhanced abilities in blind or deaf individuals, such as improved auditory, tactile, or olfactory performances (Frasnelli et al., 2011; Kupers & Ptito, 2014).

These behavioral effects are linked to neurobiological changes. In the case of the London taxi drivers, the posterior hippocampus shows enlargement as a result of their navigational experience (Maguire et al., 2000). Following stroke, rehabilitative training causes anatomical and functional plasticity within motor brain areas (Hara, 2015; Nudo, 2007; Nudo & Milliken, 1996). In the case of sensory deprivation, brain regions undergo anatomical and/or functional remodeling (Kupers & Ptito, 2014). Loss of one sense triggers plastic changes in areas processing spared senses, although this plasticity is not universal across all sensory systems (Frasnelli et al., 2011; Kupers & Ptito, 2014).

Rodents show comparable results. For example, congenital/early blindness in mice enhances olfactory (Zhou et al., 2017; Touj et al., 2020), and locomotor performance (Bouguiyoud et al., 2022a; 2022b; Iura & Udo, 2014). Anatomically, early blind rodents show a reduced surface area of the primary visual cortex compared to sighted animals (Massé et al., 2014), and the presence of extensive direct connections between the auditory/somatosensory and visual cortices (Charbonneau et al., 2012). Functionally, the visual cortex is activated by non-visual sensory and multisensory projections in congenitally blind and enucleated rodents from auditory (Chabot et al., 2007; Piché et al., 2004; 2007) and tactile stimulation (Toldi et al., 1994a). Dark-reared mice show enhanced

local field potentials in olfactory areas (bulb and piriform cortex), coupled with better olfactory performances, and lower detection thresholds (Zhou et al., 2017).

To explore the mechanisms of these behavioral, anatomical, and functional changes, researchers use different models of blindness, such as enucleation and dark rearing (Bronchti et al., 1992; Gyllenstein et al., 1966; Rauschecker et al., 1992; Rhoades et al., 1984; Zhou et al., 2017). However, these models are limited because cortical development may be influenced by prenatal retinal activity (Galli & Maffei, 1988). One way to overcome this limitation is to use the ZRDBA mouse strain offering a model of congenital blindness without residual vision. Since blind and sighted littermates are born within the same litters, this model allows the control of genetic background. In fact, in adulthood, blind ZRDBA mice exhibit anatomical and functional plasticity across several sensory, motor, and cognitive brain areas (Touj et al., 2021a). They also show localized volume reductions in visual regions (Touj et al., 2021a), that is paralleled by pain hypersensitivity associated with higher c-fos activity in enlarged amygdala areas (Touj et al., 2019) and superior olfactory performance associated with enlarged glomerular and granular layers of the olfactory bulb (Touj et al., 2020). However, the precise developmental stage at which these anatomical changes take place remains to be determined.

Here we set out to use Magnetic Resonance Imaging (MRI) to examine anatomical changes in the brains of blind and sighted mice at two developmental time points, i.e., PND9—before the visual system becomes functional in sighted mice— and PND24—when vision is active. We hypothesized that (1) the visual system would exhibit atrophy in blind mice at PND9 and (2) plastic changes would emerge in sensory-motor and cognitive brain areas by PND24.

Materials and methods

Animals

A total of 72 ZRDBA mice were used in this study. Twenty-four breeders (twelve anophthalmic mice (4 males, 8 females) and twelve sighted mice (4 males, 8 females)) were used to generate the experimental mice. The animals were bred using a ratio of 1 male of a certain phenotype, per 2 females of the opposite phenotype. The experimental group

(N = 48: 24 anophthalmic with 13 males and 11 females and 24 sighted with 12 males and 12 females) underwent anatomical scanning using Magnetic Resonance Imaging at two different ages: PND8-9 and PND23-24.

The mice were housed in cages of a maximum of 6 individuals in the local animal facility of the Douglas Research Centre Animal Facility, with a light/dark cycle of 14 h/10 h. The food and water were provided *ad libitum*. The room temperature and humidity were controlled at around 21°C and 50-60 %, respectively. The infant mice were tattooed on their paws on PND1-2 to assure their identification. The experimental procedures were approved by the animal care committee of the Université du Québec à Trois-Rivières (2020-S.A.2), in accordance with the guidelines of the Canadian Council on Animal Care, as well as by the Animal Ethics Committee of McGill University (2020-8163).

The ZRDBA mouse strain is an animal model of congenital blindness that was developed by crossing anophthalmic ZRDCT mice with sighted DBA-6 mice. The ZRDBA strain was stabilized through multiple backcrosses, as detailed in Touj et al., (2021a; b). Thus, the congenital visual impairment of the ZRDBA strain comes from its anophthalmic ascendant ZRDCT, and is characterized by the absence of the eyes, the optic nerves, the retinal-hypothalamic afferent as well as other alterations with no significant abnormalities in brain structure (Chase, 1942; 1944; Chase & Chase, 1941; Touj et al., 2019). These anomalies result from a mutation in the Rx/Rax gene, located on chromosome 18, which is responsible for the normal development of the eyes (Pan et al., 2018). Thus, crossing anophthalmic (homozygous) ZRDBA mouse with a sighted (heterozygous) one gives birth to sighted and blind mice within the same litter.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) Procedures

In order to enhance the contrast of imaging acquisition, the experimental mice were exposed to a solution of 30 mM manganese chloride (MnCl₂), 24 h prior to the scan: either at PND9 via maternal milk from their dam (previously injected intraperitoneally), or via direct intraperitoneal injection at PND24 (dose: 0.4 mmol/kg). The mice were placed in a box dedicated to anesthesia and induction-anesthesia was performed with a 4% isoflurane in oxygen (inhalation). A bolus dexmedetomidine injection (0.075 mg/kg) was administered 3.5 min after isoflurane. After 5-7 min, the isoflurane was stopped, and the

mice were removed from the box and taken to the MRI chamber. Anesthesia was maintained during the scan, at 1.5% isoflurane in a 20% oxygen 80% air mix, along with a constant infusion of dexmedetomidine at 0.05mg/kg/h. At the end of the scan session, the mice were returned to their cages containing their mothers and littermates on a warming pad to recover. Their complete recovery was surveyed before taking them back to the animal facility.

The Magnetic Resonance Imaging was conducted at the cerebral imaging center of the Douglas Mental Health University Institute with a Bruker 7T 70/30 USR scanner, with a 30 cm inner bore magnet and AVANCE electronics upgraded gradients. A 23-minute 3D FLASH (Fast, Low Angle SHot) sequence was used with a repetition time (TR) of 26 ms, an echo time (TE) of 5.37 ms, and a flip angle of 37°. The field of view of 17.1 by 14.76 by 11.07 mm was covered with a matrix of 190 by 164 by 123 isotropic voxels, resulting in a resolution of 90 μ m.

Magnetic Resonance Imaging analyses

Images were converted from native format to NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) using the BrkRaw python module (Lee et al., 2002) and converted to MINC format (Medical Imaging Net CDF) (Vincent et al. 2016). Images were stripped of their native coordinate system, denoised using a patch-based adaptive non-local means algorithm (Coupe et al. 2008), underwent a bias field calculation and correction (corrects intensity difference due to magnetic field inhomogeneities) and affinely registered to an average mouse template to produce a rough brain mask. The images were then corrected for inhomogeneity using N4ITK (Tustison et al. 2010) at a minimum distance of 5 mm. Finally, a descaled/desheared version of the affine registration was used to apply a grid-preserving, rigid resample to the corrected scan into the mouse template space.

Deformation Based Morphometry

To obtain a voxel-wise measure of neuroanatomy, we coregistered mouse brains through a series of linear and nonlinear registration steps, using iterative template refinement to create a group-wise average using the ANTS registration algorithm (Avants et al., 2011). These steps result in a study-specific template which serves to create a population-specific

common space that allows for group-level comparisons. Next, we calculated the transform mapping from the common space group average to native image of each subject to map the minimum deformation required at a voxel-level to map each subject to the average neuroanatomy of the group. We estimated the log-transformed Jacobian determinants at each voxel in the deformation fields and blurred with Gaussian smoothing using 0.2 mm full width at half maximum kernel to better conform to Gaussian assumptions for statistical testing, as described for cross-sectional analysis (Allemang-Grand et al., 2017; Chakravarty et al., 2016). We used the relative Jacobian determinants of the deformation fields to measure local anatomical differences. These alterations represent either expansions or contractions, depending on the magnitude of deformation at each voxel.

Statistical Analysis

We performed the statistical analyses in the R programming language and software environment for statistics (R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>), in conjunction with the RMINC package (Lerch et al., 2016). RMINC: Statistical Tools for Medical Imaging NetCDF (MINC) Files. R package version 1.5.2.1, <http://mouse-imaging-centre.github.io/RMINC>.) We modeled relative Jacobian outputs from Pydpiper at each voxel with a linear model, with sightedness as a predictor. We used False Discovery Rate (FDR) correction (Benjamini and Hochberg, 1995) to correct for multiple comparisons across voxels.

Results

At PND9, anophthalmic mice exhibited areas with increased volume in the glomerular and outer plexiform layers of the olfactory bulb bilaterally ($q < 0.01$), the left piriform cortex ($q < 0.05$), and the dorsal endopiriform nucleus ($q < 0.01$). Furthermore, areas in the right basomedial nucleus of the amygdala and the right lateral entorhinal cortex showed increased volumes ($q < 0.05$), as did the caudate and the putamen area ($q < 0.05$). Finally, regions in the dorsal peduncular, infralimbic, and ventrolateral orbital area were also enlarged bilaterally ($q < 0.01$; see Table 1 and Figure 1).

Conversely, at PND9 anophthalmic mice showed clusters of reduced volume in regions typically associated with the visual system, including the optic tract ($q < 0.01$, bilaterally), the optic chiasm ($q < 0.01$, medial), and the superior colliculus ($q < 0.01$, bilaterally) as well as the left oculomotor nucleus ($q < 0.05$). We further observed reductions in the granular layer of the main olfactory bulb ($q < 0.01$, bilaterally), the anterior olfactory nuclei ($q < 0.01$, bilaterally), and the lateral olfactory tract ($q < 0.01$, bilaterally). Additionally, an area in the right cerebral peduncle exhibited volume decreases ($q < 0.01$).

Table 6-1 : Regions with larger and smaller volumes in blind mice compared to sighted controls at PND9 identified by Voxel-Wise Deformation-Based Morphometry (DBM), statistical significance was assessed using a threshold of $p < 0.05$.

Larger areas in young blind mice	Hemisphere	t-statistics	q-value
Olfactory and orbital regions			
Glomerular Layer and Outer Plexiform Layer of Olfactory Bulb	Bilateral	6.60	< 0.01
Piriform Cortex	Left	4.79	< 0.05
Dorsal Endopiriform Nucleus	Bilateral	6.41	< 0.01
Lateral Entorhinal Cortex	Right	4.92	< 0.05
Dorsal Peduncular, Infralimbic and Ventrolateral Orbital Areas of Cortex	Bilateral	8.09	< 0.01
Subcortical regions			
Caudate Putamen	Left	4.48	< 0.05
Basomedial Nucleus of Amygdala	Right	4.42	< 0.05
Smaller areas in young blind mice	Hemisphere	T-statistics	q-value
Visual structures			
Optic Tract	Bilateral	-6.97	< 0.01
Optic Chiasm	Medial	-6.54	< 0.01
Brain stem and cerebellum regions			
Cerebral Peduncle	Right	-5.23	< 0.01
Superior Colliculus	Bilateral	-7.22	< 0.01

Oculomotor Nucleus	Left	-4.92	< 0.05
Olfactory and orbital regions			
Lateral Olfactory Tract	Bilateral	-7.78	< 0.01
Anterior Olfactory Nuclei	Bilateral	-6.29	< 0.01
Granular Layer of Main Olfactory Bulb	Bilateral	-5.79	< 0.01

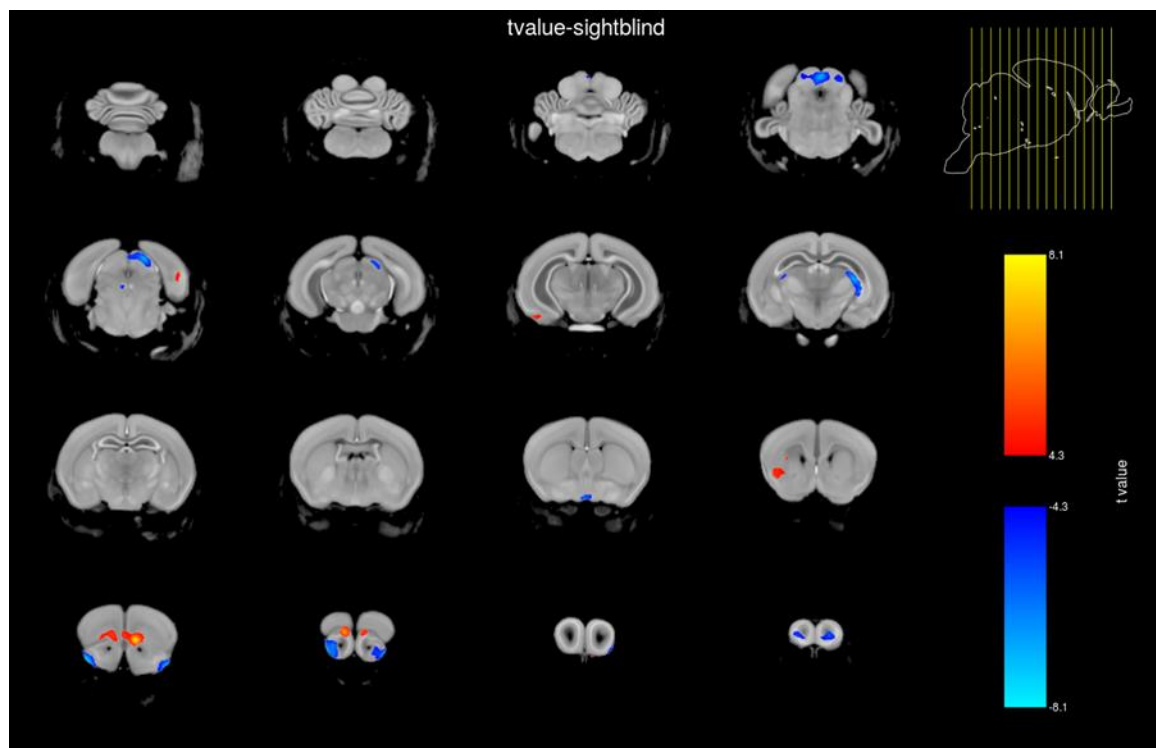


Figure 6.1 : DBM analysis revealing larger (red) and smaller (blue) structures in the congenitally blind mice at PND9. Larger volumes were observed in the glomerular and outer plexiform layer of the olfactory bulb, while smaller volumes were found in visual structures (e.g., superior colliculus, oculomotor nucleus). $p < 0.05$. See Tables 1 and 2 for further details.

At PND24, we also observed region-specific volume increases. Specifically, anophthalmic mice exhibited areas with larger volumes in the anterior olfactory nucleus ($q < 0.01$, bilaterally) and all layers of the main olfactory bulb ($q < 0.01$ for the left, $q < 0.05$ for the right). We also noted enlargements in regions of the dorsal peduncular, infralimbic, and ventrolateral orbital areas of the cortex ($q < 0.01$, bilaterally), as well as within the basolateral/basomedial nuclei of the amygdala ($q < 0.01$, bilaterally) and CA1/ CA2

regions of the hippocampus ($q < 0.01$, bilaterally). Furthermore, areas in the medial anterior cingulate cortex ($q < 0.05$) and the left primary somatosensory cortex ($q < 0.05$) exhibited larger volumes, as well as an area between caudate and putamen ($q < 0.05$; see Table 2 and Figure 2).

In contrast, PND24 anophthalmic mice exhibited localized volume reductions in a spot in the optic tract bilaterally ($q < 0.01$), the superior colliculus ($q < 0.01$, medial), areas in CA1 of the hippocampus, the subiculum ($q < 0.01$, right), as well as the left diagonal band nucleus ($q < 0.01$). Additionally, the glomerular layer of the main olfactory bulb ($q < 0.01$, bilaterally) and the granular layer of the main olfactory bulb ($q < 0.01$, bilaterally) showed areas that exhibited reduced volumes (see Table 2 and Figure 2).

Finally, we observed no significant sex differences or interactions at PND9 or PND24 ($q > 0.05$).

Table 6-2 : Regions with larger and smaller volumes in blind mice compared to sighted controls at PND24 identified by Voxel-Wise Deformation-Based Morphometry (DBM), statistical significance was assessed using a threshold of $p < 0.05$.

Larger areas in juvenile blind mice	Hemisphere	t-statistics	q-value
Olfactory and orbital regions			
Anterior Olfactory Nucleus	Bilateral	7.37	< 0.01
Main Olfactory Bulb (glomerular layer, outer plexiform layer, mitral layer, inner, plexiform layer, granular layer)	Left	5.76	< 0.01
Main Olfactory Bulb (glomerular layer, outer plexiform layer, mitral layer, inner, plexiform layer, granular layer)	Right	4.82	< 0.05
Dorsal Peduncular, Infralimbic and Ventrolateral Orbital Areas of Cortex	Bilateral	6.03	< 0.01
Hippocampal regions			
CA1 of Hippocampus	Left	4.42	< 0.05
CA1 and 2 of Hippocampus	Bilateral	6.64	< 0.01
Subcortical regions			

Basolateral and Basomedial Nuclei of Amygdala	Bilateral	6.77	< 0.01
Caudate Putamen	Right	4.82	< 0.05
Cingulate and motor regions			
Anterior Cingulate Cortex	Medial	4.96	< 0.05
Somatosensory regions			
Primary Somatosensory Cortex	Left	4.35	< 0.05
Smaller areas in juvenile blind mice	Hemisphere	t-statics	q- value
Visual structures			
Optic Tract	Bilateral	-6.99	< 0.01
Optic Tract	Right	-5.31	< 0.01
Brain stem and cerebellum regions			
Superior Colliculus	Medial	-5.92	< 0.01
Hippocampal and hypothalamic regions			
CA1 of Hippocampus and Subiculum	Right	-5.98	< 0.01
Diagonal Band Nucleus	Left	-5.58	< 0.01
Olfactory and orbital regions			
Glomerular Layer of Main Olfactory Bulb	Bilateral	-7.19	< 0.01
Granular Layer of Main Olfactory Bulb	Bilateral	-5.51	< 0.01

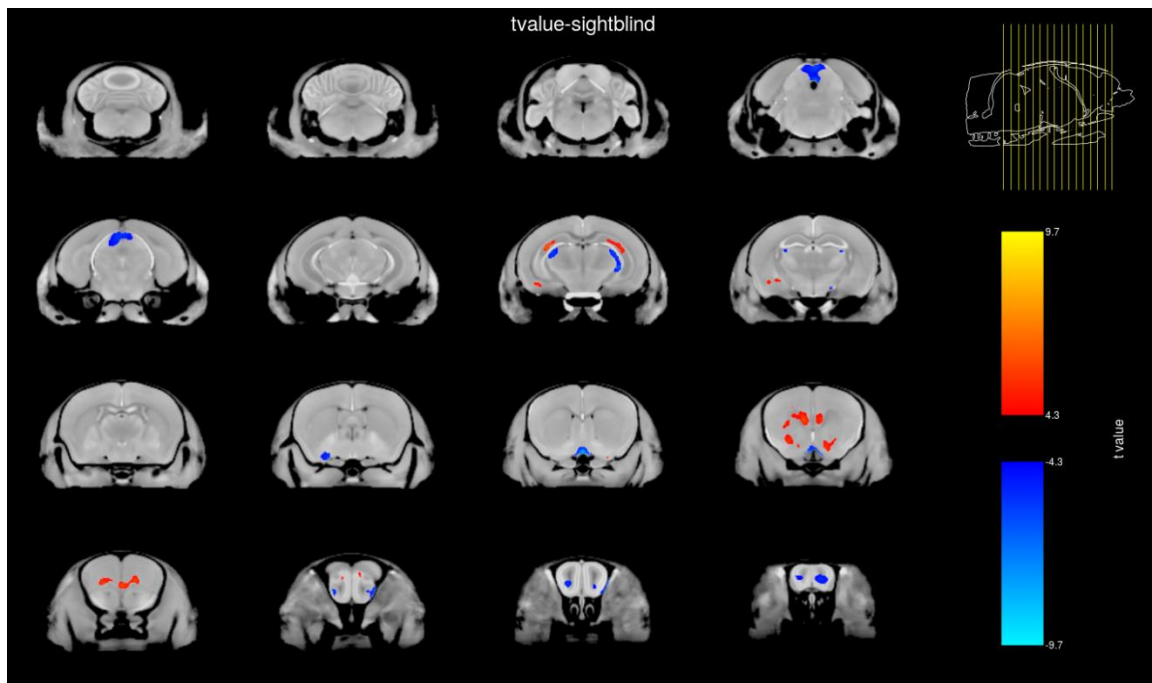


Figure 6.2 : DBM analysis revealing larger (red) and smaller (blue) structures in the congenitally blind mice at PND24. Larger volumes were found in the hippocampus, amygdala nuclei and the anterior olfactory nucleus. Smaller volumes were detected in the glomerular and granular layers of the olfactory bulb. $p < 0.05$. See Tables 3 and 4 for further details.

Discussion

Here, we report the results of our study on structural changes in the brain of congenitally blind ZRDBA mice during development using MRI-based whole-brain voxel-wise DBM analysis. We detected morphological differences between sighted and anophthalmic mice at two developmental time points: before (PND9) and after (PND24) eye opening in sighted mice. Regardless of age, we detected clusters of increased volume within the olfactory pathway, the amygdala, and the caudate-putamen, while localized reductions were observed within the visual areas of anophthalmic mice. Some structural differences were age-dependent, such as within the olfactory bulb layers (glomerular layer: larger volumes at PND9, smaller at PND24), the anterior olfactory nucleus (reduced volumes at PND9, expanded ones at PND24), and increased volumes within the hippocampus CA1/CA2, anterior cingulate, and somatosensory cortex at PND24.

In this context it is important to highlight that DBM-detected changes reflect macroscopic volumetric differences, but do not indicate the direct underlying cellular mechanisms (Ashburner et al., 1998; Brunaud et al., 2024; Takamiya et al., 2021; Zatorre et al., 2012). In fact, volume increase may result from different structural processes like neuronal hypertrophy, increased dendritic or neuronal density, a remodeling of synapses, or glial cell proliferation (Asan et al., 2021; Thomas & Baker, 2013; Zatorre et al., 2012;). Similarly, volume reductions do not necessarily mean degeneration and could alternatively be attributed to processes such as synaptic pruning or network refinement (Asan et al., 2021; Sarma et al., 2014; Tardif et al., 2016). Without complementary histological analyses, it is not possible to distinguish between different mechanisms (Zatorre et al., 2012).

Plasticity in visual regions

Some visual brain areas displayed localized volume reductions in anophthalmic mice at both PND9 and PND24 including the superior colliculus and the oculomotor nucleus, in line with the literature on adult mice (Touj et al., 2021a). The lack of input fibers leads to further atrophy downstream, reaching the superior colliculus. In fact, adult blind ZRDBA mice lack the two superficial layers of the superior colliculus dedicated to vision (Dräger & Hubel, 1976; Touj et al., 2021a). Enucleation leads to smaller superior colliculus volumes also in other mice (Godement et al., 1980), rats (Smith & Bedi, 1997), and hamsters (Lund and Lund 1971; Rhoades, 1980). Interestingly, volume of the human superior colliculi does not depend on congenital blindness (Cecchetti et al., 2016), potentially due to its recruitment in multisensory tasks (Sparks & Hartwich-Young, 1989). The atrophy of visual areas at PND9 can probably be attributed to the lack of retinal afferents, as shown in the ZRDCT mouse strain (Chase, 1942; 1944; Chase & Chase, 1941). In fact, the retina contributes via its spontaneous activity during embryonic stages (i.e. embryonic day E15) to the early development and refinement of visual circuits, and its lack in infant blind mice likely results in visual areas atrophy (Bonetti & Surace, 2010). In contrast, sighted mice display this activity and in the early postnatal days, light can enter through closed eyelids, causing activation of retina and maturation of the visual pathways (Tian and Copenhagen, 2003).

However, we did not find any significant differences in the visual cortex either at PND9 or 24, in contrast to observations in adult blind mice of the same strain, which exhibit cortical atrophy (Touj et al., 2021a). This suggests a time dependency of cortical refinement processes. During normal development, the visual cortex undergoes synaptic pruning, a process that relies on visual experience to eliminate aberrant synapses (Bourgeois et al., 1989; Huttenlocher, 1984; Rakic et al., 1994). In the absence of visual input, this pruning may be delayed, resulting in the preservation of visual cortical structure at early stages (Anurova et al., 2015; Innocenti, 2007). Over time, however, the lack of sensory-driven refinement may lead to cortical atrophy, as observed in adults (Noppeney et al., 2005; Voss et al., 2014). These findings suggest that young blind mice undergo rapid maturation and compensatory mechanisms that preserve cortical volumes, but that prolonged visual deprivation results in structural changes seen only at later stages.

We also found localized reduced volume in the oculomotor nucleus of blind infant mice. This likely reflects the absence of normal eye structures, which normally require innervation of the pupil and extraocular muscles (Joyce et al., 2023). Without these peripheral targets, there may simply be no functional demand to sustain the oculomotor system during early development. This is consistent with previous findings in anophthalmic ZRDCT mice (Chase, 1945; Paterson & Kaiserman-Abramof, 1981) and supports the idea that signals from peripheral targets—such as extraocular muscles—are essential for maintaining oculomotor neurons in early life (Hernández et al., 2017; Michalak et al., 2017). However, we did not observe the same reduction at later stages (PND24 in this study, and in adults; Touj et al., 2021a), suggesting that even without vision, there might still be ocular remnants or residual muscles that are enough to preserve the system. As the brain matures, these remaining structures may still provide signals or support at a lower level that help stabilize the oculomotor pathway (including the oculomotor nucleus) (Bridge et al., 2012).

Plasticity in olfactory regions

The results from the olfactory pathway were heterogeneous. At PND9, specific areas within the glomerular and outer plexiform layers of the main olfactory bulbs were larger

in blind mice, while we observed localized volume reductions in parts of the granular layer. In turn, at PND24, blind mice exhibited enlarged areas across all olfactory bulb layers (glomerular, outer plexiform, mitral, inner plexiform, and granular cell layers) bilaterally. However, within the granular and glomerular layers, we observed focal areas with volume reductions. This highlights the complex nature of brain plasticity. In fact, differential remodeling, i.e., both growth (localized expansion) and shrinkage (localized reduction) within the same structure is a common occurrence in neuroanatomical plasticity and may reflect distinct biological processes (Tohka, 2014). Our results correspond to findings in adult anophthalmic ZRDBA mice (Touj et al., 2021a) that, histologically, show larger glomerular and granular cell layers in the blind mice, without significant differences in the other layers between the two phenotypes (Touj et al., 2020). Behaviorally, congenitally blind ZRDBA mice and dark-reared rats and mice perform better in a variety of olfactory tasks such as the buried food test (Touj et al., 2020; Zhou et al., 2017), the odor performance test (Touj et al., 2020), odor detection tests (Zhou et al., 2017), as well as in social olfactory tasks (e.g., offspring localization, nest retrieval, male intruder localization, urine spot localization (Bouguiyoud et al., 2022b; 2023)). Together, these findings suggest that the absence of vision leads to an experience-dependent reorganization within the olfactory bulb leading to enhanced olfactory performance.

The localized volume reductions observed in the granular cell layer at both pup and juvenile stages, appear to be reversed in adulthood (Touj et al., 2021a). This may reveal developmental changes in neuronal organization, possibly due to compensatory mechanisms that arise with age, the environmental experience and the maturation of the olfactory system, which leads to a reorganization of the olfactory bulb layers (i.e., granular cell layer) over time (Rombaux et al., 2009; Wu et al., 2020).

We also observed other region-specific differences in olfactory areas between infancy and juvenility. At PND9, blind mice showed localized volume expansions in the piriform cortex as well as in the lateral entorhinal cortex, parts of the primary and secondary olfactory cortices, respectively and both involved in odor perception and memory (Bernabeu et al., 2006; Chapuis et al., 2013; Staubli et al., 1986; Wilson, 2009; 2015; Wirth et al., 1998;). These differences were not present at PND24, however, the piriform cortex

showed volumetric increases in the adults, possibly driven by the blind mice's increased reliance on olfactory information (Touj et al., 2021a). Our results suggest an early transient compensatory plasticity that returns to baseline by the juvenile stage (Lazzouni and Lepore, 2014).

We also found localized larger volumes within a cluster covering the dorsal peduncular, infralimbic, and ventrolateral orbital cortex at both PND9 and PND24. Similar enlargements were reported in the adult blind brain (Touj et al., 2021a). Given the role of this area in olfactory awareness (Kupers et al., 2011; Plailly et al., 2008), its BOLD signal increase during an odorous task (Kupers et al., 2011), and higher odor awareness levels in blind individuals (Beaulieu-Lefebvre et al., 2011; Bouguiyou et al., 2022a), our findings suggest its involvement in compensatory plasticity (Kupers et al., 2011).

In contrast, the anterior olfactory nucleus, a key feedback region (Brunjes & Kenerson, 2010), and the lateral olfactory tract showed localized volumetric reductions at PND9 in blind mice, then an increase or normalization at PND24 and adulthood, respectively (Touj et al., 2021a). This suggests delayed development, axonal growth or myelination in early infancy, potentially due to the congenital blindness, followed by experience-dependent plasticity (hypertrophy or normalization) during development as olfaction becomes more dominant (Lazzouni & Lepore, 2014; Kupers et al., 2011).

To summarize, the anatomical plasticity observed in the olfactory pathway, even at PND9, suggest early compensatory mechanisms in blind individuals. These transient changes could reflect the brain's initial adaptation to congenital blindness, followed by later anatomical reorganization as olfaction becomes more dominant (Touj et al., 2020; 2021a; Zhou et al., 2017).

Future studies should attempt to investigate the cellular and molecular mechanisms underlying these delayed, transient or compensatory changes, using longitudinal structural and histological techniques, which will help understanding the impact of congenital blindness on the maturation of olfactory areas.

Plasticity in other cortical regions

We report localized volume increases within the anterior cingulate cortex of PND24 blind mice, a region linked to cognitive processing, such as motivation-driven behavior, social valuation and decision-making (Apps et al., 2016; Holroyd and Yeung, 2012; Rushworth et al., 2012). In contrast, smaller volumes were found in adults (Touj et al., 2021a), suggesting early expansion in response to the lack of visual input, followed by later pruning or reorganization that ultimately leads to atrophy in adulthood. Future studies should support the evolution of the morphology of the anterior cingulate cortex, by using cellular and molecular analyses, which would explain the mechanisms behind the observed early expansion.

We also observed an increased volume in the primary somatosensory cortex at PND24 in blind mice, an area of the brain that processes tactile input, especially from the whiskers and plays a key role in spatial exploration and navigation (Petersen, 2019; Shuler et al., 2001). Our result is consistent with electrophysiological and behavioral data showing enhanced somatosensory responses within the somatosensory barrel cortex, associated with superior navigation abilities in neonatally enucleated rats (Toldi et al., 1994b; 1996), as well as enlargement of the somatosensory cortex of the naturally blind mole rat compared to sighted laboratory rats (Mann et al., 1997). Similarly, Bronchti et al. (1992) reported an expansion of the barreldfield - the cortical representation of the whiskers – in adult mice neonatally enucleated. Notably, such structural results were not seen in the blind pup mice (our study), nor in the adults (Touj et al., 2021a), indicating a critical window of transient reorganization. Such changes in the primary somatosensory cortex might reflect cross-modal recruitment or overuse due to increased reliance on tactile information during development, a process that is later refined.

Plasticity in subcortical regions

We observed clusters of hypertrophies in the basomedial and basolateral nuclei of the amygdala in blind mice, at both ages. These results are in line with the literature on adult mice of the same strain showing larger volumes within the amygdala (Touj et al., 2020; 2021a), associated with a higher c-fos immunoreactivity in this area and translated by pain

hypersensitivity in the blinds (Touj et al., 2019). The amygdala is involved in the tuning and control of emotional behaviors such as fear (Feinstein et al., 2011), stress (Roozendaal et al., 2009) and anxiety (Rauch et al., 2003), and it is also involved in the regulation of pain sensation (Neugebauer et al., 2009). Although both phenotypes are functionally blind at PND9, the congenital absence of eyes in the anophthalmic mice may alter early developmental signaling, potentially leading to early structural changes in brain areas such as the amygdala, independently of visual experience. However, older mice display compensatory enlargement within the amygdala as a response to the loss of vision, leading to pain hypersensitivity (Touj et al., 2019; 2021a). Given its role in modulating fear, stress, and pain (Feinstein et al., 2011; Neugebauer et al., 2009; Rauch et al., 2003; Roozendaal et al., 2009), this early volume increase may reflect compensatory developmental mechanisms that emerge independently of visual experience. Future studies should address the cellular substrates underlying the early amygdala hypertrophy, such as changes in neuronal or glial cell density or synaptic connectivity. Furthermore, combining structural, histological and behavioral assessments of emotional reactivity during development, would provide the functional support of these anatomical changes in the blind.

Additionally, localized volume expansions were identified within the caudate-putamen area in both infants and juvenile anophthalmic mice, in line with adult mice (Touj 2021a). Interestingly, in adult humans there is no difference in total caudate volumes between early blind, late blind and controls (Voss et al., 2013). This structure is implicated in sensorimotor processing, as well as sustained feeding, learning and spatial navigation (Szczypka et al., 2001; White & McDonald, 2002; Zigmond & Stricker, 1972). This suggest that blind ZRDBA mice may rely more on their capacity to learn and navigate in their environment (Bouguiyoud et al., 2022a), which leads to increased recruitment, experience-dependent plasticity and localized volumetric expansion in the caudate-putamen area.

We also found that juvenile blind mice had localized larger CA1 and CA2 hippocampal volumes compared to sighted controls — a difference that was not present at the infant stage. These hippocampal areas are known to be involved in spatial and social memory, as well as navigation (Dudek et al., 2016; Hitti & Siegelbaum, 2014; Robert et al., 2018;

Tzakis & Holahan, 2019). This finding is in line with previous data showing larger CA1 volume in adult blind mice (Touj et al., 2021a). The larger volumes within these areas may support structural adaptations to compensate for the absence of visual input, during which the brain networks reshape through development to rely more on other senses and the underlying exploratory behaviors (Bouguiyoud et al., 2022a; b; Fortin et al., 2008; Paré et al., 2021; Schinazi et al., 2016).

Limitations of this study

While this study offers important insights into the developmental brain plasticity induced by congenital blindness, several limitations should be stated.

First, though the deformation-based morphometry technique allows for the detection of macroscopic localized differences across the brain. Future histological assessments would be necessary to gain insight about the cellular and molecular mechanisms behind, and determine whether the observed volumetric differences are specifically due to neuronal or glial density, axonal growth, and/or synaptic connectivity.

Second, only two developmental ages were considered in this study: PND 9 and PND 24. Although these timepoints are important developmental stages and provide insights into the early and juvenile ages of brain development, this constitutes a temporal limit to the full understanding of the evolution of brain plasticity in the blind. Considering intermediate and more advanced stages would help better highlight the longitudinal neuronal reorganization following sensory deprivation.

Third, while the ZRDBA mouse model offers excellent control of many methodological challenges, the congenital absence of eyes may cause alterations that are not exclusively due to visual deprivation, but also to peripheral structural anomalies. Using complementary models in the future would help clarify this point. Additionally, we observed localized volume reductions within visual pathways including the optic nerve, optic chiasm and optic tract in ZRDBA mice at both PND9 and PND24. Nevertheless, it is important to note that the anophthalmia of the ZRDBA strain comes from its ZRDCT progenitor, which is characterized by the congenital absence of eyes, optic nerves and optic chiasm. As a result, the volumetric reductions detected in these structures herein likely reflect the primary

developmental absence of these pathways rather than a volumetric atrophy. Further histological investigations would be necessary to clarify whether any postnatal remodeling occurs in these regions. Fourth, this study suggests that minimal light may reach the retina before natural eye opening, but it remains unclear whether the brain changes we observed in infant mice result exclusively from visual deprivation or residual light exposure. To clarify this, future studies should rear blind and sighted mice in total darkness from birth to PND9, to better understand how even the faintest visual stimulation might shape early brain plasticity.

Finally, our investigations focused mainly on the anatomical volumetric changes within the brain of a mouse model of congenital blindness. However, future studies should address the functional correlates of these changes, using approaches such as c-Fos mapping and odor-evoked fMRI in conjunction with behavioral testing.

Conclusion

This research shows that congenital blindness induces neuroanatomical plasticity beyond the visual system, and reach multiple sensory, cortical, and subcortical areas. Localized hypertrophy was observed across olfactory regions at both ages, suggesting compensatory plasticity. Some regions, such as the piriform cortex and anterior olfactory nucleus showed transient changes - early localized enlargement or reduction at PND9 that normalized by PND24 - suggesting a developmental reorganization. In contrast, visual areas, (superior colliculus), exhibited localized volume reduction which emphasizes volumetric loss in the visual pathway, in the absence of a retinal input. Additionally, hypertrophies within areas like the amygdala, caudate-putamen, and anterior cingulate cortex indicate broader changes affecting emotion, pain processing, learning, and motor behavior.

In this study, we hypothesized that structural modifications would occur after eye opening, since both phenotypes are blind before this stage. However, significant changes were already present at PND9, possibly due to the absence of eyes in the blind mice, minimal light perception through closed eyelids in the sighted (Tian & Copenhagen, 2003), early spontaneous retinal activity beginning around E15 (Bonetti & Surace, 2010), or factors related to the genetic background of the ZRDBA model. Findings at PND24 indicate that

compensatory remodeling continues through development until adulthood (Touj et al., 2021a).

In summary, congenital blindness causes widespread neuroanatomical changes, reflecting both compensatory adaptations in the intact senses and normal developmental processes like pruning. The ZRDBA mouse model thus offers insights into how congenital blindness affects the whole brain. However, future research should explore other developmental stages and use additional structural and functional techniques to investigate the impact of blindness on brain plasticity.

Bibliography

Allemang-Grand R., Ellegood J., Spencer Noakes L., Ruston J., Justice M., Nieman B. J., & Lerch J. P. Neuroanatomy in mouse models of Rett syndrome is related to the severity of Mecp2 mutation and behavioral phenotypes. (2017). *Mol. Autism*. doi: 10.1186/s13229-017-0138-8.

Anurova I., Renier L. A., De Volder A. G., Carlson S., & Rauschecker J. P. Relationship between cortical thickness and functional activation in the early blind. (2015) *Cerebral Cortex*, 25(8), 2035-2048.

Apps M. A. J., Rushworth M. F. S., Chang S. W. C. The Anterior Cingulate Gyrus and Social Cognition: Tracking the Motivation of Others. (2016) *Neuron*. doi : [10.1016/j.neuron.2016.04.018](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.018)

Asan L., Falfan-Melgoza C., Beretta C. A., Sack M., Zheng L., Weber-Fahr W., Kuner T., & Knabbe J. Cellular correlates of gray matter volume changes in magnetic resonance morphometry identified by two-photon microscopy. (2021) *Scientific Reports*, 11(1), 4234.

Ashburner J., Hutton C., Frackowiak R., Johnsrude I., Price C., & Friston K. Identifying global anatomical differences: Deformation-based morphometry. (1998) *Human brain mapping*, 6(5-6), 348-357.

Avants B. B., Tustison N. J., Song G., Cook P. A., Klein A., & Gee J. C. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. (2011) *Neuroimage*, 54(3), 2033-2044. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.025>

Beaulieu-Lefebvre M., Schneider F. C., Kupers R., & Ptito M. Odor perception and odor awareness in congenital blindness. (2011). *Brain research bulletin*, 84(3), 206-209.

Benjamini Y., & Hochberg Y. “Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing.” *Journal of the Royal Statistical Society. Series B.* (1995). *Statistical Methodology*.

Bernabeu R., Thiriet N., Zwiller J., Di Scala G. Lesion of the lateral entorhinal cortex amplifies odor-induced expression of c-fos, junB, and zif 268 mRNA in rat brain. (2006) *Synapse*. doi : [10.1002/syn.20224](https://doi.org/10.1002/syn.20224).

Bonetti, C., & Surace, E. M. (2010). Mouse embryonic retina delivers information controlling cortical neurogenesis. *PLoS One*, 5(12), e15211.

Bouguiyoud N., Rouillet F., Bronchti G., Frasnelli J., Al Aïn S. Anxiety and Depression Assessments in a Mouse Model of Congenital Blindness. (2022a) *Front. Neurosci.* doi : [10.3389/fnins.2021.807434](https://doi.org/10.3389/fnins.2021.807434)

Bouguiyoud N., Morales-Grahl E., Bronchti G., Frasnelli J., Rouillet F. I. Al Aïn S. Effects of Congenital Blindness on Ultrasonic Vocalizations and Social Behaviors in the ZRDBA Mouse. (2022b) *Front. Behav. Neurosci.* doi : [10.3389/fnbeh.2022.884688](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.884688)

Bouguiyoud N., Xie W. B., Bronchti G., Frasnelli J., & Al Ain S. Enhanced maternal behaviors in a mouse model of congenital blindness. (2023). *Dev. Psychobiol.* <https://doi.org/10.1002/dev.22406>

Bourgeois J-P., Jastreboff P. J. Rakic P. Synaptogenesis in visual cortex of normal and preterm monkeys: evidence for intrinsic regulation of synaptic overproduction. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci.*

Bridge H., Ragge N., Jenkinson N., Cowey A., Watkins K. The fate of the oculomotor system in clinical bilateral anophthalmia. (2012) *Visual. Neuroscience*. doi : [10.1017/S0952523812000119](https://doi.org/10.1017/S0952523812000119)

Bronchti G., Schönenberger N., Welker E., Van der Loos H. Barreldfield expansion after neonatal eye removal in mice. (1992) *Neuroreport*. doi: [10.1097/00001756-199206000-00008](https://doi.org/10.1097/00001756-199206000-00008)

Brunaud C., Valable S., Ropars G., Dwiri F. A., Naveau M., Toutain J., Bernaudin M., Freret T., Léger M., Touzani O., & Pérès E. A. Deformation-based morphometry: a sensitive imaging approach to detect radiation-induced brain injury? (2024) *Cancer Imaging*, 24(1), 95. <https://doi.org/10.1186/s40644-024-00736-1>

Brunjes P. C., Kenerson M. C. The Anterior Olfactory Nucleus: Quantitative Study of Dendritic Morphology. (2010) *J. Comp. Neurol.* doi : [10.1002/cne.22293](https://doi.org/10.1002/cne.22293)

Cecchetti L., Ricciardi E., Handjaras G., Kupers R., Ptito M., Pietrini P. Congenital blindness affects diencephalic but not mesencephalic structures in the human brain. (2016) *Brain Struct. Funct.* doi: [10.1007/s00429-014-0984-5](https://doi.org/10.1007/s00429-014-0984-5)

Chabot N., Robert S., Tremblay R., Miceli D., Boire D., & Bronchti G. Audition differently activates the visual system in neonatally enucleated mice compared with anophthalmic mutants. (2007). *European Journal of Neuroscience*.

Chakravarty M. M, Hamani C., Martinez-Canabal A., Ellegood J., Laliberté C., Nobrega J. N., Sankar T., Lozano A. M., Frankland P. W., Lerch J. P. Deep brain stimulation of the ventromedial prefrontal cortex causes reorganization of neuronal processes and vasculature. (2016). *Neuroimage*. doi: [10.1016/j.neuroimage.2015.10.049](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.049).

Chapuis J., Cohen Y., He X., Zhang Z., Jin S., Xu F., Wilson D. A. Lateral entorhinal modulation of piriform cortical activity and fine odor discrimination. (2013) *J. Neurosci.* doi : [10.1523/JNEUROSCI.1387-13.2013](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1387-13.2013).

Charbonneau V., Laramée M-E., Boucher V., Bronchti G., Boire D. Cortical and subcortical projections to primary visual cortex in anophthalmic, enucleated and sighted mice. (2012) *Eur. J. Neurosci.* doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08215.x

Chase H. B. Studies on an Anophthalmic Strain of Mice. III. Results of Crosses with Other Strains. (1942) *Genetics*.

Chase H. B. Studies on an Anophthalmic Strain of Mice. IV. A Second Major Gene for Anophthalmia. (1944) *Genetics*.

Chase H. B. Studies on an anophthalmic strain of mice. V. Associated cranial nerves and brain centers. (1945) *J. Comp. Neur.*

Chase H. B., Chase E. B. Studies on an anophthalmic strain of mice I. Embryology of the eye region. (1941) *J. Morphol.* <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jmor.1050680205>

Chaudhury S., Sharma V., Kumar V., Nag T. C., & Wadhwa S. Activity-dependent synaptic plasticity modulates the critical phase of brain development. (2016) *Brain Dev.*, 38(4), 355-363. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.10.008>

Colicos M.A. Activity-Dependent Synaptic Plasticity. In: Binder, M.D., Hirokawa, N., Windhorst, U. (eds) Encyclopedia of Neuroscience. (2008) *Springer*, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-29678-2_74

Coupe P., Yger P., Prima S., Hellier P., Kervrann C., Barillot C. An optimized blockwise nonlocal means denoising filter for 3-D magnetic resonance images. (2008) *IEEE Trans Med Imaging*. doi: 10.1109/TMI.2007.906087.

Drager U. C., Hubel D. H. Topography of visual and somatosensory projections to mouse superior colliculus. (1976) *J. Neurophysiol.*

Dudek S. M., Alexander G. M., Farris, S. Rediscovering area CA2: unique properties and functions. (2016) *Nat. Rev. Neurosci.*, 17(2), 89-102. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.22>

Feinstein J. S., Adolphs R., Damasio A., Tranel D. The human amygdala and the induction and experience of fear. (2011) *Curr. Biol.* doi : [10.1016/j.cub.2010.11.042](https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.11.042).

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., Collignon O., Voss P., & Lepore F. Crossmodal plasticity in sensory loss. (2011) *Prog Brain Res*, 191, 233-249. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-53752-2.00002-3>

Galli L., Maffei L. Spontaneous impulse activity of rat retinal ganglion cells in prenatal life (1988) *Science*. doi: 10.1126/science.3175637.

Galván A. Neuronal plasticity of development and learning. (2010) *Hum. Brain. Mapp.* doi: [10.1016/j.bbr.2008.02.015](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.02.015)

Godement P., Saillour P., Imbert M. The ipsilateral optic pathway to the dorsal lateral geniculate nucleus and superior colliculus in mice with prenatal or postnatal loss of one eye. (1980) *J. Comp. Neurol.*

Green C. S., & Bavelier D. Exercising your brain: A review of human brain plasticity and training-induced learning. (2008) *Psychology and Aging*, 23(4), 692–701. <https://doi.org/10.1037/a0014345>

Gyllensten L., Malmfors T., Norrlin M. L. Growth alteration in the auditory cortex of visually deprived mice. (1966) *J. Comp. Neurol.* doi : [10.1002/cne.901260308](https://doi.org/10.1002/cne.901260308).

Hara Y. Brain plasticity and rehabilitation in stroke patients. (2015) *Journal of Nippon Medical School*, 82(1), 4-13.

Hernández R. G., Silva-Hucha S., Morcuende S., de la Cruz R. R., Pastor A. M., & Benítez-Temiño B. Extraocular motor system exhibits a higher expression of neurotrophins when compared with other brainstem motor systems. (2017) *Frontiers in Neuroscience*, 11, 399.

Hitti F. L. Siegelbaum S. A. The hippocampal CA2 region is essential for social memory. (2014) *Nature*, 508(7494), 88-92.

Holroyd C. B., Yeung N. Motivation of extended behaviors by anterior cingulate cortex. (2012) *Trends Cogn. Sci.* doi : 10.1016/j.tics.2011.

Huttenlocher P. R. Synapse elimination and plasticity in developing human cerebral cortex. (1984) *Am. J. Ment. Defic.*

Innocenti G. M. Subcortical regulation of cortical development: some effects of early, selective deprivations. (2007) *Progress in brain research*, 164, 23-37.

Iura Y., & Udo H. Behavioral analyses of visually impaired Crx knockout mice revealed sensory compensation in exploratory activities on elevated platforms. (2014) *Behav. Brain. Res.*, 258, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.10.020>

Joyce C., Le P. H., Peterson D. C. Neuroanatomy, Cranial Nerve 3 (Oculomotor). (2023) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537126/>

Kupers R., Beaulieu-Lefebvre M., Schneider F. C., Kassuba T., Paulson O. B., Siebner H. R., & Ptito M. Neural correlates of olfactory processing in congenital blindness. (2011) *Neuropsychologia*, 49(7), 2037-2044. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.033>

Kupers R., Ptito M. Compensatory plasticity and cross-modal reorganization following early visual deprivation. (2014) *Neurosci. Biobehav. Rev.* doi: [10.1016/j.neubiorev.2013.08.001](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.08.001)

Lazzouni L., & Lepore F. Compensatory plasticity: time matters. (2014) *Front Hum Neurosci*, 8, 340. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00340>

Lee S.-H., Ban W. & Shih Y.-Y. I. BrkRaw/bruker: BrkRaw. (Zenodo, 2002). doi:10.5281/zenodo.3877179.

Lerch J., Hammill C., van Eede M. & Cassel D. RMINC: Statistical Tools for Medical Imaging NetCDF (MINC) Files. (2016).

Lövdén M., Wenger E., Mårtensson J., Lindenberger U., & Bäckman L. Structural brain plasticity in adult learning and development. (2013) *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(9), 2296-2310.

Lund R. D., Lund J. S. Synaptic adjustment after deafferentation of the superior colliculus of the rat. (1971) *Science*. doi : [10.1126/science.171.3973.804](https://doi.org/10.1126/science.171.3973.804).

Maguire E. A., Gadian D. G., Johnsrude I. S., Good C. D., Ashburner J., Frackowiak R. S., et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* doi: [10.1073/pnas.070039597](https://doi.org/10.1073/pnas.070039597)

Mann M. D. Rehkämper G. Reinke H. Frahm H. D. Necker R. Nevo E. Size of somatosensory cortex and of somatosensory thalamic nuclei of the naturally blind mole rat, *Spalax ehrenbergi*. (1997) *J. Hirnforsch*, 38(1), 47-59.

Massé I. O., Guillemette S., Laramée M.-E., Bronchti G., & Boire D. Strain differences of the effect of enucleation and anophthalmia on the size and growth of sensory cortices in mice. (2014) *Brain research*, 1588, 113-126.

Michalak S. M., Whitman M. C., Park J. G., Tischfield M. A., Nguyen E. H., & Engle E. C. Ocular Motor Nerve Development in the Presence and Absence of Extraocular Muscle. (2017) *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 58(4), 2388-2396. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-21268>

Neugebauer V., Galhardo V., Maione S., Mackey S. C. Forebrain pain mechanisms. (2009) *Brain Res. Rev.* doi : [10.1016/j.brainresrev.2008.12.014](https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.12.014).

Noppeney U., Friston K. J., Ashburner J., Frackowiak R., & Price C. J. Early visual deprivation induces structural plasticity in gray and white matter. (2005) *Current biology*, 15(13), R488-R490.

Nudo R. J. Postinfarct cortical plasticity and behavioral recovery. (2007) *Stroke* doi : [10.1161/01.STR.0000247943.12887](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000247943.12887).

Nudo R. J. Milliken G. W. Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. (1996) *J Neurophysiol*, 75(5), 2144-2149. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.75.5.2144>

Pan Y., Kelly L. E., El-Hodiri H. M. Identification of retinal homeobox (rax) gene-dependent genes by a microarray approach: The DNA endoglycosylase neil3 is a major downstream component of the rax genetic pathway. (2018) *Dev. Dyn.* doi : [10.1002/dvdy.24679](https://doi.org/10.1002/dvdy.24679).

Paré, S., Bleau, M., Djerourou, I., Malotau, V., Kupers, R., & Ptito, M. (2021). Spatial navigation with horizontally spatialized sounds in early and late blind individuals. *PLoS One*, 16(2), e0247448.

Pare, S., Bleau, M., Dricot, L., Ptito, M., & Kupers, R. (2023). Brain structural changes in blindness: a systematic review and an anatomical likelihood estimation (ALE) meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 150, 105165. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105165>

Paterson J. A., Kaiserman-Abramof I. R. The oculomotor nucleus and extraocular muscles in a mutant anophthalmic mouse. (1981) *Anat. Rec.* doi : [10.1002/ar.1092000212](https://doi.org/10.1002/ar.1092000212).

Petersen C. C. Sensorimotor processing in the rodent barrel cortex. (2019) *Nature Reviews Neuroscience*, 20(9), 533-546.

Piché M. Chabot N. Bronchti G. Miceli D. Lepore F. Guillemot J.-P. Auditory responses in the visual cortex of neonatally enucleated rats. (2007) *Neuroscience*, 145(3), 1144-1156.

Piché M. Robert S. Miceli D. Bronchti G. Environmental enrichment enhances auditory takeover of the occipital cortex in anophthalmic mice. (2004) *European Journal of Neuroscience*, 20(12), 3463-3472.

Plailly J., Howard J. D., Gitelman D. R., & Gottfried J. A. Attention to odor modulates thalamocortical connectivity in the human brain. (2008). *Journal of Neuroscience*, 28(20), 5257-5267. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. (2022). <https://www.R-project.org/>

Rakic P., Bourgeois J-P. Goldman-Rakic P. S. Synaptic development of the cerebral cortex: Implications for learning, memory, and mental illness. (1994) *The self-organizing brain: From growth cones to functional networks. Prog. Brain. Res.*

Rauch S. L., Shin L. M., Wright C. I. Neuroimaging studies of amygdala function in anxiety disorders. (2003) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* doi : [10.1111/j.1749-6632.2003.tb07096.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07096.x).

Rauschecker J. P., Tian B., Korte M., Egert U. Crossmodal changes in the somatosensory vibrissa/barrel system of visually deprived animals. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* doi: [10.1073/pnas.89.11.5063](https://doi.org/10.1073/pnas.89.11.5063).

Rhoades R. W. Effects of neonatal enucleation on the functional organization of the superior colliculus in the golden hamster. (1980) *J. Physiol.*

Rhoades R. W., Mooney R. D., Fish S. E. A comparison of visual callosal organization in normal, bilaterally enucleated and congenitally anophthalmic mice. (1984) *Exp. Brain. Res.* doi : [10.1007/BF00237445](https://doi.org/10.1007/BF00237445).

Robert V. Cassim S. Chevaleyre V. Piskorowski R. A. Hippocampal area CA2: properties and contribution to hippocampal function. (2018) *Cell and tissue research*, 373, 525-540.

Rombaux P., Duprez T. & Hummel T. Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. (2009) *Rhinology*, 47, 3.

Roozendaal B., McEwen B. S., Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. (2009) *Nat. Rev. Neurosci.* doi : [10.1038/nrn2651](https://doi.org/10.1038/nrn2651).

Rushworth M. F., Kolling N., Sallet J., Mars R. B. Valuation and decision-making in frontal cortex: one or many serial or parallel systems? (2012) *Curr. Opin. Neurobiol.* doi : [10.1016/j.conb.2012.04.011](https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.04.011).

Sarma M. K., Nagarajan R., Keller M. A., Kumar R., Nielsen-Saines K., Michalik D. E., Deville J., Church J. A., & Thomas M. A. Regional brain gray and white matter changes in perinatally HIV-infected adolescents. (2014) *NeuroImage: Clinical*, 4, 29-34.

Schinazi, V. R., Thrash, T., & Chebat, D. R. (2016). Spatial navigation by congenitally blind individuals. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 7(1), 37-58.

Shuler M. G. Krupa D. J. Nicolelis M. A. Bilateral integration of whisker information in the primary somatosensory cortex of rats. (2001) *Journal of Neuroscience*, 21(14), 5251-5261.

Smith S. A., Bedi K. S. Unilateral eye enucleation in adult rats causes neuronal loss in the contralateral superior colliculus. (1997) *J. Anat.*

Sparks D. L., Hartwich-Young R. The deep layers of the superior colliculus. (1989) *Rev. Oculomot. Res.*

Staubli U., Fraser D., Kessler M., Lynch G. Studies on retrograde and anterograde amnesia of olfactory memory after denervation of the hippocampus by entorhinal cortex lesions. (1986) *Behav. Neural. Biol.* doi : [10.1016/s0163-1047\(86\)90464-4](https://doi.org/10.1016/s0163-1047(86)90464-4).

Szczyepka M. S., Kwok K., Brot M. D., Marck B. T., Matsumoto A. M., Donahue B. A., & Palmiter R. D. Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice. (2001). *Neuron*. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00319-1](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00319-1)

Takamiya A., Bouckaert F., Laroy M., Blommaert J., Radwan A., Khatoun A., Deng Z. D., Mc Laughlin M., Van Paesschen W., De Winter F. L., Van den Stock J., Sunaert S., Sienaert P., Vandenbulcke M., & Emsell L. Biophysical mechanisms of electroconvulsive therapy-induced volume expansion in the medial temporal lobe: A longitudinal in vivo human imaging study. (2021) *Brain Stimul*, 14(4), 1038-1047. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.06.011>

Tardif C. L., Gauthier C. J., Steele C. J., Bazin P.-L., Schäfer A., Schaefer A., Turner R., & Villringer A. Advanced MRI techniques to improve our understanding of experience-induced neuroplasticity. (2016) *Neuroimage*, 131, 55-72.

Thomas C., & Baker C. I. Teaching an adult brain new tricks: a critical review of evidence for training-dependent structural plasticity in humans. (2013) *Neuroimage*, 73, 225-236.

Tian N., & Copenhagen D. R. Visual stimulation is required for refinement of ON and OFF pathways in postnatal retina. (2003). *Neuron*.

Tohka J. Partial volume effect modeling for segmentation and tissue classification of brain magnetic resonance images: A review. (2014). *World. J. Radiol.* <https://doi.org/10.4329/wjr.v6.i11.855>

Toldi J. Farkas T. Volgyi B. Neonatal enucleation induces cross-modal changes in the barrel cortex of rat. A behavioural and electrophysiological study. (1994b) *Neuroscience Letters*. 167, no. 1-2, 1-4, 2-s2.0-0028280785, [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)91014-6](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)91014-6).

Toldi, J., Feher, O., & Wolff, J.-R. (1996). Neuronal plasticity induced by neonatal monocular (and binocular) enucleation. *Progress in Neurobiology*, 48(3), 191-218.

Toldi J. Rojik I. Feher O. Neonatal monocular enucleation-induced cross-modal effects observed in the cortex of adult rat. (1994a) *Neuroscience*, 62(1), 105-114.

Touj S., Tokunaga R., Al Aïn S., Bronchti G., Piché M. Pain Hypersensitivity is Associated with Increased Amygdala Volume and c-Fos Immunoreactivity in Anophthalmic Mice. (2019) *Neuroscience*. doi : 10.1016/j.neuroscience.2019.08.035.

Touj S., Cloutier S., Jemâa A., Piché M., Bronchti G., Al Aïn S., Better olfactory performance and larger olfactory bulbs in a mouse model of congenital blindness. (2020) *Chem. Senses*. doi : 10.1093/chemse/bjaa052

Touj S., Gallino D., Chakravarty M. M., Bronchti G., Piché M. Structural brain plasticity induced by early blindness. (2021a) *Eur. J. Neurosci*. doi : [10.1111/ejn.15028](https://doi.org/10.1111/ejn.15028)

Touj S., Paquette T., Bronchti G., Piché M. Early and late visual deprivation induce hypersensitivity to mechanical and thermal noxious stimuli in the ZRDBA mouse. (2021b) *Eur. J. Pain*. doi : [10.1002/ejp.1839](https://doi.org/10.1002/ejp.1839)

Tustison N. J., Avants B. B., Cook P. A., Zheng Y., Egan A., Yushkevich P. A., Gee J. C. N4ITK: improved N3 bias correction. (2010). *IEEE Trans Med Imaging*. doi: 10.1109/TMI.2010.2046908.

Tzakis N. Holahan M. R. Social memory and the role of the hippocampal CA2 region. (2019) *Frontiers in behavioral neuroscience*, 13, 233.

Vincent R. D., Neelin P., Janke A. L., Fonov V. S., Robbins S. M., Baghdadi L., Lerch J., Sled J. G., Adalat R., MacDonald D., Zijdenbos A. P., Collins D. L., & Evans A. C. MINC 2.0: A Flexible Format for Multi-Modal Images. (2016). *Frontiers in Neuroinformatics*. <https://doi.org/10.3389/fninf.2016.00035>

Voss P., Fortin M., Corbo V., Pruessner J. C., & Lepore F. Assessment of the caudate nucleus and its relation to route learning in both congenital and late blind individuals. (2013). *BMC Neurosci*. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-14-113>

Voss P., Pike B. G., & Zatorre R. J. Evidence for both compensatory plastic and disuse atrophy-related neuroanatomical changes in the blind. (2014) *Brain*, 137(4), 1224-1240.

White N. M., & McDonald R. J. Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. (2002). *Neurobiology of learning and memory*.

Wilson D. A. Olfactory cortex physiology. (2009) *Encyclopedia of Neuroscience* 95-100
doi : <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01690-9>

Wilson D. A., Xu W., Sadrian B., Courtiol E., Cohen Y., Barnes D. C. Cortical Odor Processing in Health and Disease. (2015) *Prog. Brain. Res.* doi : [10.1016/B978-0-444-63350-7.00011-5](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63350-7.00011-5)

Wirth S., Ferry B., Di Scala G. Facilitation of olfactory recognition by lateral entorhinal cortex lesion in rats. (1998) *Behav. Brain. Res.* doi : [10.1016/s0166-4328\(97\)00102-2](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(97)00102-2).

Wu A., Yu B., & Komiyama T. Plasticity in olfactory bulb circuits. (2020) *Curr Opin Neurobiol*, 64, 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2020.01.007>

Zatorre R. J., Fields R. D., & Johansen-Berg H. Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. (2012) *Nature neuroscience*, 15(4), 528-536.

Zhou Y., Fang F-H., Pan P., Liu Z-R., Ji Y-H. Visual deprivation induce cross-modal enhancement of olfactory perception. (2017) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* doi : [10.1016/j.bbrc.2017.03.140](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.03.140)

Zigmond M. J., & Stricker E. M. Deficits in feeding behavior after intraventricular injection of 6-hydroxydopamine in rats. (1972). *Science*.

Supplementary material 3 : Structural plasticity in developing congenitally blind mice – Behavioral data

Materials and methods

Animals

A total of 80 mice of the ZRDBA strain were used in this study. Thirty-two breeders (12 anophthalmic with 4 males and 8 females and 12 sighted with 4 males and 8 females) were used to generate the experimental mice. The animals were bred using a ratio of 1 male of a certain phenotype, per 2 females of the opposite phenotype. The experimental group (N = 48 : 24 anophthalmic with 13 males and 11 females and 24 sighted with 12 males and 12 females) underwent anatomical and functional scanning at rest using Magnetic Resonance Imaging at two different ages: PND8-9 and PND23-24.

The mice were housed in cages of a maximum of 6 individuals in the local animal facility with a light/dark cycle of 14 h/10 h. The food and water were ad libitum access. The room temperature and humidity were controlled around 21°C and 50-60 %, respectively. The mice pups were tattooed on their paws to assure their identification at PND1-2. The experimental procedures were approved by the animal care committee of Université du Québec à Trois-Rivières, in accordance with the guidelines of the Canadian Council on Animal Care.

Home Odor Discrimination and Preference Test

Mice were tested during the light phase between 9:00 a.m. and 5:00 p.m. the behavioral tests were conducted at two developmental stages. At PND9 and 24 the mice were tested for olfactory behavioral testing of social odor discrimination and preference. The pups and juveniles were presented with four social odors during six presentations as follow: (for the discrimination) 1- home bedding, 2- unfamiliar female bedding, 3- father's cage bedding, 4- unfamiliar male bedding, versus clean bedding, (for the preference) 5- home bedding versus unfamiliar female bedding and finally 6- father's cage bedding versus unfamiliar male bedding. The coding of the behavioral test data was done with Ethovision XT software (Noldus, VA, USA).

The home odor discrimination and preference test (Roullet et al., 2010; Meyer & Alberts, 2016; Bouguiyoud et al., 2022), was run for 1 min on PND9 and 5 min on PND24 per odor presentation. At PND9, the mice pups were put in the centre of the cage which has a mesh base (35 × 20 × 20 cm). The left and right sides of the cage were occupied by two cups containing a clean or a soiled bedding. At PND24, a bigger sized cage with mesh floor. At the end of the sixth social odor presentation, the pup/juvenile mouse was put back in its cage and the testing cage was cleaned using 50% ethanol.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using SPSS 22.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Shapiro-Wilk/Kolmogorov-Smirnov test was thus used to verify the normal distribution of the data. All data are shown as mean ± SEM.

We proceeded to a repeated-measures ANOVA to analyze the time spent above each bedding odor, and the latency to reach each odor. We used the visual status (blind or sighted) and sex as between subject factors, and age (two times point) and condition (6 social conditions or odors) as within-subject factors. The potential differences were assessed based on the delta values, as in the formula: Δ =social odor data–clean bedding data. For the USVs data, we computed a repeated-measures ANOVA with USVs (Total number of USVs “9” or categories of USVs “4”) and condition (6 social conditions) as within-subject factor, and visual status (blind or sighted) and sex as between subject factors. The significance level is set at $p < 0,05$.

Results

Olfactory performance in a mouse model of congenital blindness

Firstly, we examined the time of sniffing of 6 social odours at two time points, PND9 and 24 between anophthalmic and sighted animals.

We didn't find any effect of blindness on the time spent exploring the social conditions, $F(1, 49) = 1.407$, $p = 0.241$, thus we investigated the time spent on and near the little cup containing the soiled bedding rather than the whole arena. As shown in figure 1, there was no significant impact of blindness on the sniffing time around the little cups ($F(1, 45) =$

0.151, $p = 0.70$). However, at PND9, sighted mice exhibited a longer period of sniffing the odor from the mother's bedding compared to that from an unfamiliar female bedding, $F(5, 204) = 2.46$, $p = 0.021$. Conversely, at PND24, blind mice demonstrated a significant increase in their sniffing response to the maternal odor, while exhibiting a lower sniffing of the unfamiliar female $F(5, 204) = 2.46$, $p = 0.005$. Moreover, the juvenile anophthalmic mice exhibited a pronounced preference of the paternal odor compared to an unfamiliar male odor in the preference test, which was stronger than when the paternal and unfamiliar male odors were separately presented $F(5, 204) = 2.46$, $p = 0.01$ and $p = 0.005$, respectively, figure 1.

Finally, there was an effect of sex on the time spent sniffing the odors. The male mice spent more time sniffing the social odors than female mice, $F(1, 49) = 5.89$, $p = 0.019$, as shown in figure 2.

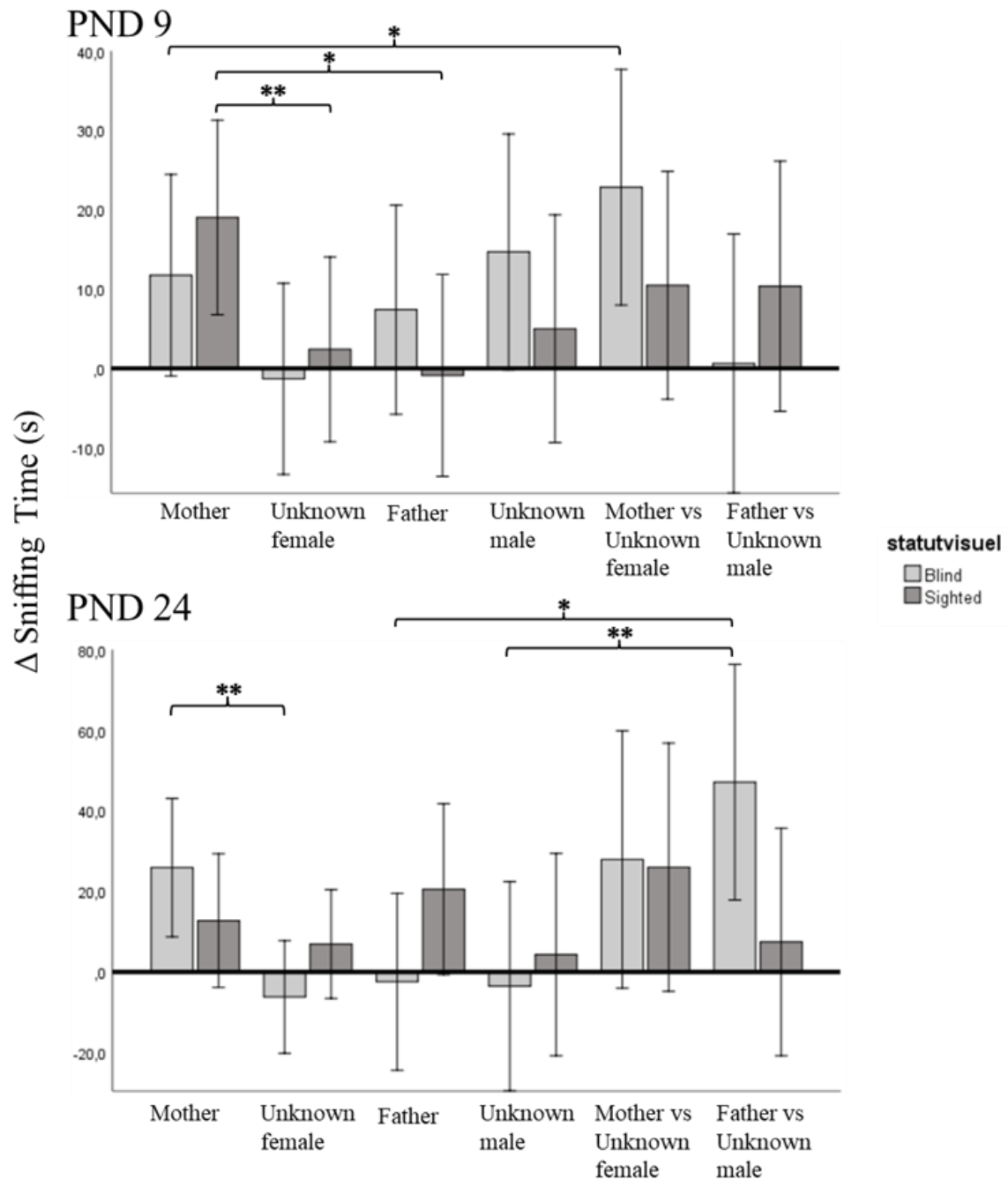


Figure 6.3 : Time spent sniffing odor from bedding minus time spent sniffing odor from clean bedding in blind and sighted mice. Bars represent the average difference in sniffing time (in seconds) between the odor from used bedding (mother, unknown female, father or unknown male) and clean bedding (or used bedding in the conditions 5 and 6) for blind and sighted mice, at PND 9 (top) and PND 24 (bottom). Positive values indicate a preference for the odor from used bedding over clean bedding. Error bars

represent $\pm$ SEM. Significant differences between groups are indicated by p values: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

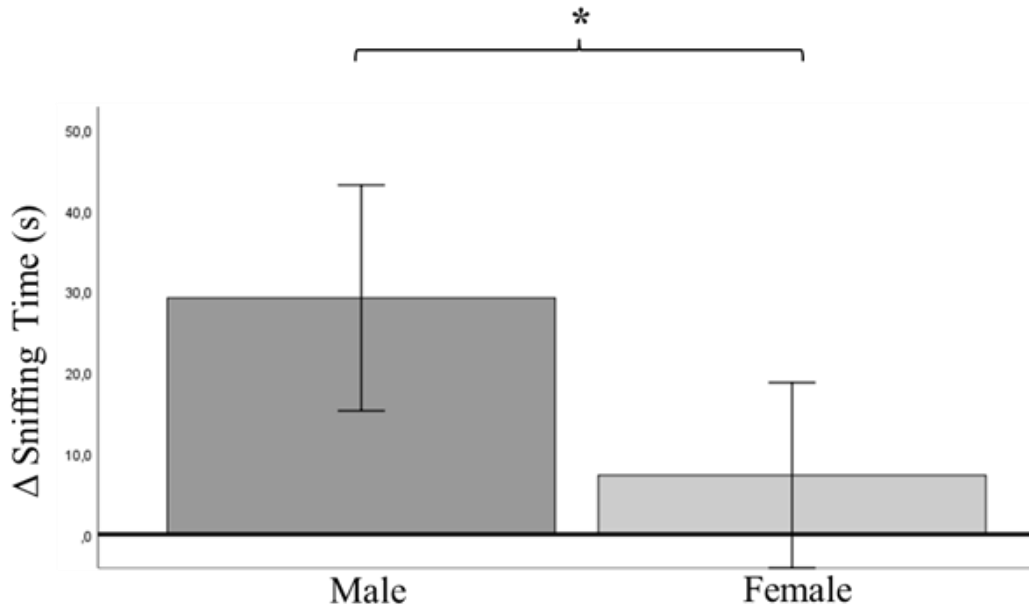


Figure 6.4 : Difference in time spent sniffing odor from used bedding minus time spent sniffing odor from clean bedding by sex (male vs. female) in blind and sighted mice. Bars represent the average difference in sniffing time (in seconds) between the odor from used bedding and clean bedding, categorized by the sex of the animal (male or female). Error bars represent $\pm$ SEM. Significant differences between sex groups are indicated by p values: * $p < 0.05$.

Chapitre 7 : Discussion générale

Les résultats présentés dans cette thèse ont permis de mieux comprendre les conséquences de la cécité congénitale sur certains comportements médiés par l'olfaction et sur la structure cérébrale chez les souris, au cours du développement. En combinant des approches comportementales, physiologiques et neuroanatomiques, nous avons mis en évidence, chez la souris aveugle, une organisation intégrée et cohérente de la plasticité cérébrale – marquée dans les régions visuelles, olfactives et limbiques – associée à des modifications des comportements sociaux, émotionnels et physiologiques. Les résultats de cette thèse montrent que la cécité congénitale chez la souris ne se limite pas à une simple compensation sensorielle, mais s'accompagne d'un remodelage plus global impliquant les processus d'exploration et d'échantillonnage de l'environnement, ainsi que les mécanismes attentionnels et les systèmes motivationnels.

7.1. La cécité congénitale : absence de vision et atrophies visuelles

- *Remaniements neuroanatomiques*

La cécité congénitale chez la souris ZRDBA est provoquée par une absence d'afférences rétiniennes dès la naissance. Sur une base structurelle, cette privation se traduit par des atrophies volumétriques dans les voies visuelles, observables dès PND 9. Ceci démontre que le système visuel dépend fortement de l'intégrité de l'entrée sensorielle pour assurer sa maturation et son maintien. De plus, l'absence de vision chez la souris ZRDBA constitue une contrainte qui entraîne un remodelage des circuits cérébraux, favorisant une redistribution des ressources neuronales et une adaptation comportementale.

Les souris anophtalmes présentent des réductions de volumes dans le colliculus supérieur (PND 9 et 24), et le noyau oculomoteur (PND 9). Ces résultats sont congruents avec ceux de la littérature chez les adultes aveugles (Chase & Chase, 1941; Chase, 1942; 1944; Touj et al., 2021a).

L'activité rétinienne spontanée au cours des stades embryonnaires contribue au bon développement et au raffinement des circuits visuels (Bonetti & Surace, 2010), et l'absence

de rétines chez la souche ZRDBA altère donc le bon développement des voies visuelles, du nerf optique jusqu'aux aires cérébrales (Chase & Chase, 1941; Tian et Copenhagen, 2003).

Ces remaniements s'étendent chez l'adulte ZRDBA aveugle, avec des atrophies dans les colliculi supérieurs (couches superficielles dédiées à la vision manquantes), le NGL, le V1 et le V2 latéral (Dräger & Hubel, 1976; Touj et al., 2021a). Aussi, de plus petits colliculi supérieurs ont été trouvés chez les rats, souris et hamsters énucléés à la naissance (Godement et al., 1980; Lund & Lund, 1971; Rhoades, 1980; Smith & Bedi, 1997).

Les réductions localisées de volume du noyau oculomoteur (i.e., diminution de volume limitée à certains voxels de la structure et non à toute la structure) impliqué dans le contrôle moteur des mouvements des yeux, n'apparaissent qu'à PND9 et se normalise ensuite (Touj et al., 2021a). Des résultats similaires ont été trouvés chez les souris ZRDCT (Chase, 1945; Paterson & Kaiserman-Abramof, 1981). Cette atrophie est possiblement due à l'absence du globe oculaire, où la pupille et les muscles extra-oculaires sont innervés par ce noyau (Hernández et al., 2017; Joyce & Peterson, 2025; Michalak et al., 2017).

Aucun effet n'est détecté sur NGL/V1, contrairement aux résultats obtenus chez les souris ZRDBA adultes aveugles (Touj et al., 2021a), suggérant un raffinement cortical dépendant du temps, et possiblement un retard du mécanisme d'élagage synaptique entraînant ainsi la conservation du volume du cortex visuel chez les petits et les juvéniles aveugles (Anurova et al., 2015; Bourgeois et al., 1989; Huttenlocher, 1984; Innocenti, 2007; Rakic et al., 1994).

Les atrophies visuelles précoces rapportées chez la souris ZRDBA constituent une base neuroanatomique permettant de favoriser le remodelage des ressources neuronales vers les systèmes non-visuels.

- *Adaptations comportementales*

Dans une perspective intégrative, ces altérations précoces des voies visuelles chez nos souris anophtalmes sont en cohérence avec l'absence de différences comportementales entre les phénotypes aux âges précoces du développement (p. ex. chez les souriceaux, dans les tests sociaux de la première étude de cette thèse). En effet, la vision n'étant pas

fonctionnelle chez les souriceaux voyants, les deux groupes reposent alors sur les modalités non-visuelles.

Bien que d'autres changements neuroanatomiques soient déjà présents à un stade précoce du développement (analyses d'IRM), ils ne semblent pas encore se traduire par des différences comportementales dans certaines tâches comme celles de communication acoustique et de discrimination et préférence olfactives à PND 7. Ceci suggère que les remaniements cérébraux observés à cet âge constituent une base pour des adaptations ultérieures qui dépendent de la maturation des circuits et de l'interaction avec l'environnement.

7.2. Remaniements précoces au-delà des voies visuelles : réseaux olfactifs, associatifs et limbiques

Un résultat majeur de l'étude IRM est l'observation de remaniements volumétriques précoces dans des régions non visuelles. Dès PND 9, des augmentations localisées de volumes sont détectées dans des aires olfactives et dans certaines régions limbiques et associatives. Ces remaniements s'étendent à PND 24, en impliquant un ensemble de structures jouant un rôle dans l'intégration sensorielle, les processus émotionnels et la pertinence motivationnelle (p. ex. hippocampe CA1/CA2, cortex cingulaire antérieur, caudé-putamen, S1).

Ces résultats sont pertinents à deux niveaux : **(1)** ils suggèrent que la plasticité induite par la cécité congénitale n'est pas uniquement tardive et mettent en évidence l'existence d'une période sensible durant laquelle une absence sensorielle congénitale ou précoce influe sur la dynamique développementale des circuits cérébraux, et **(2)** ils révèlent des remaniements cérébraux susceptibles de soutenir des adaptations comportementales allant au-delà d'une simple augmentation des capacités sensorielles, adaptations qui peuvent à leur tour renforcer les circuits neuronaux concernés.

De plus, ces remaniements peuvent prédire et expliquer les données comportementales, émotionnels (anxiété) et physiologiques (respiration) que nous avons rapportées dans nos études.

7.2.1. Amplification des circuits d'échantillonnage sensoriel : remaniements dans les zones olfactives et comportements associés

- Remaniements neuroanatomiques

Nous avons montré une augmentation de volume dans des régions liées à l'olfaction et au système limbique comprenant les couches glomérulaires et plexiformes externes du BO, le CPir, le noyau endopiriforme dorsal, ainsi que des zones dans le noyau basomédial de l'amygdale et le cortex entorhinal latéral. Ces différences entre les phénotypes sont toutefois transitoires (Lazzouni & Lepore, 2014), car elles sont présentes à PND9 et à l'âge adulte (Touj et al., 2021a), mais aucune hypertrophie de ces structures n'a été observée chez les juvéniles.

De même, une hypertrophie a été enregistrée dans le cortex pédonculaire dorsal, infralimbique et orbitaire ventrolatéral à PND 9 et persiste au cours du développement jusqu'à l'âge adulte (Touj et al., 2021a). Cette région est impliquée dans la conscience olfactive et s'active lors de tâches olfactives (Kupers et al., 2011; Plailly et al., 2008).

Nos résultats sont en accord avec l'étude histologique de Touj et al. (2020; 2021a), mettant en évidence que les couches glomérulaires et granulaires sont hypertrophiées chez la souris ZRDBA aveugle adulte. De plus, cette plasticité du BO est liée à des performances olfactives plus élevées chez les souris et rats aveugles (Touj et al., 2020; Zhou et al., 2017). Cependant, la couche granulaire montre des atrophies localisées aussi bien chez les petits que chez les juvéniles. Ces observations sont probablement dues à plusieurs facteurs contribuant à la réorganisation neuronale de cette couche, tels que : 1- la maturation du système olfactif, où le bulbe se remanie durant les premières semaines, ce qui peut entraîner des fluctuations de volume transitoires, 2- une compensation sensorielle tardive, où l'usage accru de l'odorat renforce les connexions des neurones granulaires (et donc l'inhibition latérale) ce qui peut dans un premier temps réduire localement le volume, puis provoquer une hypertrophie compensatoire ultérieure (Wu et al., 2020).

En somme, l'hétérogénéité des résultats obtenus aux deux âges sur les couches du BO est expliquée par la complexité de la plasticité cérébrale. Ceci est d'autant plus marqué dans

le cas où nous avons à la fois une expansion et une réduction localisées dans la même structure. Ce phénomène est très courant et peut refléter de multiples mécanismes moléculaires et cellulaires (Tohka, 2014).

Finalement, la réduction localisée des volumes du noyau olfactif et du tractus olfactif latéral observée chez les petits s'inverse à l'âge juvénile (augmentation des volumes du noyau, normalisation du tractus) et se normalise chez les adultes (Touj et al., 2021a). Lorsque l'olfaction devient plus importante avec l'âge, l'expérience sensorielle induit une plasticité compensatoire qui provoque une augmentation de volume à l'âge juvénile, et une normalisation à l'âge adulte (Kupers et al., 2011; Lazzouni & Lepore, 2014).

- *Adaptations comportementales*

De manière intégrative, ces remaniements neuroanatomiques rapportés dans les voies olfactives peuvent être traduits par des améliorations de la fonction olfactive rapportées chez les rongeurs aveugles dans la littérature dans des tâches olfactives (p. ex. test de la recherche de nourriture enfouie) (Touj et al., 2020; Zhou et al., 2017). Par conséquent, nous pouvons faire un lien entre les modifications cérébrales et les comportements guidés par l'olfaction que nous avons regardés dans les études 1, 2 et 4, tels que les comportements sociaux au cours du développement (PND7, PND24, mâles adultes et femelles mères) et la respiration, qui est inextricablement liée à l'olfaction et est un vecteur d'échantillonnage olfactif.

- Comportement social

Les modifications structurelles observées dans les voies olfactives chez nos souris ZRDBA et qui s'étendent chez les adultes, peuvent expliquer les comportements sociaux chez ces souris. En effet, l'augmentation volumétrique des régions olfactives (p. ex. couches glomérulaires et granulaires plus larges, noyau olfactif antérieur, cortex piriforme) permet de suggérer une amélioration des performances olfactives chez les souris aveugles, accompagnée d'une détection olfactive plus rapide des ressources odorantes (p. ex. des souriceaux dispersés dans la cage, un mâle intru ou une urine de femelle en œstrus). Ce qui pourrait ainsi contribuer à une sensibilité accrue aux signaux chimiosensoriels, en

particulier dans les contextes sociaux, et se traduire par une adaptation des comportements sociaux et maternels chez les souris aveugles adultes.

- Échantillonnage de l'environnement

Les souris aveugles adoptent et priorisent une stratégie d'exploration, qui leur permet d'acquérir plus d'informations sur l'environnement, et qui s'accompagne d'un comportement de flairage plus efficace provoquant une respiration plus rapide.

Les données de morphométrie cérébrale des circuits olfactifs permettent d'apporter des liens neurobiologiques aux résultats observés dans le processus d'échantillonnage de l'environnement. Les augmentations du volume des structures olfactives – bulbe olfactif et noyau olfactif antérieur – suggèrent une sensibilité accrue au traitement des informations odorantes, ce qui pourrait être étroitement lié à une respiration accrue chez les aveugles, ainsi qu'une hyperactivité locomotrice. Ce qui constitue alors deux composantes complémentaires pouvant refléter un échantillonnage actif de l'environnement, pour compenser l'absence d'information visuelle.

7.2.2. Renforcement des réseaux limbiques motivationnels et de saillance

- *Remaniements neuroanatomiques*

Premièrement, nos analyses DBM montrent une hypertrophie se présentant au sein de l'amygdale à PND9 chez les aveugles (persistant jusqu'à PND 24). Cette augmentation localisée des volumes des noyaux amygdaliens a été documentée chez la souris ZRDBA adulte aveugle (Touj et al., 2020; 2021a). En plus de faire partie des aires olfactives secondaires, l'amygdale a une fonction émotionnelle impliquée dans la régulation de la peur, de l'agression et de l'anxiété, ainsi que des fonctions dans la cognition sociale et la consolidation des mémoires liées à des réponses émotionnelles (AbuHasan et al., 2023).

Deuxièmement, une hypertrophie a été détectée dans le noyau caudé-putamen, chez les aveugles à PND 9 et 24, persistant chez les adultes (Touj et al., 2021a). Cela suggère une expansion volumétrique due à la cécité, possiblement associée à un recrutement accru des circuits striataux impliqués dans l'intégration sensorimotrice, permettant aux souris

aveugles d'adapter leurs stratégies locomotrices en utilisant davantage les autres sens intacts (Fortin et al., 2008; Szczypka et al., 2001; White & McDonald, 2002; Zigmond & Stricker, 1972).

Finalement, nous avons trouvé de plus gros volumes, chez les juvéniles, au niveau du cortex cingulaire antérieur qui est impliqué dans le traitement cognitif, comme dans la motivation et la prise de décision (Apps et al., 2016; Holroyd & Yeung, 2012; Rushworth et al., 2012). Toutefois, de plus petits volumes de cortex cingulaire ont été mesurés chez les souris ZRDBA adultes aveugles (Touj et al., 2021a). Cela indique une expansion précoce due à l'absence visuelle, suivie par une réorganisation tardive, ce qui explique les petits volumes à l'âge adulte.

- *Adaptations comportementales*

Les remaniements structurels dans les voies limbiques observés chez les juvéniles (PND 24) aveugles apportent une base neurobiologique à la réorganisation des comportements émotionnels et motivationnels observés chez les souris aveugles, dans les études 1, 2 et 3.

Les hypertrophies volumétriques localisées dans l'amygdale basomédiale et basolatérale peuvent refléter un traitement accru de la pertinence motivationnelle et la saillance des stimuli, en particulier dans les contextes sociaux – associées ainsi à une sensibilité élevée aux sources sociales ayant une valeur sociale motivationnelle – (Ritger et al., 2023; Song et al., 2021; Touj et al., 2021). Par ailleurs, l'augmentation des volumes dans le cortex cingulaire antérieur, – qui est impliqué dans l'orientation de l'attention vers des signaux saillants dans des contextes sociaux –, pourrait soutenir une redistribution des priorités entre exploration et interaction sociales observées chez nos souris juvéniles aveugles dans la première étude (Schneider et al., 2020).

Par ailleurs, les modifications volumétriques observées dans les noyaux amygdaliens, (notamment le noyau basolatéral), pourraient contribuer à la modification du profil émotionnel qui est rapportée chez la souris ZRDBA aveugle, suggérant ainsi qu'une hypertrophie de cette aire pourrait alors induire une régulation modifiée de l'anxiété chez les aveugles et expliquer les faibles niveaux anxieux dans ce phénotype.

7.2.3. Ajustement des circuits limbiques spatiaux et mnésiques

- Remaniements neuroanatomiques

En plus de l'hypertrophie dans le noyau caudé-putamen – impliqué dans la navigation spatiale –, les régions hippocampique CA1 et CA2 engagée dans la navigation ainsi que dans la mémoire spatiale et sociale, présentent un volume augmenté chez les souris aveugles à PND 24 (Dudek et al., 2016; Hitti & Siegelbaum, 2014; Robert et al., 2018; Tzakis & Holahan, 2019). L'expansion de ces régions chez les juvéniles persiste chez les adultes, avec une hypertrophie au niveau du CA1 uniquement (Touj et al., 2021a).

- Adaptations comportementales

Dans une approche intégrative, ces remaniements dans les circuits striataux et hippocampiques constituent une base neurobiologique des stratégies comportementales adoptées par les souris aveugles, en termes de navigation et d'exploration.

L'hyperactivité locomotrice observée chez les souris aveugles pourrait être favorisée par les augmentations de volume trouvées dans le noyau caudé-putamen et les aires hippocampiques CA1-CA2, respectivement impliqués dans le contrôle moteur, la navigation spatiale et la mémoire sociale (Gould et al., 2024; Haber, 2016; Lee et al., 2023; Ma et al., 2025; Zemla & Basu, 2017).

Par ailleurs, en tenant compte de la relation bidirectionnelle potentielle entre les faibles niveaux d'anxiété et l'hyperactivité locomotrice chez les souris anophtalmes, les hypertrophies réparties dans les zones hippocampiques et striatales pourraient contribuer à réduire l'incertitude spatiale et faciliter l'exploration de zones à risque.

7.3. Une vision globale d'adaptation à la cécité congénitale

Les résultats de cette thèse suggèrent l'existence d'un processus adaptatif global, au cours duquel la cécité congénitale induit une réorganisation précoce des circuits cérébraux, accompagnée d'une modification des stratégies comportementales.

En l'absence de vision, les souris anophtalmes ZRDBA ajustent leurs comportements sociaux et émotionnels en s'appuyant davantage sur l'exploration de leur environnement et la collecte et l'utilisation de signaux sensoriels non visuels, en particulier olfactifs.

Par ailleurs, l'augmentation de la respiration et l'hyperactivité locomotrice pourraient refléter un accroissement du flairage et favoriser ainsi la collecte d'informations olfactives, l'intégration multisensorielle, et l'initiation de comportements adaptés.

L'ensemble de ces différences comportementales, physiologiques et émotionnelles s'inscrit dans un cadre de plasticité neuroanatomique impliquant des aires olfactives, motivationnelles, émotionnelles et navigationnelles. Ce cadre intégratif relie les remaniements structurels aux adaptations comportementales et illustre un impact plus global de la cécité congénitale (Fig. 7.1).

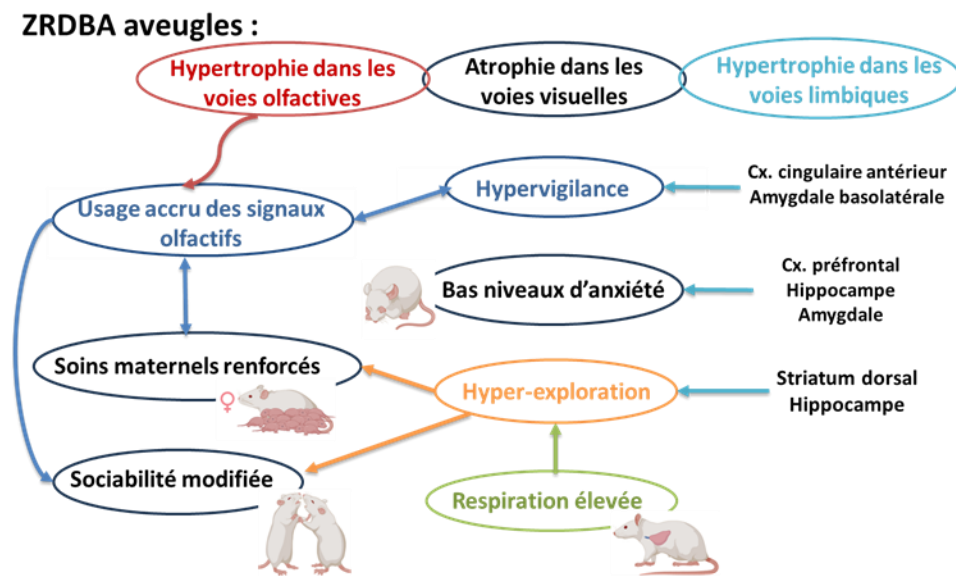


Figure 7.1 Représentation schématique des résultats globaux de cette thèse.

Chapitre 8 : Conclusion et perspectives

La cécité provoque une compensation sensorielle tactile et auditive bien documentée chez les adultes. En revanche, l'olfaction demeure controversée et les données développementales sont limitées. Les travaux menés dans cette thèse apportent une contribution originale et intégrative à l'étude des adaptations neurocomportementales chez la souris dans un contexte de cécité congénitale, en combinant des approches comportementales, physiologiques (respiratoires) et anatomiques.

Les modèles usuels portent sur des manipulations d'énucléation, sutures des yeux, élevage dans l'obscurité et mutations partielles, qui laissent, dans certains cas, des entrées lumineuses résiduelles et des voies visuelles intactes pouvant affecter l'analyse des effets de la cécité. La souche murine ZRDBA constitue alors un excellent modèle de cécité congénitale car elle produit environ 50 % de souriceaux anophtalmes et 50 % voyants au sein de la même portée. Ce modèle murin permet d'observer les effets directs de l'absence de vision (pas de globe oculaire), sans l'influence d'une vision résiduelle ou d'une entrée possible de lumière, et donne la possibilité de comparer des individus issus d'un même pool génétique.

Les résultats montrent que l'absence de vision ne conduit pas uniquement à une compensation sensorielle, mais s'accompagne d'une réorganisation plus large des réseaux cérébraux et des stratégies comportementales. Ces données suggèrent que cette adaptation repose sur une interaction dynamique entre plasticité cérébrale précoce, échantillonnage sensoriel accru et modulation des comportements exploratoires, sociaux et émotionnels.

Ces observations remettent en question l'idée selon laquelle un handicap se réduit à un déficit, en soulignant la capacité remarquable du cerveau à se réorganiser face à une perte sensorielle.

Limites et perspectives de recherche

Certaines limites et perspectives de recherche peuvent être proposées :

L'amélioration des analyses comportementales : les analyses du comportement qui ont été réalisées dans cette thèse reposent principalement sur des mesures classiques en termes de

quantification manuelle ou partiellement automatisée. Les avancées actuelles concernant l'apprentissage profond permettent l'amélioration de la résolution spatio-temporelle des analyses comportementales des animaux. L'usage d'outils tels que le DeepLabCut aideront à suivre et coder automatiquement les comportements de l'animal tels que la posture, la locomotion et les mouvements des vibrisses ou de la tête, et de les corrélérer avec des comportements clés comme le comportement social, le flairage face à une odeur, et l'exploration. De plus, l'analyse automatisée des vocalisations à l'aide de logiciels spéciaux (comme le DeepSqueak) permettrait une investigation plus fine des composantes qualitatives et quantitatives chez la souris, et de les corrélérer avec les comportements.

Le lien entre le comportement et les dynamiques neuronales à explorer : il serait intéressant de relier les comportements observés avec l'activité neuronale dans le cerveau. Des techniques telles que l'imagerie calcique in vivo, l'immunohistochimie (C-Fos) et l'électrophysiologie, permettront d'élucider les activités neuronales dans les circuits sensoriels et limbiques lors de tâches exploratrices ou sociales.

La compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires de la plasticité : des approches combinant des analyses structurelles et fonctionnelles (p. ex. analyses histologiques et morphométriques, techniques d'immunohistochimie d'activité neuronale) pourraient être utilisées afin d'élucider les mécanismes moléculaires et cellulaires sous-jacents à la plasticité induite par la cécité congénitale.

L'exploration de la trajectoire développementale : il serait pertinent, dans des recherches futures, de se concentrer sur l'exploration d'autres âges développementaux pour mieux comprendre l'évolution longitudinale de la plasticité cérébrale au fil du temps.

Chapitre 9 : Références bibliographiques

- Abel, E. L. (1972). Suppression of pup retrieving behavior in rats following administration of L- 9-tetrahydrocannabinol. *Experientia*, 28(10), 1187-1188.
- AbuHasan Q, Reddy V, Siddiqui W. (2023). Neuroanatomy, Amygdala. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537102/>
- Admiş, H. (2024). Clinical anatomy of the ethmoid bone. *Head and Neck Anatomy with Surgical Landmarks*, 143.
- Aguggia, J. P., Suárez, M. M., & Rivarola, M. A. (2013). Early maternal separation: neurobehavioral consequences in mother rats. *Behavioural Brain Research*, 248, 25–31.
- Al Aïn, S., Belin, L., Schaal, B., & Patris, B. (2013). How does a newly born mouse get to the nipple? Odor substrates eliciting first nipple grasping and sucking responses. *Developmental Psychobiology*, 55(8), 888–901.
- Alary, F., Duquette, M., Goldstein, R., Chapman, C. E., Voss, P., La Buissonnière-Ariza, V., & Lepore, F. (2009). Tactile acuity in the blind: a closer look reveals superiority over the sighted in some but not all cutaneous tasks. *Neuropsychologia*, 47(10), 2037-2043.
- Albrechet-Souza, L., & Gilpin, N. W. (2019). The predator odor avoidance model of post-traumatic stress disorder in rats. *Behavioral Pharmacology*, 30(2 and 3-Spec Issue), 105-114.
- Alonso, C. C., Silva, F. G., Costa, L. O., & Freitas, S. M. (2021). Smell tests to distinguish Parkinson's disease from other neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 21(3), 365-379.
- 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.
- Anderson, A. K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D., Glover, G., Gabrieli, J. D., & Sobel, N. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience*, 6(2), 196-202.

- Anurova, I., Renier, L. A., De Volder, A. G., Carlson, S., & Rauschecker, J. P. (2015). Relationship Between Cortical Thickness and Functional Activation in the Early Blind. *Cerebral Cortex*, 25(8), 2035-2048.
- Anzai, A., Peng, X., & Van Essen, D. C. (2007). Neurons in monkey visual area V2 encode combinations of orientations. *Nature Neuroscience*, 10(10), 1313–1321.
- Apps, M. A. J., Rushworth, M. F. S., & Chang, S. W. C. (2016). The Anterior Cingulate Gyrus and Social Cognition: Tracking the Motivation of Others. *Neuron*.
- Aqrabawi, A. J., & Kim, J. C. (2018). Hippocampal projections to the anterior olfactory nucleus differentially convey spatiotemporal information during episodic odour memory. *Nature Communications*, 9(1), 2735.
- Aqrabawi, A. J., & Kim, J. C. (2020). Olfactory memory representations are stored in the anterior olfactory nucleus. *Nature Communications*, 11(1), 1246.
- Arakawa, H., Blanchard, D. C., Arakawa, K., Dunlap, C., & Blanchard, R. J. (2008). Scent marking behavior as an odorant communication in mice. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(7), 1236–1248.
- Arakawa, H., Cruz, S., & Deak, T. (2011). From models to mechanisms: odorant communication as a key determinant of social behavior in rodents during illness-associated states. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(9), 1916-1928.
- Araneda, R., Renier, L. A., Rombaux, P., Cuevas, I., & De Volder, A. G. (2016). Cortical Plasticity and Olfactory Function in Early Blindness. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 10, 75.
- Asai, H., Udaka, F., Hirano, M., & Ueno, S. (2008). Odor abnormalities caused by bilateral thalamic infarction. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 110(5), 500-501.
- Asumbisa, K., Peyrache, A., & Trenholm, S. (2025). Stereo olfaction underlies stable coding of head direction in blind mice. *Nature Communications*, 16(1), 3545.
- Aubry-Lafontaine, E., Tremblay, C., Durand-Martel, P., Dupré, N., & Frasnelli, J. (2020). Orthonasal, but not retronasal olfaction is specifically impaired in Parkinson's disease. *Chemical Senses*, 45(5), 401-406.
- Atilgan, H., Collignon, O., & Hasson, U. (2017). Structural neuroplasticity of the superior temporal plane in early and late blindness. *Brain and Language*, 170, 71-81.

- Badonnel, K., Lacroix, M.-C., Monnerie, R., Durieux, D., Caillol, M., & Baly, C. (2012). Chronic restricted access to food leading to undernutrition affects rat neuroendocrine status and olfactory-driven behaviors. *Hormones and Behavior*, 62(2), 120-127.
- Barnes, I. H. A., Ibarra-Soria, X., Fitzgerald, S., Gonzalez, J. M., Davidson, C., Hardy, M. P., Manthravadi, D., Van Gerven, L., Jorissen, M., Zeng, Z., Khan, M., Mombaerts, P., Harrow, J., Logan, D. W., & Frankish, A. (2020). Expert curation of the human and mouse olfactory receptor gene repertoires identifies conserved coding regions split across two exons. *BMC Genomics*, 21(1), 196.
- Barral, J. P., & Croibier, A. (2009). Chapter 4 - Cranial nerves as they emerge from the skull. *Manual Therapy for the Cranial Nerves*. 19-23.
- Basso, M. A., & May, P. J. (2017). Circuits for action and cognition: a view from the superior colliculus. *Annual Review of Vision Science*, 3(1), 197-226.
- 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., Pascual-Leone, A., Dravida, S., & Saxe, R. (2012). A sensitive period for language in the visual cortex: distinct patterns of plasticity in congenitally versus late blind adults. *Brain and Language*, 122(3), 162-170.
- Belluscio, L., Koentges, G., Axel, R., & Dulac, C. (1999). A map of pheromone receptor activation in the mammalian brain. *Cell*, 97(2), 209-220.
- Belluscio, L., Lodovichi, C., Feinstein, P., Mombaerts, P., & Katz, L. C. (2002). Odorant receptors instruct functional circuitry in the mouse olfactory bulb. *Nature*, 419(6904), 296-300.
- Ben-Shaul, Y., Katz, L. C., Mooney, R., & Dulac, C. (2010). In vivo vomeronasal stimulation reveals sensory encoding of conspecific and allospecific cues by the mouse accessory olfactory bulb. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(11), 5172-5177.
- Benuck, I., & Rowe, F. A. (1975). Centrally and peripherally induced anosmia: Influences on maternal behavior in lactating female rats. *Physiology & Behavior*, 14(4), 439-447.

- Berencsi, A., Ishihara, M., & Imanaka, K. (2005). The functional role of central and peripheral vision in the control of posture. *Human Movement Science*, 24(5-6), 689-709.
- Bergman, J. (2018). The vomeronasal organ—vestigial or functional? *Journal Of Creation* 32(3) || Essay.
- Bergvall, A. H., Vega Matuszczyk, J., Dahlöf, L. G., & Hansen, S. (1991). Peripheral anosmia attenuates female-enhanced aggression in male rats. *Physiology & Behavior*, 50(1), 33–40.
- Berlyne, D. E. (1955). The arousal and satiation of perceptual curiosity in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 48(4), 238-246.
- Bhandari, A., Ward, T. W., Smith, J., & Van Hook, M. J. (2022). Structural and functional plasticity in the dorsolateral geniculate nucleus of mice following bilateral enucleation. *Neuroscience*, 488, 44-59.
- Bind, R. H., Minney, S. M., Rosenfeld, S., & Hallock, R. M. (2013). The role of pheromonal responses in rodent behavior: future directions for the development of laboratory protocols. *Journal of the American Association for Laboratory Animal*, 52(2), 124-129.
- Binder, M. S., Jones, D. G., Hodges, S. L., & Lugo, J. N. (2020). NS-Pten adult knockout mice display both quantitative and qualitative changes in urine-induced ultrasonic vocalizations. *Behavioral Brain Research*. 378, 112189.
- Blankenship, M. L., Grigorova, M., Katz, D. B., & Maier, J. X. (2019). Retronasal odor perception requires taste cortex, but orthonasal does not. *Current Biology*, 29(1), 62-69. e63.
- Boccaccio, A., Menini, A., & Pifferi, S. (2021). The cyclic AMP signaling pathway in the rodent main olfactory system. *Cell and tissue research*, 383(1), 429-443.
- Boccuzzi, V. (1962). Ricerche sulla soglia olfattiva nei ciechi. *Bollettino Della Malattie Dell'orecchio, Della Gola E Del Naso*, 80, 445-467.
- Boehm, U. (2006). The vomeronasal system in mice: from the nose to the hypothalamus-and back! *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 17(4), 471-479.

- Boesveldt, S., & de Graaf, K. (2017). The differential role of smell and taste for eating behavior. *Perception*, 46(3-4), 307-319.
- Boesveldt, S., & Parma, V. (2021). The importance of the olfactory system in human well-being, through nutrition and social behavior. *Cell and Tissue Research*, 383(1), 559-567.
- Boey, D., Fitzmaurice, K., Tse, T., Chan, M. L., & Carey, L. M. (2022). Classifying Types of Visual Loss Linked With Function to Inform Referral to Vision Rehabilitation for Older Adults in Singapore. *Gerontology and Geriatric Medicine*, 8, 23337214221130652.
- Boillat, M., Challet, L., Rossier, D., Kan, C., Carleton, A., & Rodriguez, I. (2015). The vomeronasal system mediates sick conspecific avoidance. *Current Biology*, 25(2), 251-255.
- Bonauto, S. M., Greuel, O. M., & Honeycutt, J. A. (2023). Playback of rat 22-kHz ultrasonic vocalizations as a translational assay of negative affective states: An analysis of evoked behavior and brain activity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 153, 105396.
- Bonetti, C., & Surace, E. M. (2010). Mouse embryonic retina delivers information controlling cortical neurogenesis. *PLoS One*, 5(12), e15211.
- Boopathiraj, N., Wagner, I. V., Dorairaj, S. K., Miller, D. D., & Stewart, M. W. (2024). Recent Updates on the Diagnosis and Management of Age-Related Macular Degeneration. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, 8(4), 364-374.
- Bourgeois, J. P., Jastreboff, P. J., & Rakic, P. (1989). Synaptogenesis in visual cortex of normal and preterm monkeys: evidence for intrinsic regulation of synaptic overproduction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(11), 4297-4301.
- Bourne, R. R., Stevens, G. A., White, R. A., Smith, J. L., Flaxman, S. R., Price, H., Jonas, J. B., Keeffe, J., Leasher, J., & Naidoo, K. (2013). Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *The Lancet Global Health*, 1(6), e339-e349.
- Branchi, I. Santucci, D. & Alleva, E. (2006). Analysis of ultrasonic vocalizations emitted by infant rodents. *Current Protocols in Toxicology*.

- Branigan, B., & Tadi, P. (2025) Physiology, Olfactory. [Updated 2023 May 1]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
- Brechbühl, J., de Vallière, A., Wood, D., Nenniger Tosato, M., & Broillet, M.-C. (2020). The Grueneberg ganglion controls odor-driven food choices in mice under threat. *Communications Biology*, 3(1), 533.
- Brennan, P. A., & Kendrick, K. M. (2006). Mammalian social odours: attraction and individual recognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 361(1476), 2061-2078.
- Bressel, O. C., Khan, M., & Mombaerts, P. (2016). Linear correlation between the number of olfactory sensory neurons expressing a given mouse odorant receptor gene and the total volume of the corresponding glomeruli in the olfactory bulb. *Journal of Comparative Neurology*, 524(1), 199-209.
- Bridge, H., Cowey, A., Ragge, N., & Watkins, K. (2009). Imaging studies in congenital anophthalmia reveal preservation of brain architecture in ‘visual’ cortex. *Brain*, 132(12), 3467-3480.
- Bronchti, G., Heil, P., Sadka, R., Hess, A., Scheich, H., & Wollberg, Z. (2002). Auditory activation of ‘visual’ cortical areas in the blind mole rat (*Spalax ehrenbergi*). *European Journal of Neuroscience*, 16(2), 311-329.
- Bronchti, G., Heil, P., Scheich, H., & Wollberg, Z. (1989). Auditory pathway and auditory activation of primary visual targets in the blind mole rat (*Spalax ehrenbergi*): I. 2-deoxyglucose study of subcortical centers. *Journal of Comparative Neurology*, 284(2), 253-274.
- Bronchti, G., Schönenberger, N., Welker, E., & Van der Loos, H. (1992). Barreldfield expansion after neonatal eye removal in mice. *Neuroreport*, 3(6), 489-492.
- 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., & McLaren, D. G. (2006). Visual cortex activation in late-onset, Braille naive blind individuals: an fMRI study during semantic and phonological tasks with heard words. *Neuroscience Letters*, 392(1-2), 38-42.
- Burton, M. J., Ramke, J., Marques, A. P., Bourne, R. R., Congdon, N., Jones, I., Tong, B. A. A., Arunga, S., Bachani, D., & Bascaran, C. (2021). The lancet global health

- commission on global eye health: vision beyond 2020. *The Lancet Global Health*, 9(4), e489-e551.
- Burton, H., Sinclair, R. J., & McLaren, D. G. (2004). Cortical activity to vibrotactile stimulation: an fMRI study in blind and sighted individuals. *Human Brain Mapping*, 23(4), 210-228.
- Burton, H., Snyder, A. Z., Conturo, T. E., Akbudak, E., Ollinger, J. M., & Raichle, M. E. (2002a). Adaptive changes in early and late blind: a fMRI study of Braille reading. *Journal of Neurophysiology*, 87(1), 589-607.
- Burton, H., Snyder, A. Z., Diamond, J. B., & Raichle, M. E. (2002b). Adaptive changes in early and late blind: a FMRI study of verb generation to heard nouns. *Journal of Neurophysiology*, 88(6), 3359-3371.
- Bushdid, C., Magnasco, M. O., Vosshall, L. B., & Keller, A. (2014). Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science*, 343(6177), 1370-1372.
- Cai, X., Conley, S. M., & Naash, M. I. (2009). RPE65: role in the visual cycle, human retinal disease, and gene therapy. *Ophthalmic Genetics*, 30(2), 57-62.
- Can, A., Dao, D. T., Arad, M., Terrillion, C. E., Piantadosi, S. C., & Gould, T. D. (2012a). The mouse forced swim test. *JoVE* 59, e3638.
- Can, A., Dao, D. T., Terrillion, C. E., Piantadosi, S. C., Bhat, S., & Gould, T. D. (2012b). The tail suspension test. *JoVE* 59, e3769.
- Castillo-Padilla, D. V., & Funke, K. (2016). Effects of chronic iTBS-rTMS and enriched environment on visual cortex early critical period and visual pattern discrimination in dark-reared rats. *Developmental Neurobiology*, 76(1), 19-33.
- Catania, K. C., & Remple, M. S. (2002). Somatosensory cortex dominated by the representation of teeth in the naked mole-rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(8), 5692-5697.
- Cavaggioni, A., Mucignat, C., & Tirindelli, R. (1999). Pheromone signalling in the mouse: role of urinary proteins and vomeronasal organ. *Archives Italiennes de Biologie*, 137(2-3), 193-200.
- Cecchetti, L., Ricciardi, E., Handjaras, G., Kupers, R., Ptito, M., & Pietrini, P. (2016). Congenital blindness affects diencephalic but not mesencephalic structures in the human brain. *Brain Structure and Function*, 221, 1465-1480.

- 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.
- Chabout, J., Serreau, P., Ey, E., Bellier, L., Aubin, T., Bourgeron, T., & Granon, S. (2012). Adult male mice emit context-specific ultrasonic vocalizations that are modulated by prior isolation or group rearing environment. *PLoS One*, 7(1), e29401.
- Chang, B., Hawes, N. L., Hurd, R. E., Davisson, M. T., Nusinowitz, S., & Heckenlively, J. R. (2002). Retinal degeneration mutants in the mouse. *Vision Research*, 42(4), 517-525.
- Chase, H. B. (1942). Studies on an Anophthalmic Strain of Mice. III. Results of Crosses with Other Strains. *Genetics*, 27(3), 339-348.
- Chase, H. B. (1944). Studies on an Anophthalmic Strain of Mice. IV. A Second Major Gene for Anophthalmia. *Genetics*, 29, 264-269.
- Chase, H. B. (1945). Studies on an anophthalmic strain of mice. V. Associated cranial nerves and brain centers. *Journal of Computational Neuroscience*.
- Chase, H. B., & Chase, E. B. (1941). Studies on an anophthalmic strain of mice I. Embryology of the eye region. *Journal of Morphology*, 68(2), 279-301.
- Chase, B. A., & Markopoulou, K. (2020). Olfactory dysfunction in familial and sporadic Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 11, 447.
- Chawda, D., & Shinde, P. (2022). Effects of Solar Radiation on the Eyes. *Cureus*, 14(10), e30857.
- Chee, K., Razmara, A., Geller, A. S., Harris, W. B., Restrepo, D., Thompson, J. A., & Kramer, D. R. (2022). The role of the piriform cortex in temporal lobe epilepsy: a current literature review. *Frontiers in Neurology*, 13, 1042887.
- Chiera, F., Costa, G., Alcaro, S., & Artese, A. (2025). An overview on olfaction in the biological, analytical, computational, and machine learning fields. *Archiv der Pharmazie*, 358(1), e2400414.
- 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.

- Christensen, R., Grey, M., Ptito, M., & Kupers, R. (2009). Resting state brain metabolism and functional connectivity of the occipital cortex in congenital blindness: a combined rTMS and PET-FDG study. *NeuroImage*, 47, S64.
- Chu, S., & Downes, J. J. (2002). Proust nose best: Odors are better cues of autobiographical memory. *Memory & Cognition*, 30(4), 511-518.
- Cleland, T. A., & Linster, C. (2019). Central olfactory structures. *Handbook of Clinical Neurology*, 164, 79-96.
- 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., & Lepore, F. (2012). Building the Brain in the Dark: Functional and Specific Crossmodal Reorganization in the Occipital Cortex of Blind Individuals. In J. K. E. Steeves & L. R. Harris (Eds.), *Plasticity in Sensory Systems* (pp. 114–137).
- Collignon, O., Renier, L., Bruyer, R., Tranduy, D., & Veraart, C. (2006). Improved selective and divided spatial attention in early blind subjects. *Brain Research*, 1075(1), 175-182.
- Collignon, O., Vandewalle, G., Voss, P., Albouy, G., Charbonneau, G., Lassonde, M., & Lepore, F. (2011). Functional specialization for auditory–spatial processing in the occipital cortex of congenitally blind humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(11), 4435-4440.
- Çomoğlu, Ş., Orhan, K. S., Kocaman, S., 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.
- Cornell Kärnekull, S., Arshamian, A., Nilsson, M. E., & Larsson, M. (2018). The effect of blindness on long-term episodic memory for odors and sounds. *Frontiers in Psychology*, 9, 1003.

- Covington, B. P., & Al Khalili, Y. (2019). Neuroanatomy, nucleus lateral geniculate.
- Cook, A. M., & Polgar, J. M. (2015). Chapter 13 - Sensory Aids for Persons with Visual Impairments, *Assistive Technologies*, (Fourth Edition), 314-351. ISBN 9780323096317.
- Cooper, H. M., Herbin, M., & Nevo, E. (1993). Ocular regression conceals adaptive progression of the visual system in a blind subterranean mammal. *Nature*, 361(6408), 156-159.
- Coppola, D. M., & Reisert, J. (2023). The role of the stimulus in olfactory plasticity. *Brain Sciences*, 13(11), 1553.
- Coullon, G. S., Emir, U. E., Fine, I., Watkins, K. E., & Bridge, H. (2015). Neurochemical changes in the pericalcarine cortex in congenital blindness attributable to bilateral anophthalmia. *Journal of Neurophysiology*, 114(3), 1725-1733.
- Courtiol, E., Lefèvre, L., Garcia, S., Thévenet, M., Messaoudi, B., & Buonviso, N. (2014). Sniff adjustment in an odor discrimination task in the rat: analytical or synthetic strategy? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 145.
- Courtiol, E., & Wilson, D. A. (2015). The olfactory thalamus: unanswered questions about the role of the mediodorsal thalamic nucleus in olfaction. *Frontiers in Neural Circuits*, 9, 49.
- Cowart, B. J., & Rawson, N. E. (2008). Chapter 18 - Olfaction. In *Blackwell Handbook of Sensation and Perception* (p. 567-600).
- Crespo, C., Liberia, T., Blasco-Ibáñez, J. M., Nácher, J., & Varea, E. (2019). Cranial pair I: the olfactory nerve. *The Anatomical Record*, 302(3), 405-427.
- Croy, I., Mohr, T., Weidner, K., Hummel, T., & Junge-Hoffmeister, J. (2019). Mother-child bonding is associated with the maternal perception of the child's body odor. *Physiology & Behavior*, 198, 151–157.
- 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.

- Cuevas, I., Plaza, P., Rombaux, P., De Volder, A. G., & Renier, L. (2009). Odour discrimination and identification are improved in early blindness. *Neuropsychologia*, 47(14), 3079-3083.
- Cupaioli, F. A., Zucca, F. A., Caporale, C., Lesch, K.-P., Passamonti, L., & Zecca, L. (2021). The neurobiology of human aggressive behavior: Neuroimaging, genetic, and neurochemical aspects. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 106, 110059.
- Curtis, M. A., Kam, M., Nannmark, U., Anderson, M. F., Axell, M. Z., Wikkelsø, C., Holtås, S., van Roon-Mom, W. M., Björk-Eriksson, T., Nordborg, C., Frisén, J., Dragunow, M., Faull, R. L., & Eriksson, P. S. (2007). Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science (New York, N.Y.)*, 315(5816), 1243–1249.
- 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.
- Dade, L. A., Zatorre, R. J., & Jones-Gotman, M. (2002). Olfactory learning: convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans. *Brain*, 125(1), 86-101.
- Dalke, C., & Graw, J. (2005). Mouse mutants as models for congenital retinal disorders. *Experimental Eye Research*, 81(5), 503-512.
- Dandona, R., & Dandona, L. (2001). Refractive error blindness. *Bulletin of the World Health Organization*, 79, 237-243.
- D'Aniello, B., Semin, G. R., Scandurra, A., & Pinelli, C. (2017). The vomeronasal organ: a neglected organ. *Frontiers in Neuroanatomy*, 11, 70.
- Davis, B. J., & Macrides, F. (1981). The organization of centrifugal projections from the anterior olfactory nucleus, ventral hippocampal rudiment, and piriform cortex to the main olfactory bulb in the hamster: an autoradiographic study. *The Journal of Comparative Neurology*, 203(3), 475–493.
- De Cannière, G. (2024). The olfactory striae: A historical perspective on the inconsistent anatomy of the bulbar projections. *Journal of Anatomy*, 244(1), 170-183.
- Dejneka, N. S., Surace, E. M., Aleman, T. S., Cideciyan, A. V., Lyubarsky, A., Savchenko, A., Redmond, T. M., Tang, W., Wei, Z., Rex, T. S., Glover, E., Maguire, A. M.,

- Pugh, E. N., Jr., Jacobson, S. G., & Bennett, J. (2004). In utero gene therapy rescues vision in a murine model of congenital blindness. *Molecular Therapy*, 9(2), 182-188.
- de la Zerda, S. H., Netser, S., Magalnik, H., Briller, M., Marzan, D., Glatt, S., & Wagner, S. (2020). Social recognition in rats and mice requires integration of olfactory, somatosensory and auditory cues. *bioRxiv*, 2020.2005. 2005.078139.
- Demmin, D. L., & Silverstein, S. M. (2020). Visual impairment and mental health: unmet needs and treatment options. *Clinical Ophthalmology*, 4229-4251.
- Dennis, J. C., Stilwell, N. K., Smith, T. D., Park, T. J., Bhatnagar, K. P., & Morrison, E. E. (2020). Is the mole rat vomeronasal organ functional? *The Anatomical Record*, 303(2), 318-329.
- Detwiler, P. B. (2018). Phototransduction in retinal ganglion cells. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 91(1), 49.
- De Volder, A. G., Bol, A., Blin, J., Robert, A., Arno, P., Grandin, C., Michel, C., & Veraart, C. (1997). Brain energy metabolism in early blind subjects: neural activity in the visual cortex. *Brain Research*, 750(1-2), 235-244.
- Dewan, A. (2021). Olfactory signaling via trace amine-associated receptors. *Cell and Tissue Research*, 383(1), 395-407.
- Dorries, K. M., Adkins-Regan, E., & Halpern, B. P. (1997). Sensitivity and behavioral responses to the pheromone androstenone are not mediated by the vomeronasal organ in domestic pigs. *Brain, Behavior and Evolution*, 49(1), 53-62.
- Doty, R. L. (2012). Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiology of Disease*, 46(3), 527-552.
- Doty, R. L. (2019). Psychophysical testing of smell and taste function. *Handbook of Clinical Neurology*, 164, 229-246.
- Dowden, K. (2015, December 22). Demodocus. *Oxford Classical Dictionary*. Retrieved 5 Oct. 2025, from <https://oxfordre.com/classics/view/10.1093/acrefore/9780199381135.001.0001/acrefore-9780199381135-e-2115>.
- Dräger, U. C., & Hubel, D. H. (1976). Topography of visual and somatosensory projections to mouse superior colliculus. *Journal of Neurophysiology*, 39(1), 91-101.

- Dudas, A., Nakahara, T. S., Pellissier, L. P., & Chamero, P. (2024). Parenting behaviors in mice: Olfactory mechanisms and features in models of autism spectrum disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 161, 105686.
- Dudek, S. M., Alexander, G. M., & Farris, S. (2016). Rediscovering area CA2: unique properties and functions. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(2), 89-102.
- Dulac, C. (2000). Sensory coding of pheromone signals in mammals. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(4), 511-518.
- Duprez, T. P., & Rombaux, P. (2010). Imaging the olfactory tract (cranial nerve# 1). *European Journal of Radiology*, 74(2), 288-298.
- Dyer, R. S., & Weldon, D. A. (1975). Blindness-induced hyperactivity in several strains of mice. *Physiology and Behavior*, 15(5), 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.
- Echevarria-Cooper, S. L., Zhou, G., Zelano, C., Pestilli, F., Parrish, T. B., & Kahnt, T. (2022). Mapping the microstructure and striae of the human olfactory tract with diffusion MRI. *Journal of Neuroscience*, 42(1), 58-68.
- Eichenbaum, H. (2017). Memory: organization and control. *Annual Review of Psychology*, 68(1), 19-45.
- Eichenbaum, H., Shedlack, K., & Eckmann, K. (1980). Thalamocortical mechanisms in odor-guided behavior: I. Effects of lesions of the mediodorsal thalamic nucleus and frontal cortex on olfactory discrimination in the rat. *Brain, Behavior and Evolution*, 17(4), 255-275.
- Ekstrom, A. D., & Hill, P. F. (2023). Spatial navigation and memory: A review of the similarities and differences relevant to brain models and age. *Neuron*, 111(7), 1037-1049.
- Ennis, M., & Holy, T. E. (2015). Anatomy and neurobiology of the main and accessory olfactory bulbs. *Handbook of Olfaction and Gustation*, 157-182.
- Falchier, A., Clavagnier, S., Barone, P., & Kennedy, H. (2002). Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. *Journal of Neuroscience*, 22(13), 5749-5759.

- Fan, J., Rohrer, B., Frederick, J. M., Baehr, W., & Crouch, R. K. (2008). Rpe65^{-/-} and Lrat^{-/-} mice: comparable models of leber congenital amaurosis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 49(6), 2384-2389.
- Felleman, D. J., & Van Essen, D. C. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 1(1), 1-47.
- Fendt, M., Brosch, M., Wernecke, K. E. A., Willadsen, M., & Wöhr, M. (2018). Predator odour but not TMT induces 22-kHz ultrasonic vocalizations in rats that lead to defensive behaviours in conspecifics upon replay. *Scientific Reports*, 8(1), 11041.
- Ferdous, S., Liao, K. L., Gefke, I. D., Summers, V. R., Wu, W., Donaldson, K. J., Kim, Y.-K., Sellers, J. T., Dixon, J. A., & Shelton, D. A. (2021). Age-related retinal changes in wild-type C57BL/6J mice between 2 and 32 months. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 62(7), 9-9.
- Flaxman, S. R., Bourne, R. R., Resnikoff, S., Ackland, P., Braithwaite, T., Cicinelli, M. V., Das, A., Jonas, J. B., Keeffe, J., & Kempen, J. H. (2017). Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 5(12), e1221-e1234.
- Forkel, S. J., de Schotten, M. T., Kawadler, J. M., Dell'Acqua, F., Danek, A., & Catani, M. (2014). The anatomy of fronto-occipital connections from early blunt dissections to contemporary tractography. *Cortex*, 56, 73-84.
- 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., Collignon, O., Voss, P., & Lepore, F. (2011b). Crossmodal plasticity in sensory loss. *Progress in Brain Research*, 191, 233-249.
- Frasnelli, J., Lundström, J. N., Boyle, J. A., Katsarkas, A., & Jones-Gotman, M. (2011a). The vomeronasal organ is not involved in the perception of endogenous odors. *Human Brain Mapping*, 32(3), 450-460.
- Frizzell, T. O., Phull, E., Khan, M., Song, X., Grajauskas, L. A., Gawryluk, J., & D'Arcy, R. C. N. (2022). Imaging functional neuroplasticity in human white matter tracts. *Brain Structure & Function*, 227(1), 381–392.

- Froudarakis, E., Fahey, P. G., Reimer, J., Smirnakis, S. M., Tehovnik, E. J., & Tolias, A. S. (2019). The visual cortex in context. *Annual Review of Vision Science*, 5(1), 317-339.
- Fu, X., Yan, Y., Xu, P. S., Geerlof-Vidavsky, I., Chong, W., Gross, M. L., & Holy, T. E. (2015). A molecular code for identity in the vomeronasal system. *Cell*, 163(2), 313-323.
- Fukunaga, I., Berning, M., Kollo, M., Schmaltz, A., & Schaefer, A. T. (2012). Two distinct channels of olfactory bulb output. *Neuron*, 75(2), 320-329.
- Fullard, M. E., Morley, J. F., & Duda, J. E. (2017). Olfactory dysfunction as an early biomarker in Parkinson's disease. *Neuroscience Bulletin*, 33, 515-525.
- 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.
- Gaillard, I., Rouquier, S., Pin, J. P., Mollard, P., Richard, S., Barnabé, C., Demaille, J., & Giorgi, D. (2002). A single olfactory receptor specifically binds a set of odorant molecules. *European Journal of Neuroscience*, 15(3), 409-418.
- Galloway, N. R., Amoaku, W. M., Galloway, P. H., & Browning, A. C. (2006). Common Diseases of the Conjunctiva and Cornea. *Common Eye Diseases and their Management*, 45-60.
- Galloway, N. R., Amoaku, W. M. K., Galloway, P. H., Browning, A. C., & Galloway, N. (1999). *Common Eye Diseases and their Management*. Springer.
- Galvis, V., Tello, A., Camacho, P. A., Gómez, L. M., Rey, J. J., & Serrano, A. A. (2021). Definition of refractive errors for research studies: Spherical equivalent could not be enough. *Journal of Optometry*, 14(2), 224.
- Gămănuț, R., Kennedy, H., Toroczka, Z., Ercsey-Ravasz, M., Van Essen, D. C., Knoblauch, K., & Burkhalter, A. (2018). The Mouse Cortical Connectome, Characterized by an Ultra-Dense Cortical Graph, Maintains Specificity by Distinct Connectivity Profiles. *Neuron*, 97(3), 698–715.e10.
- Gămănuț, R., & Shimaoka, D. (2022). Anatomical and functional connectomes underlying hierarchical visual processing in mouse visual system. *Brain Structure & Function*, 227(4), 1297–1315.

- Gammie, S. C., & Nelson, R. J. (2001). cFOS and pCREB activation and maternal aggression in mice. *Brain Research*, 898(2), 232–241.
- Garrosa, M., Gayoso, M. J., & Esteban, F. J. (1998). Prenatal development of the mammalian vomeronasal organ. *Microscopy Research and Technique*, 41(6), 456–470.
- Gascuel, J., Lemoine, A., Rigault, C., Datiche, F., Benani, A., Penicaud, L., & Lopez-Mascaraque, L. (2012). Hypothalamus-olfactory system crosstalk: orexin a immunostaining in mice. *Frontiers in Neuroanatomy*, 6, 44.
- Georgescu, I. A., Popa, D., & Zagrean, L. (2020). The anatomical and functional heterogeneity of the mediodorsal thalamus. *Brain Sciences*, 10(9), 624.
- Ghodrati, M., Khaligh-Razavi, S.-M., & Lehky, S. R. (2017). Towards building a more complex view of the lateral geniculate nucleus: Recent advances in understanding its role. *Progress in Neurobiology*, 156, 214–255.
- Glezer, I., & Malnic, B. (2019). Olfactory receptor function. *Handbook of Clinical Neurology*, 164, 67–78.
- Glusman, G., Yanai, I., Rubin, I., & Lancet, D. (2001). The complete human olfactory subgenome. *Genome Research*, 11(5), 685–702.
- Godement, P., Saillour, P., & Imbert, M. (1980). The ipsilateral optic pathway to the dorsal lateral geniculate nucleus and superior colliculus in mice with prenatal or postnatal loss of one eye. *Journal of Comparative Neurology*, 190(4), 611–626.
- Gogate, P., Gilbert, C., & Zin, A. (2011). Severe visual impairment and blindness in infants: causes and opportunities for control. *Middle East African Journal of Ophthalmology*, 18(2), 109–114.
- Gokoffski, K. K., Kawauchi, S., Wu, H.-H., Santos, R., Hollenbeck, P. L., Lander, A. D., & Calof, A. L. (2009). Feedback regulation of neurogenesis in the mammalian olfactory epithelium: new insights from genetics and systems biology.
- Goldreich, D., & Kanics, I. M. (2003). Tactile acuity is enhanced in blindness. *Journal of Neuroscience*, 23(8), 3439–3445.
- Goldreich, D., & Kanics, I. M. (2006). Performance of blind and sighted humans on a tactile grating detection task. *Perception & Psychophysics*, 68(8), 1363–1371.

- Gordon, J. A., & Stryker, M. P. (1996). Experience-dependent plasticity of binocular responses in the primary visual cortex of the mouse. *The Journal of Neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 16(10), 3274–3286.
- Gottfried, J. A., & Zald, D. H. (2005). On the scent of human olfactory orbitofrontal cortex: meta-analysis and comparison to non-human primates. *Brain Research Reviews*, 50(2), 287-304.
- 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.
- Gould, S. A., Hodgson, A., Clarke, H. F., Robbins, T. W., & Roberts, A. C. (2024). Comparative Roles of the Caudate and Putamen in the Serial Order of Behavior: Effects of Striatal Glutamate Receptor Blockade on Variable versus Fixed Spatial Self-Ordered Sequencing in Marmosets. *eNeuro*, 11(3), ENEURO.0541-23.2024.
- Griesbach, H. (1899). Vergleichende Untersuchungen über die sinnesschaerfe Blinder und Sehender. *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 74(11), 577-638.
- Grimm, C., Wenzel, A., Hafezi, F., Yu, S., Redmond, T. M., & Remé, C. E. (2000). Protection of Rpe65-deficient mice identifies rhodopsin as a mediator of light-induced retinal degeneration. *Nature Genetics*, 25(1), 63-66.
- Gudziol, V., Buschhüter, D., Abolmaali, N., Gerber, J., Rombaux, P., & Hummel, T. (2009). Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis—a longitudinal study. *Brain*, 132(11), 3096-3101.
- Gurtubay-Antolin, A., & Rodríguez-Fornells, A. (2017). Neurophysiological evidence for enhanced tactile acuity in early blindness in some but not all haptic tasks. *NeuroImage*, 162, 23-31.
- Gyllensten, L., Malmfors, T., & Norrlin, M. L. (1966). Growth alteration in the auditory cortex of visually deprived mice. *Journal of Comparative Neurology*, 126(3), 463-469.

- Haber, S. N. (2016). Corticostriatal circuitry. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(1), 7–21.
- Haberly, L. B. (1985). Neuronal circuitry in olfactory cortex: anatomy and functional implications. *Chemical Senses*.
- Haberly, L. B. (2001). Parallel-distributed processing in olfactory cortex: new insights from morphological and physiological analysis of neuronal circuitry. *Chemical Senses*, 26(5), 551-576.
- Hadley, K., Orlandi, R. R., & Fong, K. J. (2004). Basic anatomy and physiology of olfaction and taste. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 37(6), 1115-1126.
- Haga-Yamanaka, S., Ma, L., He, J., Qiu, Q., Lavis, L. D., Looger, L. L., & Yu, C. R. (2014). Integrated action of pheromone signals in promoting courtship behavior in male mice. *Elife*, 3, e03025.
- Hall, A. J., & Lomber, S. G. (2008). Auditory cortex projections target the peripheral field representation of primary visual cortex. *Experimental brain research*, 190(4), 413-430.
- Halpern, M., & Martinez-Marcos, A. (2003). Structure and function of the vomeronasal system: an update. *Progress in Neurobiology*, 70(3), 245-318.
- Hamilton, D. A., Silasi, G., Magcalas, C. M., Pellis, S. M., & Kolb, B. (2020). Social and olfactory experiences modify neuronal morphology of orbital frontal cortex. *Behavioral Neuroscience*, 134(1), 59.
- Han, P., Weber, C., & Hummel, T. (2020). Brain response to intranasal trimethylamine stimulation: A preliminary human fMRI study. *Neuroscience Letters*, 735, 135166.
- Hanchate, N. K., Kondoh, K., Lu, Z., Kuang, D., Ye, X., Qiu, X., Pachter, L., Trapnell, C., & Buck, L. B. (2015). Single-cell transcriptomics reveals receptor transformations during olfactory neurogenesis. *Science*, 350(6265), 1251-1255.
- Harris, J. A., Mihalas, S., Hirokawa, K. E., Whitesell, J. D., Choi, H., Bernard, A., Bohn, P., Caldejon, S., Casal, L., Cho, A., Feiner, A., Feng, D., Gaudreault, N., Gerfen, C. R., Graddis, N., Groblewski, P. A., Henry, A. M., Ho, A., Howard, R., Knox, J. E., et al. (2019). Hierarchical organization of cortical and thalamic connectivity. *Nature*, 575(7781), 195–202.

- Hasson, U., Andric, M., Atilgan, H., & Collignon, O. (2016). Congenital blindness is associated with large-scale reorganization of anatomical networks. *NeuroImage*, 128, 362-372.
- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M., & Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(10), 1062-1067.
- Heffner, R. S., & Heffner, H. E. (1992). Hearing and sound localization in blind mole rats (*Spalax ehrenbergi*). *Hearing Research*, 62(2), 206-216.
- Heine, L., Bahri, M. A., Cavaliere, C., Soddu, A., Reislev, N. L., Laureys, S., Ptito, M., & Kupers, R. (2015). Prevalence of increases in functional connectivity in visual, somatosensory and language areas in congenital blindness. *Frontiers in Neuroanatomy*, 9, 86.
- Helwany, M., & Bordoni, B. (2023). Neuroanatomy, Cranial Nerve 1 (Olfactory) [Updated 2023 Aug 14]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556051/>
- Hernández, R. G., Silva-Hucha, S., Morcuende, S., de la Cruz, R. R., Pastor, A. M., & Benítez-Temiño, B. (2017). Extraocular Motor System Exhibits a Higher Expression of Neurotrophins When Compared with Other Brainstem Motor Systems. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 399.
- Hertrich, I., Dietrich, S., Moos, A., Trouvain, J., & Ackermann, H. (2009). Enhanced speech perception capabilities in a blind listener are associated with activation of fusiform gyrus and primary visual cortex. *Neurocase*, 15(2), 163-170.
- Herz, R. S. (2016). The Role of Odor-Evoked Memory in Psychological and Physiological Health. *Brain Science*, 6(3).
- Hess, A. (1958). Optic centers and pathways after eye removal in fetal guinea pigs. *Journal of Comparative Neurology*, 109(1), 91-115.
- Hitti, F. L., & Siegelbaum, S. A. (2014). The hippocampal CA2 region is essential for social memory. *Nature*, 508(7494), 88-92.
- Hobbs, S. D., Tripathy, K., Pierce K. (2024). Wet Age-Related Macular Degeneration (AMD) [Updated 2024 Aug 11]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL):

- StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572147/>
- Hofer, M. A., Shair, H., & Singh, P. (1976). Evidence that maternal ventral skin substances promote suckling in infant rats. *Physiology & Behavior*, 17(1), 131-136.
- Hollins, M. (2022). Understanding blindness: An integrative approach. *Routledge*. ISBN 1000549496, 9781000549492 (*Édition électronique*).
- Holroyd, C. B., & Yeung, N. (2012). Motivation of extended behaviors by anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*.
- Holy, T. E. (2018). The accessory olfactory system: innately specialized or microcosm of mammalian circuitry? *Annual Review of Neuroscience*, 41(1), 501-525.
- Holy, T. E., & Guo, Z. (2005). Ultrasonic songs of male mice. *PLoS Biology*, 3(12), e386.
- Horio, N., Murata, K., Yoshikawa, K., Yoshihara, Y., & Touhara, K. (2019). Contribution of individual olfactory receptors to odor-induced attractive or aversive behavior in mice. *Nature Communications*, 10(1), 209.
- Horowitz, L. F., Saraiva, L. R., Kuang, D., Yoon, K.-h., & Buck, L. B. (2014). Olfactory receptor patterning in a higher primate. *Journal of Neuroscience*, 34(37), 12241-12252.
- 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).
- Huart, C., Rombaux, P., & Hummel, T. (2013). Plasticity of the human olfactory system: the olfactory bulb. *Molecules*, 18(9), 11586-11600.
- Huart, C., Rombaux, P., & Hummel, T. (2019). Neural plasticity in developing and adult olfactory pathways—focus on the human olfactory bulb. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 51, 77-87.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1970). The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *The Journal of Physiology*, 206(2), 419-436.
- Huff, T., Mahabadi, N., & Tadi, P. (2023). Neuroanatomy, Visual Cortex. [Updated 2023 Aug 14]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482504/>

- Humbert, M., Bastit, V., Perreard, M., Roussel, L., Senol, M., Hitier, M., & Patron, V. (2023). Review of olfactory cleft roof anatomy. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 140(6), 289-295.
- Hummel, T., Barz, S., Pauli, E., & Kobal, G. (1998). Chemosensory event-related potentials change with age. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 108(2), 208-217.
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the “Sniffin’Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264, 237-243.
- Huttenlocher, P. R. (1984). Synapse elimination and plasticity in developing human cerebral cortex. *American Journal of Mental Deficiency*, 88(5), 488-496.
- Igarashi, K. M., Ieki, N., An, M., Yamaguchi, Y., Nagayama, S., Kobayakawa, K., Kobayakawa, R., Tanifuji, M., Sakano, H., & Chen, W. R. (2012). Parallel mitral and tufted cell pathways route distinct odor information to different targets in the olfactory cortex. *Journal of Neuroscience*, 32(23), 7970-7985.
- Illig, K. (2009). Chapter 28 - Olfactory Cortex: Comparative Anatomy. *Evolutionary Neuroscience*, 659.
- Imamura, F., Ito, A., & LaFever, B. J. (2020). Subpopulations of projection neurons in the olfactory bulb. *Frontiers in Neural Circuits*, 14, 561822.
- Immisch, Q. (2024) Fourth Chapter: Beyond the Madeleine: Experience, Temporality, and the Queer Event in Proust. *The (Un-)eventful: a Transdisciplinary Journey*, 47.
- Innocenti, G. M. (2007). Subcortical regulation of cortical development: some effects of early, selective deprivations. *Progress in brain research*, 164, 23-37.
- Insausti, R., Marcos, P., Arroyo-Jiménez, M., Blaizot, X., & Martinez-Marcos, A. (2002). Comparative aspects of the olfactory portion of the entorhinal cortex and its projection to the hippocampus in rodents, nonhuman primates, and the human brain. *Brain research bulletin*, 57(3-4), 557-560.
- Isingrini, E., Camus, V., Le Guisquet, A. M., Pingaud, M., Devers, S., & Belzung, C. (2010). Association between repeated unpredictable chronic mild stress (UCMS)

- procedures with a high fat diet: a model of fluoxetine resistance in mice. *PLoS ONE* 5:e10404.
- Ismail, F. Y., Ljubisavljevic, M. R., & Johnston, M. V. (2020). A conceptual framework for plasticity in the developing brain. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 173, pp. 57-66).
- Isogai, Y., Si, S., Pont-Lezica, L., Tan, T., Kapoor, V., Murthy, V. N., & Dulac, C. (2011). Molecular organization of vomeronasal chemoreception. *Nature*, 478(7368), 241-245.
- Iura, Y., & Udo, H. (2014). Behavioral analyses of visually impaired Crx knockout mice revealed sensory compensation in exploratory activities on elevated platforms. *Behavioral Brain Research*, 258, 1-7.
- Iurilli, G., Ghezzi, D., Olcese, U., Lassi, G., Nazzaro, C., Tonini, R., Tucci, V., Benfenati, F., & Medini, P. (2012). Sound-driven synaptic inhibition in primary visual cortex. *Neuron*, 73(4), 814-828.
- Ivanov, I. V., Mappes, T., Schaupp, P., Lappe, C., & Wahl, S. (2018). Ultraviolet radiation oxidative stress affects eye health. *Journal of Biophotonics*, 11(7), e201700377.
- Jaissle, G. B., May, C. A., Reinhard, J., Kohler, K., Fauser, S., Lütjen-Drecoll, E., Zrenner, E., & Seeliger, M. W. (2001). Evaluation of the rhodopsin knockout mouse as a model of pure cone function. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 42(2), 506-513.
- Jellinek, J. S. (2004). Proust remembered: Has Proust's account of odor-cued autobiographical memory recall really been investigated? *Chemical Senses*, 29(5), 455-458.
- Jessen, S. (2020). Maternal odor reduces the neural response to fearful faces in human infants. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 45, 100858.
- Jiang, J., Zhu, W., Shi, F., Liu, Y., Li, J., Qin, W., Li, K., Yu, C., & Jiang, T. (2009). Thick visual cortex in the early blind. *Journal of Neuroscience*, 29(7), 2205-2211.
- Jiao, S., Wang, K., Zhang, L., Luo, Y., Lin, J., & Han, Z. (2023). Developmental plasticity of the structural network of the occipital cortex in congenital blindness. *Cerebral Cortex*, 33(24), 11526-11540.

- Johnson, D. M., Illig, K. R., Behan, M., & Haberly, L. B. (2000). New features of connectivity in piriform cortex visualized by intracellular injection of pyramidal cells suggest that "primary" olfactory cortex functions like "association" cortex in other sensory systems. *Journal of Neuroscience*, 20(18), 6974-6982.
- Jones-Gotman, M., & Zatorre, R. J. (1988). Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. *Neuropsychologia*, 26(3), 387-400.
- Jones-Gotman, M., & Zatorre, R. J. (1993). Odor recognition memory in humans: role of right temporal and orbitofrontal regions. *Brain and Cognition*, 22(2), 182-198.
- Joukal, M. (2017). Anatomy of the human visual pathway. In *Homonymous Visual Field Defects* (pp. 1-16). Springer.
- Joyce, C., Le, P. H., & Peterson, D. C. (2025). Neuroanatomy, Cranial Nerve 3 (Oculomotor). In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Kabir, Z. D., Kennedy, B., Katzman, A., Lahvis, G. P., and Kosofsky, B. E. (2014). Effects of prenatal cocaine exposure on social development in mice. *Developmental Neuroscience*, 36, 338–346.
- Kaiserman-Abramof, I. R., Graybiel, A. M., & Nauta, W. (1980). The thalamic projection to cortical area 17 in a congenitally anophthalmic mouse strain. *Neuroscience*, 5(1), 41-52.
- Kaitz, M., Good, A., Rokem, A. M., & Eidelman, A. I. (1987). Mothers' recognition of their newborns by olfactory cues. *Developmental psychobiology*, 20(6), 587–591.
- Kanjlia, S., Loiotile, R. E., Harhen, N., & Bedny, M. (2021). ‘Visual’ cortices of congenitally blind adults are sensitive to response selection demands in a go/no-go task. *NeuroImage*, 236, 118023.
- Karim, A., Proulx, M. J., de Sousa, A. A., & Likova, L. T. (2021). Neuroplasticity and crossmodal connectivity in the normal, healthy brain. *Psychology & Neuroscience*, 14(3), 298.
- Karlen, S. J., & Krubitzer, L. (2009). Effects of bilateral enucleation on the size of visual and nonvisual areas of the brain. *Cerebral Cortex*, 19(6), 1360-1371.
- Kashash, Y., Smarsh, G., Zilkha, N., Yovel, Y., & Kimchi, T. (2022). Alone, in the dark: The extraordinary neuroethology of the solitary blind mole rat. *Elife*, 11.

- Kastner, S., O'Connor, D. H., Fukui, M. M., Fehd, H. M., Herwig, U., & Pinsk, M. A. (2004). Functional imaging of the human lateral geniculate nucleus and pulvinar. *Journal of Neurophysiology*, *91*(1), 438-448.
- Kauer, J. S. (1991). Contributions of topography and parallel processing to odor coding in the vertebrate olfactory pathway. *Trends in Neurosciences*, *14*(2), 79-85.
- Keeler, C. (1966). Retinal degeneration in the mouse is rodless retina.
- Keshavarzi, S., Sullivan, R. K., Ianno, D. J., & Sah, P. (2014). Functional properties and projections of neurons in the medial amygdala. *Journal of Neuroscience*, *34*(26), 8699-8715.
- Kikuta, S., Sato, K., Kashiwadani, H., Tsunoda, K., Yamasoba, T., & Mori, K. (2010). Neurons in the anterior olfactory nucleus pars externa detect right or left localization of odor sources. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(27), 12363-12368.
- Kim, Y.-H., Schrode, K. M., Engel, J., Vicencio-Jimenez, S., Rodriguez, G., Lee, H.-K., & Lauer, A. M. (2022). Auditory behavior in adult-blinded mice. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, *23*(2), 225-239.
- Kimchi, T., & Terkel, J. (2001). Spatial learning and memory in the blind mole-rat in comparison with the laboratory rat and Levant vole. *Animal Behaviour*, *61*(1), 171-180.
- Kimchi, T., & Terkel, J. (2004). Comparison of the role of somatosensory stimuli in maze learning in a blind subterranean rodent and a sighted surface-dwelling rodent. *Behavioural Brain Research*, *153*(2), 389-395.
- Klein, D., & Brown, T. S. (1969). Exploratory behavior and spontaneous alternation in blind and anosmic rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *68*(1), 107-110.
- Knöpfel, T., Sweeney, Y., Radulescu, C. I., Zabouri, N., Doostdar, N., Clopath, C., & Barnes, S. J. (2019). Audio-visual experience strengthens multisensory assemblies in adult mouse visual cortex. *Nature Communications*, *10*(1), 5684.
- Kolacz, J., Lewis, G. F., & Porges, S. W. (2018). The integration of vocal communication and biobehavioral state regulation in mammals: A polyvagal hypothesis. In *Handbook of behavioral neuroscience* (Vol. 25, pp. 23-34). Elsevier.

- Kolunie, J. M., & Stern, J. M. (1995). Maternal aggression in rats: effects of olfactory bulbectomy, ZnSO₄-induced anosmia, and vomeronasal organ removal. *Hormones and Behavior*, 29(4), 492-518.
- Kolunie, J. M., Stern, J. M., & Barfield, R. J. (1994). Maternal aggression in rats: Effects of visual or auditory deprivation of the mother and dyadic pattern of ultrasonic vocalizations. *Behavioral and Neural Biology*, 62(1), 41-49.
- Kostic, C., & Arsenijevic, Y. (2016). Animal modelling for inherited central vision loss. *The Journal of pathology*, 238(2), 300-310.
- Kotb, A. A., Hammouda, E. F., & Tabbara, K. F. (2006). Childhood blindness at a school for the blind in Riyadh, Saudi Arabia. *Ophthalmic Epidemiol*, 13(1), 1-5.
- Kozanian, O. O., Abbott, C. W., & Huffman, K. J. (2015). Rapid changes in cortical and subcortical brain regions after early bilateral enucleation in the mouse. *PLoS One*, 10(10), e0140391.
- Krettek, J., & Price, J. (1977). The cortical projections of the mediodorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 171(2), 157-191.
- Kupers, R., Beaulieu-Lefebvre, M., Schneider, F. C., Kassuba, T., Paulson, O. B., Siebner, H. R., & 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 and Biobehavioral Reviews*, 41, 36-52.
- Lane, C., Kanjlia, S., Omaki, A., & Bedny, M. (2015). “Visual” cortex of congenitally blind adults responds to syntactic movement. *Journal of Neuroscience*, 35(37), 12859-12868.
- Lansingh, V. C. (2016). Trachoma. *BMJ clinical evidence*, 2016.
- Laramée, M.-E., Kurotani, T., Rockland, K., Bronchti, G., & Boire, D. (2011). Indirect pathway between the primary auditory and visual cortices through layer V pyramidal neurons in V2L in mouse and the effects of bilateral enucleation. *European Journal of Neuroscience*, 34(1), 65-78.

- Laramée, M. E., Smolders, K., Hu, T. T., Bronchti, G., Boire, D., & Arckens, L. (2016). Congenital Anophthalmia and Binocular Neonatal Enucleation Differently Affect the Proteome of Primary and Secondary Visual Cortices in Mice. *PLoS One*, *11*(7), e0159320.
- Lazzouni, L., & Lepore, F. (2014). Compensatory plasticity: time matters. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*, 340.
- Lee, K., An, S. Y., Park, J., Lee, S., & Kim, H. F. (2023). Anatomical and Functional Comparison of the Caudate Tail in Primates and the Tail of the Striatum in Rodents: Implications for Sensory Information Processing and Habitual Behavior. *Molecules and Cells*, *46*(8), 461–469.
- Lee, P. Y., & Bui, B. V. (2024). Age-related differences in retinal function and structure in C57BL/6J and Thy1-YFPh mice. *Neurobiology of Aging*, *141*, 171-181.
- Lee, L., Luke, L., Boak, D., & Philpott, C. (2024). Impact of olfactory disorders on personal safety and well-being: a cross-sectional observational study. *European archives of oto-rhino-laryngology*, *281*(7), 3639-3647.
- Leinders-Zufall, T., Lane, A. P., Puche, A. C., Ma, W., Novotny, M. V., Shipley, M. T., & Zufall, F. (2000). Ultrasensitive pheromone detection by mammalian vomeronasal neurons. *Nature*, *405*(6788), 792-796.
- Leleu, A., Rekow, D., Poncet, F., Schaal, B., Durand, K., Rossion, B., & Baudouin, J. Y. (2020). Maternal odor shapes rapid face categorization in the infant brain. *Developmental Science*, *23*(2), e12877.
- Leporé, N., Voss, P., Lepore, F., Chou, Y. Y., Fortin, M., Gougoux, F., Lee, A. D., Brun, C., Lassonde, M., Madsen, S. K., Toga, A. W., & Thompson, P. M. (2010). Brain structure changes visualized in early- and late-onset blind subjects. *NeuroImage*, *49*(1), 134-140.
- Lessard, N., Paré, M., Lepore, F., & Lassonde, M. (1998). Early-blind human subjects localize sound sources better than sighted subjects. *Nature*, *395*(6699), 278-280.
- Li, Y. T., Chou, X. L., & Tao, H. W. (2014). Monocular Deprivation in Mice. *Bio-protocol*, *4*(2), e1024.

- Li, Q., Korzan, W. J., Ferrero, D. M., Chang, R. B., Roy, D. S., Buchi, M., Lemon, J. K., Kaur, A. W., Stowers, L., & Fendt, M. (2013). Synchronous evolution of an odor biosynthesis pathway and behavioral response. *Current Biology*, 23(1), 11-20.
- Liberles, S. D. (2015). Trace amine-associated receptors: ligands, neural circuits, and behaviors. *Current Opinion in Neurobiology*, 34, 1-7.
- Lin, J., Zhang, L., Guo, R., Jiao, S., Song, X., Feng, S., Wang, K., Li, M., Luo, Y., & Han, Z. (2022). The influence of visual deprivation on the development of the thalamocortical network: Evidence from congenitally blind children and adults. *NeuroImage*, 264, 119722.
- Lodovichi, C. (2021). Topographic organization in the olfactory bulb. *Cell and tissue research*, 383(1), 457-472.
- Lonstein, J. S., & Gammie, S. C. (2002). Sensory, hormonal, and neural control of maternal aggression in laboratory rodents. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26(8), 869–888.
- Löscher, W., & Ebert, U. (1996). The role of the piriform cortex in kindling. *Progress in Neurobiology*, 50(5-6), 427-481.
- Luers, J. C., Mikolajczak, S., Hahn, M., Wittekindt, C., Beutner, D., Huttenbrink, K. B., & Damm, M. (2014). Do the blinds smell better? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngol*, 271(7), 1933-1937.
- Lund, R. D., & Lund, J. S. (1971). Synaptic adjustment after deafferentation of the superior colliculus of the rat. *Science*, 171(3973), 804-807.
- Lundström, J. N., Boyle, J. A., Zatorre, R. J., & Jones-Gotman, M. (2009). The neuronal substrates of human olfactory based kin recognition. *Human Brain Mapping*, 30(8), 2571-2580.
- Lundström, J. N., & Jones-Gotman, M. (2009). Romantic love modulates women's identification of men's body odors. *Hormones and Behavior*, 55(2), 280-284.
- Ma, R. Z., Chen, S. Q., Zhu, G., Cai, H. R., Zhang, J. Y., Peng, Y. M., Lian, D., & Ding, S. L. (2025). Localization and connections of the tail of caudate and caudal putamen in mouse brain. *Frontiers in Neural Circuits*, 19, 1611199.
- Magrou, L., Joyce, M. K. P., Froudast-Walsh, S., Datta, D., Wang, X. J., Martinez-Trujillo, J., & Arnsten, A. F. (2024). The meso-connectomes of mouse, marmoset, and

- macaque: network organization and the emergence of higher cognition. *Cerebral Cortex*, 34(5), vol. 34, no 5, p. bhael74.
- Mai, J. K., Majtanik, M., & Paxinos, G. (2015). *Atlas of the human brain*. Academic press.
- Majchrzak, D., Eberhard, J., Kalaus, B., & Wagner, K.-H. (2017). Do visually impaired people develop superior smell ability? *Perception*, 46(10), 1171-1182.
- 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.
- Mandal, A. K., Bhatia, P. G., Bhaskar, A., & Nutheti, R. (2004). Long-term surgical and visual outcomes in Indian children with developmental glaucoma operated on within 6 months of birth. *Ophthalmology*, 111(2), 283-290.
- 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.
- Manescu, S., Poupon, D., Ballester, J., Abdi, H., Valentin, D., Lepore, F., & Frasnelli, J. (2018). Early-blind Individuals Show Impaired Performance in Wine Odor Categorization. *Neuroscience*, 390, 79-87.
- Mann, M. D., Rehkämper, G., Reinke, H., Frahm, H. D., Necker, R., & Nevo, E. (1997). Size of somatosensory cortex and of somatosensory thalamic nuclei of the naturally blind mole rat, *Spalax ehrenbergi*. *Journal für Hirnforschung*, 38(1), 47-59.
- Marin, C., Vilas, D., Langdon, C., Alobid, I., López-Chacón, M., Haehner, A., Hummel, T., & Mullol, J. (2018). Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Current Allergy and Asthma Reports*, 18, 1-19.
- Marshel, J. H., Garrett, M. E., Nauhaus, I., & Callaway, E. M. (2011). Functional specialization of seven mouse visual cortical areas. *Neuron*, 72(6), 1040-1054.
- Martínez-Méndez, R., Martínez-Martínez, E., Villafán-Monroy, H., Guzmán-López, J. A., Fuentes-Farías, A. L., Romo-González, T., Chavarria-Krauser, A., & Gutiérrez-Ospina, G. (2013). 4. Body and brain plasticity: Unraveling its principles through blindness. *Research Signpost India Recent Res. Devel. Neurosci*, 37661(4), 89-107.
- Martínez-Méndez, R., Pérez-Torres, D., Gómez-Chavarín, M., Padilla-Cortés, P., Fiordelisio, T., & Gutiérrez-Ospina, G. (2019). Bilateral enucleation at birth

- modifies calcium spike amplitude, but not frequency, in neurons of the somatosensory thalamus and cortex: implications for developmental cross-modal plasticity. *IBRO Reports*, 7, 108-116.
- Martins, Y., Preti, G., Crabtree, C. R., Runyan, T., Vainius, A. A., & Wysocki, C. J. (2005). Preference for human body odors is influenced by gender and sexual orientation. *Psychological Science*, 16(9), 694-701.
- Massé, I. O., Guillemette, S., Laramée, M. E., Bronchti, G., & Boire, D. (2014). Strain differences of the effect of enucleation and anophthalmia on the size and growth of sensory cortices in mice. *Brain Research*, 1588, 113-126.
- Maurer, D., & Lewis, T. L. (2013). Sensitive Periods in Visual Development. In P. D. Zelazo (Ed.), *The Oxford Handbook of Developmental Psychology, Vol. 1: Body and Mind* (pp. 0). Oxford University Press.
- Maynard, R. L., & Downes, N. (2019). Anatomy and histology of the laboratory rat in toxicology and biomedical research. *Academic Press*.
- McCrickerd, K., & Forde, C. (2016). Sensory influences on food intake control: moving beyond palatability. *Obesity Reviews*, 17(1), 18-29.
- McGann, J. P. (2017). Poor human olfaction is a 19th-century myth. *Science*, 356(6338), eaam7263.
- Meisami, E., & Sendera, T. J. (1993). Morphometry of rat olfactory bulbs stained for cytochrome oxidase reveals that the entire population of glomeruli forms early in the neonatal period. *Developmental Brain Research*, 71(2), 253-257.
- Meyer, P. M., & Alberts, J. R. (2016). Non-nutritive, thermotactile cues induce odor preference in infant mice (*Mus musculus*). *Journal of Comparative Psychology*, 130, 369–379.
- Milla-Navarro, S., Pazo-González, M., Germain, F., & de la Villa, P. (2022). Phenotype Characterization of a Mice Genetic Model of Absolute Blindness. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15).
- Michalak, S. M., Whitman, M. C., Park, J. G., Tischfield, M. A., Nguyen, E. H., & Engle, E. C. (2017). Ocular Motor Nerve Development in the Presence and Absence of Extraocular Muscle. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 58(4), 2388-2396.

- Mitchell, S., & Smith, R. (2001). Trimethylaminuria: the fish malodor syndrome. *Drug Metabolism and Disposition*, 29(4), 517-521.
- Mitchell, A. S., & Chakraborty, S. (2013). What does the mediodorsal thalamus do? *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7, 37.
- Mizoguchi, N., Muramoto, K., & Kobayashi, M. (2020). Olfactory signals from the main olfactory bulb converge with taste information from the chorda tympani nerve in the agranular insular cortex of rats. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 472(6), 721-732.
- Mogk, L. (2011). Eye conditions that cause low vision in adults. *Occupational therapy interventions for adults with low vision*, 27-46.
- Mohrhardt, J., Nagel, M., Fleck, D., Ben-Shaul, Y., & Spehr, M. (2018). Signal Detection and Coding in the Accessory Olfactory System. *Chemical Senses*, 43(9), 667-695.
- Moos, A., Hertrich, I., Dietrich, S., Trouvain, J., & Ackermann, H. (2008). Perception of ultra-fast speech by a blind listener-Does he use his visual system. *Proceedings of the International Speech Production Seminar, Strasbourg*.
- Morgan, V. A., Clark, M., Crewe, J., Valuri, G., Mackey, D. A., Badcock, J. C., & Jablensky, A. (2018). Congenital blindness is protective for schizophrenia and other psychotic illness. A whole-population study. *Schizophrenia Research*, 202, 414-416.
- Mori, K., Takahashi, Y. K., Igarashi, K. M., & Yamaguchi, M. (2006). Maps of odorant molecular features in the Mammalian olfactory bulb. *Physiological Reviews*, 86(2), 409-433.
- Mori, K., & Sakano, H. (2011). How is the olfactory map formed and interpreted in the mammalian brain? *Annual Review of Neuroscience*, 34(1), 467-499.
- Mori, K., von Campenhouse, H., & Yoshihara, Y. (2000). Zonal organization of the mammalian main and accessory olfactory systems. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 355(1404), 1801-1812.
- Morrison, A. D., & Gregoire, C. E. (2013). Management of fractures of the nasofrontal complex. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 25(4), 637-648.
- Moulton, D. G. (2015). Olfaction in Mammals. *American Zoologist*, 7(3), 421-429.

- Mucignat-Caretta, C. (2010). The rodent accessory olfactory system. *Journal of Comparative Physiology. A, Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, 196(10), 767-777.
- Mucignat-Caretta, C., Redaelli, M., & Caretta, A. (2012). One nose, one brain: contribution of the main and accessory olfactory system to chemosensation. *Frontiers in Neuroanatomy*, 6, 46.
- Munger, S. D., Leinders-Zufall, T., & Zufall, F. (2009). Subsystem organization of the mammalian sense of smell. *Annual Review of Physiology*, 71(1), 115-140.
- Murata, K., Kinoshita, T., Fukazawa, Y., Kobayashi, K., Kobayashi, K., Miyamichi, K., Okuno, H., Bito, H., Sakurai, Y., & Yamaguchi, M. (2019). GABAergic neurons in the olfactory cortex projecting to the lateral hypothalamus in mice. *Scientific Reports*, 9(1), 7132.
- Murphy, C., & Cain, W. S. (1986). Odor identification: the blind are better. *Physiology and Behavior*, 37(1), 177-180.
- Murray, M. M., Thelen, A., Thut, G., Romei, V., Martuzzi, R., & Matusz, P. J. (2016). The multisensory function of the human primary visual cortex. *Neuropsychologia*, 83, 161-169.
- Musz, E., Loiotile, R., Chen, J., Cusack, R., & Bedny, M. (2022). Naturalistic stimuli reveal a sensitive period in cross modal responses of visual cortex: Evidence from adult-onset blindness. *Neuropsychologia*, 172, 108277.
- Naidoo, K. S., Leasher, J., Bourne, R. R., Flaxman, S. R., Jonas, J. B., Keeffe, J., Limburg, H., Pesudovs, K., Price, H., & White, R. A. (2016). Global vision impairment and blindness due to uncorrected refractive error, 1990–2010. *Optometry and Vision Science*, 93(3), 227-234.
- Nei, M., Niimura, Y., & Nozawa, M. (2008). The evolution of animal chemosensory receptor gene repertoires: roles of chance and necessity. *Nature Reviews Genetics*, 9(12), 951-963.
- Niimura, Y., & Nei, M. (2005). Comparative evolutionary analysis of olfactory receptor gene clusters between humans and mice. *Gene*, 346, 13-21.

- Ninomiya, T., Sawamura, H., Inoue, K.-i., & Takada, M. (2012). Segregated pathways carrying frontally derived top-down signals to visual areas MT and V4 in macaques. *Journal of Neuroscience*, 32(20), 6851-6858.
- 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), R488-490.
- Norman, J. F., & Bartholomew, A. N. (2011). Blindness enhances tactile acuity and haptic 3-D shape discrimination. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 73, 2323-2331.
- Noto, T., Zhou, G., Yang, Q., Lane, G., & Zelano, C. (2021). Human primary olfactory amygdala subregions form distinct functional networks, suggesting distinct olfactory functions. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 15, 752320.
- Nys, J., Smolders, K., Laramée, M.-E., Hofman, I., Hu, T.-T., & Arckens, L. (2015). Regional specificity of GABAergic regulation of cross-modal plasticity in mouse visual cortex after unilateral enucleation. *Journal of Neuroscience*, 35(32), 11174-11189.
- Od. 8. 62-66 : Homer. *Odyssey*, Book 8, lines 62–66. Trans. by A.T. Murray. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1919.
- Oleszkiewicz, A., Schmidt, P., Smith, B., Spence, C., & Hummel, T. (2023). Effects of blindness and anosmia on auditory discrimination of temperature and carbonation of liquids. *Food Quality and Preference*, 107, 104852.
- Olitsky, S. E., Nelson, B. A., & Brooks, S. (2002). The sensitive period of visual development in humans. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*, 39(2), 69-72.
- OMS. (2023). Cécité et déficience visuelle. Disponible depuis : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>.
- Oppo, V., Melis, M., Melis, M., Tomassini Barbarossa, I., & Cossu, G. (2020). “Smelling and tasting” Parkinson's disease: Using senses to improve the knowledge of the disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 43.

- Pan, W. J., Wu, G., Li, C. X., Lin, F., Sun, J., & Lei, H. (2007). Progressive atrophy in the optic pathway and visual cortex of early blind Chinese adults: A voxel-based morphometry magnetic resonance imaging study. *NeuroImage*, 37(1), 212-220.
- Panksepp, J. B., Jochman, K. A., Kim, J. U., Koy, J. K., Wilson, E. D., Chen, Q., et al. (2007). Affiliative behavior, ultrasonic communication and social reward are influenced by genetic variation in adolescent mice. *PLoS ONE* 2, e351.
- Pant, R., Kanjlia, S., & Bedny, M. (2020). A sensitive period in the neural phenotype of language in blind individuals. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 41, 100744.
- Paré, S., Bleau, M., Djerourou, I., Malotau, V., Kupers, R., & Ptito, M. (2021). Spatial navigation with horizontally spatialized sounds in early and late blind individuals. *PLoS One*, 16(2), e0247448.
- Paré, S., Bleau, M., Dricot, L., Ptito, M., & Kupers, R. (2023). Brain structural changes in blindness: a systematic review and an anatomical likelihood estimation (ALE) meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 150, 105165.
- Park, H.-J., Lee, J. D., Kim, E. Y., Park, B., Oh, M.-K., Lee, S., & Kim, J.-J. (2009). Morphological alterations in the congenital blind based on the analysis of cortical thickness and surface area. *NeuroImage*, 47(1), 98-106.
- Parnaudeau, S., Bolkan, S. S., & Kellendonk, C. (2018). The Mediodorsal Thalamus: An Essential Partner of the Prefrontal Cortex for Cognition. *Biological Psychiatry*, 83(8), 648-656.
- Patel, S. J., & Lundy, D. C. (2002). Ocular manifestations of autoimmune disease. *American Family Physician*, 66(6), 991-998.
- Paterson, J. A., & Kaiserman-Abramof, I. R. (1981). The oculomotor nucleus and extraocular muscles in a mutant anophthalmic mouse. *Anatomical Record*, 200(2), 239-251.
- Petrovich, G. D. (2018). Lateral Hypothalamus as a Motivation-Cognition Interface in the Control of Feeding Behavior. *Frontiers in System Neuroscience*, 12, 14.
- Petzold, A., Wong, S., & Plant, G. T. (2016). Autoimmunity in visual loss. *Handbook of Clinical Neurology*, 133, 353-376.

- Piché, M., Chabot, N., Bronchti, G., Miceli, D., Lepore, F., & Guillemot, J.-P. (2007). Auditory responses in the visual cortex of neonatally enucleated rats. *Neuroscience*, 145(3), 1144-1156.
- Pinching, A. J., & Powell, T. P. (1971). The neuropil of the glomeruli of the olfactory bulb. *Journal of Cell Science*, 9(2), 347-377.
- Plailly, J., Howard, J. D., Gitelman, D. R., & Gottfried, J. A. (2008). Attention to odor modulates thalamocortical connectivity in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 28(20), 5257-5267.
- Platnick, J., Crum, A. V., Soohoo, S., Cedeño, P. A., & Johnson, M. H. (2011). The globe: infection, inflammation, and systemic disease. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*.
- Potter, H., & Butters, N. (1980). An assessment of olfactory deficits in patients with damage to prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 18(6), 621-628.
- Powell, T., Cowan, W., & Raisman, G. (1965). The central olfactory connexions. *Journal of Anatomy*, 99(Pt 4), 791.
- Prasad, S., & Galetta, S. L. (2011). Anatomy and physiology of the afferent visual system. *Handbook of Clinical Neurology*, 102, 3-19.
- Premoli, M., Memo, M., & Bonini, S. A. (2021). Ultrasonic vocalizations in mice: relevance for ethologic and neurodevelopmental disorders studies. *Neural Regeneration Research*, 16(6), 1158-1167.
- Premoli, M., Pietropaolo, S., Wöhr, M., Simola, N., & Bonini, S. A. (2023). Mouse and rat ultrasonic vocalizations in neuroscience and neuropharmacology: State of the art and future applications. *European Journal of Neuroscience*, 57(12), 2062-2096.
- Price, J. (2009). Olfactory higher centers anatomy. In *Encyclopedia of neuroscience* (pp. 129-136).
- Price, J. L., Carmicheal, T. S., Carnes, K. M., Clugnet, M-C., Kuroda, M., & Ray, J. P. (1991) Olfactory input to the prefrontal cortex. In: Davis J., Eichenbaum H., editors. Olfaction as a model system for computational neuroscience. Boston: *Massachusetts Institute of Technology*; p. 101–20.
- Ptito, M., Schneider, F. C., Paulson, O. B., & Kupers, R. (2008). Alterations of the visual pathways in congenital blindness. *Experimental Brain Research*, 187(1), 41-49.

- Puderbaugh, M., & Emmady, P. D. (2023). Neuroplasticity. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., et al., editors. Neuroscience. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; (2001). Odorant Receptors and Olfactory Coding. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10824/>
- Qi, M., Fadool, D. A., & Storace, D. A. (2023). An anatomically distinct subpopulation of orexin neurons project from the lateral hypothalamus to the olfactory bulb. *Journal of Comparative Neurology*, 531(15), 1510-1524.
- Quignon, P., Giraud, M., Rimbault, M., Lavigne, P., Tacher, S., Morin, E., Retout, E., Valin, A.-S., Lindblad-Toh, K., & Nicolas, J. (2005). The dog and rat olfactory receptor repertoires. *Genome biology*, 6, 1-9.
- Rahi, J. S., & Dezateux, C. (2001). Measuring and interpreting the incidence of congenital ocular anomalies: lessons from a national study of congenital cataract in the UK. *Investigative ophthalmology & visual science*, 42(7), 1444-1448.
- Raj, G. G. (2018). Rodents. Pests and Their Management, 973-1013. *Omkar*.
- Rakic, P. (2002). Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(1), 65-71.
- Rakic, P., Bourgeois, J-P. & Goldman-Rakic, P. S. (1994). Synaptic development of the cerebral cortex: Implications for learning, memory, and mental illness. The self-organizing brain: From growth cones to functional networks. *Progress in Brain Research*.
- Ramamurthy, D. L., & Krubitzer, L. A. (2018). Neural coding of whisker-mediated touch in primary somatosensory cortex is altered following early blindness. *Journal of Neuroscience*, 38(27), 6172-6189.
- Ramon y Cajal, S. R. (1911). Histologie du système nerveux de l'homme & des vertébrés: Cervelet, cerveau moyen, rétine, couche optique, corps strié, écorce cérébrale générale & régionale, grand sympathique (Vol. 2). A. Maloine.
- Rauschecker, J. P. (1995). Compensatory plasticity and sensory substitution in the cerebral cortex. *Trends in Neurosciences*, 18(1), 36-43.
- Rauschecker, J. P. (2002). Cortical map plasticity in animals and humans. *Progress in Brain Research*, 138, 73-88.

- Rauschecker, J. P., Tian, B., Korte, M., & Egert, U. (1992). Crossmodal changes in the somatosensory vibrissa/barrel system of visually deprived animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(11), 5063-5067.
- Redmond, T. M., Yu, S., Lee, E., Bok, D., Hamasaki, D., Chen, N., Goletz, P., Ma, J. X., Crouch, R. K., & Pfeifer, K. (1998). Rpe65 is necessary for production of 11-cis-vitamin A in the retinal visual cycle. *Nature Genetics*, 20(4), 344-351.
- Renier, L., Cuevas, I., Grandin, C. B., Dricot, L., Plaza, P., Lerens, E., Rombaux, P., & De Volder, A. G. (2013). Right occipital cortex activation correlates with superior odor processing performance in the early blind. *PLoS One*, 8(8), e71907.
- Rhoades, R. W. (1980). Effects of neonatal enucleation on the functional organization of the superior colliculus in the golden hamster. *Journal of Physiology*, 301, 383-399.
- Ricciardi, E., Bonino, D., Pellegrini, S., & Pietrini, P. (2014). Mind the blind brain to understand the sighted one! Is there a supramodal cortical functional architecture? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 41, 64-77.
- Richard, M. B., Taylor, S. R., & Greer, C. A. (2010). Age-induced disruption of selective olfactory bulb synaptic circuits. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(35), 15613-15618.
- Rimbault, M., Robin, S., Vaysse, A., & Galibert, F. (2009). RNA profiles of rat olfactory epithelia: individual and age related variations. *BMC Genomics*, 10, 572.
- Ritger, A. C., Stickling, C. P., & Ferrara, N. C. (2023). The impact of social defeat on basomedial amygdala neuronal activity in adult male rats. *Behavioural Brain Research*, 446.
- Roberts, S. A., Prescott, M. C., Davidson, A. J., McLean, L., Beynon, R. J., & Hurst, J. L. (2018). Individual odour signatures that mice learn are shaped by involatile major urinary proteins (MUPs). *BMC Biology*, 16(1), 48.
- Röder, B., Kekunnaya, R., & Guerreiro, M. J. (2021). Neural mechanisms of visual sensitive periods in humans. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 120, 86-99.
- Röder, B., & Neville, H. (2003). Developmental functional plasticity. *Handbook of Neuropsychology*, 9, 231-270.

- Röder, B., & Rösler, F. (2003). The Principles of Brain Plasticity. In R. H. Kluwe, G. Lüer, & F. Rösler (Eds.), *Principles of Learning and Memory* (pp. 27-49). Birkhäuser Basel.
- Röder, B., Rösler, F., & Neville, H. J. (2001). Auditory memory in congenitally blind adults: a behavioral-electrophysiological investigation. *Cognitive Brain Research*, 11(2), 289-303.
- Röder, B., Rösler, F., & Spence, C. (2004). Early vision impairs tactile perception in the blind. *Current Biology*, 14(2), 121-124.
- Rodgers, R. J., & Cole, J. C. (1995). Effects of scopolamine and its quaternary analogue in the murine elevated plus-maze test of anxiety. *Behavioral Pharmacology*, 6, 283–289.
- Rodriguez, I. (2016). Vomeronasal Receptors: V1Rs, V2Rs, and FPRs. In *Chemosensory Transduction* (pp. 175-190).
- Rodriguez, I., Feinstein, P., & Mombaerts, P. (1999). Variable patterns of axonal projections of sensory neurons in the mouse vomeronasal system. *Cell*, 97(2), 199-208.
- Rokem, A., & Ahissar, M. (2009). Interactions of cognitive and auditory abilities in congenitally blind individuals. *Neuropsychologia*, 47(3), 843-848.
- Rolls, E. T. (1996). The orbitofrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 351(1346), 1433-1444.
- Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and cognition*, 55(1), 11-29.
- Rolls, E. T., & Baylis, L. L. (1994). Gustatory, olfactory, and visual convergence within the primate orbitofrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 14(9), 5437-5452.
- Rolls, E. T., Critchley, H. D., & Treves, A. (1996). Representation of olfactory information in the primate orbitofrontal cortex. *Journal of Neurophysiology*, 75(5), 1982-1996.
- 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.
- Rosenbluth, R., Grossman, E. S., & Kaitz, M. (2000). Performance of early-blind and sighted children on olfactory tasks. *Perception*, 29(1), 101-110.

- Roullet, F. I., Wöhr, M., & Crawley, J. N. (2011). Female urine-induced male mice ultrasonic vocalizations, but not scent-marking, is modulated by social experience. *Behavioral Brain Research*, 216, 19–28.
- Roullet, F. I., Wollaston, L., deCatanzaro, D., & Foster, J. A. (2010). Behavioral and molecular changes in the mouse in response to prenatal exposure to the anti-epileptic drug valproic acid. *Neuroscience* 170, 514–522.
- Rouquier, S., Blancher, A., & Giorgi, D. (2000). The olfactory receptor gene repertoire in primates and mouse: evidence for reduction of the functional fraction in primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(6), 2870-2874.
- Royet, J. P., Distel, H., Hudson, R., & Gervais, R. (1998). A re-estimation of the number of glomeruli and mitral cells in the olfactory bulb of rabbit. *Brain Research*, 788(1-2), 35-42.
- Ruiz-Rubio, S., Ortiz-Leal, I., Torres, M. V., Elsayed, M. G., Somoano, A., & Sanchez-Quinteiro, P. (2024). Neuroanatomy of the Accessory Olfactory Bulb in the Fossorial Water Vole. *bioRxiv*, 2024-10.
- Rushworth, M. F., Kolling, N., Sallet, J., & Mars, R. B. (2012). Valuation and decision-making in frontal cortex: one or many serial or parallel systems? *Current Opinion in Neurobiology*.
- Russchen, F., Amaral, D., & Price, J. (1987). The afferent input to the magnocellular division of the mediodorsal thalamic nucleus in the monkey, *Macaca fascicularis*. *Journal of Comparative Neurology*, 256(2), 175-210.
- Russo, C., Russo, A., Pellitteri, R., & Stanzani, S. (2018). Ghrelin-containing neurons in the olfactory bulb send collateralized projections into medial amygdaloid and arcuate hypothalamic nuclei: neuroanatomical study. *Experimental brain research*, 236, 2223-2229.
- Ryugo, D. K., Ryugo, R., Globus, A., & Killackey, H. P. (1975). Increased spine density in auditory cortex following visual or somatic deafferentation. *Brain Research*, 90(1), 143-146.

- Saccone, E. J., Tian, M., & Bedny, M. (2024). Developing cortex is functionally pluripotent: evidence from blindness. *Developmental cognitive neuroscience*, 66, 101360.
- Schachter, A. (2016). Tiresias. *Oxford Classical Dictionary*. Retrieved 5 Oct. 2025, from <https://oxfordre.com/classics/view/10.1093/acrefore/9780199381135.001.0001/acrefore-9780199381135-e-6479>.
- Sadato, N., Okada, T., Honda, M., & Yonekura, Y. (2002). Critical period for cross-modal plasticity in blind humans: a functional MRI study. *NeuroImage*, 16(2), 389-400.
- 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.
- Şahlı, E., & İdil, A. (2019). A Common Approach to Low Vision: Examination and Rehabilitation of the Patient with Low Vision. *Turkish Journal of Ophthalmology*, 49(2), 89-98.
- Saive, A.-L., Royet, J.-P., & Plailly, J. (2014). A review on the neural bases of episodic odor memory: from laboratory-based to autobiographical approaches. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 240.
- Sanai, N., Nguyen, T., Ihrle, R. A., Mirzadeh, Z., Tsai, H. H., Wong, M., Gupta, N., Berger, M. S., Huang, E., Garcia-Verdugo, J. M., Rowitch, D. H., & Alvarez-Buylla, A. (2011). Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature*, 478(7369), 382-386.
- Saper, C. B., & Lowell, B. B. (2014). The hypothalamus. *Current Biology*, 24(23), R1111-R1116.
- Sapolsky, R. M., & Eichenbaum, H. (1980). Thalamocortical mechanisms in odor-guided behavior: II. Effects of lesions of the mediodorsal thalamic nucleus and frontal cortex on odor preferences and sexual behavior in the hamster. *Brain, Behavior and Evolution*, 17(4), 276-290.
- Sarafoleanu, C., Mella, C., Georgescu, M., & Perederco, C. (2009). The importance of the olfactory sense in the human behavior and evolution. *Journal of Medicine and Life*, 2(2), 196-198.

- Saussez, S., Lechien, J. R., & Hopkins, C. (2021). Anosmia: an evolution of our understanding of its importance in COVID-19 and what questions remain to be answered. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 278, 2187-2191.
- Sawaya, R., El Ayoubi, N., & Hamam, R. (2015). Acute neurological visual loss in young adults: causes, diagnosis and management. *Postgraduate Medical Journal*, 91(1082), 698-703.
- Schaal, B., Coureaud, G., Langlois, D., Ginies, C., Sémon, E., & Perrier, G. (2003). Chemical and behavioural characterization of the rabbit mammary pheromone. *Nature*, 424(6944), 68-72.
- Schneider, N. Y., Chaudy, S., Epstein, A. L., Viollet, C., Benani, A., Pénicaud, L., Grosmaître, X., Datiche, F., & Gascuel, J. (2020). Centrifugal projections to the main olfactory bulb revealed by transsynaptic retrograde tracing in mice. *Journal of Comparative Neurology*, 528(11), 1805-1819.
- Schneider, S. P., & Macrides, F. (1978). Laminar distributions of interneurons in the main olfactory bulb of the adult hamster. *Brain Research Bulletin*, 3(1), 73-82.
- Schneider, K. N., Sciarillo, X. A., Nudelman, J. L., Cheer, J. F., & Roesch, M. R. (2020). Anterior Cingulate Cortex Signals Attention in a Social Paradigm that Manipulates Reward and Shock. *Current Biology : CB*, 30(19), 3724–3735.e2.
- Schoenbaum, G., Setlow, B., Nugent, S. L., Saddoris, M. P., & Gallagher, M. (2003). Lesions of orbitofrontal cortex and basolateral amygdala complex disrupt acquisition of odor-guided discriminations and reversals. *Learning & memory*, 10(2), 129-140.
- Scott, J. W., Ranier, E. C., Pemberton, J. L., Orona, E., & Mouradian, L. E. (1985). Pattern of rat olfactory bulb mitral and tufted cell connections to the anterior olfactory nucleus pars externa. *Journal of Comparative Neurology*, 242(3), 415-424.
- Seibenhener, M. L., & Wooten, M. C. (2015). Use of the Open Field Maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *JoVE* 96, e52434.
- Sela, L., Sacher, Y., Serfaty, C., Yeshurun, Y., Soroker, N., & Sobel, N. (2009). Spared and impaired olfactory abilities after thalamic lesions. *Journal of Neuroscience*, 29(39), 12059-12069.
- Selhorst, J. B., & Chen, Y. (2009). The optic nerve. *Seminars in Neurology*.

- Serizawa, S., Miyamichi, K., & Sakano, H. (2004). One neuron—one receptor rule in the mouse olfactory system. *TRENDS in Genetics*, 20(12), 648-653.
- Sewell, G. D. (1970). Ultrasonic communication in rodents. *Nature*, 227(5256), 410-410.
- Shepherd, G. M. (1972). Synaptic organization of the mammalian olfactory bulb. *Physiological reviews*, 52(4), 864-917.
- Shepherd, G. M., Chen, W. R., Willhite, D., Migliore, M., & Greer, C. A. (2007). The olfactory granule cell: from classical enigma to central role in olfactory processing. *Brain Research Reviews*, 55(2), 373-382.
- Shimony, J., Burton, H., Epstein, A., McLaren, D., Sun, S., & Snyder, A. (2006). Diffusion tensor imaging reveals white matter reorganization in early blind humans. *Cerebral Cortex*, 16(11), 1653-1661.
- Shipley, M.T., Ennis, M., & Puche, A.C. (2008). The Olfactory System. In: Conn, P.M. (eds) *Neuroscience in Medicine*. Humana Press, Totowa, NJ.
- Silva, L., & Antunes, A. (2017). Vomeronasal receptors in vertebrates and the evolution of pheromone detection. *Annual Review of Animal Biosciences*, 5(1), 353-370.
- Silva, P. R., Farias, T., Cascio, F., Dos Santos, L., Peixoto, V., Crespo, E., Ayres, C., Ayres, M., Marinho, V., Bastos, V. H., Ribeiro, P., Velasques, B., Orsini, M., Fiorelli, R., de Freitas, M. R. G., & Teixeira, S. (2018). Neuroplasticity in visual impairments. *Neurology International*, 10(4), 7326.
- Simola, N., & Granon, S. (2019). Ultrasonic vocalizations as a tool in studying emotional states in rodent models of social behavior and brain disease. *Neuropharmacology*, 159, 107420.
- Skipuletz, T., Kruschinski, C., Pabst, R., von Hörsten, S., & Stephan, M. (2010). Postnatal experiences influence the behavior in adult male and female Fischer and Lewis rats. *International Journal of Developmental Neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 28(7), 561–571.
- Slotnick, B., Schellinck, H., & Brown, R. (2004). 90 Olfaction. In I. Q. Whishaw & B. Kolb (Eds.), *The Behavior of the Laboratory Rat: A Handbook with Tests* (pp. 0). Oxford University Press.
- Spigelman, M., & Bryden, M. (1967). Effects of early and late blindness on auditory spatial learning in the rat. *Neuropsychologia*, 5(3), 267-274.

- Small, D. M. (2012). Flavor is in the brain. *Physiology & Behavior*, 107(4), 540-552.
- Smith, S. A., & Bedi, K. S. (1997). Unilateral eye enucleation in adult rats causes neuronal loss in the contralateral superior colliculus. *Journal of Anatomy*, 190 (Pt 4)(Pt 4), 481-490.
- Smith, T. D., & Bhatnagar, K. P. (2004). Microsmatic primates: reconsidering how and when size matters. *The Anatomical Record Part B: The New Anatomist*, 279(1), 24-31.
- Smith, T. D., & Bhatnagar, K. P. (2019). Anatomy of the olfactory system. *Handbook of Clinical Neurology*, 164, 17-28.
- Smith, R. S., Doty, R. L., Burlingame, G. K., & McKeown, D. A. (1993). Smell and taste function in the visually impaired. *Perception & Psychophysics*, 54(5), 649-655.
- Song, Z., Swarna, S., & Manns, J. R. (2021). Prioritization of social information by the basolateral amygdala in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 184, 107489.
- Sorokowska, A. (2016). Olfactory performance in a large sample of early-blind and late-blind individuals. *Chemical Senses*, 41(8), 703-709.
- Sorokowska, A., & Karwowski, M. (2017). No Sensory Compensation for Olfactory Memory: Differences between Blind and Sighted People. *Frontiers in Psychology*, 8, 2127.
- Sorokowska, A., & Oleszkiewicz, A. (2022). Free and cued identification of individual odorants in blind and sighted individuals. *Journal of Sensory Studies*, 37(1), e12711.
- Sorokowska, A., Oleszkiewicz, A., Stefanczyk, M., Plachetka, J., Dudojc, O., Ziembik, K., Chabin, D., & Hummel, T. (2019b). Odor lateralization and spatial localization: Null effects of blindness. *Attention, Perception and Psychophysics*, 81(6), 2078-2087.
- Sorokowska, A., Sorokowski, P., Karwowski, M., Larsson, M., & Hummel, T. (2019a). Olfactory perception and blindness: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Research*, 83(8), 1595-1611.
- Staples, L. G. (2010). Predator odor avoidance as a rodent model of anxiety: learning-mediated consequences beyond the initial exposure. *Neurobiology of Learning and Memory*, 94(4), 435-445.

- Stark, R. (2024). The olfactory bulb: A neuroendocrine spotlight on feeding and metabolism. *Journal of Neuroendocrinology*, 36(6), e13382.
- Steinkuller, P. G., Du, L., Gilbert, C., Foster, A., Collins, M. L., & Coats, D. K. (1999). Childhood blindness. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 3(1), 26-32.
- Stettler, D. D., & Axel, R. (2009). Representations of odor in the piriform cortex. *Neuron*, 63(6), 854-864.
- Sterr, A., Müller, M. M., Elbert, T., Rockstroh, B., Pantev, C., & Taub, E. (1998). Perceptual correlates of changes in cortical representation of fingers in blind multifinger Braille readers. *Journal of Neuroscience*, 18(11), 4417-4423.
- Sterzer, P., & Rees, G. (2009). Bistable Perception and Consciousness. *Encyclopedia of Consciousness*, pp 93-106.
- Stevens, A. A., Snodgrass, M., Schwartz, D., & Weaver, K. (2007). Preparatory activity in occipital cortex in early blind humans predicts auditory perceptual performance. *The Journal of Neuroscience : the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(40), 10734–10741.
- Stevens, A. A., & Weaver, K. E. (2009). Functional characteristics of auditory cortex in the blind. *Behavioral Brain Research*, 196(1), 134-138.
- Striem-Amit, E., Bubic, A., & Amedi, A. (2012). Neurophysiological mechanisms underlying plastic changes and rehabilitation following sensory loss in blindness and deafness. *The Neural Bases of Multisensory Processes*.
- Striem-Amit, E., Ovadia-Caro, S., Caramazza, A., Margulies, D. S., Villringer, A., & Amedi, A. (2015). Functional connectivity of visual cortex in the blind follows retinotopic organization principles. *Brain*, 138(6), 1679-1695.
- Stoyanov, G. S., Matev, B. K., Valchanov, P., Sapundzhiev, N., & Young, J. R. (2018). The Human Vomeronasal (Jacobson's) Organ: A Short Review of Current Conceptions, With an English Translation of Potiquet's Original Text. *Cureus*, 10(5), e2643.
- Stroh, A. L., Radziun, D., Korczyk, M., Crucianelli, L., Ehrsson, H. H., & Szwed, M. (2024). Blind individuals' enhanced ability to sense their own heartbeat is related to the thickness of their occipital cortex. *Cerebral Cortex*, 34(8).

- Stuber, G. D., & Wise, R. A. (2016). Lateral hypothalamic circuits for feeding and reward. *Nature Neuroscience*, *19*(2), 198-205.
- Sullivan, R. M., Wilson, D. A., Ravel, N., & Mouly, A.-M. (2015). Olfactory memory networks: from emotional learning to social behaviors. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*.
- Swenor, B. K., Lee, M. J., Varadaraj, V., Whitson, H. E., & Ramulu, P. Y. (2020). Aging with vision loss: a framework for assessing the impact of visual impairment on older adults. *The Gerontologist*, *60*(6), 989-995.
- Szczypka, M. S., Kwok, K., Brot, M. D., Marck, B. T., Matsumoto, A. M., Donahue, B. A., & Palmiter, R. D. (2001). Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice. *Neuron*, *30*(3), 819-828.
- Tan, L., Li, Q., & Xie, X. S. (2015). Olfactory sensory neurons transiently express multiple olfactory receptors during development. *Molecular Systems Biology*, *11*(12), 844.
- Tan, L., & Xie, X. S. (2018). A near-complete spatial map of olfactory receptors in the mouse main olfactory epithelium. *Chemical Senses*, *43*(6), 427-432.
- Tandon, A., & Mulvihill, A. (2009). Ocular teratogens: old acquaintances and new dangers. *Eye (Lond)*, *23*(6), 1269-1274.
- Teicher, M. H., & Blass, E. M. (1977). First suckling response of the newborn albino rat: the roles of olfaction and amniotic fluid. *Science (New York, N.Y.)*, *198*(4317), 635-636.
- Temmel, A. F., Quint, C., Schickinger-Fischer, B., Klimek, L., Stoller, E., & Hummel, T. (2002). Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, *128*(6), 635-641.
- Tham, W. W., Stevenson, R. J., & Miller, L. A. (2011). The role of the mediodorsal thalamic nucleus in human olfaction. *Neurocase*, *17*(2), 148-159.
- Thylefors, B., Négrel, A. D., Pararajasegaram, R., & Dadzie, K. (1995). Global data on blindness. *Bulletin of the World Health Organization*, *73*(1), 115.
- Tian, N., & Copenhagen, D. R. (2003). Visual stimulation is required for refinement of ON and OFF pathways in postnatal retina. *Neuron*, *39*(1), 85-96.

- Tian, M., Xiao, X., Hu, H., Cusack, R., & Bedny, M. (2024). Visual experience shapes functional connectivity between occipital and non-visual networks. *Elife*, 13.
- Tirindelli, R. (2021). Coding of pheromones by vomeronasal receptors. *Cell and Tissue Research*, 383(1), 367-386.
- Tobia, M. J., Yang, Q. X., & Karunanayaka, P. (2016). Intrinsic intranasal chemosensory brain networks shown by resting-state functional MRI. *Neuroreport*, 27(7), 527-531.
- Tohka, J. (2014). Partial volume effect modeling for segmentation and tissue classification of brain magnetic resonance images: A review. *World Journal of Radiology*, 6(11), 855-864.
- Toldi, J., Farkas, T., & Völgyi, B. (1994b). Neonatal enucleation induces cross-modal changes in the barrel cortex of rat. A behavioural and electrophysiological study. *Neuroscience Letters*, 167(1-2), 1-4.
- Toldi, J., Rojik, I., & Feher, O. (1994a). Neonatal monocular enucleation-induced cross-modal effects observed in the cortex of adult rat. *Neuroscience*, 62(1), 105-114.
- 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. (2021a). Structural brain plasticity induced by early blindness. *European Journal of Neuroscience*, 53(3), 778-795.
- Touj, S., Paquette, T., Bronchti, G., & Piche, M. (2021b). Early and late visual deprivation induce hypersensitivity to mechanical and thermal noxious stimuli in the ZRDBA mouse. *European Journal of Pain*, 25(10), 2257-2265.
- 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.
- Tovée, M. J. (2008). An introduction to the visual system. *Cambridge University Press*.
- Tremblay, C., Durand Martel, P., & Frasnelli, J. (2018). Chemosensory perception is specifically impaired in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 57, 68-71.

- Tremblay, C., Iravani, B., Aubry Lafontaine, É., Steffener, J., Fischmeister, F. P. S., Lundström, J. N., & Frasnelli, J. (2020). Parkinson's Disease Affects Functional Connectivity within the Olfactory-Trigeminal Network. *Journal of Parkinson's Disease*, 10(4), 1587-1600.
- Trimmer, C., & Mainland, J. (2017). The olfactory system. In *Conn's translational neuroscience* (pp. 363-377). Elsevier.
- Trotier, D. (2011). Vomeronasal organ and human pheromones. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 128(4), 184-190.
- Tufo, C., Poopalasundaram, S., Dorrego-Rivas, A., Ford, M. C., Graham, A., & Grubb, M. S. (2022). Development of the mammalian main olfactory bulb. *Development*, 149(3), dev200210.
- Tulving, E., & Markowitsch, H. J. (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8(3), 198-204.
- Tzakis, N., & Holahan, M. R. (2019). Social memory and the role of the hippocampal CA2 region. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13, 233.
- Valentine, G., Marquez, L., & Pammi, M. (2016). Zika Virus-Associated Microcephaly and Eye Lesions in the Newborn. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 5(3), 323-328.
- Van Boven, R. W., Hamilton, R. H., Kauffman, T., Keenan, J. P., & Pascual-Leone, A. (2000). Tactile spatial resolution in blind braille readers. *Neurology*, 54(12), 2230-2236.
- Vandenbergh, J. G. (1973). Effects of central and peripheral anosmia on reproduction of female mice. *Physiology & Behavior*, 10(2), 257-261.
- Vashist, P., Senjam, S. S., Gupta, V., Gupta, N., & Kumar, A. (2017). Definition of blindness under National Programme for Control of Blindness: Do we need to revise it? *Indian Journal of Ophthalmology*, 65(2), 92-96.
- Vaughan, D. N., & Jackson, G. D. (2014). The piriform cortex and human focal epilepsy. *Frontiers in Neurology*, 5, 259.
- Veraart, C., De Volder, A., Wanet-Defalque, M., Bol, A., Michel, C., & Goffinet, A. (1990). Glucose utilization in human visual cortex is abnormally elevated in

- blindness of early onset but decreased in blindness of late onset. *Brain Research*, 510(1), 115-121.
- Verma, A. S., & Fitzpatrick, D. R. (2007). Anophthalmia and microphthalmia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2, 47.
- Verma, R., Gupta, M., & Chaudhari, T. S. (2014). Neurogenic vision loss: Causes and outcome. An experience from a tertiary center in Northern India. *Journal of Neuroscience. Rural Practice*, 5(4), 340-348.
- Vincent, J. D., Lledo P-M. (2001). Connectivité neuronale et médiateurs chimiques impliqués dans la transmission du message olfactif. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. Volume 185, Issue 4, 689-705.
- Vom Saal, F. S., & Howard, L. S. (1982). The regulation of infanticide and parental behavior: implications for reproductive success in male mice. *Science (New York, N.Y.)*, 215(4537), 1270–1272.
- Voss, P. (2011). Superior tactile abilities in the blind: is blindness required? *Journal of Neuroscience*, 31(33), 11745-11747.
- Voss, P. (2013). Sensitive and critical periods in visual sensory deprivation. *Frontiers in Psychology*, 4, 664.
- Voss, P., Gougoux, F., Zatorre, R. J., Lassonde, M., & Lepore, F. (2008). Differential occipital responses in early- and late-blind individuals during a sound-source discrimination task. *NeuroImage*, 40(2), 746-758.
- 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.
- Voss, P., & Zatorre, R. J. (2012). Occipital cortical thickness predicts performance on pitch and musical tasks in blind individuals. *Cerebral Cortex*, 22(11), 2455-2465.
- Wachowiak, M. (2011). All in a sniff: olfaction as a model for active sensing. *Neuron*, 71(6), 962-973.
- Wallace, M.T. (2004). The development of multisensory integration. In: Calvert G, Spence C, Stein B.E, editors. The handbook of multisensory processes. Cambridge, MA: MIT Press.

- Walliczek-Dworschak, U., & Hummel, T. (2017). The human sense of olfaction. *Facial Plastic Surgery*, 33(04), 396-404.
- Wan, C. Y., Wood, A. G., Reutens, D. C., & Wilson, S. J. (2010). Early but not late-blindness leads to enhanced auditory perception. *Neuropsychologia*, 48(1), 344-348.
- Wanet-Defalque, M.-C., Veraart, C., De Volder, A., Metz, R., Michel, C., Doods, G., & Goffinet, A. (1988). High metabolic activity in the visual cortex of early blind human subjects. *Brain Research*, 446(2), 369-373.
- Wang, B. S., Sarnaik, R., & Cang, J. (2010). Critical period plasticity matches binocular orientation preference in the visual cortex. *Neuron*, 65(2), 246–256.
- Wang, Q., Sporns, O., & Burkhalter, A. (2012). Network analysis of corticocortical connections reveals ventral and dorsal processing streams in mouse visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 32(13), 4386-4399.
- Wang, Z., & Storm, D. R. (2011). Maternal behavior is impaired in female mice lacking type 3 adenylyl cyclase. *Neuropsychopharmacology*, 36(4), 772-781.
- Wang, L., Zhang, Z., Chen, J., Manyande, A., Haddad, R., Liu, Q., & Xu, F. (2020). Cell-type-specific whole-brain direct inputs to the anterior and posterior piriform cortex. *Frontiers in Neural Circuits*, 14, 4.
- Watson, D. L. B., Campbell, M., Hopkins, C., Smith, B., Kelly, C., & Deary, V. (2021). Altered smell and taste: Anosmia, parosmia and the impact of long Covid-19. *PLoS One*, 16(9), e0256998.
- Weaver, K. E., Richards, T. L., Saenz, M., Petropoulos, H., & Fine, I. (2013). Neurochemical changes within human early blind occipital cortex. *Neuroscience*, 252, 222-233.
- Welker, W. (1964). Analysis of sniffing of the albino rat 1. *Behaviour*, 22(3-4), 223-244.
- Welp, A., Woodbury, R. B., McCoy, M. A., Teutsch, S. M., National Academies of Sciences, E., & Medicine. (2016). Understanding the epidemiology of vision loss and impairment in the United States. In *Making Eye Health a Population Health Imperative: Vision for Tomorrow*. National Academies Press (US).
- Wesson, D. W., & Wilson, D. A. (2010). Smelling sounds: olfactory–auditory sensory convergence in the olfactory tubercle. *Journal of Neuroscience*, 30(8), 3013-3021.

- Weyand, T. G. (2016). The multifunctional lateral geniculate nucleus. *Reviews in the Neurosciences*, 27(2), 135-157.
- Whitcroft, K. L., Cuevas, M., Haehner, A., & Hummel, T. (2017). Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. *Laryngoscope*, 127(2), 291-295.
- White, N. M., & McDonald, R. J. (2002). Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, 77(2), 125-184.
- Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1963a). Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cat's lateral geniculate body. *Journal of Neurophysiology*, 26(6), 978-993.
- Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1963b). Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *Journal of Neurophysiology*, 26(6), 1003-1017.
- Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1965a). Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *Journal of Neurophysiology*, 28(6), 1029-1040.
- Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1965b). Extent of recovery from the effects of visual deprivation in kittens. *Journal of neurophysiology*, 28(6), 1060-1072.
- Willander, J., & Larsson, M. (2006). Smell your way back to childhood: Autobiographical odor memory. *Psychonomic Bulletin & Review*, 13, 240-244.
- Wilson, D. A., & Barkai, E. (2018). Olfactory cortex. *Handbook of Brain Microcircuits*, 323-332.
- Witt, M., & Wozniak, W. (2006). Structure and function of the vomeronasal organ. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*, 63, 70-83.
- Wittenberg, G. F., Werhahn, K. J., Wassermann, E. M., Herscovitch, P., & Cohen, L. G. (2004). Functional connectivity between somatosensory and visual cortex in early blind humans. *European Journal of Neuroscience*, 20(7), 1923-1927.
- Wöhr, M., & Scattoni, M. L. (2013). Behavioral methods used in rodent models of autism spectrum disorders: current standards and new developments. *Behavioral Brain Research*, 251, 5-17.
- Wöhr, M., & Schwarting, R. K. (2013). Affective communication in rodents: ultrasonic vocalizations as a tool for research on emotion and motivation. *Cell and tissue research*, 354(1), 81-97.

- Wong, M., Gnanakumaran, V., & Goldreich, D. (2011). Tactile spatial acuity enhancement in blindness: evidence for experience-dependent mechanisms. *Journal of Neuroscience*, 31(19), 7028-7037.
- Wong-Riley, M. (2010). Energy metabolism of the visual system. *Eye and Brain*, 99-116.
- Wooten, C. (2015). Anatomy of the Olfactory Nerves. In *Nerves and Nerve Injuries* (pp. 273-276).
- Wrobel, B. B., & Leopold, D. A. (2004). Clinical assessment of patients with smell and taste disorders. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 37(6), 1127-1142.
- Wu, T., Li, S., Du, D., Li, R., Liu, P., Yin, Z., Zhang, H., Qiao, Y., & Li, A. (2023). Olfactory–auditory sensory integration in the lateral entorhinal cortex. *Progress in Neurobiology*, 221, 102399.
- Wu, A., Yu, B., & Komiyama, T. (2020). Plasticity in olfactory bulb circuits. *Current Opinion in Neurobiology*, 64, 17-23.
- Xu, Z., & Li, Q. (2020). TAAR agonists. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 40(2), 257-272.
- Yamaguchi, M. (2024). Connectivity of the olfactory tubercle: inputs, outputs, and their plasticity. *Frontiers in Neural Circuits*, 18, 1423505.
- Yokosuka, M. (2012). Histological properties of the glomerular layer in the mouse accessory olfactory bulb. *Experimental Animals*, 61(1), 13-24.
- Yoo, H. S., Chung, S. J., Lee, Y. H., Ye, B. S., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2019). Olfactory anosognosia is a predictor of cognitive decline and dementia conversion in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 266, 1601-1610.
- Young, J. C., Vaughan, D. N., Nasser, H. M., & Jackson, G. D. (2019). Anatomical imaging of the piriform cortex in epilepsy. *Experimental Neurology*, 320, 113013.
- Yu, S., Lee, E., Bok, D., Hamasaki, D., Chen, N., Goletz, P., Ma, J.-X., Crouch, R. K., & Pfeifer, K. (1998). Rpe65 is necessary for production of 11-cis-vitamin A in the retinal visual cycle. *Nature Genetics*, 20(4), 344-351.
- Zapiec, B., & Mombaerts, P. (2020). The Zonal Organization of Odorant Receptor Gene Choice in the Main Olfactory Epithelium of the Mouse. *Cell Reports*, 30(12), 4220-4234.e4225.

- Zatorre, R. J., Fields, R. D., & Johansen-Berg, H. (2012). Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nature Neuroscience*, 15(4), 528-536.
- Zelano, C., Bensafi, M., Porter, J., Mainland, J., Johnson, B., Bremner, E., Telles, C., Khan, R., & Sobel, N. (2005). Attentional modulation in human primary olfactory cortex. *Nature Neuroscience*, 8(1), 114-120.
- Zemla, R., & Basu, J. (2017). Hippocampal function in rodents. *Current Opinion in Neurobiology*, 43, 187-197.
- 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.
- Zhang, X., & Firestein, S. (2002). The olfactory receptor gene superfamily of the mouse. *Nature Neuroscience*, 5(2), 124-133.
- Zhang, Z., Zhang, H., Wen, P., Zhu, X., Wang, L., Liu, Q., Wang, J., He, X., Wang, H., & Xu, F. (2017). Whole-Brain Mapping of the Inputs and Outputs of the Medial Part of the Olfactory Tubercle. *Frontiers in Neural Circuits*, 11, 52.
- Zhou, G., Lane, G., Cooper, S. L., Kahnt, T., & Zelano, C. (2019). Characterizing functional pathways of the human olfactory system. *Elife*, 8, e47177.
- Zhou, G., Olofsson, J. K., Koubeissi, M. Z., Menelaou, G., Rosenow, J., Schuele, S. U., Xu, P., Voss, J. L., Lane, G., & Zelano, C. (2021). Human hippocampal connectivity is stronger in olfaction than other sensory systems. *Progress in Neurobiology*, 201, 102027.
- 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.
- Zigmond, M. J., & Stricker, E. M. (1972). Deficits in feeding behavior after intraventricular injection of 6-hydroxydopamine in rats. *Science*, 177(4055), 1211-1214.
- Zilles, K. (2003). Architecture of the Human Cerebral Cortex. Regional and Laminar Organization. In *The Human Nervous System: Second Edition* (pp. 997-1055).
- Zippelius, H.-M., & Schleidt, W. M. (1956). Ultraschall-laute bei jungen mäusen. *Naturwissenschaften*, 43(21), 502-502.

- Zou, Y. M., Lu, D., Liu, L. P., Zhang, H. H., & Zhou, Y. Y. (2016). Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 869-875.
- Zubricky, R. D., Das, J. M. (2024). Neuroanatomy, Superior Colliculus. [Updated 2024 Jan 30]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544224/>