

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC

MÉMOIRE PRÉSENTÉ À
L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES

COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN BIOPHYSIQUE ET BIOLOGIE CELLULAIRES

PAR
SONIA GUILLEMETTE

EFFET DE LA PERTE DE LA VUE SUR LA TAILLE DES CORTEX
SENSORIELS CHEZ LA SOURIS

JANVIER 2012

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

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

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 ou cette thèse. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire ou de cette thèse requiert son autorisation.

**" Rendre l'impossible, possible. Le possible facile
et le facile, élégant "**

Moshe Feldenkrais

AVANT-PROPOS

Mon cheminement académique ne me prédisposait pas à effectuer une maîtrise. Tout d'abord technologiste médicale dans un hôpital, j'ai voulu me perfectionner en effectuant un baccalauréat en biologie médicale. Par la suite, un poste s'est ouvert à moi à l'Université du Québec à Trois-Rivières en tant que technicienne de laboratoire. Mon poste comprenait un volet enseignement que je me suis surprise à grandement apprécier. C'est donc dans l'optique d'enseigner que j'ai commencé une maîtrise à temps partiel avec les professeurs Bronchi et Boire dans leur laboratoire de neuroanatomie fonctionnelle. Depuis 2007, j'ai ainsi partagé mon temps entre mon travail de technicienne, ma maîtrise, l'arrivée de ma fille Élodie en 2009, la construction de notre maison et l'arrivée de ma deuxième fille Béatrice. La réussite de ma maîtrise ne s'applique pas seulement à moi par contre. Plusieurs embûches sont venues brouiller mon chemin. Par contre, il m'a toujours été possible de les surmonter grâce à l'aide de mes deux généreux directeurs Gilles et Denis, du support du professeur Gareau, sans oublier les nombreux étudiants de maîtrise et de doctorat que j'ai côtoyés durant toutes ces années. Je pense particulièrement à Robin Tremblay qui a toujours su nous faire rire même dans les moments les plus dramatiques à Nicole Chabot qui est un exemple de persévérance et qui restera toujours pour moi une personne très spéciale et à Ian Massé qui m'a soutenu durant les périodes les plus difficiles. Finalement, Marie-Eve Laramée, à qui j'ai enseigné dans les laboratoires d'hématologie et qui me conseille à son tour au niveau de mes recherches. Un avenir prometteur s'annonce à elle. Jamais je n'aurais entrepris cette aventure sans l'appui de mon conjoint Olivier. Merci de me supporter et de me donner les encouragements nécessaires dans les moments les plus difficiles. Merci à mes parents pour leur aide et leur temps, tant pour les journées de gardiennage que pour toutes les petites attentions portées envers ma famille. Enfin, merci à ma petite Élodie pour m'avoir permis de revenir au travail plus tôt que prévu.

RÉSUMÉ

Le cortex visuel des personnes aveugles ne reçoit aucune information visuelle. Il est donc normal de s'interroger sur la taille de cette structure suite à une perte visuelle. Disparaîtra-t-elle? Sera-t-elle réduite en taille ou restera-t-elle de taille normale? De plus, il est connu depuis quelques années que les aveugles font preuve de meilleures performances auditives et tactiles telles que la localisation spatiale des sons. Chez l'humain, on en connaît peu sur les changements anatomiques qui surviennent lors d'une perte de vision. Par contre, des études effectuées chez les animaux ont révélé que, suite à une perte visuelle, les structures thalamiques visuelles sont envahies par des modalités non visuelles. Par exemple, chez la souris aveugle congénitale, des connexions auditives sont présentes au niveau du corps géniculé latéral qui est une structure thalamique visuelle. Également chez la souris aveugle congénitale, de l'activité auditive et somesthésique a été mise en évidence au niveau du cortex visuel primaire de ces souris lors d'une stimulation du même ordre. Ces meilleures performances et l'envahissement des structures visuelles par des modalités non visuelles seraient-elles associées à une augmentation de la taille des cortex non visuels? Nous avons vérifié ces hypothèses en étudiant l'effet de la perte de la vision sur la taille des cortex sensoriels chez la souris aveugle congénitale et énucléée, comparativement à la souris contrôle voyante. Nous avons vérifié ces tailles chez deux groupes de souris, les souris de souches originales et les souris hybrides et ce, à deux moments différents du développement soit 5 et 60 jours postnatals. Chez une souris voyante, la rétine émet de l'activité spontanée durant le développement embryonnaire. Cette activité aura une fonction structurante pour les structures thalamiques et corticales qui recevront cette activité. La différence entre les deux modèles de souris aveugles est en rapport avec cette activité spontanée. Le cortex visuel de la souris aveugle congénitale ne recevra aucune activité structurante puisqu'aucune rétine ne se développe durant la période embryonnaire. Le

cortex visuel de la souris énucléée quant à elle recevra de l'activité spontanée provenant de la rétine avant sa naissance puisque ses globes oculaires seront retirés au jour de la naissance. Dans ce mémoire, la taille du cortex visuel primaire des souris aveugles congénitales et énucléées est inférieure à celui des souris voyantes chez les souris hybrides. De plus, aucune différence de taille n'est visible entre les souris aveugles et voyantes pour ce qui est du cortex auditif et somesthésique. Toutefois, ces résultats diffèrent lorsque l'on observe les résultats chez les souris de souches originales. La perte de la vision influencerait donc seulement la taille du cortex visuel primaire chez les souris de souche hybride. De plus, nous avons observé que le taux de croissance du cortex visuel chez les souris hybrides énucléées est inférieur au taux de croissance des souris hybrides voyantes et anophthalmes. Ce ralentissement de la croissance du cortex visuel chez les souris énucléées serait probablement dû à l'absence d'activité au cortex visuel chez ces souris après l'énucléation.

Mots clefs : Cécité précoce, cécité tardive, activité spontanée, cortex visuel primaire, cortex auditif, cortex somesthésique primaire, taille, volume, surface, épaisseur.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	iii
RÉSUMÉ	iv
LISTE DES FIGURES	ix
LISTE DES TABLEAUX.....	xii
LISTE DES ABRÉVIATIONS	xiv
CHAPITRE I	
INTRODUCTION	1
1.1 La perte de vision	1
1.2 Le cortex cérébral.....	4
1.2.1 L'organisation corticale générale	4
1.2.2 L'organisation des cortex sensoriels.....	6
1.2.2.1 Le cortex visuel	8
1.2.2.2 Le cortex auditif.....	10
1.2.2.3 Le cortex somatosensoriel	11
1.3 Facteurs génétiques et extrinsèques influençant le phénotype cortical..	14
1.3.1 Facteurs génétiques	14
1.3.2 Facteurs extrinsèques.....	17
1.3.2.1 Enrichissement de l'environnement.....	17
1.4 Plasticité du néocortex	18
1.4.1 Plasticité à travers l'évolution.....	18
1.4.2 Plasticité suite à des modifications de la périphérie sensorielle...	19
1.4.3 Plasticité intramodale et intermodale	20
1.5 Cécité précoce et cécité tardive	22
1.6 Plasticité intermodale chez le modèle de souris anophthalmie ZRDCT ..	24
1.7 Objectifs de la recherche.....	29
1.8 Objectifs spécifiques et hypothèses	29
1.9 Importance et originalité de la recherche.....	30

CHAPITRE II	
MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	32
2.1 Modèles animaux de déprivation sensorielle.....	32
2.1.1 Souris ZRDCT/An et C57Bl/6.....	33
2.1.2 La souris hybride ZRDCT/An-C57Bl/6	34
2.2 Énucléation.....	35
2.3 Perfusion par gravitation.....	36
2.4 Détermination de la taille des aires corticales sensorielles primaires chez la souris à P60 et à P5.....	36
2.4.1 Délimitation des aires corticale à P60	37
2.4.1.1 Coloration Nissl	38
2.4.1.2 Délimitation du néocortex	38
2.4.1.3 Délimitation de V1	39
2.4.1.4 Délimitation d'AC.....	40
2.4.1.5 Délimitation de S1	41
2.4.2 Détermination des aires corticales sensorielles primaires chez la souris à P5	42
2.4.2.1 Immunohistochimie sérotonine.....	43
2.4.2.2 Délimitation de V1	44
2.4.2.3 Délimitation de AC.....	45
2.4.2.4 Délimitation de S1	45
2.4.2.5 Facteur de rétrécissement.....	46
2.5 Échantillonnage des coupes.....	47
2.6 Analyse statistique.....	48
CHAPITRE III	
RÉSULTATS	49
3.1 Tailles corticales chez les souris de souches originales à P60	49
3.1.1 Volume des cortex sensoriels chez les souris de souches originales à P60	49
3.1.2 Surface des cortex sensoriels chez les souris de souches originales à P60	52
3.1.3 Épaisseur des cortex sensoriels chez les souris de souches originales à P60	55

3.1.4 Volume relatif des cortex sensoriels chez les souris de souches originales à P60	57
3.2 Tailles corticales chez les souris de souche hybride à P60.....	58
3.2.1 Volume des cortex sensoriels chez les souris de souche hybride à P60.....	58
3.2.2 Surface des cortex sensoriels chez les souris de souches hybrides à P60	61
3.2.3 Épaisseur des cortex sensoriels chez les souris de souches hybrides à P60	63
3.3 Tailles corticales chez les souris à P5.....	65
3.3.1 Volume des cortex sensoriels chez les souris de souches hybrides à P5.....	65
3.3.2 Surface des cortex sensoriels chez les souris de souches hybrides à P5.....	67
3.3.3 Épaisseur des cortex sensoriels chez les souris de souches hybrides à P5	69
3.3.4 Taux de croissance corticale des souris hybrides.....	71
CHAPITRE IV DISCUSSION.....	74
4.1 Effet des différences génétiques entre les souches sur la taille des cortex sensoriels chez les souris de souches originales et hybrides à P60	75
4.2 Effet de la perte de vision sur la taille des cortex sensoriels chez les souris hybrides à P60	76
4.3 Effet de la perte de vision sur la taille des cortex sensoriels chez les souris hybrides à P5	79
4.4 Taux de croissance des cortex sensoriels.....	81
CHAPITRE V CONCLUSION.....	85
5.1 Retombées sur le plan clinique	85
BIBLIOGRAPHIE	89
ANNEXE A	99

LISTE DES FIGURES

Figure		Page
1.1	Organisation cytoarchitectonique du néocortex (ici le cortex visuel) avec les 6 couches corticales. Échelle à 250 µm. Néocortex de souris	5
1.2	Séquence du développement du cortex par la migration des neuroblastes (Bear et al., 2002).....	6
1.3	Aire visuelle primaire (aire 17) situé au niveau du cortex occipital plus précisément autour du sillon calcarin que l'on peut visualiser au niveau de la face médiale du cerveau (Bear et al., 2002).....	7
1.4	Cerveau humain avec la représentation des différentes aires sensorielles corticales (Bear et al., 2002)	7
1.5	Système visuel et les voies impliquées dans l'acheminement des informations visuelles (Bear et al., 2002).....	8
1.6	La rétine avec la fovéa contenue dans la macula	9
1.7	Le système auditif (Bear et al., 2002)	11
1.8	Organisation somatotopique de la représentation de la surface du corps au niveau du cortex somatosensoriel.....	12
1.9	Représentation corticale des champs de tonneaux chez les rongeurs .	13
1.10	Réorganisation corticale suite au retrait d'une partie du néocortex	15
1.11	Les gènes de régulation.....	16
1.12	Le condylure étoilé avec ses 22 tentacules et le condyluroculus.....	18
1.13	Organisation des différentes aires corticales sensorielles chez trois mammifères	19

1.14	Changement dans la connectivité sous-corticale suivant une déprivation visuelle (Bavelier & Neville, 2002).....	25
1.15	Fibres auditives dans le LGNd chez la souris mutante	25
1.16	Activité auditive dans le cortex occipital des souris ZRDCT/An	26
1.17	Différences dans la taille des cerveaux entre les souris de souches C57Bl/6 et les souris de souche ZRDCT/An (Tremblay, 2007).....	28
2.1	Reproduction des souris hybrides.....	35
2.2	Représentation des aires corticales sensorielles au niveau du cerveau de souris	37
2.3	Cortex visuel mis en évidence par la coloration Nissl	39
2.4	Cortex auditif mis en évidence par la coloration Nissl.....	41
2.5	Cortex somatosensoriel mis en évidence par la coloration Nissl	42
2.6	Cortex d'une souris âgée de 5 jours mis en évidence par la coloration Nissl	43
2.7	Cortex visuel mis en évidence par le transporteur de la sérotonine.....	44
2.8	Cortex auditif mis en évidence par le transporteur de la sérotonine	45
2.9	Cortex somatosensoriel mis en évidence par le transporteur de la sérotonine	46
3.1	Volume (mm ³) des différentes aires corticales des souris C57Bl/6 contrôles, C57Bl/6 énucléées et ZRDCT/An à P60	51
3.2	Surface (mm ²) des différentes aires corticales des souris C57Bl/6 contrôles, C57Bl/6 énucléées et ZRDCT/An à P60	54
3.3	Épaisseur (µm) des différentes aires corticales des souris C57Bl/6 contrôles, C57Bl/6 énucléées et ZRDCT/An à P60	56

3.4	Volume relatif (%) des différents cortex sensoriels chez les souris de souches originales	57
3.5	Volume (mm ³) des différentes aires corticales des souris hybrides contrôles, énucléées et anophthalmes à P60	60
3.6	Surface (mm ²) des différentes aires corticales des souris hybrides contrôles, énucléées et anophthalmes à P60	62
3.7	Épaisseur (µm) des différentes aires corticales des souris hybrides contrôles, énucléées et anophthalmes à P60	64
3.8	Volume (mm ³) des différentes aires corticales des souris hybrides contrôles, énucléées et anophthalmes à P5	66
3.9	Surface (mm ²) des différentes aires corticales des souris hybrides contrôles, énucléées et anophthalmes à P5	68
3.10	Épaisseur (µm) des différentes aires corticales des souris hybrides contrôles, énucléées et anophthalmes à P5	70
3.11	Taux de croissance (mm ³) du néocortex chez les souris hybrides entre P5 et P60	71
3.12	Taux de croissance (mm ³) du cortex visuel primaire chez les souris hybrides entre P5 et P60	72
3.13	Taux de croissance (mm ³) du cortex auditif chez les souris hybrides entre P5 et P60	72
3.14	Taux de croissance (mm ³) du cortex somesthésique primaire chez les souris hybrides entre P5 et P60	73
4.1	Volume de V1 lors d'une perte de vision chez le primate (Dehay et al., 1996b)	81
5.1	Les différents types d'implantation de neuroprothèses visuelles (Merabet et al., 2005)	89
A.1	Feuille de calcul utilisée pour calculer le CE pour chaque structure mesurée	102

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
2.1 Animaux utilisés dans l'étude.....	32
2.2 Intervalle des facteurs de rétrécissement pour chaque groupe de souris à P5.....	47
3.1 Volume (mm ³) du néocortex, du cortex visuel primaire, auditif, somesthésique primaire des souris contrôles C57Bl/6, C57Bl/6 énucléées et ZRDCT anophthalmes à P60.....	50
3.2 Surface (mm ²) du cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire des souris C57Bl/6 contrôles, C57Bl/6 énucléées et ZRDCT/An à P60.....	53
3.3 Épaisseur (µm) du cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire des souris C57Bl/6 contrôles, C57Bl/6 énucléées et ZRDCT/An à P60.....	55
3.4 Volume (mm ³) du néocortex, du cortex visuel primaire, auditif, somesthésique primaire des souris hybrides contrôles, énucléées et anophthalmes à P60.....	59
3.5 Surface (mm ²) du cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire des souris hybrides contrôles, énucléées et anophthalmes à P60	61
3.6 Épaisseur (µm) du cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire des souris hybrides contrôles, énucléées et anophthalmes à P60	63
3.7 Volume (mm ³) du néocortex, du cortex visuel primaire, auditif, somesthésique primaire des souris hybrides contrôles, énucléées et anophthalmes à P5.....	65
3.8 Surface (mm ²) du cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire des souris hybrides contrôles, énucléées et anophthalmes à P5	67

3.9	Épaisseur (μm) du cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire des souris hybrides contrôles, énucléées et anophtalmes à P5	69
A.1	Volume des aires corticales sensorielles obtenus pour les souris de souche hybrides à P5 et P60 et pour les souris de souches originales à P60	103
A.2	Surface des aires corticales sensorielles obtenus pour les souris de souche hybrides à P5 et P60 et pour les souris de souches originales à P60	106
A.3	Épaisseur des aires corticales sensorielles obtenus pour les souris de souche hybrides à P5 et P60 et pour les souris de souches originales à P60	109
A.4	Description des cas utilisés pour chaque souche avec leurs CE obtenus lors de l'analyse des différents paramètres de V1.....	112
A.5	Description des cas utilisés pour chaque souche avec leurs CE obtenus lors de l'analyse des différents paramètres de AC	115
A.6	Description des cas utilisés pour chaque souche avec leurs CE obtenus lors de l'analyse des différents paramètres de S1.....	118
A.7	Description des cas utilisés pour chaque souche avec leurs CE obtenus lors de l'analyse des différents paramètres du néocortex	121

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AC	Cortex auditif
A1	Cortex auditif primaire
AMPA	Récepteurs acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique
AVC	Accident vasculaire cérébral
CE	Coefficient d'erreur
GluR1	Récepteur au glutamate
IC	Collicule inférieur (noyau auditif du tronc cérébral)
LGN	Corps genouillé latéral
LGNd	Corps genouillé latéral dorsal
µm	Micromètre
mm	Millimètre
P1	Première journée après la naissance
S1	Cortex somatosensoriel primaire
S2	Cortex somatosensoriel secondaire
VPL	Noyau ventral postérolatéral
V1	Cortex visuel primaire
5-HTT	Transporteurs de la sérotonine

CHAPITRE I

INTRODUCTION

La problématique de notre étude porte sur l'influence de la perte de la vision chez la souris sur la taille des cortex sensoriels. Nous testerons l'effet de la destruction de la périphérie visuelle à deux périodes du développement de la souris et essaierons, par l'utilisation de différents modèles, d'isoler l'influence de la perte de la vue sur la taille des cortex sensoriels de celle de la variation possible du fonds génétique murin. L'étude de la taille des cortex sensoriels s'effectuera à deux moments distincts du développement des souris dans le but d'évaluer la croissance des cortex sensoriels entre la naissance et l'âge adulte.

1.1 La perte de vision

Selon l'Organisation mondiale de la santé (World Health Organization, 2011), la cécité est une perte totale et irréversible de la vision des deux yeux. Au Québec, on compte environ 110 000 personnes atteintes de cécité totale ou partielle (Regroupement des aveugles et amblyopes du Québec, 2002). La cécité est mise en évidence par :

- Une acuité visuelle corrigée de 20/200 ou moins dans les deux yeux, ou
- un champ visuel de moins de 20 degrés dans les deux yeux.

Dans le monde, quarante-cinq millions de personnes sont aveugles. La plupart d'entre elles (87 %) vivent dans les pays en développement. En 2002, l'OMS établissait comme suit la prévalence des principales causes de cécité dans le monde :

- La cataracte (47,9 %)
- Le glaucome (12,3 %)
- La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (8,7 %)

- Les opacités cornéennes (5,1 %)
- La rétinopathie diabétique (4,8 %)
- Les différentes causes de cécité chez l'enfant (3,9 %)
- Le trachome (3,6 %)

La **cataracte** est la première cause de cécité à l'échelle mondiale. Dans les pays les plus développés, la dégénérescence maculaire liée à l'âge prédomine. Généralement, la cécité survient tard dans la vie. La cécité précoce qui survient pendant la vie fœtale ou pendant l'enfance est plus rare.

Certaines conditions médicales qui surviennent pendant l'enfance ou l'adolescence et laissées sans traitement entraîneront des déficiences visuelles ou la cécité de manière irréversible. On estime que mondialement 1,4 million d'enfants de moins de 15 ans souffrent de cécité. Dans ce cas, ces causes principales varient en fonction des conditions socio-économiques. Dans les pays les plus riches, les lésions du nerf optique et des voies optiques rétrochiasmatiques prédominent. Dans les pays à faibles revenus, les opacités cornéennes secondaires à la rougeole, à la carence en vitamine A, à la conjonctivite néonatale et la cataracte rubéolique sont les causes principales de **cérité chez l'enfant**.

La rétinopathie des prématurés est une cause importante de cécité dans les pays développés puisque de plus en plus de bébés prématurés survivent. La rétine est nourrie par des vaisseaux sanguins qui y entrent par le disque optique (ou tâche aveugle) et croissent vers la périphérie jusqu'aux dernières semaines de la vie fœtale. Chez les enfants nés plusieurs semaines avant terme, la croissance de ces vaisseaux n'est pas terminée. Chez certains prématurés, de nouveaux petits vaisseaux anormaux pousseront en périphérie de la rétine et seront accompagnés de tissus fibreux qui, provoquant une tension de la rétine, peuvent causer un décollement de celle-ci et conséquemment, un grand risque de cécité.

L'anophtalmie et la microptalmie congénitale sont aussi des causes de cécité précoce, plus rares. La longueur axiale normale de l'œil est de 17 mm chez le nouveau-né et de 23,8 mm chez l'adulte. La grande majorité de la croissance de l'œil s'effectuera durant les 3 premières années de vie (Annual Report 2003 Rome, 2003). La microptalmie est établie lorsque la longueur axiale du globe oculaire est de moins de 20 mm chez l'adulte (Annual Report 2003 Rome, 2003). Les capacités visuelles des personnes atteintes de microptalmie dépendent du degré de développement de la rétine et des autres caractéristiques oculaires présentes. Les thérapies ont pour but de maximiser la vision existante (Verma & Fitzpatrick, 2007).

L'anophtalmie désigne l'absence de tissus oculaire dans l'orbite. Elle se manifeste tôt dans la gestation et est caractérisée par un défaut dans la formation du tube neural antérieur et l'absence de développement d'une cupule optique en vésicule optique (Mann, 1953). Comme dans ce cas la rétine ne se développe pas, il s'agit sans aucun doute de la cause de cécité la plus précoce.

L'anophtalmie et la microptalmie ont des étiologies assez complexes. La duplication de chromosomes, la délétion ainsi que la translocation sont toutes des conditions impliquées dans l'anophtalmie et la microptalmie. Elles sont habituellement associées à des syndromes caractéristiques comme les trisomies 13 et 18. Il y a aussi les causes monogéniques (la mutation de certains gènes), SOX2 ayant été identifié comme étant le gène principalement impliqué dans ces deux conditions (Verma & Fitzpatrick, 2007). Certains facteurs environnementaux peuvent également induire l'anophtalmie ou la microptalmie à l'état embryonnaire. Les infections acquises durant la grossesse de la mère, la déficience maternelle en vitamine A, l'exposition aux rayons X pendant la grossesse, l'utilisation inappropriée de solvants et l'exposition à la thalidomide toujours pendant la grossesse (Verma & Fitzpatrick, 2007) sont parmi les facteurs les plus importants qui affectent le développement embryonnaire des yeux.

1.2 Le cortex cérébral

1.2.1 L'organisation corticale générale

La surface externe des hémisphères cérébraux est constituée d'une matière hautement cellulaire appelée matière grise ou cortex. Le cortex est divisé en de nombreuses aires qui sont distinctes tant du point de vue de leur cytoarchitecture, leur connectivité, leur chémoarchitecture et leur fonction (par exemple, traitement des informations visuelles).

Dans ce mémoire, nous nous intéresserons à l'organisation cytoarchitectonique des aires sensorielles, visuelle primaire, auditive et somesthésique primaire. Le néocortex dont font partie les aires sensorielles contient 6 couches cellulaires distinctes (voir figure 1.1). La couche I est hypocellulaire. Viennent ensuite les couches II et III qui contiennent des neurones pyramidaux destinés aux projections calleuses et corticocorticales. La couche IV quant à elle est appelée granulaire et elle reçoit les afférences provenant du thalamus. Cette couche sera donc particulièrement dense dans les aires sensorielles primaires. Elle est facilement reconnaissable, car les corps cellulaires des neurones qui la composent sont de petites tailles. La couche V contient de gros neurones pyramidaux qui envoient des projections sous-corticales. Vient finalement la couche VI appelée couche polymorphe qui envoie des informations au thalamus, mais qui en reçoit également. La densité cellulaire et la taille relative de chacune des couches dépendent de la fonction de l'aire corticale.

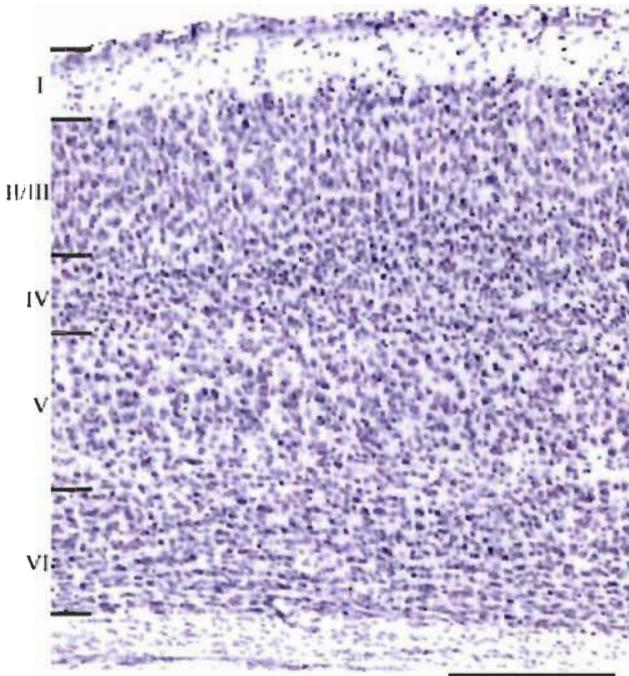


Figure 1.1 : Organisation cytoarchitectonique du néocortex (ici le cortex visuel) avec les 6 couches corticales. Échelle à 250 µm. Néocortex de souris.

Au cours du développement embryonnaire du cortex cérébral, trois événements se succèdent : la prolifération cellulaire, la migration cellulaire et la différenciation cellulaire. Chez l'humain, la plupart des neurones du néocortex se forment entre la cinquième semaine et le cinquième mois de gestation avec une vitesse de production de l'ordre de 250 000 nouveaux neurones par minute (Bear et al., 2002). Cette prolifération cellulaire s'effectue au niveau de la zone ventriculaire située sous le futur cortex (voir figure 1.2).

Les premiers neuroblastes de la zone ventriculaire forment la zone marginale située sous la pie-mère. La première migration des neuroblastes forme, sous la zone marginale, la zone intermédiaire qui constituera la future substance blanche. Par la suite, des neuroblastes des zones ventriculaire et intermédiaire forment, sous la zone marginale, la plaque corticale. À ce stade, la zone ventriculaire cesse son activité au profit d'une zone sus-jacente, la zone subventriculaire, qui devient la nouvelle zone neurogène (Kamina, 2008). De

cette zone migrent des neuroblastes pour former sous la plaque corticale une sous-plaque corticale.

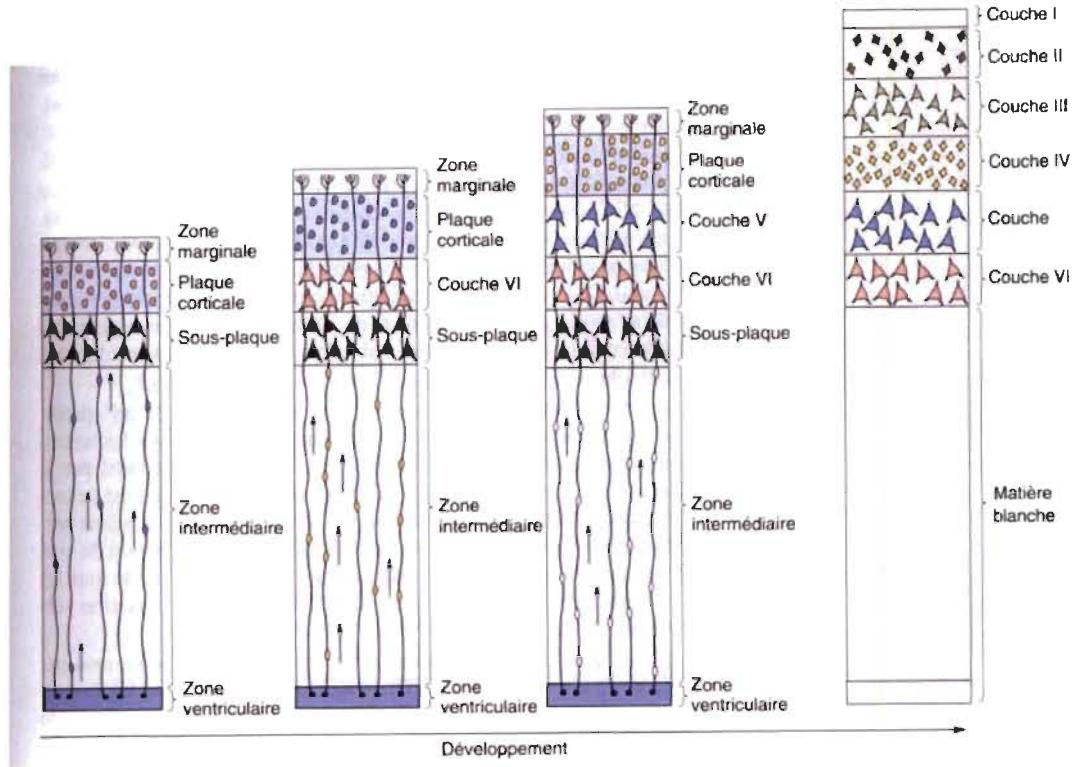


Figure 1.2 : Séquence du développement du cortex par la migration des neuroblastes (Bear et al., 2002).

1.2.2 L'organisation des cortex sensoriels

Les informations sensorielles sont traitées dans différentes zones du cortex, selon leur nature sensorielle. Les figures 1.3 et 1.4 présentent la localisation des cortex visuel, auditif et somatosensoriel chez l'humain. Pour mieux se situer, le cortex visuel se situe au niveau de la scissure calcarine dans le lobe occipital du cerveau (voir figure 1.3).

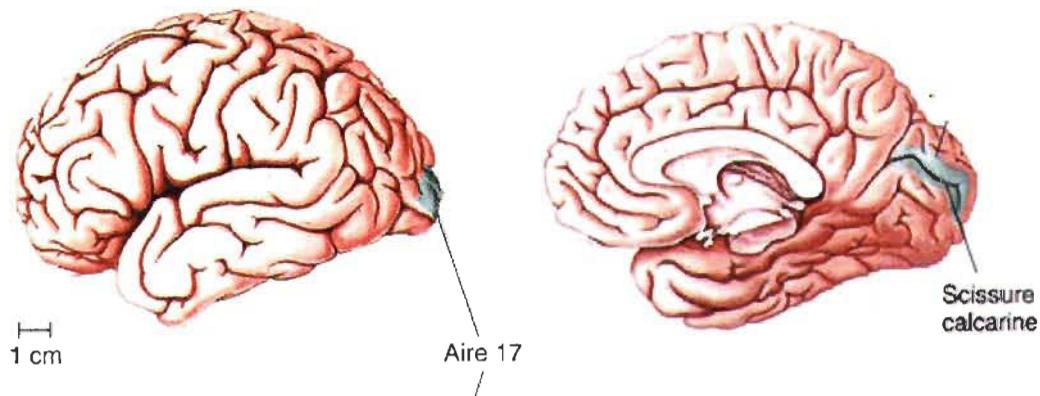


Figure 1.3 : Aire visuelle primaire (aire 17) située au niveau du cortex occipital plus précisément autour du sillon calcarin que l'on peut visualiser au niveau de la face médiale du cerveau (Bear et al., 2002).

Le cortex auditif quant à lui au niveau du gyrus temporal supérieur dans le lobe temporal et le cortex somatosensoriel au niveau du gyrus postcentral du lobe pariétal (voir figure 1.4).

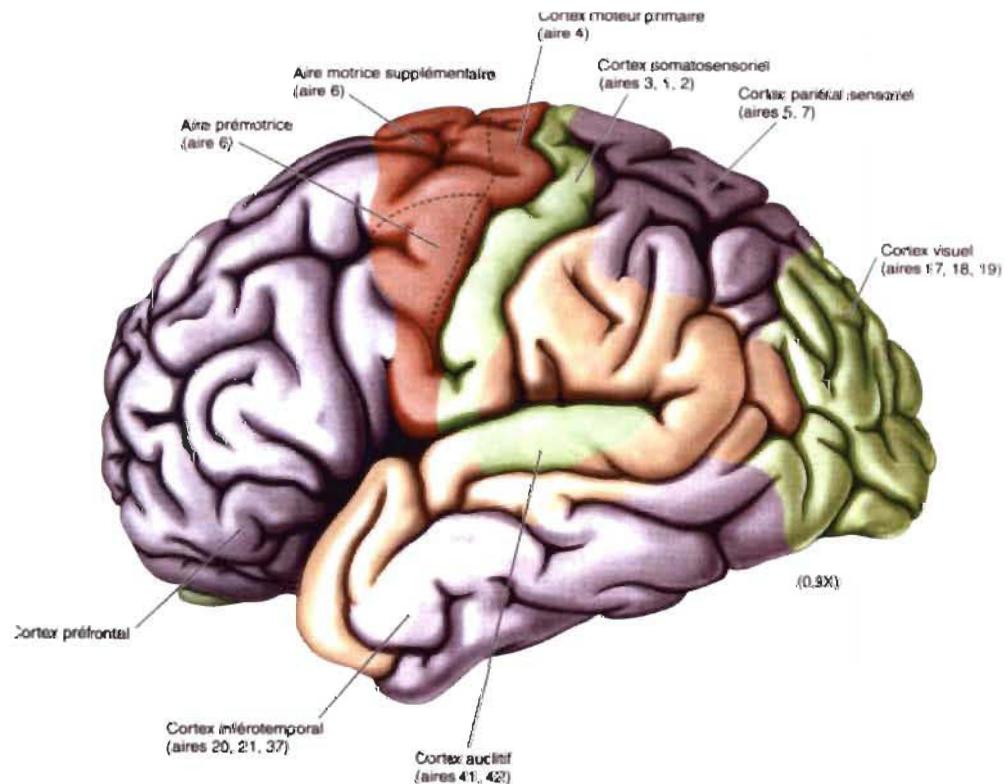


Figure 1.4 : Cerveau humain avec la représentation des différentes aires sensorielles corticales (Bear et al., 2002).

1.2.2.1 Le cortex visuel

L'organisation du système visuel de la rétine au corps genouillé latéral (LGN) jusqu'au cortex est illustrée par la figure 1.5. Les photorécepteurs de la rétine, au nombre de 126 millions environ, captent l'impact des photons et le transforment en signal électrochimique (Bear et al., 2002; Kamina, 2008). Les informations visuelles seront acheminées par le nerf optique jusqu'au LGN, le principal relais thalamique visuel. Les neurones de ce noyau achemineront par la suite ce signal au cortex visuel primaire. Le cortex visuel primaire (V1) est désigné comme étant l'aire 17 selon la nomenclature de Brodmann.

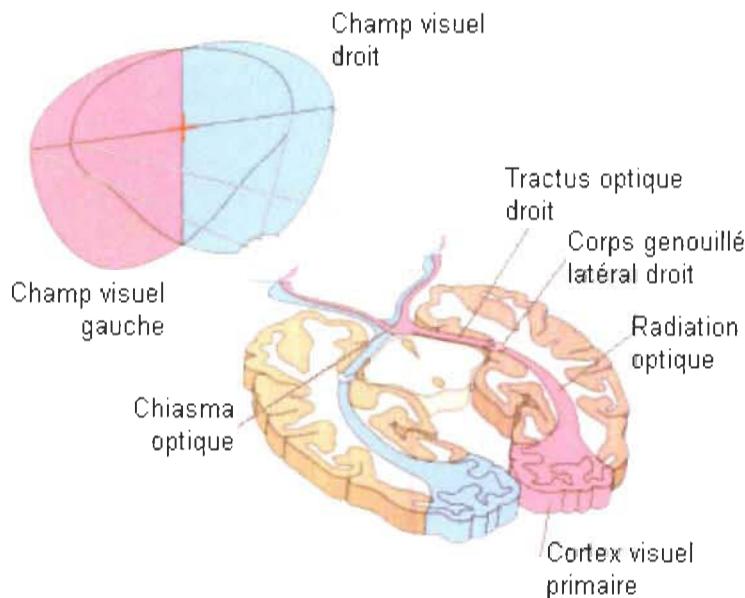


Figure 1.5 : Système visuel et les voies impliquées dans l'acheminement des informations visuelles (Bear et al., 2002).

Le cortex visuel, tout comme les cortex auditif et somatosensoriel, contient une représentation de la périphérie sensorielle. Les projections rétinienennes sont organisées de telle manière qu'il existe une véritable représentation de l'espace visuel au niveau du LGN et du cortex visuel primaire. Cette organisation au niveau du système visuel est appelée rétinotopie (Bear et al., 2002). Par exemple, la fovea, qui est la projection rétinienne du champ central de vision est cruciale pour l'exécution de plusieurs tâches de la vie courante comme

la lecture (voir figure 1.6). Cette zone de la rétine occupe une zone disproportionnellement grande au niveau du cortex visuel primaire comparativement au reste de la rétine (Neveu et al., 2008).

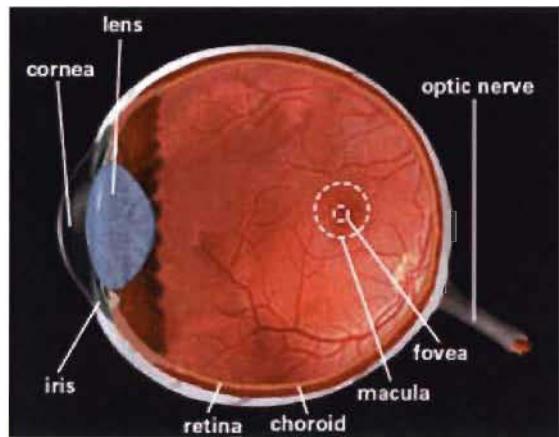


Figure 1.6 : La rétine avec la fovéa contenue dans la macula.

Puisque le cortex visuel est le cortex sensoriel d'intérêt de notre étude, nous porterons plus d'attention aux périodes de mise en place de ses constituants et des voies sous-corticales reliées à ce cortex, et ce, chez la souris.

Tout d'abord, il est important de noter que la période de gestation des souris est de 18,5 jours. Celles-ci naissent relativement immatures, c'est-à-dire à un stade où le cortex n'est pas complètement formé et la plupart des cellules corticales n'ont pas encore migré jusqu'à leur destination finale. La première semaine postnatale des rongeurs correspond ainsi à un stade de développement où, par exemple, le singe est toujours *in utero* (Miller, 1988; Clancy et al., 2001).

Même si l'ouverture des yeux chez la souris s'effectue seulement vers la 9^{ème} journée après la naissance, les cônes de la rétine sont à leur développement maximal à la 14^{ème} journée de gestation et les bâtonnets, à la 3^{ème} journée de vie.

Les cellules ganglionnaires de la rétine commencent leur formation dès la 10^{ème} journée de gestation. Ces cellules rétiniennes génèrent dès leur formation, une activité électrique que l'on appelle activité spontanée qui survient en bouffées et qui traverse la rétine sous forme de vagues lentes. Cette activité spontanée sera présente au niveau des structures visuelles thalamiques et corticales. Ainsi, elle sera présente peu après la neurogenèse et jusqu'à l'apparition des premières expériences sensorielles et elle jouera un rôle important dans l'établissement des futures connexions et dans la synchronisation de la synaptogenèse au cortex cortical (Katz & Shatz, 1996; Sengpiel & Kind, 2002; Voigt et al., 2005). Elle sera particulièrement importante pour la consolidation des connexions intrinsèques au niveau du thalamus visuel et du cortex visuel durant la période embryonnaire, donc bien avant l'arrivée d'information extrinsèque (Voigt et al., 2005).

Au niveau thalamique, le corps genouillé latéral dorsal (LGNd) finit sa formation à 12,7 jours de gestation. L'entrée des axones optiques au LGNd se produit à 13,6 jours de gestation. Au niveau du cortex, les axones du LGNd envahissent la sous-plaque corticale à 16,2 jours de gestation (Clancy et al., 2001). L'activité spontanée produite par les cellules ganglionnaires de la rétine atteint ainsi le cortex en formation dès la 16^{ème} journée de gestation donc 2,5 jours avant la naissance des souris.

1.2.2.2 Le cortex auditif

Les informations auditives sont transmises de la cochlée vers les noyaux cochléaires qui eux enverront les informations vers le collicule inférieur (noyau auditif du tronc cérébral) (IC) en passant par divers relais (voir figure 1.7). Les informations auditives parviendront par la suite au cortex auditif (AC).

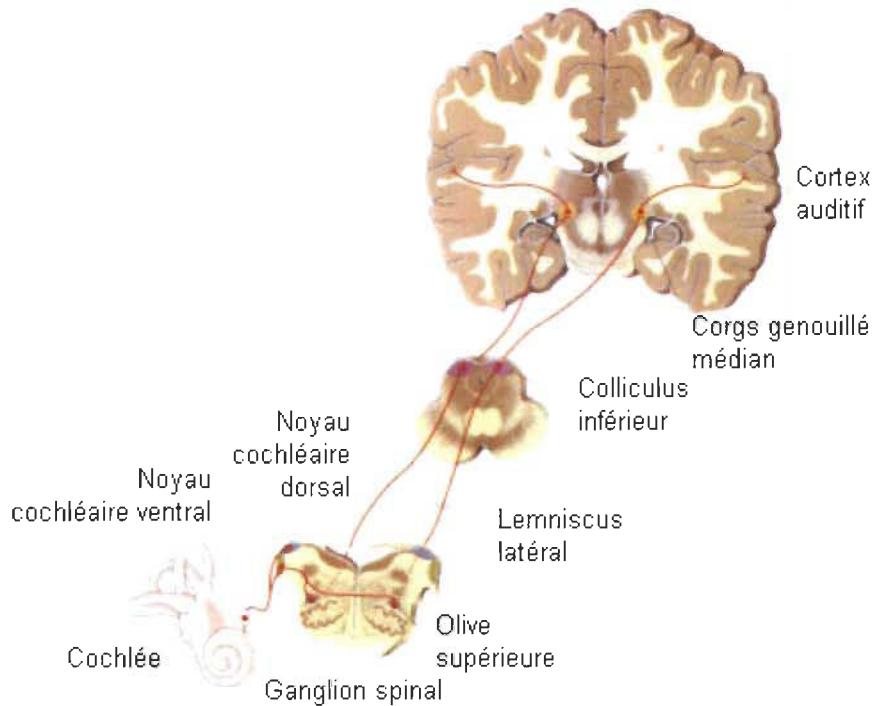


Figure 1.7 : Le système auditif (Bear et al., 2002).

Les réponses neuronales des cellules situées au niveau du cortex auditif sont organisées de façon topographique aux différentes fréquences sonores. Cette organisation est appelée tonotopie. Chez l'humain, une étude a démontré qu'il existait le long du gyrus d'Heschl, situé dans le cortex auditif, deux zones miroirs symétriques répondant à des fréquences sonores spécifiques. Ces zones se situeraient dans l'axe antéropostérieur du gyrus et répondraient préférentiellement aux basses fréquences dans la zone latérale, tandis que les zones antérieure et postérieure seraient plus sensibles aux hautes fréquences (Humphries et al., 2010).

1.2.2.3 Le cortex somatosensoriel

On retrouve à la surface du cortex somatosensoriel une représentation topographique de la surface du corps, une représentation dite somatotopique. De plus, la taille relative de la représentation des parties du corps est proportionnelle à l'importance biologique de ces parties et à la densité des

récepteurs qui s'y trouvent. L'image corporelle qui en résulte est donc grossièrement déformée et constitue l'homonculus (voir figure 1.8). Chez l'humain ce sont la bouche et les mains qui occupent une grande importance. Ils occupent un espace disproportionné sur le cortex cérébral, ce qui est en lien avec leur sensibilité.

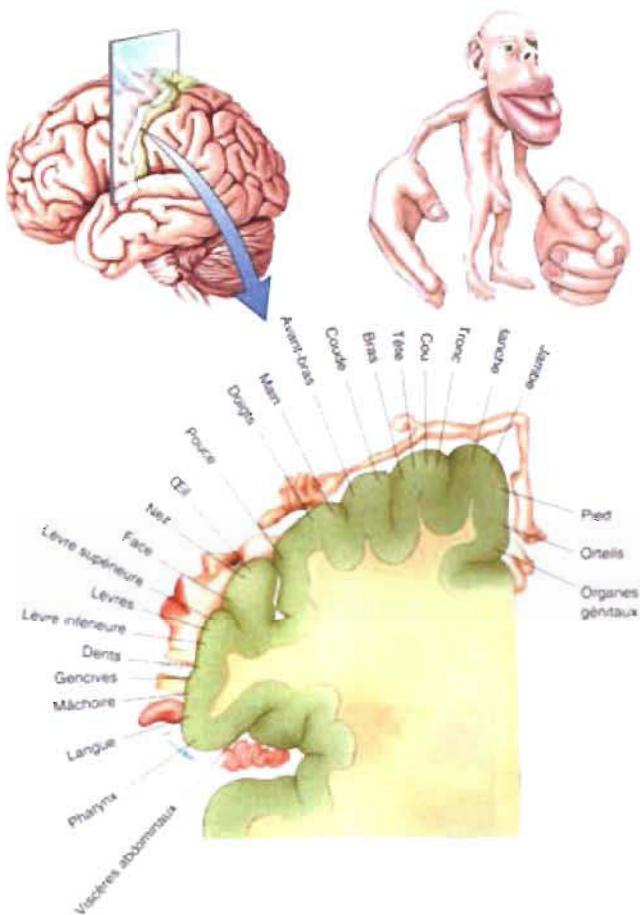


Figure 1.8 : Organisation somatotopique de la représentation de la surface du corps au niveau du cortex somatosensoriel. Coupe frontale schématisée au niveau du cortex somatosensoriel. Chaque région corporelle est représentée de manière ordonnée et proportionnelle à la densité de son innervation (Bear et al., 2002).

La même observation peut être faite chez la souris (souriculus), mais cette fois, c'est la représentation corticale des vibrisses qui est très développée en rapport avec leur importance pour l'exploration tactile de l'environnement. À l'intérieur de l'ensemble du cortex somatosensoriel qui représente l'ensemble de

la surface corporelle de la souris, la portion dédiée aux vibrisses sur le cortex occupe un espace surdimensionné par rapport à l'espace qu'occupent les vibrisses sur le corps de la souris. Le champ de tonneaux, situé dans le cortex somatosensoriel, regroupe les différentes structures (tonneaux) qui correspondent chacune à une vibrisse (voir figure 1.9).

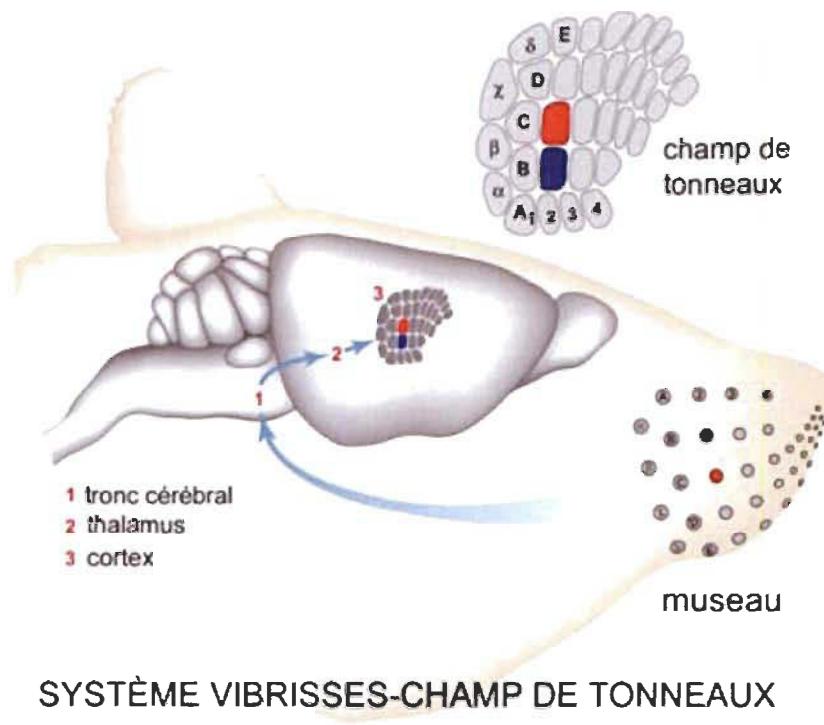


Figure 1.9 : Représentation corticale des champs de tonneaux chez les rongeurs. La position de chacune des vibrisses présentes au niveau du museau de la souris se retrouve de façon homéomorphe au niveau cortical (dessin reproduit avec l'autorisation de son auteur, Knot G.W.).

Chez l'humain, les récepteurs sensoriels cutanés transfèrent l'information aux axones qui formeront les racines dorsales de la moelle épinière. L'information sensorielle voyagera par la voie des colonnes dorsales et du lemnisque médian pour atteindre le noyau ventral postérolatéral (VLP) du thalamus. Les neurones du VLP projettent vers des territoires corticaux spécifiques dont le cortex somatosensoriel primaire (S1).

1.3 Facteurs génétiques et extrinsèques influençant le phénotype cortical

1.3.1 Facteurs génétiques

Comme nous venons de le voir, la différenciation du néocortex en différentes aires corticales sensorielles se fait graduellement, et ce à partir de la période prénatale. Avant la naissance, des « régions néocorticales » peuvent être identifiées par l'expression de différentes familles de gènes, même si durant cette période aucune information extrinsèque ne parvient au néocortex (Rubenstein et al., 1999). Par contre, le début de la formation des limites cytoarchitectoniques des aires corticales ne se produira qu'aux alentours de la première journée après la naissance (P1) chez la souris, c'est-à-dire lorsque les axones thalamo-corticaux rejoindront les cellules de la couche 4 du néocortex (Clancy et al., 2001).

Durant le développement embryonnaire, les facteurs intrinsèques au néocortex comme les facteurs de transcriptions et les molécules de guidage axonal jouent un rôle essentiel dans la présence, la localisation et l'organisation des régions corticales (Pallas, 2001). Par exemple, une souris knockout du gène Gbx-2 dépourvue de ses voies thalamo-corticale présente un patron d'expression normal de plusieurs facteurs de transcriptions et de molécules de guidage axonal nécessaires à la formation et à la régionalisation du néocortex (Miyashita-Lin et al., 1999). De plus, le retrait d'une partie du néocortex chez l'opossum à l'âge postnatal (P) 4, juste avant l'arrivée des fibres thalamo-corticales au cortex démontre la capacité de réorganisation du néocortex, sans l'apport des informations sensorielles extrinsèques (Pallas, 2001) (voir figure 1.10).

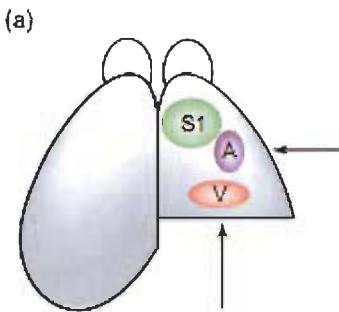


Figure 1.10 : Réorganisation corticale suite au retrait d'une partie du néocortex.

À P4, le retrait d'une grande partie du néocortex postérieur chez l'opossum compresse la carte corticale, résultant en un transfert rostral des fibres thalamo-corticales jusqu'à leurs aires sensorielles corticales d'intérêt (Huffman et al., 1999; Pallas, 2001).

Le cortex visuel de la souris anophthalmie est aussi un bon exemple. Son cortex visuel primaire ne reçoit aucune information visuelle extrinsèque au cours du développement. Malgré cela, le cortex visuel primaire de la souris anophthalmie est toujours présent et démontre une cytoarchitecture spécifique au cortex visuel normal (Chase, 1945). Ceci prouvant l'implication des facteurs intrinsèques dans le développement des systèmes sensoriels.

De récentes études ont également démontré l'importance de quelques gènes spécifiques dans l'apparition des différentes aires corticales durant le développement. Les gènes *Emx2* et *Pax6* sont exprimés en gradients opposés dans le néocortex en développement. *Emx2* est exprimé antérieurement tandis que *Pax 6* est plutôt exprimé postérieurement (Bishop et al., 2000). Ils régulent l'expression de molécules qui codent pour l'adhésion cellulaire comme les cadhérines et d'autres facteurs de transcription et de molécules de guidage axonal comme les éphrines (Bishop et al., 2000). Une perturbation de la production de ces facteurs de transcription affecte la taille et la localisation des aires corticales en émergence. Par exemple, chez la souris knockout du gène *Emx2*, la portion antérieure du néocortex prendra de l'expansion au détriment de la portion postérieure (voir figure 1.11) (Bishop et al., 2000). Le contraire est

aussi possible, une souris surexprimant le gène *Emx2* présentera un cortex visuel primaire plus grand et un cortex somatosensoriel primaire plus petit (Hamasaki et al., 2004).

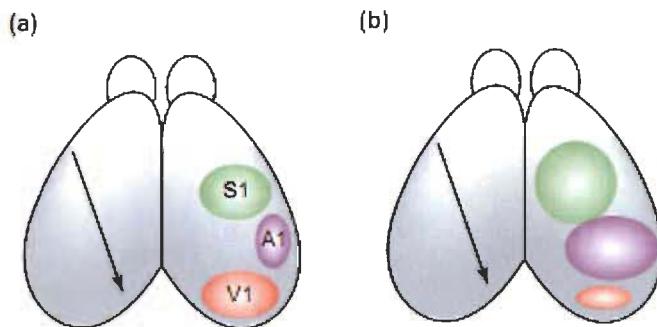


Figure 1.11 : Les gènes de régulation. A) Le gradient des gènes de régulation produits durant le développement embryonnaire dirige le développement des différentes aires corticales sensorielles telles que V1, somatosensoriel primaire (S1) et auditive primaire (A1). B) La souris knockout du gène *Emx2* cause un transfert caudo-médial des régions corticales et une perte des régions sensorielles occipitales (Pallas, 2001).

Également, des études montrant des différences dans la taille des aires sensorielles corticales dans différentes souches de souris supportent l'hypothèse stipulant que celles-ci sont déterminées génétiquement (Wimer et al., 1969; Airey et al., 2005). Par exemple, la taille du néocortex et de V1 sont significativement plus grande et la taille des champs de tonneaux, contenus dans S1, significativement plus petite chez les souris de souche C57BL/6J comparativement aux souris de souche DBA/2J. À noter que ces deux types de souris sont voyantes (Airey et al., 2005). Puisque ces deux souches sont élevées dans des environnements identiques, les différences corticales seraient le résultat de différences génétiques entre les deux souches de souris. Effectivement, une littérature plus récente a démontré qu'il existait des différences génétiques qui expliqueraient les différences de tailles au niveau des cortex. Ces études identifient des gènes, présents sur différents chromosomes, qui influencerait les aspects quantitatifs d'un trait morphologique (Dong et al., 2007; Gaglani et al., 2009).

Ces observations indiquent qu'il est fort probable que des gènes intrinsèques au néocortex guident la régionalisation de celui-ci alors que, comme nous allons le voir, les informations thalamiques extrinsèques finalisent la subdivision des différentes régions du néocortex en aires corticales spécifiques (Pallas, 2001).

1.3.2 Facteurs extrinsèques

Plusieurs données indiquent que l'information acheminée au néocortex provenant des récepteurs sensoriels externes influence l'organisation corticale, autant fonctionnellement qu'anatomiquement. Un changement dans la périphérie sensorielle, que ce soit la surutilisation d'une modalité ou la perte sensorielle, peut mener à une réorganisation anatomique et fonctionnelle au niveau cortical. C'est pourquoi on désigne le néocortex comme étant plastique.

1.3.2.1 Enrichissement de l'environnement

L'enrichissement sensoriel provenant de stimuli externes peut modifier la morphologie corticale. Chez le chat, l'enrichissement de l'environnement a significativement affecté l'aire visuelle 17 et 18, particulièrement la densité et la taille des neurones (Beaulieu & Colonnier, 1989). De plus, l'épaisseur du cortex occipital était plus grande chez les rats élevés dans des milieux enrichis (Diamond et al., 1987). L'enrichissement du milieu a également un effet prononcé chez les souris anophthalmes. Comparativement aux souris anophthalmes élevées dans des milieux standards, les mêmes souris élevées dans des milieux enrichis démontraient une plus grande activité dans les cortex visuels lorsqu'on les soumettait à une stimulation auditive (Piché et al., 2004).

Ces études indiquent que des changements dans la quantité et la qualité des informations captées par les récepteurs sensoriels entre différents individus peuvent contribuer aux différences de taille des aires sensorielles corticales à l'intérieur d'une population.

1.4 Plasticité du néocortex

1.4.1 Plasticité à travers l'évolution

Durant l'évolution, plusieurs espèces animales ont démontré, par les modifications survenant au niveau des cortex sensoriels, les capacités adaptatives du cerveau. Au cours des siècles, les animaux ont su s'adapter aux nouvelles conditions de vie toujours dans le but de pouvoir poursuivre la continuité de l'espèce. Prenons l'exemple du condylure étoilé, une petite taupe qui présente des tubercules nasaux proéminents qui sont en fait des organes tactiles qui lui servent à trouver sa nourriture puisque cet animal possède une vue très faible (figure 1.12).

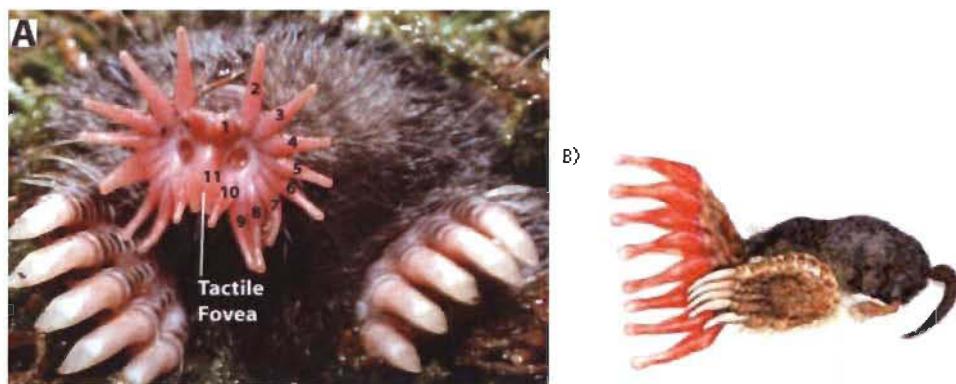


Figure 1.12 : A) Condylure étoilé avec ses 22 tentacules. B) Condyluroculus, représentation corticale du corps de l'animal (Catania & Kaas, 1995).

Cet animal possède une représentation corticale de ses organes tactiles beaucoup plus grande que la représentation corticale des yeux qui lui sont en fait très peu utiles dans son environnement souterrain (Catania & Kaas, 1995).

Suivant le même principe évolutif, les différentes espèces en sont venues à ne pas exploiter de la même façon les différentes modalités sensorielles. Par exemple, l'écureuil arboricole qui est un rongeur hautement visuel présente une aire visuelle primaire très volumineuse comparativement au cortex somatosensoriel et auditif (Krubitzer & Kaas, 2005). Chez l'ornithorynque

(*Platypus*), c'est le cortex somatosensoriel qui occupe la majorité de la surface corticale où près de 75 % du néocortex est dédié au traitement des informations sensorielles provenant du bec (Krubitzer & Kaas, 2005). Chez la chauve-souris, le cortex auditif est considérablement élargi (voir figure 1.13) (Krubitzer & Kaas, 2005).

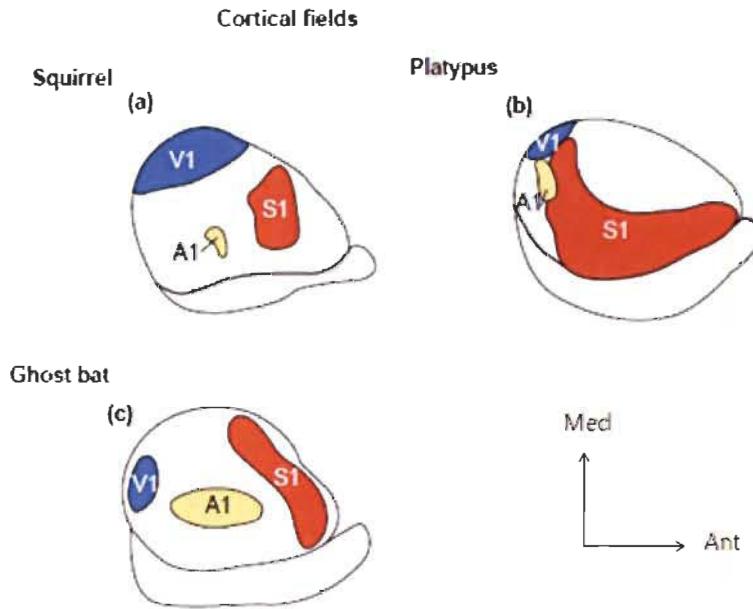


Figure 1.13 : Organisation des différentes aires corticales sensorielles chez trois mammifères. A) l'écureuil, B) l'ornithorynque et C) la chauve-souris ayant des spécialisations sensorielles différentes (Krubitzer & Kaas, 2005).

1.4.2 Plasticité suite à des modifications de la périphérie sensorielle

Comme nous l'avons vu dans le cas des animaux élevés dans des milieux enrichis, une autre source de variation de la taille des aires corticales provient de différences dans l'apport de l'information sensorielle durant le développement. Plusieurs études ont démontré qu'il était possible de modifier la taille d'une aire corticale en changeant la morphologie périphérique sensorielle tôt durant le développement. Chez les opossums (Kahn & Krubitzer, 2002) et les singes (Rakic et al., 1991) énucléés tôt durant leur développement, la taille de V1 est substantiellement plus petite comparativement à ce que l'on trouve chez

les animaux contrôles. Dans la même optique, chez les souris sourdes congénitales, le cortex auditif primaire est significativement plus petit lorsque comparé aux souris normales (Hunt et al., 2006). En se basant sur ces résultats et les exemples de l'homonculus, du souriculus et du condylure étoilé que nous avons vus un peu plus tôt, il est justifié de dire que plus la quantité d'information sensorielle acheminée par les différentes voies thalamiques est grande, plus la représentation corticale de cette modalité sera grande. Ainsi, si on diminue la quantité d'information sensorielle acheminée en modifiant la périphérie sensorielle, il sera normal d'observer une diminution de la taille de l'aire corticale associée à la modalité modifiée. Ces modifications sont de l'ordre de la plasticité intramodale.

1.4.3 Plasticité intramodale et intermodale

Les modifications corticales conséquentes à une perte sensorielle périphérique peuvent survenir à l'intérieur des aires reliées au sens perdu comme nous venons de le voir, c'est ce que l'on appelle plasticité intramodale, mais également dans des aires corticales reliées aux sens résiduels (plasticité intermodale), selon le moment de la déprivation. La plasticité intermodale peut se manifester de deux façons. Par exemple, des informations provenant d'une modalité sensorielle peuvent être acheminées vers un autre cortex sensoriel lors d'une activation auditive ou somatosensorielle du cortex visuel chez des modèles de déprivation visuelle par exemple (Sadato et al., 1996; Röder et al., 1999). Il peut aussi y avoir une plasticité intermodale qui affecte les cortex des modalités sensorielles autres que celles qui subissent une déprivation. Ce phénomène peut être observé morphologiquement chez les aveugles. Par exemple, en plus de présenter un cortex auditif primaire plus petit, les souris sourdes congénitales présentent un cortex visuel primaire plus grand, lorsque comparé aux souris normales (Hunt et al., 2006).

Fonctionnellement, le cortex visuel d'un aveugle congénital démontre un métabolisme du glucose semblable ou plus élevé en comparaison avec le cortex visuel d'un individu voyant ayant les yeux bandés et démontre un débit sanguin et un métabolisme de l'oxygène augmenté (Veraart et al., 1990; Uhl et al., 1993). Le débit sanguin présent au niveau du cerveau est directement relié à l'activité neuronale. Plus l'activité sera grande dans une région corticale, plus le flot sanguin sera augmenté. Ceci suggère qu'en absence d'afférences visuelles au cortex visuel pendant le développement, celui-ci reste actif.

Cette activité est explicable par la plasticité intermodale. Effectivement, comme il a été démontré dans plusieurs études, des modifications de la périphérie, qu'elles soient expérimentales ou naturelles, peuvent mener à une réorganisation des modalités sensorielles. Par exemple, lors d'une cécité précoce, des changements anatomiques sont observables au niveau sous-cortical, particulièrement au niveau thalamique. Chez le rat-taupe qui est microptalme, le hamster énucléé à la naissance et la souris anophtalme, une stimulation auditive mène à de l'activité auditive dans le cortex occipital. Cette activité serait en partie explicable par la présence d'une connexion entre le collicule inférieur et le thalamus visuel (Doron & Wollberg, 1994; Izraeli et al., 2002; Piché et al., 2004). Toutefois, il n'est pas exclu que d'autres connexions, de type corticocortical par exemple, soient impliquées dans l'activation du cortex visuel.

La plasticité intermodale a été démontrée par des mesures de flot sanguin cérébral effectué chez les aveugles et les voyants où l'on pouvait voir une activation du cortex occipital chez les aveugles précoces suite à l'exécution de tâches tactiles comme la lecture du braille (Sadato et al., 1996; Sadato et al., 1998; Cohen et al., 1999; Burton et al., 2002). La plasticité intermodale se manifeste effectivement de façon différente chez les aveugles précoces et tardifs comme démontré dans deux études utilisant la stimulation magnétique transcrânienne. La stimulation magnétique transcrânienne du cortex visuel de sujets voyants et aveugles perturbe la lecture du Braille chez les aveugles

précoce contrairement aux individus voyants et aux aveugles tardifs chez qui la lecture pouvait être effectuée sans difficulté (Cohen et al., 1997; Cohen et al., 1999). La présence d'activité non visuelle dans le cortex occipital des individus aveugles congénitaux démontrerait ainsi la possible présence de connexions entre les structures des différentes modalités sensorielles chez les humains également.

De plus, les aveugles, particulièrement ceux qui ont perdu la vue tôt durant leur vie, démontrent des comportements plus efficaces et des performances augmentées dans l'exécution de tâches auditives et somesthésiques comparativement aux individus voyants. Ces meilleures performances impliquent non seulement les aires auditives et somatosensorielles, mais également le cortex visuel déprivé d'informations visuelles.

Ces meilleures performances de discrimination auditive et de localisation spatiale des sons ont été observées chez des aveugles congénitaux (Lessard et al., 1998; Röder et al., 1999; Gougoux et al., 2004; Voss et al., 2004; Gougoux et al., 2005). Certains ont d'ailleurs noté que ces meilleures performances impliquaient le cortex visuel (Gougoux et al., 2005; Voss et al., 2008). Aucune différence de performance n'a été relevée chez les aveugles tardifs (plus de 14 ans) (Wan et al., 2010). Une meilleure localisation spatiale des sons a également été observée chez les chats déprivés visuellement depuis la naissance comparativement à des chats voyants (Rauschecker & Knierup, 1994).

1.5 Cécité précoce et cécité tardive

Comme nous l'avons vu, la réorganisation intermodale ne s'effectue pas de la même façon si la perte de vision a eu lieu tôt durant le développement ou plus tardivement. Ainsi, une étude effectuée chez le singe énucléé durant le développement embryonnaire a démontré un volume du cortex visuel primaire

plus petit chez le singe énucléé avant l'arrivée des fibres thalamo-corticales comparativement au singe énucléé après l'arrivée de ces fibres. Ceci démontre l'effet de l'activité spontanée de la rétine sur le développement de l'aire visuelle primaire (Dehay et al., 1996a).

Il existe, selon les systèmes sensoriels, des moments durant lesquels les circuits neuronaux ne sont pas fixés et présentent une sensibilité aux stimuli environnementaux et sont plus aptes à une réorganisation en relation avec des changements périphériques. Durant ces périodes, la maturation des cortex sensoriels et le raffinement des circuits sensoriels sont grandement influencés par les expériences sensorielles vécues par l'individu qui ont une action structurante sur la circuiterie neuronale. Cette plasticité neuronale est présente durant le développement embryonnaire, mais est également présente durant une courte période après la naissance pour certains systèmes. C'est la période critique (Sale et al., 2010). La plasticité est réduite progressivement jusqu'à la fin de la période critique. Par la suite, les circuits neuronaux et les fonctions neuronales sont de moins en moins modifiables. La fin de la période critique est en lien avec le développement des systèmes inhibiteurs GABAergiques qui se développent de façon prononcée durant la période la plus plastique du cortex sensoriel, donc juste avant la fermeture de la période critique. Chez les rongeurs par exemple, le nombre de synapses GABAergiques augmente particulièrement entre l'ouverture des yeux dans la deuxième semaine après la naissance et la fin de la période critique vers la 5^{ème} semaine après la naissance (Jiang et al., 2005).

Ainsi, en réponse à l'expérience sensorielle, les circuits neuronaux peuvent être modifiés fonctionnellement et morphologiquement. Une perte visuelle se produisant avant la fermeture de cette période critique influencera donc la réorganisation du système visuel, notamment le cortex visuel primaire, comparativement à une perte visuelle se produisant après la fermeture de cette période critique.

L'exemple classique qui a démontré la présence d'une période critique vient d'une étude effectuée par Hubel et Wiesel en 1963 concernant les colonnes de dominance oculaire au niveau du cortex visuel primaire du chat a démontré que la suture d'un œil chez le chaton entre sa naissance et l'âge de 2 mois et demi modifiait l'organisation des colonnes corticales puisque la majorité répondait seulement à l'œil resté ouvert pendant la jeune période postnatale (Hubel & Wiesel, 1963). Une déprivation monoculaire chez le chat adulte (après 12 mois) n'a pas démontré de réorganisation des colonnes de dominance oculaire (Hubel & Wiesel, 1970). La période critique pour l'établissement de ces colonnes chez le chat se termine à 3 mois, expliquant les modifications de celles-ci chez le chaton déprivé monoculairement.

1.6 Plasticité intermodale chez le modèle de souris anophtalmie ZRDCT

La plasticité intermodale a aussi été démontrée par quelques études effectuées dans notre laboratoire. Ces études ont montré des différences au point de vue des connexions neuronales entre deux types de souris. Les souris ZRDCT anophtalmes et les C57BL/6 voyantes. La souris ZRDCT anophtalmie qui est en fait une souris mutante où ni la rétine, ni le nerf optique ne se développent durant la période embryonnaire, suite à une mutation sur le chromosome 18. C'est un bon modèle pour l'étude de l'anophtalmie congénitale humaine (voir matériel et méthodes pour plus de détails). Ces différences se situaient tant au niveau sous-cortical que cortical. Un des résultats soulignait une réorganisation intermodale chez les souris ZRDCT/An par la présence de fibres auditives dans le LGNd indiquant l'apport d'information auditive au cortex visuel primaire provenant du thalamus visuel. Ces fibres auditives proviennent du collicule inférieur (Piché et al., 2004; Chabot et al., 2007). Ces résultats rejoignent ceux obtenus chez le rat-taupe et le hamster énucléé à la naissance où la même connexion entre le collicule inférieur et le thalamus visuel avait été démontrée (Doron & Wollberg, 1994; Izraeli et al., 2002) (voir figure 1.14).

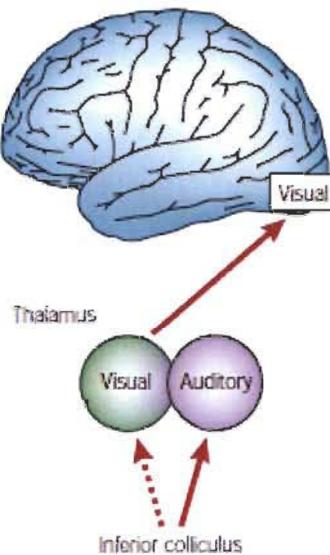
a Subcortical connectivity

Figure 1.14 : Changement dans la connectivité sous-corticale suivant une déprivation visuelle (Bavelier & Neville, 2002).

Cette connexion entre le collicule inférieur et le thalamus visuel se développe à la fin de la première semaine postnatale chez la souris ZRDCT/An et se stabilise à P10 (voir figure 1.15) (LeHouiller, 2007).

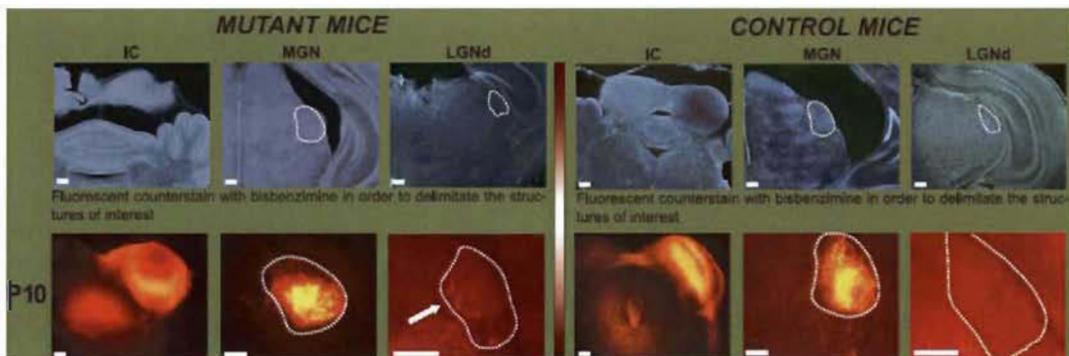


Figure 1.15 : Fibres auditives dans le LGNd chez la souris mutante. Ces fibres sont présentes à P10 chez cette souris (voir partie de gauche). Chez la souris contrôle C57Bl/6, aucune fibre auditive n'a été retrouvée au niveau du LGNd (voir partie de droite) (LeHouiller, 2007).

En plus de mettre en évidence une modification de la connectivité sous-corticale chez les souris anophthalmes ZRDCT, d'autres études effectuées dans

notre laboratoire ont mis en évidence une activation du cortex occipital chez ces mêmes souris lorsqu'on les soumettait à des stimulations auditives (voir figure 1.16) (Chabot et al., 2007) et somesthésiques (Tremblay et al., 2008). Cette activation auditive du cortex occipital des souris anophtalmes pourrait être explicable par la connexion IC-LGNd présente chez ces souris. Il est à noter que l'activation auditive et somesthésique est absente dans le cortex occipital des souris C57Bl/6 contrôles et que l'activité auditive ne se retrouve que dans le cortex visuel secondaire, et pas le primaire chez les souris énucléées à la naissance (Chabot et al., 2007; Chabot et al., 2008). Dans ce cas, l'activation somesthésique du cortex visuel n'a pas été investiguée. Ces études démontrent bien la réorganisation fonctionnelle du cortex occipital et son implication dans des tâches non visuelles suite à la cécité.

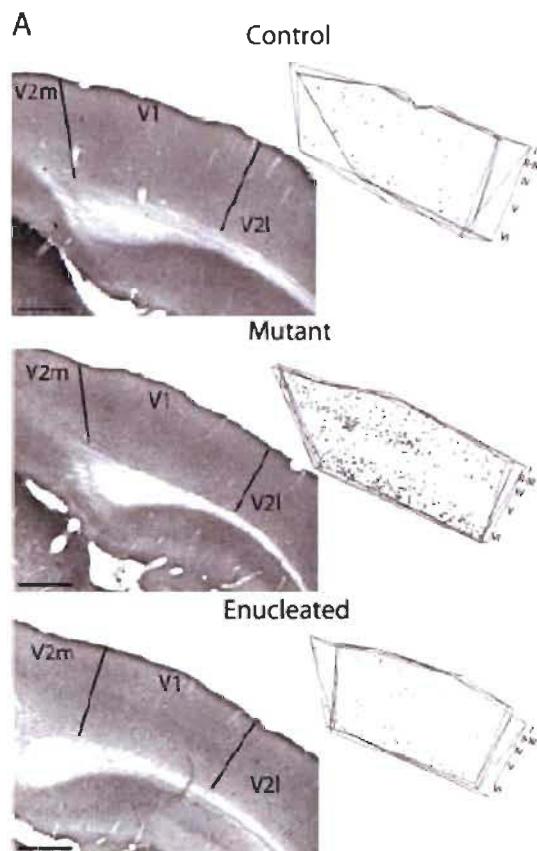


Figure 1.16 : Activité auditive dans le cortex occipital des souris ZRDCT/An. Cette activité est mise en évidence par la protéine c-Fos suite à une stimulation auditive qui consiste à l'écoute d'un bruit blanc (Chabot et al., 2007).

Chez la souris anophthalmie, qui ne développe ni rétine ni nerf optique, les structures visuelles ne sont pas soumises à l'influence d'activité rétiniennes spontanées, comme chez l'animal normal. Dans le cas où la souris est énucléée à la naissance, cette influence se fera sentir jusqu'au moment de l'énucléation, modelant ainsi la connectivité rétino-thalamique et thalamo-corticale. C'est précisément à ce niveau que se situe la principale différence entre ces deux modèles murins de cécité.

En étudiant les tailles des cortex sensoriels chez ces deux types de souris aveugles, il sera ainsi possible de vérifier l'impact de l'activité spontanée provenant de la rétine durant la période embryonnaire sur les structures du système visuel et le comparer à l'effet d'une déprivation périphérique postnatale.

Quoi que ces deux types de souris semblent être des modèles idéaux, il n'en reste pas moins que ce sont des souris de souches différentes ayant donc un fond génétique différent. Effectivement, une étude antérieure effectuée dans notre laboratoire a mis en évidence des différences anatomiques importantes entre elles démontrant que le poids, la longueur et la largeur des cerveaux des souris de souche ZRDCT/An étaient significativement plus petits que celui des souris de souche C57BL/6 (voir figure 1.17) (Tremblay, 2007). Ces différences anatomiques peuvent donc être source de difficulté pour notre étude qui veut mettre en évidence l'effet de la perte de la vue sur le développement du cortex chez ces souris.

Morphologie des Cerveaux

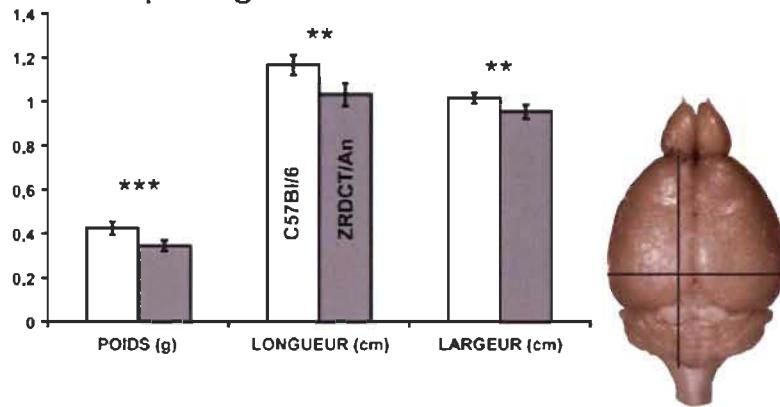


Figure 1.17 : Différences dans la taille des cerveaux entre les souris de souches C57Bl/6 et les souris de souche ZRDCT/An (Tremblay, 2007). La représentation du cerveau indique les axes utilisés pour mesurer la longueur et la largeur.

Dans le but d'évaluer l'effet de la souche de souris et de le différencier de celui de la perte de la vue à des périodes de vie différentes, nous avons développé une nouvelle souche hybride de souris issue des souris de souches originales C57Bl/6 et ZRDCT/An. La description de la méthode de croisement utilisée est décrite dans la section matériel et méthodes. Ainsi, en introduisant les souris hybrides, nous serons en mesure d'éliminer l'effet de souche, nous permettant d'étudier directement l'effet de la perte de la vision à la fois sur les souris de souches originales et les souris de souches hybrides.

Comme nous l'avons vu plus tôt, la fermeture de la période critique du système visuel chez les rongeurs se situe vers la 5^{ème} semaine après la naissance. Nous porterons donc notre attention sur la taille des cortex sensoriels des souris à P5, avant une possible réorganisation des systèmes sensoriels et à P60, à l'âge adulte, après la fermeture de la période critique du système visuel.

1.7 Objectifs de la recherche

Le but du laboratoire d'anatomie fonctionnelle est de mettre en lumière les changements anatomiques, cellulaires et fonctionnels survenant au niveau des différents cortex sensoriels des rongeurs suite à la perte de vision. Ces changements peuvent être différents si la perte de vision est présente depuis la période de développement embryonnaire ou plus tard, après la naissance.

1.8 Objectifs spécifiques et hypothèses

Il a été démontré que la croissance corticale est significativement et spécifiquement plus grande dans les régions où l'activité métabolique se trouvait augmentée (Riddle et al., 1993; Zheng & Purves, 1995). Il a d'ailleurs été démontré que suite à une énucléation chez le rat, il y avait une modification de la densité des vaisseaux sanguins dans les différents cortex sensoriels (Zheng & Purves, 1995).

Le but de ce projet est donc d'étudier l'effet de la perte de la vue à différentes périodes du développement sur la taille du néocortex, des cortex visuel, somatosensoriel et auditif primaires et de différencier l'effet de la perte de la vue de celui des différences de souches utilisées. Pour ceci, nous utiliserons les souris adultes (P60) de souches originales et hybride. En créant une souche de souris hybride, nous croyons pouvoir éliminer les différences de taille de cerveau qui avaient été relevées lors d'études précédentes.

Il sera par la suite possible d'étudier l'effet de la perte de la vue sur la croissance des cortex sensoriels chez les souris anophthalmes, énucléées et voyantes. Ainsi, en vérifiant la taille des cortex sensoriels primaires chez la jeune souris (P5), il sera possible de vérifier l'effet de la perte de la vision à différents moments du développement et de l'arrivée d'informations sensorielles provenant des modalités non visuelles sur la croissance des cortex sensoriels.

Nous espérons ainsi mieux comprendre les facteurs influençant le développement des cortex sensoriels suite à une perte visuelle.

Considérant la présence d'activité auditive et somatosensorielle dans le cortex visuel des souris anophthalmes adultes et l'arrivée de l'activité auditive aux alentours de P10, et aussi en considérant que l'activité neuronale est reliée à la croissance du cortex cérébral, nous pouvons nous attendre que le cortex visuel primaire des souris ZRDCT/An adultes soit de taille légèrement inférieure à celui des souris intactes, mais supérieure à celui des souris énucléées étant donné l'absence d'activité de ces modalités sensorielles et l'activité visuelle chez les souris énucléées. De plus, puisque l'activité auditive parvient au cortex visuel aux alentours de P10, on devrait s'attendre à ce que le cortex visuel des souris anophthalmes soit de plus petite taille que celui des souris énucléées à la naissance puisque le cortex des souris anophthalmes est privé d'activité depuis la période embryonnaire.

Nous pouvons donc formuler que dans ces cas, si l'activité auditive ou somesthésique peut agir sur la croissance du cortex visuel, on devrait s'attendre à un taux de croissance du cortex visuel supérieur chez les souris anophthalmes que chez les souris énucléées à la naissance.

1.9 Importance et originalité de la recherche

Très peu de chercheurs se sont à ce jour intéressés aux changements anatomiques survenant au niveau des aires corticales visuelles et non visuelles suite à une perte visuelle survenant à différents moments du développement. Une étude intéressante concernant la variation des tailles des aires corticales sensorielles de l'opossum suite à une énucléation postnatale a été réalisée, mais elle s'effectuait sur des opossums énucléés à P4 seulement (Karlen & Krubitzer, 2008), ce qui équivaut à nos souris anophthalmes. Une autre étude effectuée sur des singes énucléés à différents moments du développement a

toutefois été réalisée, mais elle ne s'est intéressée qu'à la taille du cortex visuel (Dehay et al., 1996a). Notre étude s'avère être plus complète en ce sens qu'elle s'intéresse aux variations de taille des différents cortex sensoriels survenant autant lors d'une anophtalmie congénitale qu'à la suite d'une énucléation postnatale en plus d'étudier la taille des différents cortex sensoriels à deux périodes du développement post-natal, soit peu après la naissance (P5) et à l'âge adulte (P60). De plus, avec la création de la nouvelle souche de souris hybride, il sera possible d'obtenir des résultats comparables entre les différents modèles de vision puisque toutes les souris seront comparables génétiquement. Les différences mises en lumière en seront d'autant plus significatives. C'est aussi le premier travail que nous faisons sur cette nouvelle souche de souris.

CHAPITRE II

MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1 Modèles animaux de déprivation sensorielle

Pour notre étude, nous avons utilisé plusieurs groupes de souris à deux âges différents, soit à P60 et à P5. L'analyse des souris à P60 a été effectuée sur les souris anophthalmes ZRDCT/An, C57BL/6 énucléées et contrôles en plus des souris hybrides anophthalmes, énucléées et contrôles. Par contre, puisque le but de l'étude n'était pas de comparer des souches originales aux souches hybrides, mais bien d'étudier la perte de la vue, les souris utilisées à P5 étaient les souris hybrides anophthalmes, énucléées et contrôles seulement, car celles-ci présentaient une plus grande stabilité intergroupe. Le tableau 2.1 donne en détail le nombre et le type de souris utilisées dans l'étude.

Tableau 2.1

Animaux utilisés dans l'étude

Souris	Abréviation	Type	Âge	Nombre
Hybride contrôle	Hyb Ctrl	Contrôle	P5	5
Hybride énucléé	Hyb enu	Énucléée	P5	5
Hybride anophthalme	Hyb An	Anophthalme	P5	5
Hybride contrôle	Hyb Ctrl	Contrôle	P60	5
Hybride énucléé	Hyb enu	Énucléée	P60	5
Hybride anophthalme	Hyb An	Anophthalme	P60	5
C57BL/6	C57	Contrôle	P60	5
C57BL/6 énucléé	C57enu	Énucléée	P60	5
ZRDCT/An	ZRDCT/An	Anophthalme	P60	5

Les souris utilisées ont été élevées dans un milieu partiellement enrichi. Toutes les procédures réalisées dans cette étude ont été approuvées par le comité de bons soins aux animaux de l'Université du Québec à Trois-Rivières.

2.1.1 Souris ZRDCT/An et C57Bl/6

La souris C57Bl/6 est une souris couramment utilisée dans les études animales. Elle possède deux yeux pigmentés de belle taille. La souris C57Bl/6 énucléée à la naissance a été utilisée à titre de modèle de cécité postnatale. Le modèle de cécité congénitale est représenté par la souche de souris ZRDCT/An. Dans cette souche, ni la rétine, ni le nerf optique ne se développent durant la période embryonnaire, suite à une mutation dans la région codante de l'exon du gène *Rx/rax* sur le chromosome 18 (Tucker et al., 2001). Le changement d'une méthionine par une leucine implique une diminution de la synthèse de la protéine Rx et ultimement la non-formation de la rétine. Cela est dû à un trouble de migration des vésicules optiques résultant d'un problème dans la fermeture de la fente colobomique lors de la formation des globes oculaires (Tucker et al., 2001). Cette souris est un bon modèle animal de cécité congénitale et ceci depuis de nombreuses années. En 1979 et 1980, deux études avaient établi que malgré l'absence d'activité rétinienne, la connexion entre le LGNd et V1 était toujours présente chez la souris ZRDCT/An (Godement et al., 1979; Kaiserman-Abramof et al., 1980). Une autre étude a par contre mis en lumière un aspect anormal du patron des fibres calleuses chez cette souris (Olavarria & Van Sluyters, 1984). Les mêmes anomalies étaient également présentes chez la souris C57Bl/6 énucléée à la naissance (Olavarria & Van Sluyters, 1984). En plus de ces résultats, les résultats de notre laboratoire concernant la présence de fibres entre le collicule inférieur et le thalamus visuel chez la souris ZRDCT/An indiquent qu'il existe des différences corticales et sous-corticales importantes entre la souris ZRDCT/An et la souris C57Bl/6 voyante (Piché et al., 2004; Chabot et al., 2007).

2.1.2 La souris hybride ZRDCT/An-C57Bl/6

Au cours des études effectuées dans notre laboratoire, nous avions relevé plusieurs différences anatomiques entre les souris anophthalmes ZRDCT et les souris C57Bl/6, qui ne pouvaient pas toutes être expliquées par la perte de la vue, comme les différences notables dans le poids et la taille du cerveau entre ces souches. Comme nous allons le voir dans les résultats, la comparaison de la taille des cortex sensoriels chez les souris de souche C57Bl/6 avec celle des souris ZRDCT/An rend évidente l'idée qu'il est nécessaire de comparer des souris issues d'un même « fond » génétique. Aussi avons-nous décidé de créer une souche hybride en croisant les souris ZRDCT/An et les C57Bl/6. Après quelques générations obtenues par rétrocroisement, nous avons obtenu dans chaque portée des souris anophthalmes et d'autres ayant une vision normale ce qui, nous espérons, nous a permis d'éliminer l'effet de souche. De plus, afin d'obtenir un modèle de perte de vision postnatal, des énucléations ont été effectuées sur les souris hybrides voyantes.

Puisque le gène responsable de la non-formation de la rétine est récessif, les souris de la première génération obtenue suite au croisement des souches originales présentaient toutes des yeux. Par contre, à partir de la 2^{ème} génération, nous avons obtenu, en rétrocroisant ces souris hétérozygotes avec un progéniteur (ou progénitrice) de la souche ZRDCT/An, des souris hybrides avec et sans yeux. Toutes les souris anophthalmes sont homozygotes pour la mutation sur le gène Rx, les souris ayant des yeux étant hétérozygotes. Nous avons maintenant une 4^{ème} génération de souris et un pourcentage équivalent de souris avec et sans yeux qui présentent des caractéristiques anatomiques semblables (voir figure 2.1).

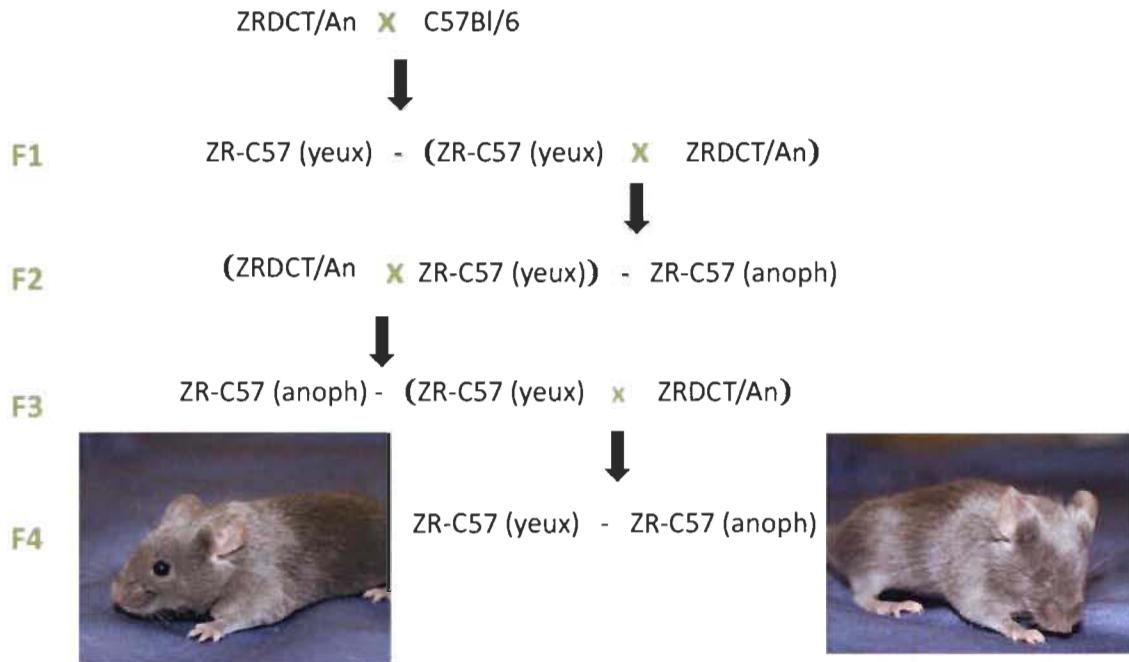


Figure 2.1 : Reproduction des souris hybrides.

2.2 Énucléation

L'énucléation bilatérale a été réalisée sur des souris C57BL/6 et hybrides contrôles durant les 24 heures suivant la naissance. La mère et au moins un petit sont transférés dans une nouvelle cage pendant que le reste de la portée est gardé dans la cage de nidification jusqu'à la fin des procédures (environ 30 minutes). Sous profonde anesthésie par hypothermie sur glace, la fente palpébrale est ouverte à l'aide d'un scalpel et le globe oculaire retiré en exerçant une légère pression avec une pince courbée. Le nerf optique et l'artère ophthalmique sont alors sectionnés. Les orbites oculaires sont remplies avec du Gelfoam (Upjohn, Kalamazoo, Michigan, USA) pour éviter les hémorragies. Les souriceaux sont gardés sous une lampe chauffante jusqu'à leur complet réveil avant d'être retournés dans la cage de nidification avec leur mère.

2.3 Perfusion par gravitation

Suite à une période de survie de 5 et 60 jours, les souris sont anesthésiées avec une solution de phénobarbital et perfusées transcardialement avec une solution saline (PBS 0,01M 0,9 % NaCl, pH 7,5). Lorsque les viscères deviennent clairs, indiquant que le rinçage est optimal, la solution de fixation (paraformaldéhyde 4 % dans du PB 0,1M, pH 7,4 est administrée jusqu'à fixation complète. Le cerveau est extrait de la boite crânienne et placé dans la solution de fixation pour une postfixation d'une période d'environ deux heures.

2.4 Détermination de la taille des aires corticales sensorielles primaires chez la souris à P60 et à P5

Avant la coupe du cerveau, celui-ci est cryoprotégé par une immersion dans le sucre 30 % durant la nuit précédant la coupe. Des coupes coronales de 50 µm sont effectuées et déposées en deux séries dans une solution de PB.

Les coupes de cerveaux ont été observées à l'aide d'un microscope Olympus BX50WI (Olympus Imaging America, Center Valley, Pennsylvania, USA) et photographiées à faible grossissement (4X, 0,16 NA) à l'aide d'une caméra couleur Optronix CCD (Optronix, MicroBrightField, Williston, Vermont). Le programme Neurolucida version 8.0 (MicroBrightField Inc, Williston, Vermont, USA) a été utilisé pour traiter les données provenant de la délimitation des aires corticales. Dans le but de connaître l'effet de la cécité congénitale et l'enucléation sur la taille des aires corticales sensorielles primaires, la taille du néocortex ainsi que la taille du cortex visuel primaire (V1), du cortex auditif (Au) et du cortex somesthésique primaire (S1) ont été mesurées (voir figure 2.2), et ce pour chaque animal. Pour cela, il a été nécessaire de délimiter avec précision les aires corticales d'intérêt tant chez le jeune animal que chez l'adulte en traçant un contour fermé autour de la région d'intérêt. Une fois la délimitation des aires effectuée sur les coupes coronales, le volume, la surface et

l'épaisseur corticale de chacune des aires sensorielles ont été évalués pour ainsi obtenir plus de données sur les changements anatomiques qui peuvent survenir au niveau cortical lors de la cécité.

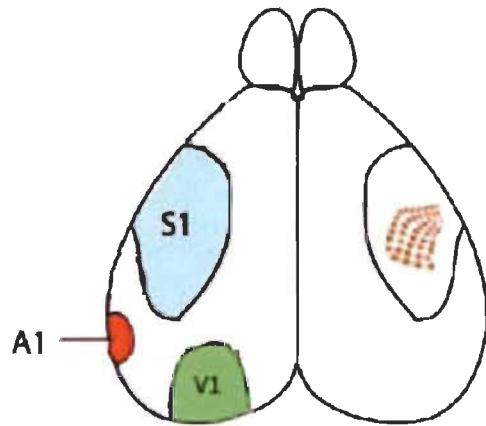


Figure 2.2 : Représentation des aires corticales sensorielles au niveau du cerveau de souris (hémisphère gauche). Sur l'hémisphère droit, représentation du champ de tonneaux à l'intérieur du cortex somatosensoriel.

2.4.1 Délimitation des aires corticales à P60

La délimitation des aires sensorielles à P60 a été effectuée sur les souris anophthalmes, énucléées et contrôles de souches originales et de souche hybride dans le but d'étudier l'effet de la perte de la vue à différents moments du développement. De plus, cela nous permettra de différencier l'effet de la perte de la vue des différences génétiques présentes entre les différentes souches de souris sur les différences de tailles sensorielles corticales présentes entre les animaux.

Puisque le volume du néocortex peut être différent entre les souris de souches différentes, il est possible que des différences de tailles corticales sensorielles existent entre celles-ci. Dans notre cas, ces différences de tailles seraient dues aux différences génétiques présentes entre ces souches plutôt

qu'à l'effet de la perte de la vision. Aussi, Airey et al. en 2005 avait vu que les tailles du néocortex et de V1 étaient significativement supérieures chez les souris de souche C57BL/6J comparativement aux souris de souche DBA/2J (Airey et al., 2005). Nous avons donc calculé un rapport des aires sensorielles corticales sur le volume du néocortex pour obtenir des tailles relatives, et ce, pour chaque souris. Un avantage important de cette méthode est une normalisation qui permet de contrôler une partie des différences interindividuelles.

2.4.1.1 Coloration Nissl

Comme la cytoarchitecture du cortex des souris âgées de 60 jours est bien organisée, il est possible d'identifier avec précision les aires corticales sensorielles primaires. Nous avons donc utilisé la coloration Nissl, décrite par Franz Nissl et qui ne fait apparaître que les corps cellulaires des neurones, pour effectuer les délimitations corticales (voir annexe pour description détaillée de la méthode de coloration Nissl avec le violet de crésyl).

Les aires corticales sensorielles primaires ont été identifiées à l'aide des critères cytoarchitectoniques décrits par Caviness (Caviness, Jr., 1975) et aussi selon l'atlas de stéréologie utilisé au laboratoire de neuroanatomie fonctionnelle (Paxinos & Franklin, 2001). Tous les animaux (10 souris anophtalmes, 10 souris énucléées et 10 souris voyantes) ont été identifiés par code aléatoire dans le but de permettre une analyse des coupes à l'aveugle.

2.4.1.2 Délimitation du néocortex

Afin de vérifier s'il y avait des variations dans le volume total du néocortex entre les différents groupes de souris, les volumes de néocortex ont été mesurés pour chaque animal. L'ensemble du néocortex a donc été mesuré.

2.4.1.3 Délimitation de V1

L'aire visuelle primaire a été décrite par Brodmann comme étant l'aire 17 de la région occipitale du cortex cérébral (Brodmann, 1909). Elle est entourée par les aires visuelles secondaires latérale et médiale, respectivement nommées 18a et 18 b.

Comme on peut le voir dans la figure 2.3, les principales caractéristiques de l'aire visuelle primaire sont l'épaisseur et la densité cellulaire de la couche IV et l'hypocellularité distinctive des couches Va et Vb. L'aire 17 se distingue donc des aires 18a et 18b dans lesquelles les couches IV et V sont moins distinctes. Les couches III et V sont quant à elles plus minces dans l'aire 17 comparativement aux aires visuelles 18a et 18b.

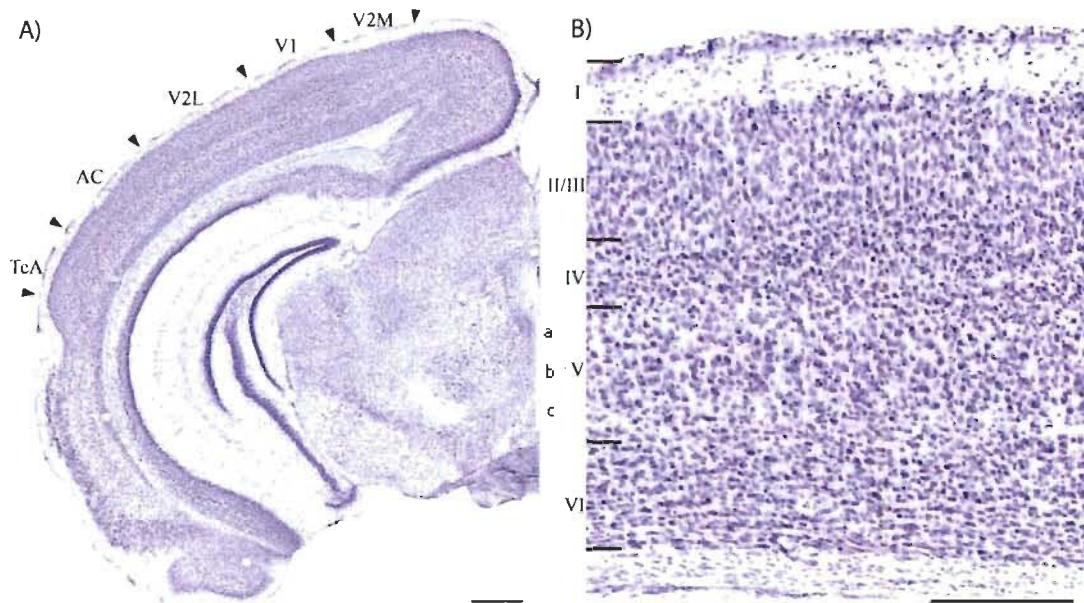


Figure 2.3 : Cortex visuel mis en évidence par la coloration Nissl.
 A) Coupe coronale d'un hémisphère de cerveau de souris contrôle à P60 au niveau du cortex visuel (échelle à 500 µm).
 B) Cortex visuel à fort grossissement avec l'identification des 6 couches corticales (échelle à 250 µm).

2.4.1.4 Délimitation d'AC

La région temporelle comprend les aires corticales 36, 41 et 22 désignées comme étant l'aire auditive secondaire dorsale, l'aire auditive primaire et l'aire auditive secondaire ventrale respectivement.

Il existe une grande ressemblance de la cytoarchitecture des régions 41 et 22. Quant à l'aire 36, elle présente quelques différences comparativement aux deux autres aires. Dans les aires 41 et 22, les cellules de la couche IV sont plus grosses et plus espacées que dans les régions occipitale et pariétale (V1 et S1). Les cellules de la couche V sont par contre plus petites et il n'existe pas de zone hypocellulaire dans la couche Va. On peut par contre distinguer une légère hypocellularité dans la couche Vc. La couche VI est plutôt mince.

L'aire 36 est un cortex plus mince comparativement aux aires 41 et 22. Les cellules composant les 6 couches se trouvent donc être organisées plus densément. Aucune séparation entre les couches n'est clairement visible (voir figure 2.4).

Comme la délimitation de l'aire auditive primaire des aires auditives secondaires ventrale et dorsale est très difficile par la cytoarchitecture, le volume de l'aire auditive dans cette étude fera référence au volume des aires auditives primaire et secondaires regroupées.

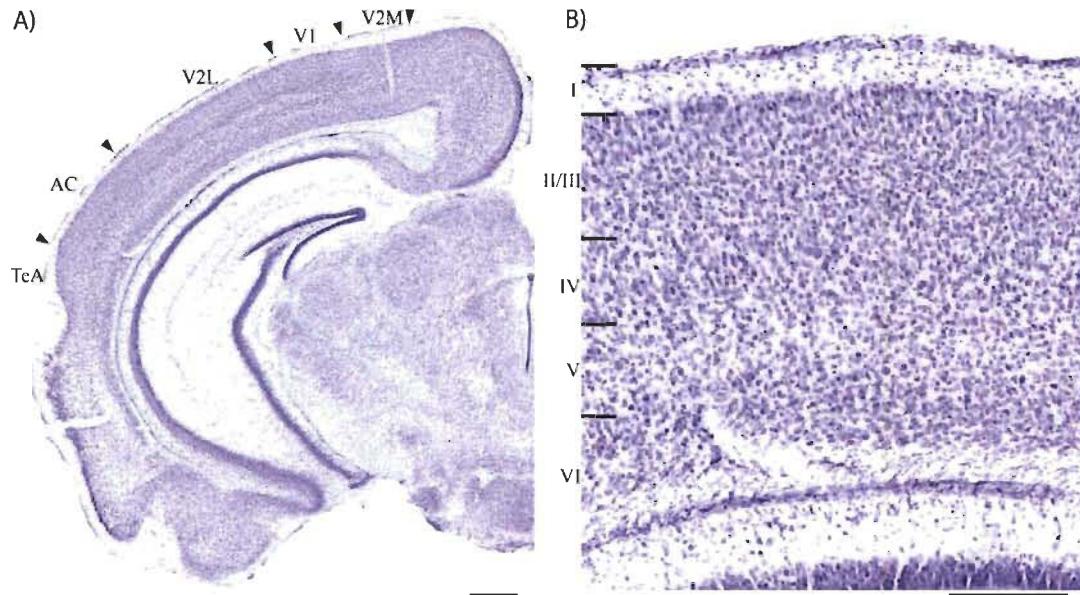


Figure 2.4 : Cortex auditif mis en évidence par la coloration Nissl. A) Coupe coronale d'un hémisphère de cerveau de souris contrôles à P60 au niveau du cortex auditif (échelle à 500 µm). B) Cortex auditif à fort grossissement avec l'identification des 6 couches corticales (échelle à 250 µm).

2.4.1.5 Délimitation de S1

La région pariétale, dans laquelle se retrouve le cortex somatosensoriel primaire, est relativement étendue avec une densité cellulaire plus grande que toutes les autres régions du néocortex. Cette région comprend le cortex somatosensoriel primaire (S1) qui lui regroupe les zones responsables du traitement des informations provenant de l'ensemble du corps. En plus de S1, la région pariétale comprend le cortex somatosensoriel secondaire (S2) positionné latéralement à S1.

Généralement, dans les cortex sensoriels, il n'est pas possible de distinguer la couche II de la couche III. Dans la région pariétale, la couche IV est plus prédominante que dans les autres régions corticales. Celle-ci présente de petites cellules fortement colorées et organisées densément. Les couches Va et Vb sont clairement hypocellulaires, facilitant l'identification de la zone. La

couche VI est épaisse et subdivisée en 2 sous-couches, la VIa composée de cellules globulaires et la VIb composée de cellules fusiformes orientées tangentiellement (voir figure 2.5 A).

La région des champs de tonneaux présente une organisation très singulière. En effet, comme on peut le voir dans la figure 2.5 B), la couche IV contient les tonneaux qui sont composés d'une large zone hypocellulaire bordée par un fin contour de petites cellules fortement colorées et organisées de façon assez dense.

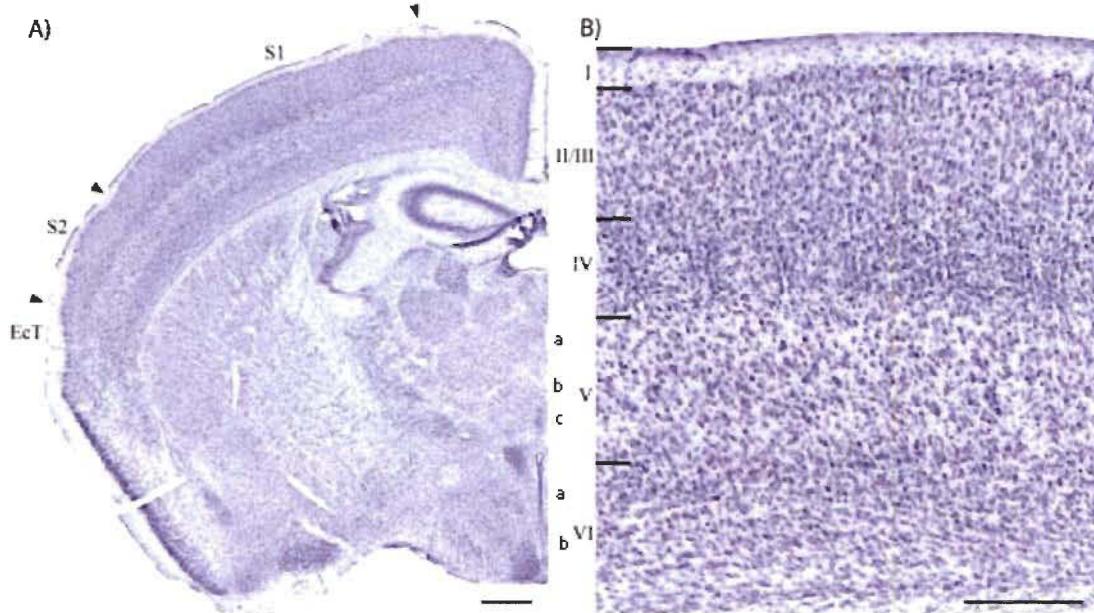


Figure 2.5 : Cortex somatosensoriel mis en évidence par la coloration Nissl. A) Coupe coronale d'un hémisphère de cerveau de souris contrôles à P60 au niveau du cortex somatosensoriel (échelle à 500 µm). B) Cortex somatosensoriel à fort grossissement avec l'identification des 6 couches corticales (échelle à 250 µm).

2.4.2 Détermination des aires corticales sensorielles primaires chez la souris à P5

Puisque les souris de souches originales présentent des différences importantes de taille de néocortex, la délimitation des aires sensorielles

corticales à P5 s'effectuera sur les souris de souche hybride seulement afin de vérifier le taux de croissance des différentes aires sensorielles corticales.

2.4.2.1 Immunohistochimie sérotonine

La mort cellulaire menant à un cortex mature n'ayant pas encore débuté chez la souris âgée de 5 jours, le cortex est hypercellulaire (voir figure 2.6). Ainsi, la coloration de Nissl ne permet pas de distinguer avec précision les aires corticales sensorielles primaires chez la jeune souris. Il était donc nécessaire d'employer une méthode alternative de marquage de ces aires.

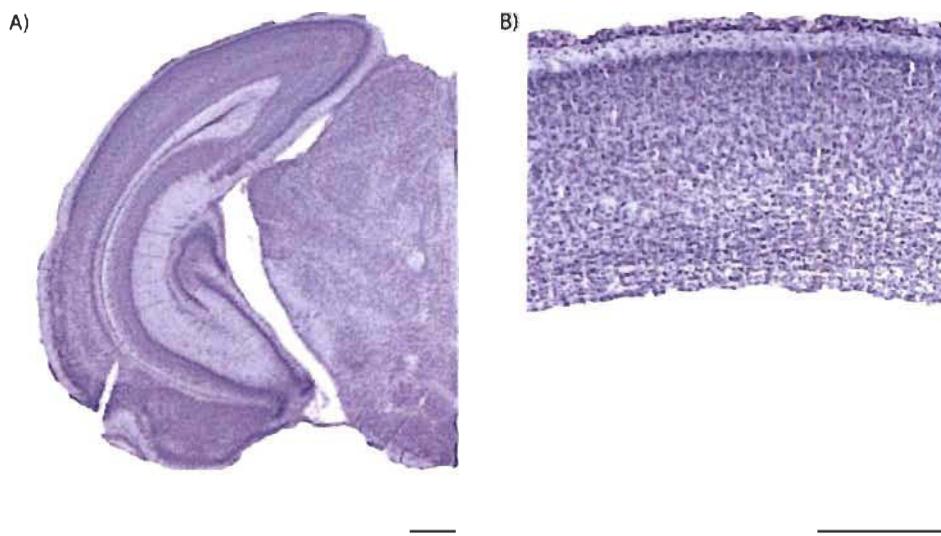


Figure 2.6 : Cortex d'une souris âgée de 5 jours mis en évidence par la coloration Nissl. A) Hémisphère gauche (échelle à 500 µm). B) Cortex occipital d'une souris hybride anophtalmie (échelle à 250 µm).

Les transporteurs de la sérotonine (5-HTT) sont présents sur les fibres thalamo-corticales qui se développeront pendant les 2 premières semaines après la naissance. Ce sont ces transporteurs qui capteront la sérotonine présente au niveau cortical. Ceux-ci marquent de façon spécifique les couches I, IV et VI des aires corticales sensorielles primaires chez la jeune souris jusqu'à P12 (Zhou et al., 2000). Nous avons donc utilisé cette méthode pour mettre en

évidence les différentes aires sensorielles corticales chez la jeune souris (à P5) puisque celles-ci reçoivent une forte densité de fibres thalamo-corticales.

Tout comme pour la coloration Nissl, avant la coupe du cerveau, celui-ci est cryoprotégé par une immersion dans le sucre 30 % durant la nuit précédant la coupe. Des coupes coronales de 50 µm sont effectuées et déposées en deux séries dans une solution de PB. L'une d'entre elles subira l'immunohistochimie du transporteur de la sérotonine dont le protocole est décrit en annexe.

2.4.2.2 Délimitation de V1

L'aire visuelle primaire est très bien mise en évidence par le 5-HTT au niveau de la couche IV corticale (voir figure 2.7).

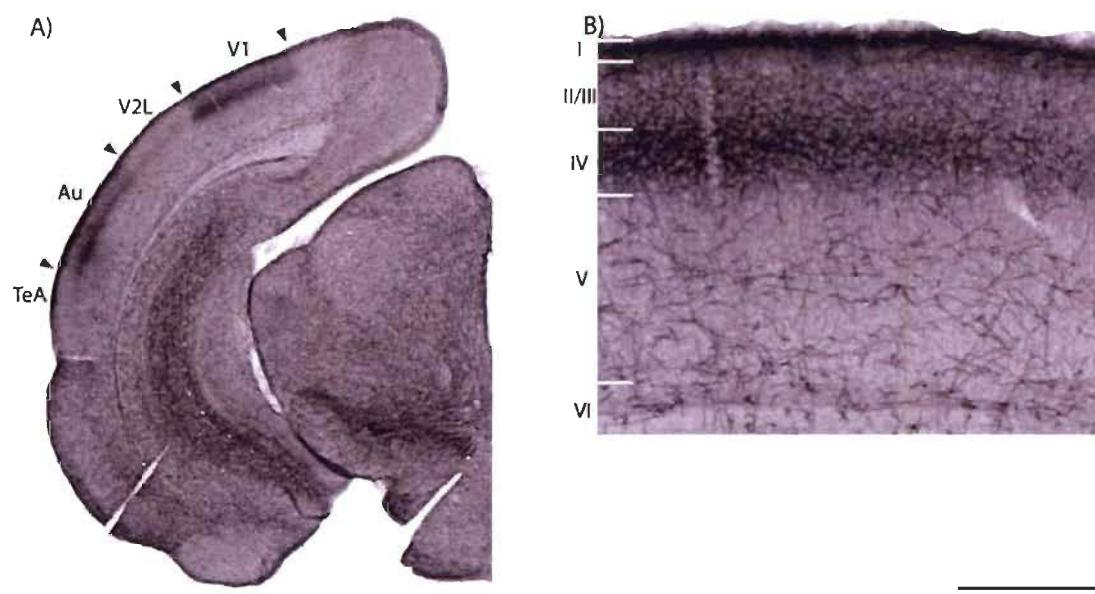


Figure 2.7 : Cortex visuel mis en évidence par le transporteur de la sérotonine. A) Coupe coronale d'un cerveau de souris contrôles à P5 au niveau du cortex visuel. On peut voir aussi une portion postérieure du cortex auditif (Au) (échelle à 500 µm). B) Cortex visuel à fort grossissement avec l'identification des 6 couches corticales (échelle à 250 µm).

2.4.2.3 Délimitation de AC

Puisque le 5-HTT marque l'ensemble du cortex auditif, c'est-à-dire le cortex auditif ventral, dorsal et primaire, il est difficile de délimiter de façon exacte le cortex auditif primaire (voir figure 2.8). C'est pour cette raison que le cortex auditif en son ensemble sera délimité, comme d'ailleurs chez l'adulte par la cytoarchitecture.

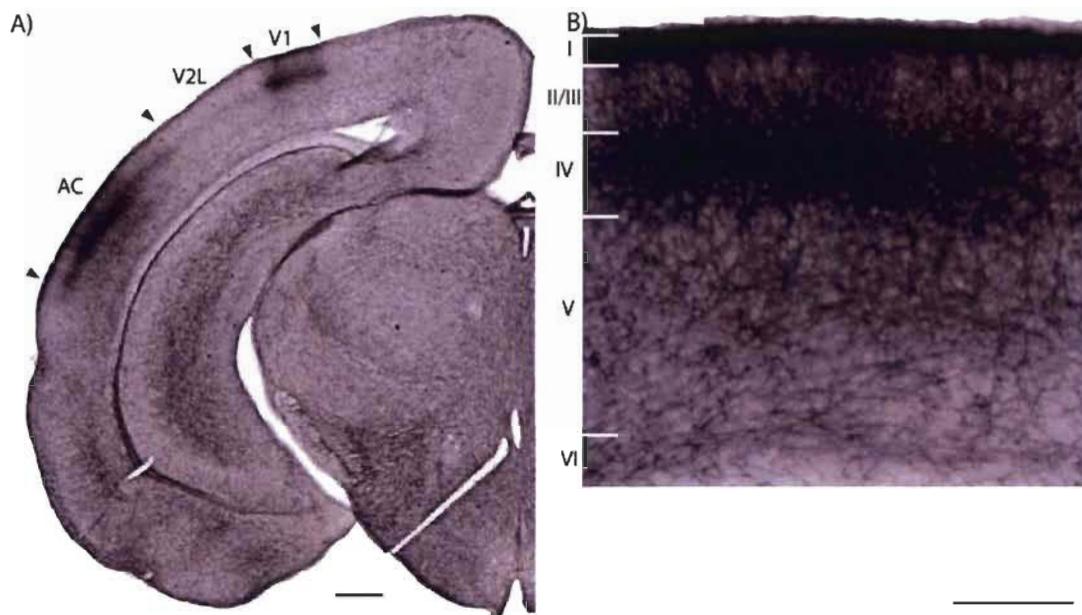


Figure 2.8 : Cortex auditif mis en évidence par le transporteur de la sérotonine. A) Coupe coronale d'un cerveau de souris contrôle à P5 au niveau du cortex auditif (échelle à 500 µm). B) Cortex auditif à fort grossissement avec l'identification des 6 couches corticales (échelle à 250 µm).

2.4.2.4 Délimitation de S1

Le cortex somesthésique comprend plusieurs zones réceptrices distinctes comme le champ des tonneaux. L'immunohistochimie du 5-HTT marque de façon évidente ces structures (voir figure 2.9). La délimitation de S1 en est donc facilitée, malgré le marquage, moindre, du cortex somatosensoriel secondaire (S2) qui n'a pas été mesuré.

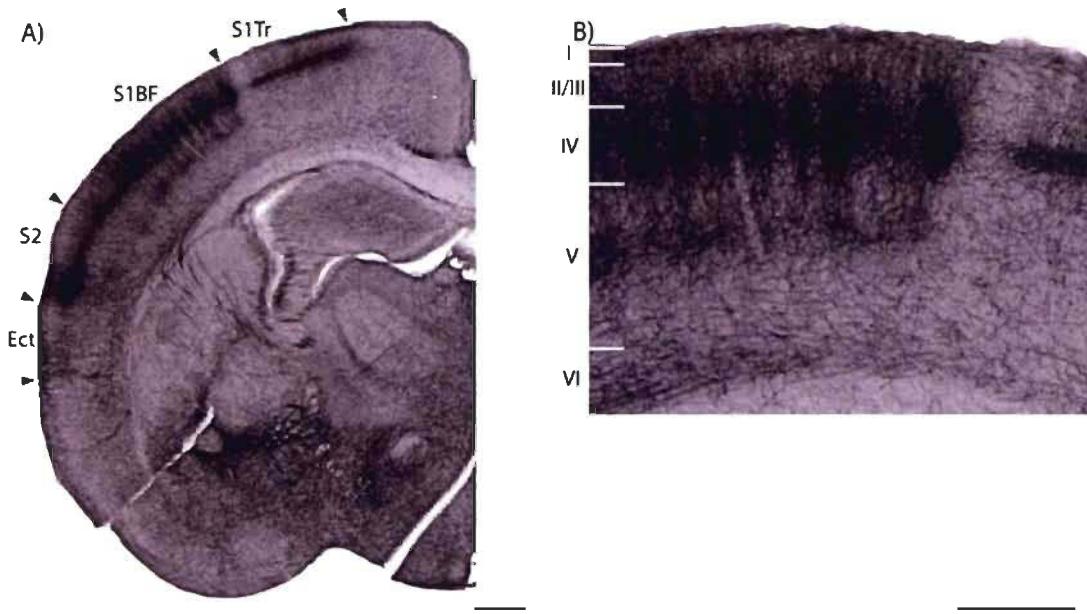


Figure 2.9 : Cortex somatosensoriel mis en évidence par le transporteur de la sérotonine. A) Coupe coronale d'un cerveau de souris contrôle à P5 au niveau du cortex somatosensoriel (échelle à 500 µm). Noter le champ de tonneaux bien visible dans le cortex somatosensoriel. B) Cortex somatosensoriel à fort grossissement avec l'identification des 6 couches corticales (échelle à 250 µm).

2.4.2.5 Facteur de rétrécissement

Puisque les coupes de cerveaux de souris à P5 ont subi une immunohistochimie entraînant un rétrécissement des coupes dû au peroxyde d'hydrogène, nous avons appliqué une formule de correction pour obtenir des volumes corticaux comparables à ceux des animaux colorés au Nissl. En divisant le volume d'un hémisphère coloré au Nissl par le volume d'un hémisphère traité au peroxyde d'hydrogène provenant d'un même animal, nous avons pu déterminer le facteur de rétrécissement (voir tableau 2.2). Nous avons ensuite appliqué ce facteur à toutes les structures corticales afin d'obtenir des tailles de cortex sensoriels comparables aux tailles de cortex sensoriels colorés au Nissl.

Tableau 2.2

Intervalle des facteurs de rétrécissement pour chaque groupe de souris à P5

Animaux à P5	Facteur de rétrécissement
Hyb. An	1,40-1,89
Hyb. Enu	1,42-1,82
Hyb. Ctrl	1,31-1,58

2.5 Échantillonnage des coupes

Tous les résultats de volume et de surface corticale ont été obtenus en appliquant le principe de Cavalieri, utilisée pour évaluer le volume de corps possédant une certaine symétrie (Bonaventura Cavalieri & Lucio Lombardo-Radice, 1966). Il consiste à effectuer un échantillonnage systématique et aléatoire. Dans notre cas, nous avons évalué la taille des structures corticales sur les coupes du cerveau, et ce, à un intervalle constant, la première coupe évaluée n'étant jamais la même. En effectuant cet échantillonnage des contours tracés dans Neurolucida, les tailles des structures corticales ont été évaluées plus rapidement.

Chez les souris adultes, chaque aire sensorielle comprenait un grand nombre de coupes coronales. Nous avons donc effectué un échantillonnage systématique aléatoire. La stéréologie permet de faire un échantillonnage des coupes de manière structurée dans le but d'obtenir une taille estimée valide de l'aire sensorielle. Par exemple, pour obtenir la valeur estimée du volume de l'aire sensorielle, nous avons multiplié la valeur du volume obtenu par l'intervalle de coupe (ex. : 1 sur 3) et par l'épaisseur des coupes effectuées (50 µm).

Afin de vérifier la fiabilité de la méthode d'échantillonnage, nous avons calculé les coefficients d'erreur selon la méthode de Gundersen (Gundersen & Jensen, 1987) pour chaque structure corticale mesurée, et ce, pour chaque

animal. Le coefficient d'erreur est généralement utilisé pour optimiser l'échantillonnage. Cette méthode tient en compte la distribution des coupes coronales dans la structure étudiée, la variation inter- et intra-coupe et le nombre de coupes coronales mesuré.

Tous nos résultats de tailles corticales ont un CE inférieur à 10 % indiquant que les valeurs estimées obtenues sont considérées comme étant hautement valides (Gundersen & Jensen, 1987). Les résultats des CE ont été inclus dans chaque tableau de résultats. Pour plus de détails sur la méthode de calcul utilisée, voir l'annexe.

2.6 Analyse statistique

La signification statistique des différences des volumes, des surfaces et des épaisseurs corticales entre les différents groupes animaux a été mise à l'épreuve à l'aide d'un modèle linéaire général (*general linear model* dans SPSS) en tenant compte de la souche de souris (souches d'origine vs hybrides) et le type de déprivation visuelle (intact, énucléée, anophtalme) constituant deux niveaux des variables indépendantes. Afin de vérifier des différences spécifiques, des épreuves post hoc LSD ont été effectuées.

Afin de tester l'hypothèse de l'égalité des taux de croissance des trois modèles de vision chez les souris hybrides, nous avons recherché spécifiquement s'il y avait une interaction significative entre les deux variables indépendantes, modèle de déprivation (intact, énucléée, anophtalme) et l'âge des souris (5 jours vs adultes).

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS 16.0 (SPSS inc. Chicago, Illinois, États-Unis) avec un seuil de signification de $p<0,05$.

CHAPITRE III

RÉSULTATS

Nous avons évalué l'effet de la perte de vision sur la taille des aires sensorielles corticales chez la souris adulte (P60) anophtalme, énucléée et voyante. Nous avons également vérifié si les différences de tailles observées étaient réellement dues à la perte de la vue ou aux différences génétiques présentes entre les souris de souches originales en utilisant une nouvelle souche de souris hybride.

Lorsque nous avons obtenu comme résultat que le modèle de souris hybride permettait d'annuler l'effet de souche, quinze de celles-ci, âgées de 5 jours (P5), ont été utilisées pour obtenir les taux de croissance des différentes aires corticales entre P5 et P60. Grâce à ces taux de croissance, nous obtiendrons une meilleure idée de l'influence de l'entrée d'informations auditive et somesthésique au cortex visuel primaire sur le développement des aires sensorielles chez les souris aveugles congénitales.

3.1 Tailles corticales chez les souris de souches originales à P60

3.1.1 Volume des cortex sensoriels chez les souris de souches originales à P60

Le tableau 3.1 contient les valeurs de volumes obtenues pour le néocortex, le cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire chez les souris de souches originales à l'âge adulte. Ces valeurs sont également visibles sous forme graphique à la figure 3.1. Des tableaux contenant les détails des cas utilisés, le nombre de coupes analysées pour chaque structure et tous les CE obtenus sont disponibles en annexe. Les données brutes de volumes sont présentées en annexe dans le tableau A.1.

Tableau 3.1

Volume (mm³) du néocortex, du cortex visuel primaire, auditif, somesthésique primaire des souris contrôles C57Bl/6, C57Bl/6 énucléées et ZRDCT anophtalmes à P60

Volume (mm³)		Néocortex	V1	AC	S1
Cortex P60					
C57Bl/6	Moyenne	35,25	2,08	1,38	13,05
	Écart-type	1,16	0,25	0,20	0,58
	Intervalle des CE	0,01-0,02	0,01-0,02	0,030-0,047	0,01-0,02
C57Bl/6 Enu	Moyenne	35,41	1,96	1,24	12,31
	Écart-type	2,39	0,33	0,23	1,33
	Intervalle des CE	0,01-0,02	0,01-0,02	0,030-0,049	0,01-0,02
ZRDCT/An	Moyenne	28,45	1,32	1,63	9,89
	Écart-type	1,67	0,12	0,13	1,48
	Intervalle des CE	0,01-0,02	0,01-0,03	0,03-0,04	0,01-0,02

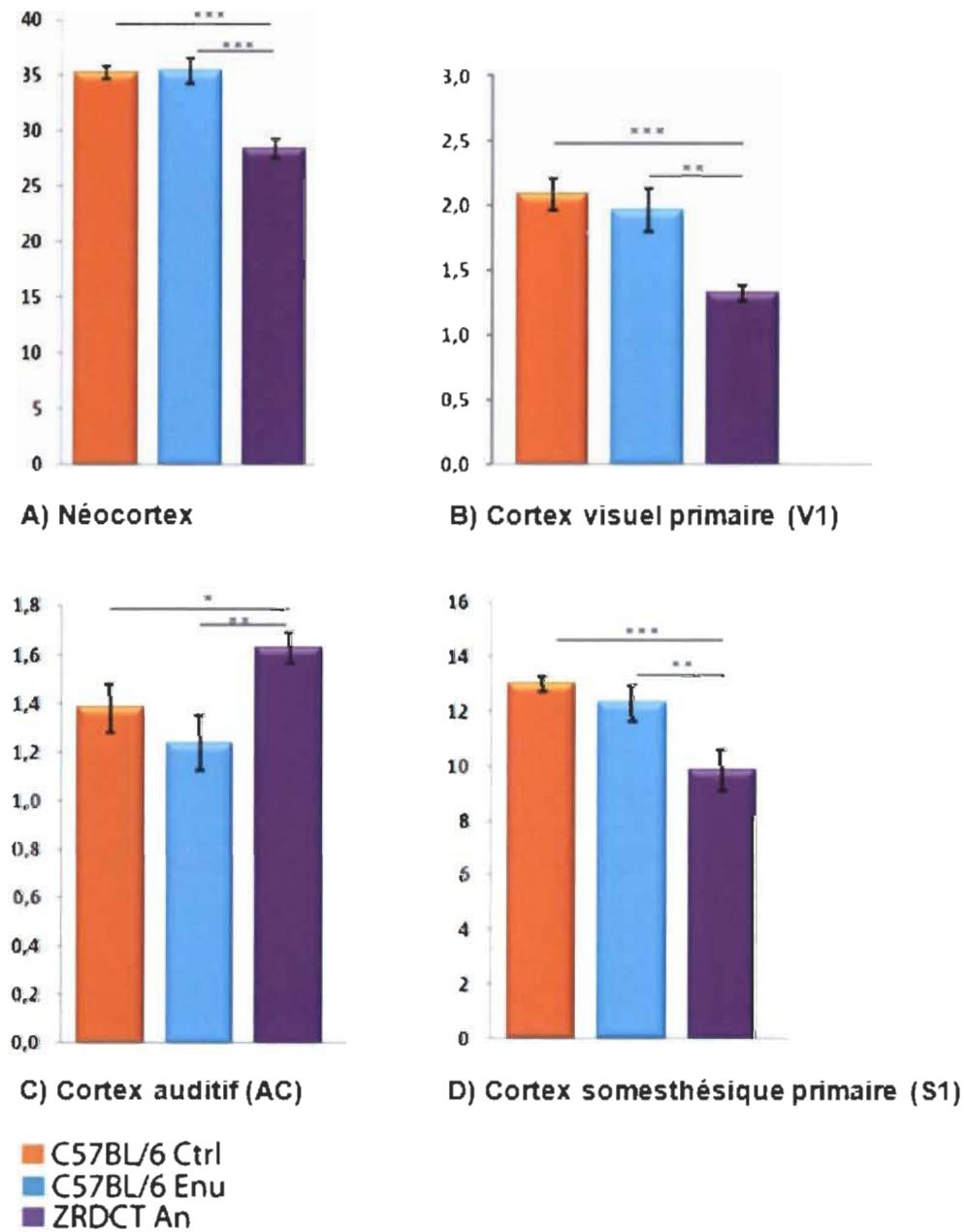


Figure 3.1 : Volume (mm³) des différentes aires corticales des souris C57Bl/6 contrôles, C57Bl/6 énucléées et ZRDCT/An à P60. A) néocortex, B) cortex visuel primaire, C) cortex auditif et D) cortex somesthésique primaire. Erreur-type de la moyenne en barre d'erreur.

Le volume du néocortex des souris anophthalmes ZRDCT/An à P60 est significativement plus petit que celui des souris C57Bl/6 énucléées et C57Bl/6 contrôles (p plus petit que 0,001 dans les deux cas).

Le volume de V1 des ZRDCT/An est significativement plus petit que celui des souris C57Bl/6 énucléées ($p<0,01$) et C57Bl/6 contrôles ($p<0,001$).

Le volume de AC est significativement plus grand chez la ZRDCT/An comparativement aux souris C57Bl/6 énucléée ($p<0,01$) et C57Bl/6 contrôle ($p<0,05$).

Le volume de S1 est significativement plus petit chez la souris ZRDCT/An comparativement aux souris C57Bl/6 énucléée ($p<0,01$) et C57Bl/6 contrôle ($p<0,001$).

3.1.2 Surface des cortex sensoriels chez les souris de souches originales à P60

Le tableau 3.2 contient les valeurs de surfaces obtenues pour le cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire chez les souris de souches originales à l'âge adulte. Ces valeurs sont également visibles sous forme graphique à la figure 3.2. À noter que toutes les données brutes de surfaces sont présentées en annexe dans le tableau A.2.

Tableau 3.2

Surface (mm²) du cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire des souris C57Bl/6 contrôles, C57Bl/6 énucléées et ZRDCT/An à P60

Surface (mm²)		V1	AC	S1
Cortex P60				
C57Bl/6	Moyenne	2,70	1,68	12,49
	Écart-type	0,31	0,19	0,68
	Intervalle des CE	0,02-0,03	0,030-0,049	0,01-0,02
C57Bl/6 Enu	Moyenne	2,49	1,47	11,69
	Écart-type	0,46	0,24	1,12
	Intervalle des CE	0,01-0,03	0,03-0,04	0,02-0,03
ZRDCT/An	Moyenne	1,74	2,07	10,04
	Écart-type	0,15	0,21	1,51
	Intervalle des CE	0,01-0,03	0,03-0,04	0,01-0,02

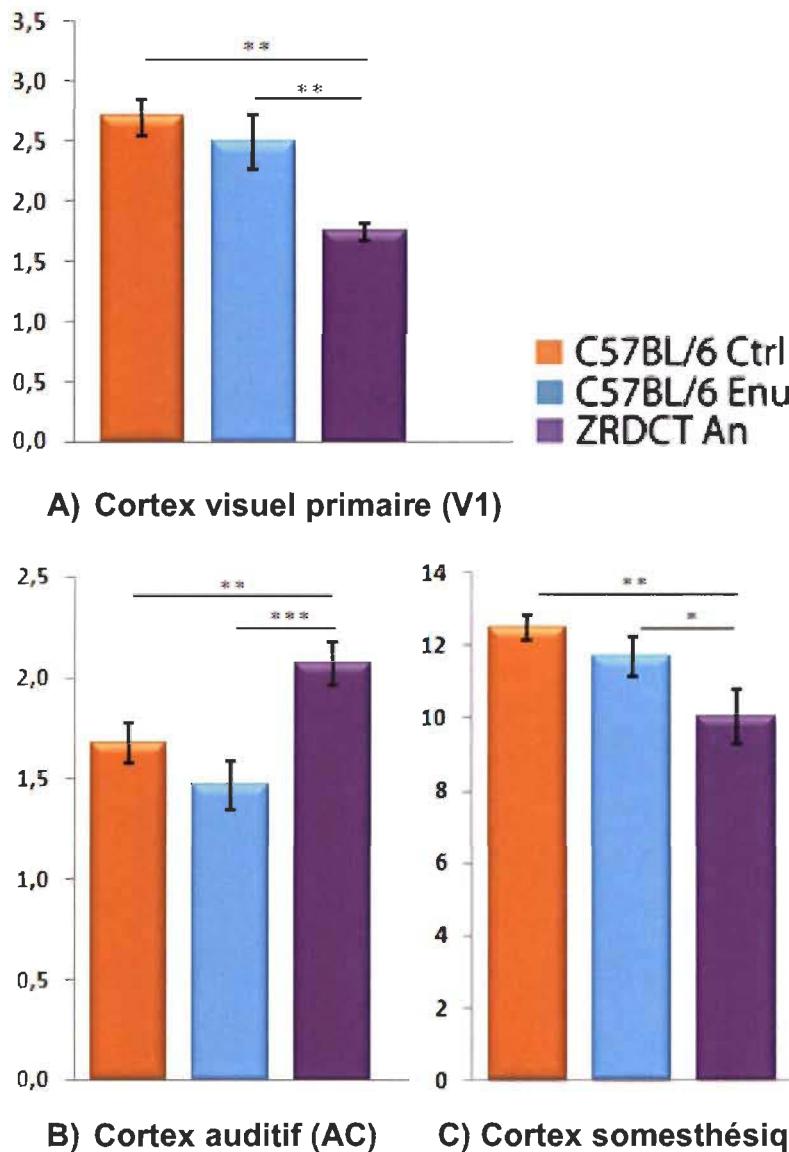


Figure 3.2 : Surface (mm²) des différentes aires corticales des souris C57Bl/6 contrôles, C57Bl/6 énucléées et ZRDCT/An à P60. A) cortex visuel primaire, B) cortex auditif et C) cortex somesthésique primaire. Erreur-type de la moyenne en barre d'erreur.

La surface corticale de V1 des souris ZRDCT/An est significativement plus petite que celle des souris C57Bl/6 énucléées ($p<0,01$) et C57Bl/6 contrôles ($p<0,01$). Par contre, la surface corticale de AC des ZRDCT/An est significativement plus grande que celle des souris C57Bl/6 énucléées ($p<0,001$) et C57Bl/6 contrôles ($p<0,01$). Pour ce qui est de la surface corticale de S1 des souris ZRDCT/An, elle est significativement plus petite que celle des souris

C57Bl/6 énucléées ($p<0,05$) et C57Bl/6 contrôles ($p<0,01$). Aucune différence significative n'est présente entre la surface corticale de V1, AC et S1 des souris C57Bl/6 énucléées et C57Bl/6 contrôles ($p>0,05$).

3.1.3 Épaisseur des cortex sensoriels chez les souris de souches originales à P60

Le tableau 3.3 contient les valeurs d'épaisseur obtenues pour le cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire chez les souris de souches originales à l'âge adulte. Ces valeurs sont également visibles sous forme graphique à la figure 3.3. À noter que toutes les données brutes d'épaisseurs sont présentées en annexe dans le tableau A.3.

Tableau 3.3

Épaisseur (μm) du cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire des souris C57Bl/6 contrôles, C57Bl/6 énucléées et ZRDCT/An à P60

<u>Épaisseur (μm)</u>	<u>Cortex P60</u>			
		V1	AC	S1
C57Bl/6	Moyenne	771,73	820,72	1045,80
	Écart-type	19,06	28,85	47,82
C57Bl/6 Enu	Moyenne	787,67	840,77	1052,84
	Écart-type	32,61	34,67	40,16
ZRDCT/An	Moyenne	759,43	785,88	986,03
	Écart-type	33,92	38,79	26,88

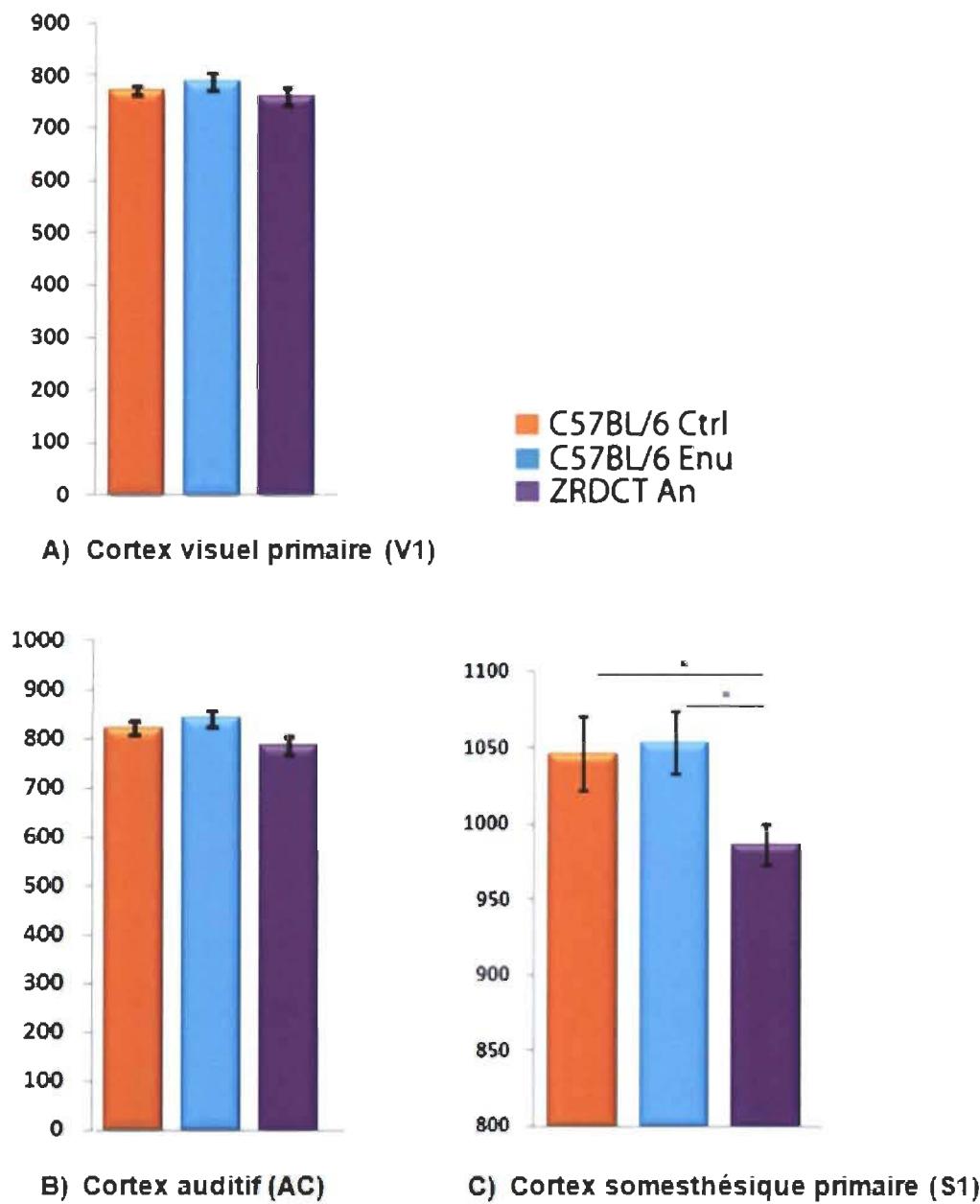


Figure 3.3 : Épaisseur (μm) des différentes aires corticales des souris C57Bl/6 contrôles, C57Bl/6 énucléées et ZRDCT/An à P60. A) cortex visuel primaire, B) cortex auditif et C) cortex somesthésique primaire. Erreur-type de la moyenne en barre d'erreur.

Aucune différence significative n'est présente à l'intérieur du groupe des souris de souches originales à P60 pour ce qui est de l'épaisseur du cortex visuel primaire et auditif. Pour ce qui est de l'épaisseur de S1, il est significativement plus mince chez les ZRDCT/An comparativement aux souris C57Bl/6 énucléées ($p<0,05$) et C57Bl/6 contrôles ($p<0,05$).

3.1.4 Volume relatif des cortex sensoriels chez les souris de souches originales à P60

En effectuant le rapport du volume de chaque aire corticale sur le volume du néocortex total nous avons obtenu une normalisation qui permet de contrôler une partie des différences interindividuelles. La proportion occupée par chaque aire corticale sensorielle à l'intérieur du néocortex est ainsi représentée pour chaque groupe de souris à la figure 3.4.

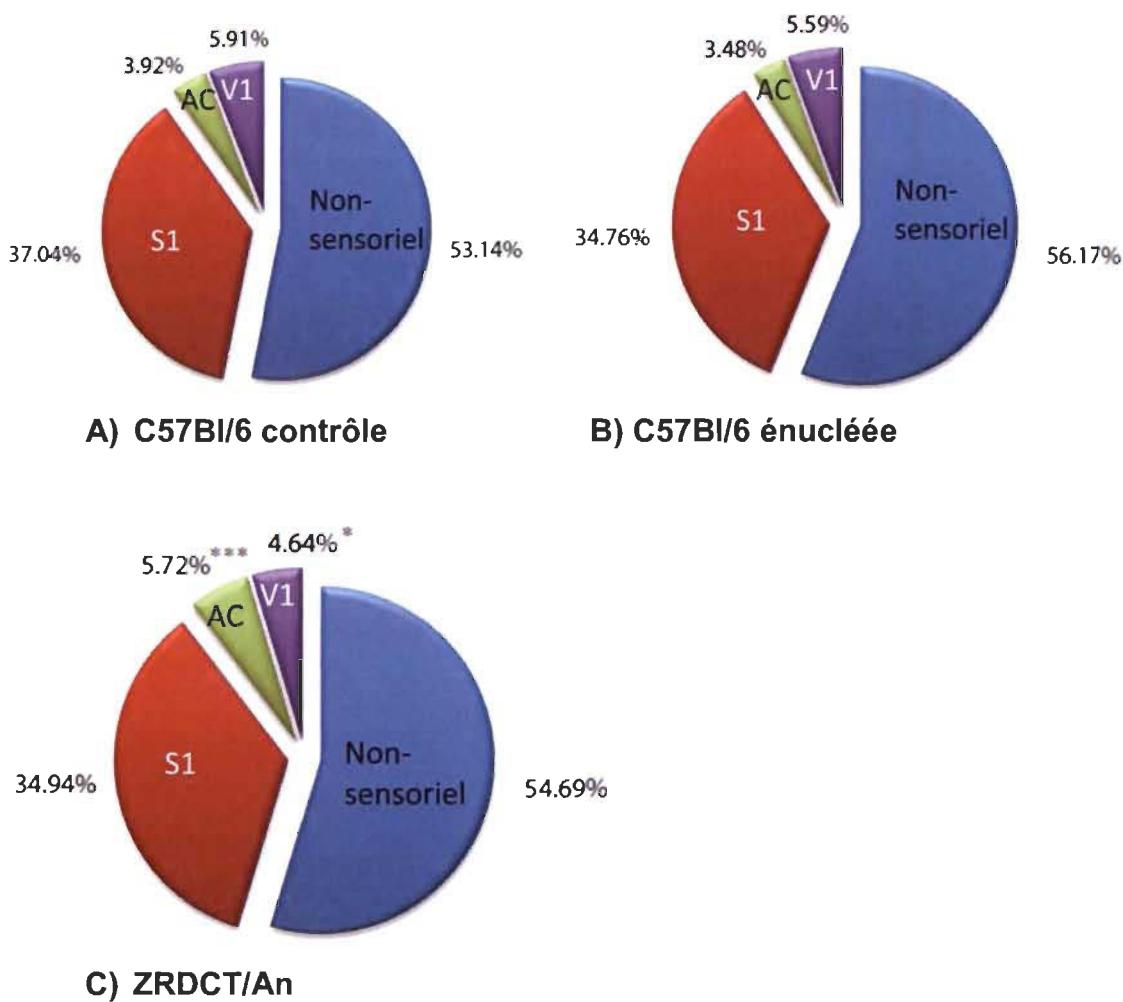


Figure 3.4 : Volume relatif (%) des différents cortex sensoriels chez les souris de souches originales. A) C57Bl/6 contrôles, B) C57Bl/6 énucléés et C) ZRDCT/An à P60 par rapport au volume total de leur néocortex respectif.

Lorsque l'on compare les résultats de volumes relatifs aux résultats de volumes absous déjà examinés, le volume relatif de V1 des souris anophtalmes ZRDCT est toujours inférieur à celui des souris énucléées et contrôles ($p<0,05$). Même chose pour le volume relatif de AC qui demeure supérieur chez les anophtalmes ($p<0,001$). En taille absolue, le volume du cortex somesthésique était inférieur chez la souris anophtalmie ZRDCT. Toutefois, en taille relative, celui-ci n'est pas significativement différent des souris C57Bl/6 énucléées et contrôles. Ceci s'expliquerait par le fait que le volume du cortex somatosensoriel est proportionnel au néocortex plus petit des anophtalmes et ne serait donc pas un effet de la perte précoce de la vue.

3.2 Tailles corticales chez les souris de souche hybride à P60

3.2.1 Volume des cortex sensoriels chez les souris de souche hybride à P60

Le tableau 3.4 contient les valeurs de volume obtenues pour le néocortex, le cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire chez les souris de souche hybride à l'âge adulte. Ces valeurs sont également visibles sous forme graphique à la figure 3.5.

Tableau 3.4

Volume (mm³) du néocortex, du cortex visuel primaire, auditif, somesthésique primaire des souris hybrides contrôles, énucléées et anophtalmes à P60

Volume (mm³)		Néocortex	V1	AC	S1
<u>Cortex P60</u>					
Hybride Ctrl	Moyenne	31,43	2,79	1,05	10,03
	Écart-type	1,72	0,34	0,20	1,00
	Intervalle des CE	0,01-0,02	0,02-0,03	0,03-0,049	0,01-0,02
Hybride Enu	Moyenne	29,83	1,96	1,05	9,95
	Écart-type	2,54	0,33	0,10	0,79
	Intervalle des CE	0,01-0,02	0,01-0,02	0,03-0,04	0,01-0,02
Hybride An	Moyenne	32,11	2,29	1,15	10,45
	Écart-type	1,32	0,34	0,21	0,88
	Intervalle des CE	0,02-0,03	0,01-0,02	0,03-0,045	0,01-0,02

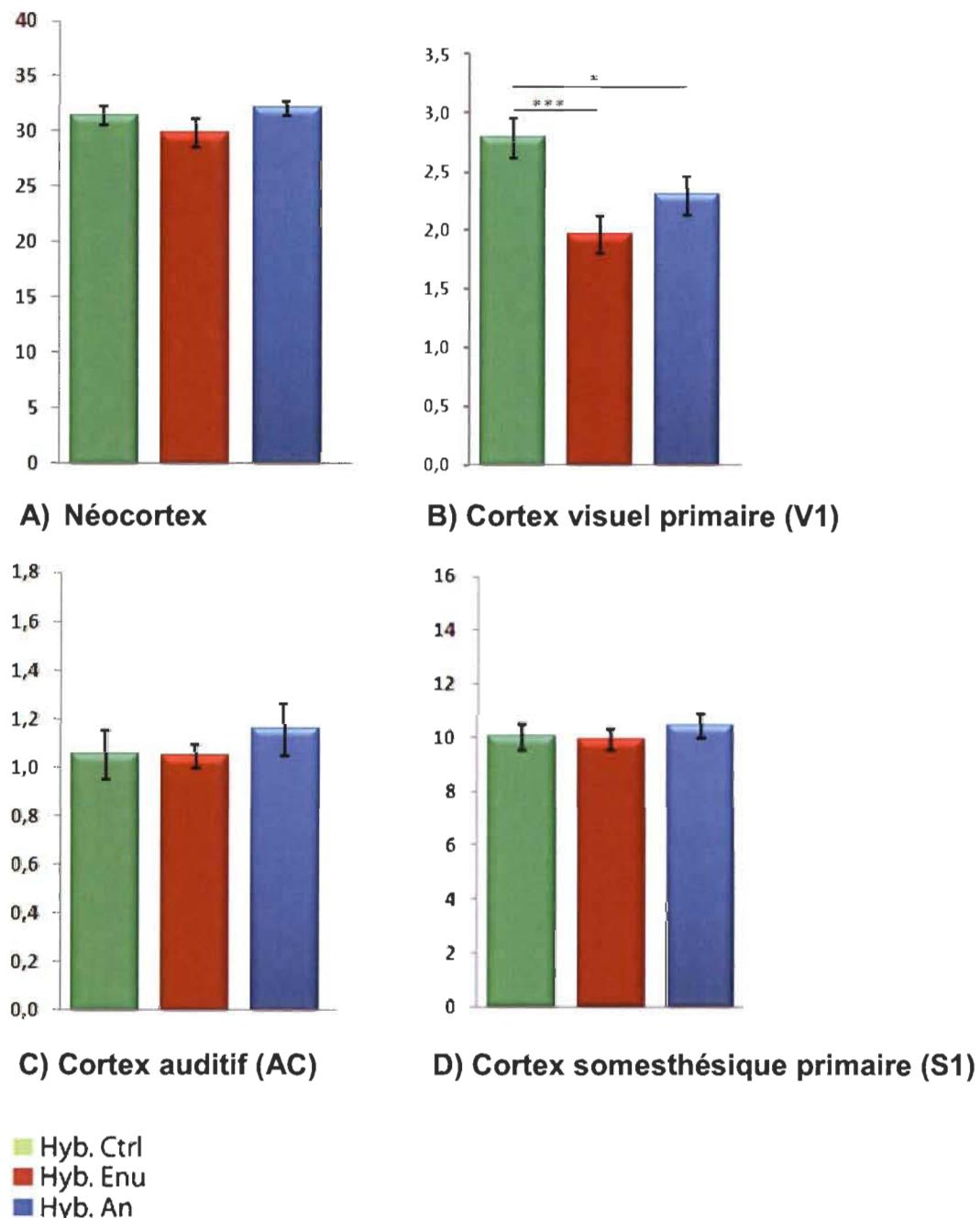


Figure 3.5 : Volume (mm³) des différentes aires corticales des souris hybrides contrôles, énucléées et anophthalmes à P60. A) néocortex, B) cortex visuel primaire, C) cortex auditif et D) cortex somesthésique primaire. Erreur-type de la moyenne en barre d'erreur.

Aucune différence significative n'est présente à l'intérieur du groupe des hybrides pour le volume du néocortex à P60. Par contre, le volume de V1 des

hybrides contrôles est significativement plus grand que le volume de V1 des souris hybrides anophtalmes ($p<0,05$) et hybrides énucléées ($p<0,001$). Aucune différence n'est présente entre le volume du cortex visuel primaire des souris énucléées et anophtalmes. Les volumes des cortex auditif et somesthésique primaires ne présentent aucune différence significative entre les souris hybrides anophtalmes, hybrides énucléées et hybrides voyantes à P60.

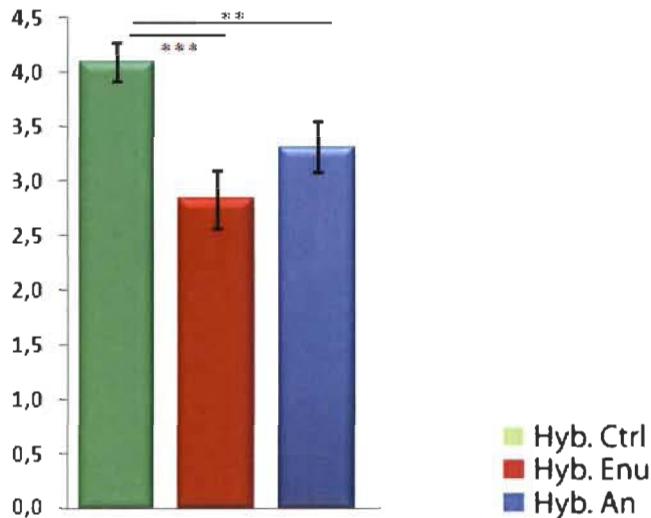
3.2.2 Surface des cortex sensoriels chez les souris de souches hybrides à P60

Le tableau 3.5 contient les valeurs de surface obtenues pour le cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire chez les souris de souche hybride à l'âge adulte. Ces valeurs sont également visibles sous forme graphique à la figure 3.6.

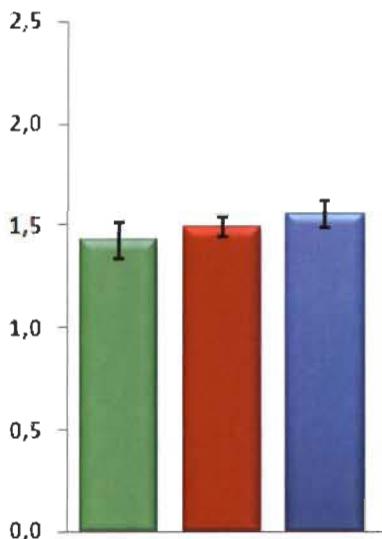
Tableau 3.5

Surface (mm²) du cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire des souris hybrides contrôles, énucléées et anophtalmes à P60

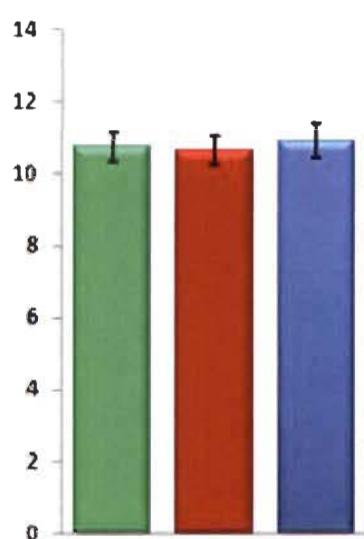
Surface (mm²)		V1	AC	S1
Cortex P60				
Hybride Ctrl	Moyenne	4,09	1,43	10,74
	Écart-type	0,35	0,18	0,81
	Intervalle des CE	0,02-0,03	0,03-0,049	0,01-0,02
Hybride Enu	Moyenne	2,83	1,49	10,64
	Écart-type	0,53	0,10	0,81
	Intervalle des CE	0,02-0,03	0,03-0,04	0,01-0,03
Hybride An	Moyenne	3,31	1,56	10,91
	Écart-type	0,46	0,13	0,92
	Intervalle des CE	0,01-0,02	0,03-0,04	0,01-0,02



A) Cortex visuel primaire (V1)



B) Cortex auditif (AC)



C) Cortex somesthésique primaire (S1)

Figure 3.6 : Surface (mm²) des différentes aires corticales des souris hybrides contrôles, énucléées et anophtalmes à P60. A) cortex visuel primaire, B) cortex auditif et C) cortex somesthésique primaire. Erreur-type de la moyenne en barre d'erreur.

À P60, la surface corticale de V1 des hybrides contrôles est significativement plus grande que la surface corticale de V1 des souris hybrides anophtalmes ($p<0,01$) et hybrides énucléées ($p<0,001$). Par contre, aucune différence significative n'est présente entre la surface corticale du cortex auditif

et du cortex somesthésique primaire des souris hybrides anophtalmes, hybrides énucléées et hybrides voyantes à P60.

3.2.3 Épaisseur des cortex sensoriels chez les souris de souches hybrides à P60

Le tableau 3.6 contient les valeurs d'épaisseur obtenues pour le cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire chez les souris de souche hybride à l'âge adulte. Ces valeurs sont également visibles sous forme graphique à la figure 3.7.

Tableau 3.6

Épaisseur (μm) du cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire des souris hybrides contrôles, énucléées et anophtalmes à P60

Épaisseur (μm)		V1	AC	S1
Cortex P60				
Hybride Ctrl	Moyenne	680,90	732,54	932,70
	Écart-type	51,23	61,01	37,10
Hybride Enu	Moyenne	694,17	700,92	935,12
	Écart-type	25,72	40,12	26,30
Hybride An	Moyenne	692,02	737,97	958,69
	Écart-type	17,47	74,73	43,91

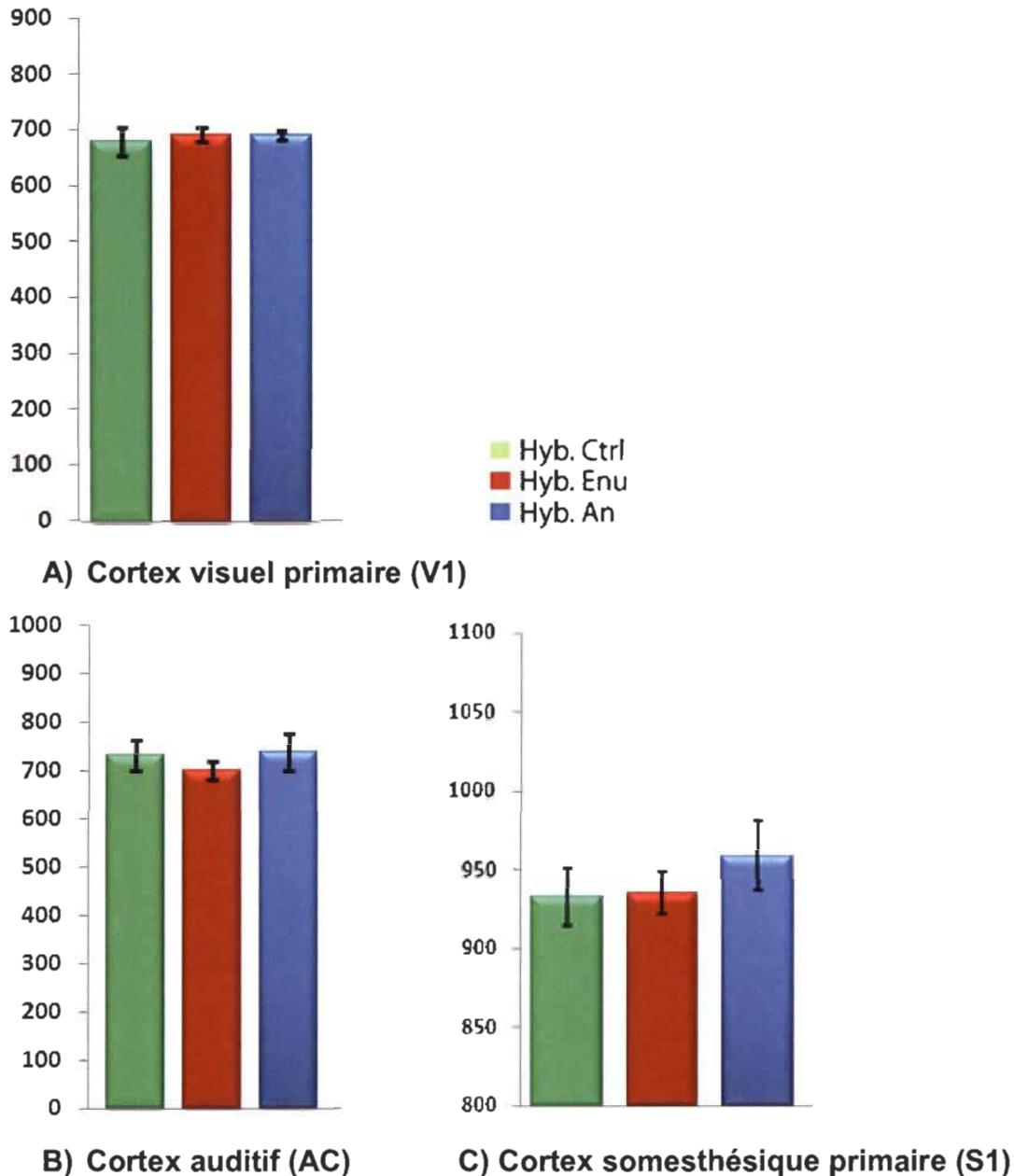


Figure 3.7 : Épaisseur (µm) des différentes aires corticales des souris hybrides contrôles, énucléées et anophtalmes à P60. A) cortex visuel primaire, B) cortex auditif et C) cortex somesthésique primaire. Erreur-type de la moyenne en barre d'erreur.

Aucune différence significative n'est présente entre les trois groupes de souris de souches hybrides à P60 pour ce qui est de l'épaisseur du cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire. La perte de la vue n'aurait donc aucun effet sur l'épaisseur des cortex sensoriels chez les souris hybrides.

3.3 Tailles corticales chez les souris à P5

En obtenant la taille des structures corticales à P5, avant l'arrivée des fibres auditives au thalamus visuel, nous obtenons de l'information sur les dimensions des différents cortex sensoriels après la naissance et avant l'entrée d'informations non-visuelle au cortex visuel primaire.

3.3.1 Volume des cortex sensoriels chez les souris de souches hybrides à P5

Le tableau 3.7 contient les valeurs de volume obtenues pour le néocortex, le cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire chez les jeunes souris de souche hybride. Ces valeurs sont également visibles sous forme graphique à la figure 3.8.

Tableau 3.7

Volume (mm³) du néocortex, du cortex visuel primaire, auditif, somesthésique primaire des souris hybrides contrôles, énucléées et anophthalmes à P5

Volume (mm ³)		Néocortex	V1	AC	S1
<u>Cortex P5</u>					
Hybride Ctrl	Moyenne	14,31	1,02	0,48	3,14
	Écart-type	1,66	0,09	0,09	0,57
	Intervalle des CE	0,01-0,03	0,01-0,02	0,02-0,03	0,01-0,03
Hybride Enu	Moyenne	13,28	0,82	0,55	3,26
	Écart-type	0,92	0,08	0,11	0,30
	Intervalle des CE	0,02-0,04	0,01-0,04	0,02-0,05	0,02-0,03
Hybride An	Moyenne	13,96	0,65	0,51	3,47
	Écart-type	0,18	0,06	0,06	0,23
	Intervalle des CE	0,02-0,03	0,01-0,03	0,02-0,04	0,02-0,04

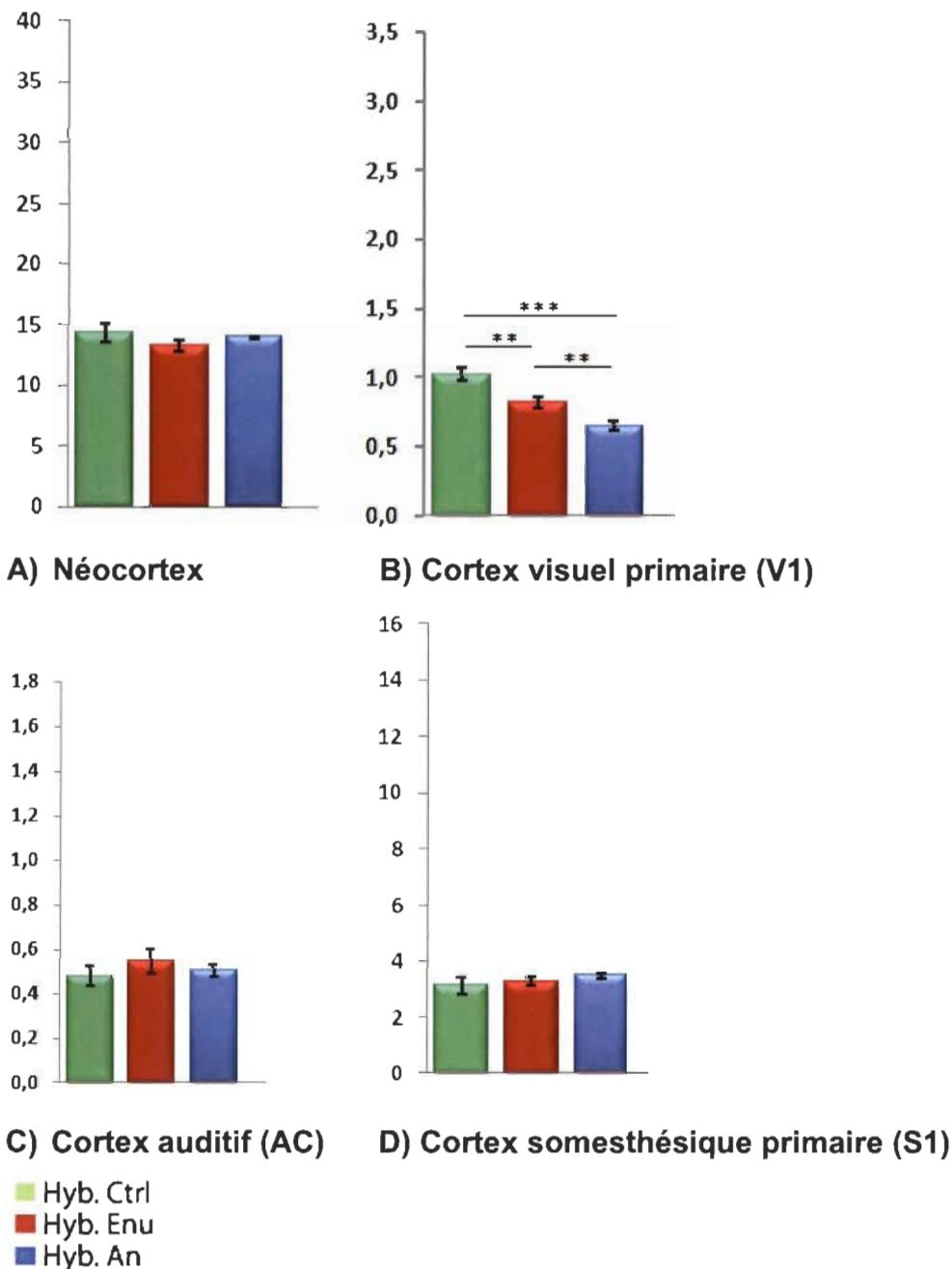


Figure 3.8 : Volume (mm³) des différentes aires corticales des souris hybrides contrôles, énucléées et anophtalmes à P5. A) néocortex, B) cortex visuel primaire, C) cortex auditif et D) cortex somesthésique primaire. Erreur-type de la moyenne en barre d'erreur.

Aucune différence significative n'est présente à l'intérieur du groupe des hybrides pour le volume du néocortex à P5. Toutefois, le volume de V1 des souris hybrides anophtalmes est significativement différent du volume de V1 des

souris hybrides contrôles ($p<0,001$) et hybrides énucléées ($p<0,01$). Le volume de V1 des souris hybrides énucléées est également inférieur au volume de V1 des souris contrôles ($p<0,01$). Aucune différence significative n'est présente entre le volume du cortex auditif et du cortex somesthésique primaire des souris hybrides anophtalmes, hybrides énucléées et hybrides voyantes à P5.

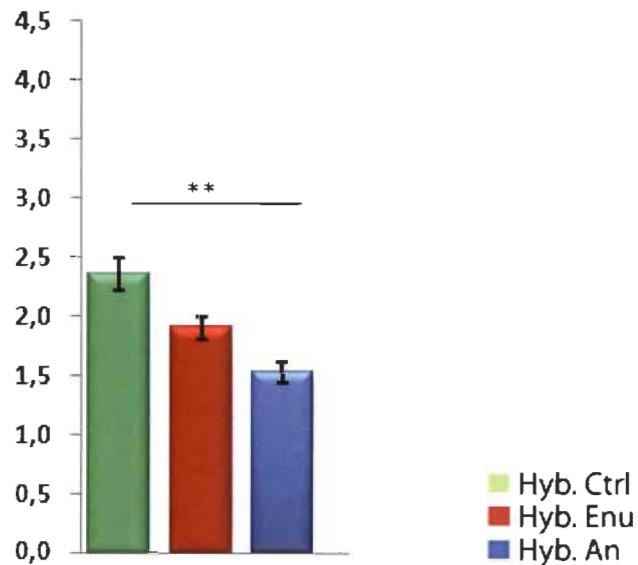
3.3.2 Surface des cortex sensoriels chez les souris de souches hybrides à P5

Le tableau 3.8 contient les valeurs de surface obtenues pour le cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire chez les jeunes souris de souche hybride. Ces valeurs sont également visibles sous forme graphique à la figure 3.9.

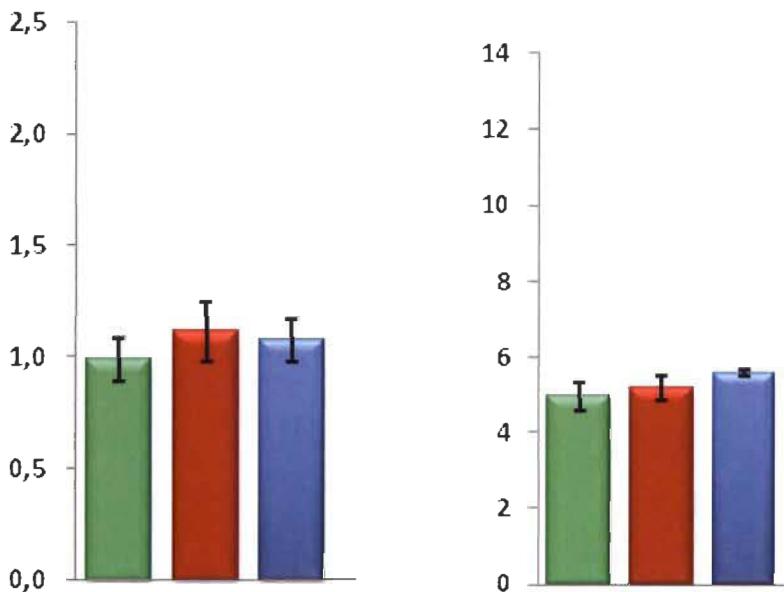
Tableau 3.8

Surface (mm^2) du cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire des souris hybrides contrôles, énucléées et anophtalmes à P5

Surface (mm^2)		V1	AC	S1
<u>Cortex P5</u>				
Hybride Ctrl	Moyenne	2,36	0,99	4,96
	Écart-type	0,27	0,19	0,76
	Intervalle des CE	0,01-0,03	0,02-0,04	0,01-0,03
Hybride Enu	Moyenne	1,90	1,11	5,18
	Écart-type	0,19	0,27	0,62
	Intervalle des CE	0,010-0,045	0,02-0,03	0,02-0,04
Hybride An	Moyenne	1,52	1,07	5,55
	Écart-type	0,17	0,18	0,16
	Intervalle des CE	0,02-0,04	0,02-0,04	0,02-0,04



A) Cortex visuel primaire (V1)



B) Cortex auditif (AC)

C) Cortex somesthésique primaire (S1)

Figure 3.9 : Surface (mm²) des différentes aires corticales des souris hybrides contrôles, énucléées et anophthalmes à P5. A) cortex visuel primaire, B) cortex auditif et C) cortex somesthésique primaire. Erreur-type de la moyenne en barre d'erreur.

À P5, l'aire corticale de V1 des souris hybrides anophthalmes est significativement plus petite que l'aire de V1 des souris hybrides contrôles ($p<0,01$). Aucune différence significative n'est présente entre l'aire corticale du

cortex auditif et du cortex somesthésique primaire des souris hybrides anophtalmes, hybrides énucléées et hybrides voyantes à P5.

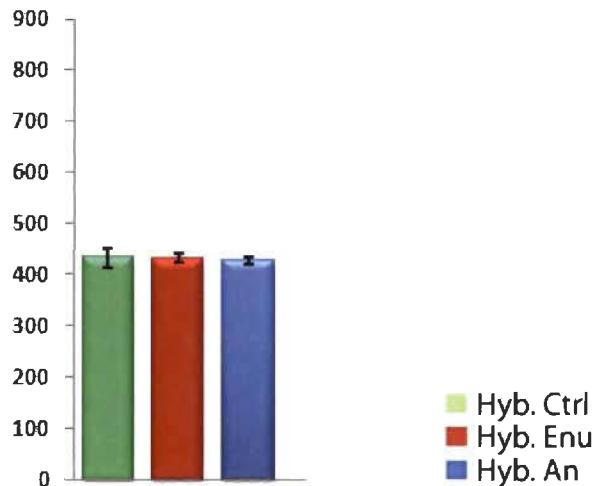
3.3.3 Épaisseur des cortex sensoriels chez les souris de souches hybrides à P5

Le tableau 3.9 contient les valeurs d'épaisseur obtenues pour le cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire chez les jeunes souris de souche hybride. Ces valeurs sont également visibles sous forme graphique à la figure 3.10.

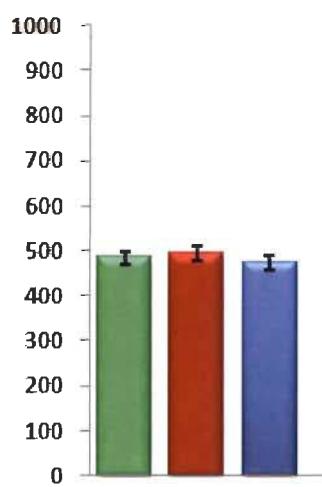
Tableau 3.9

Épaisseur (μm) du cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire des souris hybrides contrôles, énucléées et anophtalmes à P5

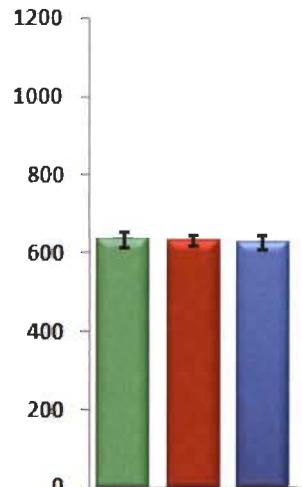
Épaisseur (μm)		V1	AC	S1
Cortex P5				
Hybride Ctrl	Moyenne	433,19	484,60	633,72
	Écart-type	38,58	30,42	39,22
Hybride Enu	Moyenne	430,88	493,38	629,27
	Écart-type	16,79	31,69	26,16
Hybride An	Moyenne	427,14	472,47	626,00
	Écart-type	15,70	34,08	33,84



A) Cortex visuel primaire (V1)



B) Cortex auditif (AC)



C) Cortex somesthésique primaire (S1)

Figure 3.10 : Épaisseur (µm) des différentes aires corticales des souris hybrides contrôles, énucléées et anophthalmes à P5. A) cortex visuel primaire, B) cortex auditif et C) cortex somesthésique primaire.

Aucune différence significative d'épaisseur du cortex visuel primaire, auditif et somesthésique primaire n'est présente à l'intérieur du groupe des souris de souches hybrides à P5. Donc tout comme à P60, la perte de la vue n'a aucun effet sur l'épaisseur des cortex sensoriels chez les souris hybrides observées à P5.

3.3.4 Taux de croissance corticale des souris hybrides

Comme nous l'avons vu plus tôt, il a été démontré que le cortex occipital de la souris anophtalme présentait de l'activité auditive et somesthésique suite à des stimulations d'ordre auditives (écoute d'un bruit blanc) (Chabot et al., 2007) et somesthésiques (activités d'explorations impliquant les vibrisses des souris) (Tremblay et al., 2008). Nous avons donc voulu déterminer comment évoluent ou se développent les différentes aires corticales sensorielles chez les souris hybrides anophtalmes et énucléées, comparativement aux souris contrôles entre P5 et P60 et ainsi mieux évaluer l'effet de la présence ou de l'absence d'activité non visuelle au cortex occipital sur la taille des différents cortex. En mesurant le volume des différents cortex sensoriels à P5 et P60, nous avons pu déterminer leur taux de croissance (voir figures 3.11, 3.12, 3.13 et 3.14).

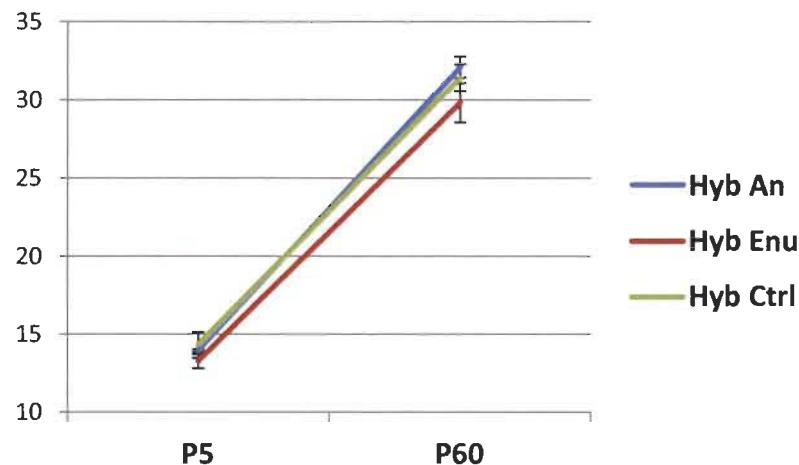


Figure 3.11 : Taux de croissance (mm^3) du néocortex chez les souris hybrides entre P5 et P60.

Pour ce qui est du taux de croissance du néocortex entre les souris hybrides anophtalmes, énucléées et contrôles entre P5 et P60, aucune différence n'a été révélée.

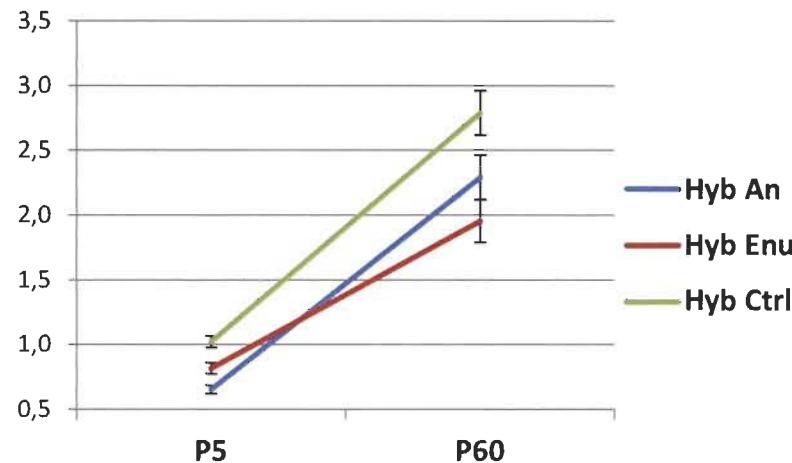


Figure 3.12 : Taux de croissance (mm^3) du cortex visuel primaire chez les souris hybrides entre P5 et P60.

Par contre, pour ce qui est du taux de croissance du cortex visuel primaire, une interaction âge-groupe ($p < 0,05$) a été mise en évidence entre les souris hybrides. Cette différence dans la croissance du cortex visuel primaire serait présente entre les souris énucléées, qui présentent une croissance moins rapide, et les souris anophtalmes et contrôles, qui elles, semblent présenter une croissance du cortex visuel primaire semblable. L'âge de la perte de la vision aurait donc une incidence sur le taux de croissance du cortex visuel primaire chez les souris hybrides.

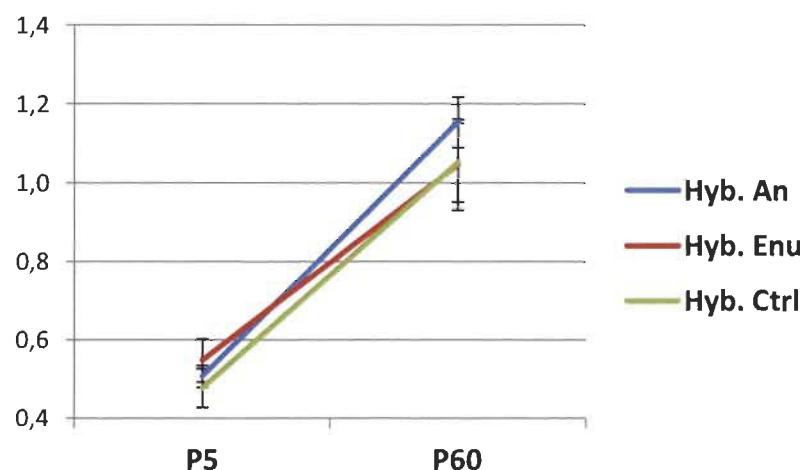


Figure 3.13 : Taux de croissance (mm^3) du cortex auditif chez les souris hybrides entre P5 et P60.

Aucune différence de croissance du cortex auditif n'est présente chez les hybrides entre P5 et P60.

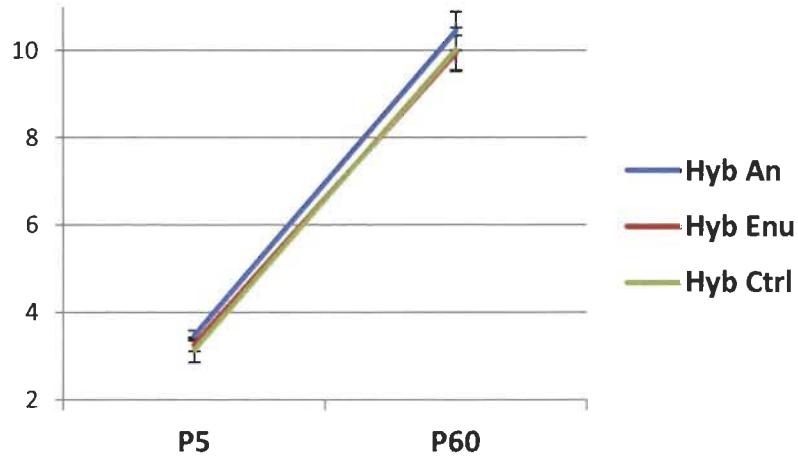


Figure 3.14 : Taux de croissance (mm^3) du cortex somesthésique primaire chez les souris hybrides entre P5 et P60.

Tout comme pour le néocortex et le cortex auditif, la croissance du cortex somesthésique primaire entre les souris hybrides ne présente aucune différence.

CHAPITRE IV

DISCUSSION

Parmi les différences de taille des cortex présentes entre les ZRDCT/An et les C57BI/6 et C57BI/6 énucléées, il y avait le volume diminué du néocortex et le volume et la surface de V1 du cortex somesthésique primaire chez les ZRDCT/An alors que le volume et la surface du cortex auditif étaient plus grands chez ce dernier groupe de souris. Ces différences pourraient être explicables à première vue par l'anophtalmie. Par contre, lorsque l'on a appliqué les volumes relatifs pour ces structures, le volume relatif de V1 des souris anophtalmes est resté inférieur au volume relatif de V1 des souris énucléées et intactes. Même chose pour le volume de AC qui demeure supérieur chez les anophtalmes. En taille relative, le cortex somesthésique n'est plus significativement différent des souris énucléées et intactes. Ceci s'explique par le fait que le volume de S1 est proportionnel au néocortex plus petit des anophtalmes. Pour ce qui est de la diminution du volume du cortex visuel et de l'augmentation du volume du cortex auditif, ils nous laissent croire à un effet de la perte de la vision, comme nous nous en attendions. L'énucléation ne semble pas avoir d'effet sur le volume des cortex sensoriels tandis que l'anophtalmie entraînerait des changements importants dans la taille des cortex visuel et auditif. Les résultats obtenus avec les hybrides suggèrent la présence de différences entre les souches originales puisque le volume, la surface et l'épaisseur du cortex auditif et du cortex somesthésique primaire chez les 3 groupes de souris hybrides ne présentent pas de différence significative et leur taux de croissance entre P5 et P60 suit des courbes semblables. La seule différence de taille qui existe chez les hybrides est le volume diminué de V1 que l'on retrouve tant chez l'hybride anophtalmique que chez l'hybride énucléée. Il est toutefois important de noter qu'aucune différence significative n'est présente entre le volume de V1 des souris contrôles et énucléées de souches originales contrairement aux hybrides.

où une différence est présente entre les souris contrôles et les énucléées. Ceci pourrait être explicable par une susceptibilité différentielle à l'énucléation entre les souris de souches originales et hybride.

Des différences dans la taille de V1 présentes entre les souris hybrides aveugles sont observables seulement à P5. Effectivement, la taille de V1 est inférieure chez l'anophtalme comparativement à l'énucléée. Le taux de croissance est également inférieur chez la souris énucléée comparativement à l'anophtalme. Ce dernier point semble montrer qu'une déafférentation rétino-thalamique embryonnaire pourrait favoriser une réorganisation plus massive du système visuel et sa prise en charge par des modalités non visuelles qui permettrait une croissance normale du cortex visuel primaire.

4.1 Effet des différences génétiques entre les souches sur la taille des cortex sensoriels chez les souris de souches originales et hybrides à P60

Toutes les différences des tailles corticales sensorielles présentes entre les souris C57Bl/6 contrôles ou énucléées et les souris ZRDCT/An ne peuvent être explicables par l'effet de la perte de la vision seulement, mais par la présence de différences génétiques entre ces souches originales. Effectivement, plusieurs différences de tailles corticales qui étaient présentes entre les souris de souches originales n'ont pu être observées entre les souris de souche hybride à P60. C'est le cas du néocortex et des cortex auditif et somesthésique primaire qui ne présentait aucune différence significative de taille entre les groupes de souris hybrides.

Ces résultats, différents entre les souches de souris originales et hybride, nous laissent croire qu'en créant une souche de souris hybride, nous avons éliminé les différences génétiques pouvant expliquer les différences de tailles des cortex sensoriels présentes entre les souris de souche ZRDCT/An et C57Bl/6.

Deux études effectuées sur des souris voyantes de différentes souches couramment utilisées dans les laboratoires de recherche ont également démontré des différences anatomiques entre ces souches. Tout comme pour l'étude réalisée avec les souris C57Bl/6J et DBA/2J déterminant que la taille du néocortex et du cortex visuel primaire était significativement plus grande chez les souris de souche C57Bl/6J comparativement aux souris de souche DBA/2J (Airey et al., 2005). Une autre étude, cette fois réalisée sur neuf différentes souches de souris, a relevé une grande variabilité génétique à l'intérieur d'une même espèce se reflétant sur les volumes absolus et relatifs de différentes structures tels que le néocortex (Wimer et al., 1969).

4.2 Effet de la perte de vision sur la taille des cortex sensoriels chez les souris hybrides à P60

À P60, la taille du cortex visuel primaire est toujours inférieure chez les souris hybrides aveugles. Toutefois, aucune différence significative n'est visible entre les souris hybrides anophthalmes et énucléées. Cette diminution de taille du cortex visuel primaire chez les souris hybrides anophthalmes et énucléées indique que la perte de la vision mène à une diminution de la taille du cortex visuel primaire à P60 et que l'effet de l'absence ou de la présence d'activité spontanée au cortex visuel primaire n'a aucun effet visible sur la taille du cortex visuel primaire.

Plusieurs études ont également révélé une diminution de la taille du cortex visuel primaire autant chez les humains aveugles congénitaux et aveugles tardifs que chez les animaux aveugles congénitaux et énucléés. Des études de résonance magnétique ont démontré que comparativement aux individus voyants, le cortex visuel primaire des aveugles précoces (Noppeney et al., 2005; Pan et al., 2007) et congénitaux (Ptito et al., 2008) démontrait une diminution du volume de V1. Également, en plus de mettre en évidence une diminution du volume de la matière grise de V1 chez les aveugles congénitaux, il a été déterminé que l'atrophie de V1 était due à la diminution de sa surface

corticale, ce qui s'apparente aux résultats que nous avons obtenus (Park et al., 2009). Cette diminution de la surface corticale de V1 a aussi été démontrée chez les aveugles précoces (ayant perdu la vue avant 1 an) comparativement aux aveugles tardifs (perte de la vue après 1 an) (Jiang et al., 2009). Des études effectuées sur des opossums ont elles aussi mis en évidence une diminution (51 %) de la taille de V1 suivant une énucléation postnatale (P4), donc bien avant l'entrée des projections thalamo-corticales au cortex visuel (Kahn & Krubitzer, 2002; Karlen & Krubitzer, 2008). Il est à noter que l'opossum est un mammifère qui naît dans un état beaucoup plus embryonnaire que les souris. Chez le hamster énucléé bilatéralement à la naissance, donc avant l'établissement des connexions thalamo-corticales, une réduction de 26 % de la taille de V1 a été révélée chez ceux-ci comparativement aux hamsters voyants (Desgent et al., 2010). Une réduction de la taille de V1 a également été relatée chez le singe énucléé bilatéralement avant E73, donc aussi avant l'établissement des connexions thalamo-corticales (Rakic P, 1988; Dehay et al., 1989; Rakic et al., 1991; Dehay et al., 1991; Dehay et al., 1996a). L'opossum énucléé à P4, le hamster énucléé à la naissance et le singe énucléé avant E73 équivalent donc aux souris hybrides anophthalmes. La microptalmie naturelle du rat-taupe (Cooper et al., 1993; Bronchti et al., 2002) et l'anophthalmie congénitale chez le rat (Sugita & Otani, 1984) mènent également à une réduction de la taille de V1.

Tous ces résultats rejoignent ceux que nous avons obtenus avec les souris hybrides anophthalmes et énucléées. Par contre, il faut noter une étude effectuée chez les aveugles congénitaux (Breitenseher et al., 1998) qui ne trouvait aucune atrophie du cortex visuel primaire. Mais, dans cette étude, de l'avis même des auteurs, la résolution spatiale de la technique d'imagerie par résonnance magnétique utilisée n'était pas suffisante pour mettre en évidence de petites différences de taille corticale entre individus aveugles et voyants.

Dans notre étude, aucune différence de volume, surface et épaisseur du cortex auditif n'a pu être démontrée entre les groupes de souris hybrides voyantes et aveugles. Nos résultats rejoignent les résultats obtenus par d'autres études. Effectivement, aucun changement dans le volume du cortex auditif n'avait été noté chez les opossums énucléés bilatéralement à P4 (Karlen & Krubitzer, 2008). Aucune différence n'a été vue entre les hamsters énucléés et les hamsters contrôles non plus (Desgent et al., 2010). Toutefois, d'autres études ont révélé des changements dans la taille du cortex auditif entre des individus aveugles congénitaux et individus voyants. C'est le cas d'une étude où l'épaisseur du cortex auditif des aveugles congénitaux se trouvait être diminuée par rapport aux individus voyants (Park et al., 2009). Une autre étude a révélé une expansion de la carte tonotopique de 84 % au niveau du cortex auditif des individus aveugles comparativement aux voyants (Elbert et al., 2002). Par contre, il faut noter qu'une portion du cortex auditif peut avoir une représentation plus grande en empiétant sur les autres portions, mais sans impliquer que l'ensemble du cortex auditif soit agrandi. De plus, puisque nous avons analysé l'ensemble du cortex auditif, c'est-à-dire le cortex auditif primaire et secondaire, il est possible que des variations de volumes existent au niveau du cortex primaire, mais qu'elles aient été masquées par le cortex auditif secondaire.

Nos résultats ne démontraient également aucune différence de taille du cortex somesthésique entre les souris hybrides aveugles et contrôles. En contradiction avec nos résultats, d'autres études ont mis en évidence des changements anatomiques au niveau du cortex somesthésique suite à une perte de vision chez des individus et des animaux aveugles. Par exemple, le cortex somatosensoriel des individus aveugles congénitaux semblerait présenter une diminution de l'épaisseur corticale comparativement aux individus voyants (Park et al., 2009). Également, suite à l'énucléation bilatérale effectuée à P4 chez l'opossum, le volume de cortex somatosensoriel primaire est augmenté comparativement aux opossums voyants (Karlen & Krubitzer, 2008). De plus, le rat-taupe, un animal sous-terrain ayant une faible vision, a

également démontré par une étude électro-physiologique, une mesure des réponses indiquant une expansion du cortex somatosensoriel primaire vers le cortex occipital comparativement au rat voyant. Le cortex occipital normalement occupé par le cortex visuel est donc dans ce cas occupé par d'autres fonctions somatosensorielles (Necker et al., 1992) et auditives (Bronchti et al., 2002). D'autres études anatomiques réalisées chez des rongeurs aveugles et contrôles nous présentent également des résultats qui ne rejoignent pas vraiment les nôtres. Par exemple, il a été constaté que le champ de tonneaux (contenu dans S1) présentait d'importantes différences anatomiques chez les aveugles comparativement aux voyants. C'est le cas des souris énucléées à la naissance (Bronchti et al., 1992), des souris énucléées durant la première semaine de vie (Rauschecker et al., 1992) et des rats énucléés bilatéralement à la naissance (Toldi et al., 1994). Toutefois, l'augmentation des champs de tonneaux chez ces animaux aveugles ne signifie pas nécessairement qu'il existe une augmentation relative du cortex somesthésique total.

Comme nous pouvons le voir, une partie des résultats obtenus par d'autres études sont en accord avec ceux que nous avons obtenus dans notre étude pour ce qui est des tailles corticales sensorielles chez les souris hybrides aveugles et voyantes.

4.3 Effet de la perte de vision sur la taille des cortex sensoriels chez les souris hybrides à P5

Déjà à P5, il nous a été possible d'observer des différences dans la taille des cortex visuels primaires entre les souris hybrides anophtalmes, énucléées et voyantes.

V1 était plus petit chez les souris hybrides anophtalmes à P5, comparativement aux souris hybrides énucléées et contrôles. Cette diminution de taille du cortex visuel primaire de la souris anophtalme pourrait être explicable par l'absence d'activité spontanée durant la période embryonnaire

jusqu'à P5, l'âge auquel les observations ont été effectuées. En effet, en l'absence de rétine aucune activité structurante n'a pu consolider les connexions intrinsèques au niveau thalamique et cortical, entraînant une forte diminution du nombre de neurones dans ces structures et leur taille plus petite.

Les souris hybrides énucléées présentaient également un volume et une surface corticale inférieure du cortex visuel primaire comparativement aux souris hybrides voyantes, mais supérieur à celui des hybrides anophthalmes. Ces différences de tailles du cortex visuel primaire présentes chez les souris hybrides énucléées peuvent être explicables par l'absence d'activité visuelle au cortex visuel suite à l'énucléation (P0) jusqu'à l'observation (P5), justifiant une taille du cortex visuel primaire inférieur aux souris contrôles. Toutefois, la taille de ce cortex chez les souris hybrides énucléées reste supérieure à la taille du cortex visuel primaire des souris anophthalmes puisque durant la période embryonnaire, le cortex visuel de l'énucléée a reçu de l'activité spontanée provenant de la rétine contrairement aux souris hybrides anophthalmes.

Les résultats obtenus chez le singe énucléé à différents moments du développement embryonnaire démontrent un volume du cortex visuel inférieur chez les singes ayant perdu la vision avant l'établissement des fibres thalamo-corticales comparativement aux singes énucléés après ce moment rejoignent les résultats de volume diminué du cortex visuel primaire des souris hybrides anophthalmes et énucléées à P5 (voir figure 4.1) (Dehay et al., 1996b). En effet, l'énucléation ayant lieu avant l'âge embryonnaire E68 chez le singe menait à un volume du cortex visuel primaire inférieur à celui des singes ayant subi une énucléation après E77 et des singes voyants. Le volume du cortex visuel primaire de ces derniers était également toujours inférieur au volume de V1 des singes hybrides voyants. La connexion entre le thalamus visuel et le cortex visuel primaire s'effectue à E73 chez le primate. Le cortex visuel primaire ne reçoit donc de l'activité structurante provenant de la rétine qu'à partir de cet âge. Les singes énucléés avant E73 correspondent donc à notre modèle de

souris hybrides anophthalmes puisque dans les deux cas, aucune information spontanée n'a atteint le cortex visuel primaire tandis que les singes énucléés après E73 correspondent davantage aux souris hybrides énucléées puisque tout comme ces dernières, leur cortex visuel a reçu de l'activité spontanée avant l'énucléation. Dans l'étude sur les singes, les cerveaux ont été prélevés et mesurés peu après la naissance, donc comme dans notre cas avec les P5.

Relative Proportions of Cortical Regions ¹					
Case	Age at enucleation	Age at observation	Striate cortex (%)	Occipital-temporal cortex (%)	Extrastriate visual cortex (%) ²
BB46	E59	P0	7.1	57.0	53.7
BB95	E62	P0	7.0	57.0	53.7
BB104	E62	E137	6.9	53.4	50.0
BB28	E65	P0	6.7	54.5	51.2
BB21	E77	P0	14.7	59.8	52.8
BB35	E81	P0	15.9	57.5	49.5
BB49	E109	P0	16.5	55.2	46.3
BB34	Normal	E183	18.4	54.5	44.2
BB68	Normal	Three months	16.8	55.2	46.1
BB70	Normal	Two months	18.1	56.1	46.3
BB75	Normal	One month	19.0	58.6	49.0

Figure 4.1 : Volume de V1 lors d'une perte de vision chez le primate (Dehay et al., 1996b).

4.4 Taux de croissance des cortex sensoriels

Entre P5 et P60, les souris hybrides contrôles, anophthalmes et énucléées ne présente aucune différence de leurs taux de croissance du néocortex, du cortex auditif et du cortex somesthésique primaire. Ceci indiquerait que la perte de la vue n'affecte pas la croissance des cortex sensoriels non reliés à la modalité affectée entre la naissance et l'âge adulte.

Par contre, lorsque l'on regarde la croissance de V1 des souris hybrides entre P5 et P60, on remarque que le taux de croissance du cortex visuel des souris anophthalmes est comparable à celui des souris intactes. Notre observation pourrait être expliquée par le fait que le cortex visuel des souris

anophtalmes est activé, dès P10, par les afférences auditives provenant du collicule inférieur et transitant par LGN (Piché et al., 2003; LeHouiller, 2007; Chabot et al., 2007). Cette réorganisation intermodale permettrait ainsi une récupération du taux de croissance du cortex visuel de l'anophtalmie.

Le taux de croissance du cortex visuel primaire chez la souris hybride énucléée est inférieur à celui observé chez les souris hybrides intactes et anophtalmes. Ce ralentissement de la croissance du cortex visuel primaire des souris hybrides énucléées est probablement dû à l'absence d'activité visuelle dans ce cortex après l'énucléation (P5). Les souris énucléées à la naissance ne présentant pas d'afférences auditives vers le thalamus visuel, leur cortex visuel primaire reste inactif durant la période postnatale (Chabot et al., 2007) ce qui expliquerait donc sa croissance moindre.

En tenant compte des différences existant entre les taux de croissance des souris hybrides énucléées par rapport aux autres souris hybrides, il serait intéressant dans de futures études de mesurer les tailles corticales de V1 à différents moments entre P5 et P60. Il serait ainsi possible de déterminer à quel moment les groupes de souris se distinguent et par le fait même mieux comprendre quel peut être l'élément déclencheur de cette différence.

Il est important de noter que l'étude anatomique de la taille des cortex sensoriels n'est qu'une mesure parmi d'autres qui peuvent être utilisées pour mettre en évidence des différences entre ces cortex lors d'une perte visuelle. Par exemple, une étude qui a été effectuée chez des rats âgés de quatre semaines ayant été élevés dans le noir pour une période d'une semaine a démontré que, déjà après quelques jours, une déprivation visuelle pouvait mener à des modifications cellulaires au niveau des cortex sensoriels, dont une augmentation des récepteurs acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA), particulièrement la sous-unité du récepteur au glutamate (GluR1) (Goel et al., 2006).

Des études de plasticité intermodale effectuées chez l'humain aveugle précoce ont démontré que celui-ci utilise son cortex occipital qui est normalement visuel pour effectuer des tâches auditives et somatosensorielles (Pons, 1996; Roder et al., 2002). Une étude a d'ailleurs été réalisée chez une dame aveugle congénitale ayant subi un accident vasculaire cérébral (AVC) bilatérale au niveau du cortex occipital. Avant l'AVC, la dame pouvait lire le braille avec aisance. Par contre, après l'accident, ses habiletés de lecture étaient fortement compromises bien que sa perception somatosensorielle n'était pas affectée (Hamilton et al., 2000; Merabet et al., 2004).

L'exécution de tâches auditives chez les aveugles semble également impliquer le cortex visuel puisqu'il y a activation du cortex visuel suite à une stimulation auditive (Kujala et al., 1995a; Kujala et al., 1995b; Roder et al., 2002), et à la localisation sonore (Lessard et al., 1998; Weeks et al., 2000). Une activation du cortex occipital est aussi présente lors de l'exécution des tâches d'identification des mots (Amedi et al., 2003). Également, lors de tâches impliquant le langage, le cortex occipital des individus aveugles est impliqué dans la génération de phrases (Roder et al., 2002). Une étude de stimulation magnétique transcrânienne a d'ailleurs révélé des difficultés langagières chez l'aveugle, particulièrement au niveau de la sémantique, lorsqu'il y avait application d'un champ magnétique au niveau du cortex occipital. Chez le voyant, aucune difficulté n'était notable dans les mêmes conditions. (Amedi et al., 2004).

Ces différentes études démontrant l'utilisation du cortex occipital pour l'exécution de tâches auditives et somesthésique rejoignent les études effectuées dans notre laboratoire démontrant la présence d'activité auditive et somesthésique dans le cortex visuel des souris anophthalmes ZRDCT.

À notre connaissance, aucune étude n'a à ce jour été publiée afin de démontrer des différences de tailles corticales sensorielles entre différents

modèles de cécité, et ce, à différents moments du développement. Notre étude serait donc originale puisqu'elle est la première à s'intéresser à la croissance des cortex sensoriels suite à une perte visuelle précoce et tardive.

CHAPITRE V

CONCLUSION

5.1 Retombées sur le plan clinique

Depuis des décennies, l'idée de pouvoir redonner la vision aux personnes aveugles par des neuroprothèses visuelles a été le sujet d'intenses recherches. Toutes les neuroprothèses visuelles fonctionnent selon le principe de stimulations électriques de structures visuelles toujours fonctionnelles évoquant la sensation de points lumineux très discrets appelés phosphènes. Différents types de neuroprothèses visuelles sont à l'étude, selon l'endroit où la prothèse est implantée. Il existe trois types d'implantation (voir figure 5.1) (Merabet et al., 2005).

1) Implantation au niveau cortical

Cette approche consiste en l'application d'une microélectrode appliquée à la surface du cortex ou bien intracorticalement. L'acquisition d'images par une caméra fixée sur des lunettes est transmise à un ordinateur qui décodera le signal en patron électrique de stimulation transmis à la microélectrode fixée au niveau cortical. Les volontaires aveugles ayant été implantés ont reporté être capable de distinguer la silhouette d'une personne et l'orientation de certaines lettres (Dobelle, 2000).

2) Implantation au niveau du nerf optique

Dans ce cas, le nerf optique est stimulé par l'application d'une électrode de type gaine apposée sur le nerf et qui communique par un système sans fil avec un processeur externe et une caméra par télémétrie. Implanté chez un volontaire aveugle de 59 ans, la stimulation électrique évoquait la perception de

taches lumineuses localisées et quelquefois colorées dans le champ visuel. Après 4 mois d'entraînement, il a été reporté que le patient pouvait reconnaître et distinguer l'orientation de lignes de formes et de lettres (Veraart et al., 2003).

3) Implantation au niveau de la rétine

Ce type d'implantation est effectué principalement lorsqu'il y a perte de photorécepteurs, par exemple dans le cas de dégénérescence maculaire liée à l'âge. Puisque les cellules ganglionnaires de la rétine survivent en grande partie et répondent à des stimuli électriques même à l'état avancé de la maladie, l'implantation rétinienne a pour but de stimuler ces cellules et remplacer la fonction des photorécepteurs perdus. Deux types de prothèses rétiniennes sont actuellement en développement et diffèrent principalement par leurs localisations dans la rétine. L'implantation subrétinienne est localisée dans la région des photorécepteurs dégénérés et l'implantation épi-rétinienne qui elle est attachée à la surface interne de la rétine, près des cellules ganglionnaires.

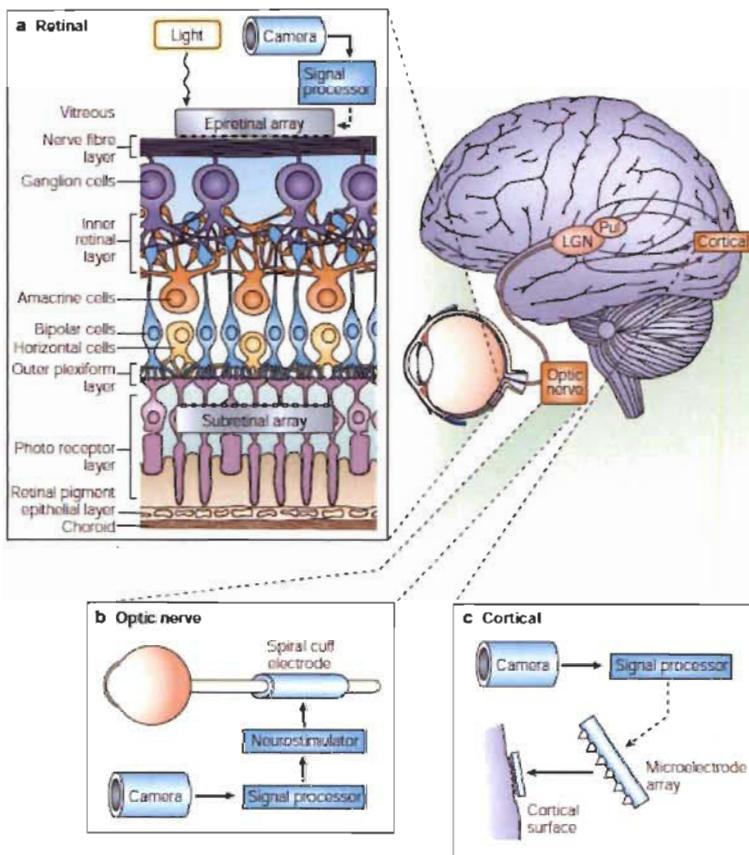


Figure 5.1 : Les différents types d'implantation de neuroprothèses visuelles (Merabet et al., 2005).

Comme nous l'avons vu précédemment, plusieurs études cliniques ont démontré que la perte de la vision est souvent associée à une amélioration des performances auditives et tactiles. Des études d'imagerie cérébrale effectuées chez les aveugles ont également clairement mis en lumière l'implication du cortex visuel primaire lors d'exécution de tâches auditives et tactiles. Les résultats obtenus dépendent de quand la perte de la vision a eu lieu.

Le recrutement du cortex visuel primaire par les modalités auditives et somesthésiques chez les individus aveugles représente bien les capacités adaptatives du cerveau. C'est pourquoi il y aurait un doute sur la réussite de l'implantation d'une neuroprothèse visuelle dans un cortex visuel primaire déjà recruté par des modalités non visuelles. Bien qu'il soit utopique de penser que les habiletés sensorielles non visuelles augmentées chez les individus aveugles

pourraient complètement remplacer les fonctions disparues avec la perte de vision, il est crucial d'examiner plus profondément la plasticité intermodale suite à la perte de la vision. Ainsi il sera possible de parvenir à identifier les conditions et les contraintes sous-jacentes à ces adaptations fonctionnelles. En ayant plus d'informations à ce sujet, il serait désormais possible de mieux diriger les individus aveugles en leur apprenant à tirer avantage de leurs capacités de réorganisation sensorielle. Également, il sera possible de mieux cibler les sujets aptes à recevoir les neuroprothèses visuelles et d'en évaluer la faisabilité. Pour ce faire, nous devons être en mesure d'établir le meilleur moment auquel l'implantation d'une prothèse visuelle doit s'effectuer après la perte de la vue.

Considérant les résultats obtenus dans notre étude, nous croyons que l'implantation d'une neuroprothèse visuelle devrait s'effectuer le plus tôt possible suite à la perte de la vision. Effectivement, comme nous l'avons observé avec la souris hybride anophtalme, malgré l'absence d'information visuelle acheminée au cortex visuel, celui-ci peut croître de façon comparable à ce qui est observé chez une souris voyante car il reçoit des informations non visuelles.

BIBLIOGRAPHIE

- Airey, D.C., Robbins, A.I., Enzinger, K.M., Wu, F. & Collins, C.E. (2005) Variation in the cortical area map of C57BL/6J and DBA/2J inbred mice predicts strain identity. *BMC. Neurosci.*, **6**, 18.
- Amedi, A., Floel, A., Knecht, S., Zohary, E. & Cohen, L.G. (2004) Transcranial magnetic stimulation of the occipital pole interferes with verbal processing in blind subjects. *Nat. Neurosci.*, **7**, 1266-1270.
- Amedi, A., Raz, N., Pianka, P., Malach, R. & Zohary, E. (2003) Early 'visual' cortex activation correlates with superior verbal memory performance in the blind. *Nat. Neurosci.*, **6**, 758-766.
- Annual Report 2003 Rome (2003) International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. *International Center on Birth Defects*.
- Bavelier, D. & Neville, H.J. (2002) Cross-modal plasticity: Where and how? *Nature Rev. Neurosci.*, **3**, 443-452.
- Bear,M.F., Connors,B.W. & Paradiso,M.A. (2002) *Neurosciences À la découverte du cerveau* Lippincott Williams & Wilkins, Rueil-Malmaison.
- Beaulieu, C. & Colonnier, M. (1989) Effects of the richness of the environment on six different cortical areas of the cat cerebral cortex. *Brain Res.*, **495**, 382-386.
- Bishop, K.M., Goudreau, G. & O'Leary, D.D. (2000) Regulation of area identity in the mammalian neocortex by Emx2 and Pax6. *Science*, **288**, 344-349.
- Bonaventura Cavalieri & Lucio Lombardo-Radice (1966) *Geometria degli indivisibili di Bonaventura Cavalieri* Unione Tipografico-Editrice Torinese, Torino.
- Breitenseher, M., Uhl, F., Prayer, W.D., Deecke, L., Trattnig, S. & Kramer, J. (1998) Morphological dissociation between visual pathways and cortex: MRI of visually-deprived patients with congenital peripheral blindness. *Neuroradiology*, **40**, 424-427.

Brodmann, K. (1909) *Lokalisationlehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues* J.A. Barth, Leipzig.

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*). *Eur. J. Neurosci.*, **16**, 311-329.

Bronchti, G., Schönenberger, N., Welker, E. & Van der Loos, H. (1992) Barrelyfield expansion after neonatal eye removal in mice. *Neuroreport.*, **3**, 489-492.

Burton, H., Snyder, A.Z., Conturo, T.E., Akbudak, E., Ollinger, J.M. & Raichle, M.E. (2002) Adaptive changes in early and late blind: a fMRI study of Braille reading. *J. Neurophysiol.*, **87**, 589-607.

Catania, K.C. & Kaas, J.H. (1995) Organization of the somatosensory cortex of the star-nosed mole. *J. Comp. Neurol.*, **351**, 549-567.

Caviness, V.S., Jr. (1975) Architectonic map of neocortex of the normal mouse. *J. Comp. Neurol.*, **164**, 247-263.

Chabot, N., Charbonneau, V., Laramee, M.E., Tremblay, R., Boire, D. & Bronchti, G. (2008) Subcortical auditory input to the primary visual cortex in anophthalmic mice. *Neurosci Lett.*

Chabot, N., Robert, S., Tremblay, R., Miceli, D., Boire, D. & Bronchti, G. (2007) Audition activates differently the visual system in neonatally enucleated mice compared to anophthalmic mutant. *Eur J Neurosci*, **26**, 2334-2348.

Chase, H.B. (1945) Studies on an anophthalmic strain of mice: V. Associated cranial nerves and brain centers. *J. Comp. Neurol.*, **83**, 121-139.

Clancy, B., Darlington, R.B. & Finlay, B.L. (2001) Translating developmental time across mammalian species. *Neurosci.*, **105**, 7-17.

Cohen, L.G., Celnik, P., Pascual-Leone, A., Corwell, B., Faiz, L., Dambrosia, J., Honda, M., Sadato, N., Gerloff, C., Catalá, M.D. & Hallett, M. (1997) Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature*, **389**, 180-183.

Cohen, L.G., Weeks, R.A., Sadato, N., Celnik, P., Ishii, K. & Hallett, M. (1999) Period of susceptibility for cross-modal plasticity in the blind. *Ann. Neurol.*, **45**, 451-460.

Cooper, H.M., Herbin, M. & Nevo, E. (1993) Visual system of a naturally microphthalmic mammal: The blind mole rat, *Spalax ehrenbergi*. *J. Comp. Neurol.*, **328**, 313-350.

Dehay, C., Giroud, P., Berland, M., Killackey, H. & Kennedy, H. (1996a) Contribution of thalamic input to the specification of cytoarchitectonic cortical fields in the primate: effects of bilateral enucleation in the fetal monkey on the boundaries, dimensions, and gyration of striate and extrastriate cortex. *J Comp Neurol.*, **367**, 70-89.

Dehay, C., Giroud, P., Berland, M., Killackey, H.P. & Kennedy, H. (1996b) Phenotypic characterisation of respecified visual cortex subsequent to prenatal enucleation in the monkey: Development of acetylcholinesterase and cytochrome oxidase patterns. *J. Comp. Neurol.*, **376**, 386-402.

Dehay, C., Horsburgh, G., Berland, M., Killackey, H.P. & Kennedy, H. (1989) Maturation and connectivity of the visual cortex in monkey is altered by prenatal removal of retinal input. *Nature*, **337(17)**, 265-267.

Dehay, C., Horsburgh, G., Berland, M., Killackey, H.P. & Kennedy, H. (1991) The effects of bilateral enucleation in the primate fetus on the parcellation of visual cortex. *Dev. Brain Res.*, **62**, 137-141.

Desgent, S., Boire, D. & Ptito, M. (2010) Altered expression of parvalbumin and calbindin in interneurons within the primary visual cortex of neonatal enucleated hamsters. *Neurosci.*, **171**, 1326-1340.

Diamond, M.C., Greer, E.R., York, A., Lewis, D., Barton, T. & Lin, J. (1987) Rat cortical morphology following crowded-enriched living conditions. *Exp. Neurol.*, **96**, 241-247.

Dobelle, W.H. (2000) Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex. *ASA/O J.*, **46**, 3-9.

Dong, H., Martin, M.V., Colvin, J., Ali, Z., Wang, L., Lu, L., Williams, R.W., Rosen, G.D., Csernansky, J.G. & Cheverud, J.M. (2007) Quantitative trait loci linked to thalamus and cortex gray matter volumes in BXD recombinant inbred mice. *Heredity*, **99**, 62-69.

Doron, N. & Wollberg, Z. (1994) Cross-modal neuroplasticity in the blind mole rat *Spalax ehrenbergi*: a WGA-HRP tracing study. *Neuroreport*, **5**, 2697-2701.

- Elbert, T., Sterr, A., Rockstroh, B., Pantev, C., Muller, M.M. & Taub, E. (2002) Expansion of the tonotopic area in the auditory cortex of the blind. *J. Neurosci.*, **22**, 9941-9944.
- Gagliani, S.M., Lu, L., Williams, R.W. & Rosen, G.D. (2009) The genetic control of neocortex volume and covariation with neocortical gene expression in mice. *BMC. Neurosci.*, **10**, 44.
- Godement, P., Saillour, P. & Imbert, M. (1979) Thalamic afferents to the visual cortex in congenitally anophthalmic mice. *Neurosci. Lett.*, **13**, 271-278.
- Goel, A., Jiang, B., Xu, L.W., Song, L., Kirkwood, A. & Lee, H.K. (2006) Cross-modal regulation of synaptic AMPA receptors in primary sensory cortices by visual experience. *Nat. Neurosci.*, **9**, 1001-1003.
- Gougoux, F., Lepore, F., Lassonde, M., Voss, P., Zatorre, R.J. & Belin, P. (2004) Neuropsychology: pitch discrimination in the early blind. *Nature*, **430**, 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. Biol.*, **3**, e27.
- Gundersen, H.J. & Jensen, E.B. (1987) The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. *J. Microsc.*, **147**, 229-263.
- Hamasaki, T., Leingartner, A., Ringstedt, T. & O'Leary, D.D. (2004) EMX2 regulates sizes and positioning of the primary sensory and motor areas in neocortex by direct specification of cortical progenitors. *Neuron*, **43**, 359-372.
- Hamilton, R., Keenan, J.P., Catala, M. & Pascual-Leone, A. (2000) Alexia for Braille following bilateral occipital stroke in an early blind woman. *Neuroreport*, **11**, 237-240.
- Hubel, D.H. & Wiesel, T.N. (1963) Receptive fields of cells in striate cortex of very young, visually unexperienced kittens. *J. Neurophysiol.*, **26**, 994-1002.
- Hubel, D.H. & Wiesel, T.N. (1970) The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J. Physiol.*, **206**, 419-436.

- Huffman, K.J., Molnar, Z., Van Dellen, A., Kahn, D.M., Blakemore, C. & Krubitzer, L. (1999) Formation of cortical fields on a reduced cortical sheet. *J. Neurosci.*, **19**, 9939-9952.
- Humphries, C., Liebenthal, E. & Binder, J.R. (2010) Tonotopic organization of human auditory cortex. *Neuroimage.*, **50**, 1202-1211.
- Hunt, D.L., Yamoah, E.N. & Krubitzer, L. (2006) Multisensory plasticity in congenitally deaf mice: how are cortical areas functionally specified? *Neurosci.*, **139**, 1507-1524.
- Izraeli, R., Koay, G., Lamish, M., Heicklen-Klein, A.J., Heffner, H.E., Heffner, R.S. & Wollberg, Z. (2002) Cross-modal neuroplasticity in neonatally enucleated hamsters: structure, electrophysiology and behaviour. *Eur. J. Neurosci.*, **15**, 693-712.
- Jiang, B., Huang, Z.J., Morales, B. & Kirkwood, A. (2005) Maturation of GABAergic transmission and the timing of plasticity in visual cortex. *Brain Res. Rev.*, **50**, 126-133.
- 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. *J. Neurosci.*, **29**, 2205-2211.
- Kahn, D.M. & Krubitzer, L. (2002) Massive cross-modal cortical plasticity and the emergence of a new cortical area in developmentally blind mammals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S A*, **99**, 11429-11434.
- Kaiserman-Abramof, I.R., Graybiel, A.M. & Nauta, W.J.H. (1980) The thalamic projection to cortical area 17 in a congenitally anophthalmic mouse strain. *Neurosci.*, **5**, 41-52.
- Kamina, P. (2008) *Anatomie clinique, tome 5, neuroanatomie* Maloine, Paris.
- Karlen, S.J. & Krubitzer, L. (2008) Effects of Bilateral Enucleation on the Size of Visual and Nonvisual Areas of the Brain. *Cereb. Cortex*, **In press**.
- Katz, L.C. & Shatz, C.J. (1996) Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science*, **274**, 1133-1138.
- Krubitzer, L. & Kaas, J. (2005) The evolution of the neocortex in mammals: how is phenotypic diversity generated? *Curr. Opin. Neurobiol.*, **15**, 444-453.

Kujala, T., Alho, K., Kekoni, J., Hämäläinen, H., Reinikainen, K., Salonen, O., Standertskjöld-Nordenstam, C.-G. & Näätänen, R. (1995a) Auditory and somatosensory event-related brain potentials in early blind humans. *Exp. Brain Res.*, **104**, 519-526.

Kujala, T., Huotilainen, M., Sinkkonen, J., Ahonen, A.I., Alho, K., Hämäläinen, M.S., Ilmoniemi, R.J., Kajola, M., Knuutila, J.E.T., Lavikainen, J., Salonen, O., Simola, J., Standertskjöld-Nordenstam, C.-G., Tiitinen, H., Tissari, S.O. & Näätänen, R. (1995b) Visual cortex activation in blind humans during sound discrimination. *Neurosci. Lett.*, **183**, 143-146.

LeHouiller, J-F. Étude des connexions intermodales chez la souris anophtalmique en développement. Mémoire de maîtrise, Université du Québec à Trois-Rivières. 2007.

Lessard, N., Paré, M., Lepore, F. & Lassonde, W. (1998) Early-blind human subjects localize sound sources better than sighted subjects. *Nature*, **395**, 278-280.

Mann,I. (1953) *The Developmental Basis of Eye Malformations* JB Lippincott, Philadelphia.

Merabet, L., Thut, G., Murray, B., Andrews, J., Hsiao, S. & Pascual-Leone, A. (2004) Feeling by sight or seeing by touch? *Neuron*, **42**, 173-179.

Merabet, L.B., Rizzo, J.F., Amedi, A., Somers, D.C. & Pascual-Leone, A. (2005) What blindness can tell us about seeing again: merging neuroplasticity and neuroprostheses. *Nat. Rev. Neurosci.*, **6**, 71-77.

Miller,M.W. (1988) Development of projection and local circuit neurons in neocortex. In Jones,E.G. & Peters,A. (eds), *Cerebral Cortex*, Vol. 7. Plenum Press, New York, London, pp. 133-175.

Miyashita-Lin, E.M., Hevner, R., Wassarman, K.M., Martinez, S. & Rubenstein, J.L. (1999) Early Neocortical Regionalization in the Absence of Thalamic Innervation. *Science*, **285**, 906-909.

Necker, R., Rehkämper, G. & Nevo, E. (1992) Electrophysiological mapping of body representation in the cortex of the blind mole rat. *Neuroreport*, **3**, 505-508.

- Neveu, M.M., von dem, H.E., Morland, A.B. & Jeffery, G. (2008) The fovea regulates symmetrical development of the visual cortex. *J. Comp Neurol.*, **506**, 791-800.
- Noppeney, U., Friston, K.J., Ashburner, J., Frackowiak, R. & Price, C.J. (2005) Early visual deprivation induces structural plasticity in gray and white matter. *Curr. Biol.*, **15**, R488-R490.
- Olavarria, J.F. & Van Sluyters, R.C. (1984) Callosal connections of the posterior neocortex in normal eyed, congenitally anophthalmic, and neonatally enucleated mice. *J. Comp. Neurol.*, **230**, 249-268.
- Pallas, S.L. (2001) Intrinsic and extrinsic factors that shape neocortical specification. *Trends Neurosci.*, **24**, 417-423.
- 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**, 212-220.
- 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**, 98-106.
- Paxinos, G.E. & Franklin, K.B.J. (2001) *The mouse brain in stereotaxic coordinates, 2nd edition* Academic Press, San Diego.
- Piché, M., Robert, S., Miceli, D. & Bronchti, G. (2004) Environmental enrichment enhances auditory takeover of the occipital cortex in anophthalmic mice. *Eur. J. Neurosci.*, **20**, 3463-3472.
- Piché, M., Robert, S., Provencher, S., and Bronchti, G. (2003) Cross-modal plasticity in the ZRDCT/An anophthalmic mouse: c-Fos immunoreactivity and anterograde dextran-biotin tracing. <[11] Journal>.
- Pons, T. (1996) Novel sensations in the congenitally blind. *Nature*, **380**, 479-480.
- Ptito, M., Schneider, F.C., Paulson, O.B. & Kupers, R. (2008) Alterations of the visual pathways in congenital blindness. *Exp. Brain Res.*, **187**, 41-49.
- Rakic P (1988) Specification of cerebral cortical areas. *Science*, **241**, 170-176.

Rakic, P., Suner, I. & Williams, R.W. (1991) A novel cytoarchitectonic area induced experimentally within the primate visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 2083-2087.

Rauschecker, J.P. & Kniepert, U. (1994) Auditory localization behaviour in visually deprived cats. *Eur. J. Neurosci.*, **6**, 149-160.

Rauschecker, J.P., Tian, B., Korte, M. & Egert, U. (1992) Crossmodal changes in the somatosensory vibrissa/barrel system of visually deprived animals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 5063-5067.

Regroupement des aveugles et amblyopes du Québec.

http://www.raaq.qc.ca/index.php?quelContenu=03_02§ion=03. 2002.

Riddle, D.R., Gutierrez, G., Zheng, D., White, L.E., Richards, A. & Purves, D. (1993) Differential metabolic and electrical activity in the somatic sensory cortex of juvenile and adult rats. *J. Neurosci.*, **13**, 4193-4213.

Roder, B., Stock, O., Bien, S., Neville, H. & Rosler, F. (2002) Speech processing activates visual cortex in congenitally blind humans. *Eur. J. Neurosci.*, **16**, 930-936.

Röder, B., Teder-Sälejärvi, W., Sterr, A., Rösler, F., Hillyard, S.A. & Neville, H.J. (1999) Improved auditory spatial tuning in blind humans. *Nature*, **400**, 162-166.

Rubenstein, J.L., Anderson, S., Shi, L., Miyashita-Lin, E., Bulfone, A. & Hevner, R. (1999) Genetic control of cortical regionalization and connectivity. *Cereb. Cortex*, **9**, 524-532.

Sadato, N., Pascual-Leone, A., Grafman, J., Deiber, M.P., Ibanez, V. & Hallett, M. (1998) Neural networks for Braille reading by the blind. *Brain*, **121** (Pt 7), 1213-1229.

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**, 526-528.

Sale, A., Berardi, N., Spolidoro, M., Baroncelli, L. & Maffei, L. (2010) GABAergic inhibition in visual cortical plasticity. *Front Cell Neurosci.*, **4**, 10.

Sengpiel, F. & Kind, P.C. (2002) The role of activity in development of the visual system. *Curr. Biol.*, **12**, R818-R826.

Sugita, S. & Otani, K. (1984) Quantitative analysis of the striate cortex in the mutant microphthalmic rat. *Exp. Neurol.*, **85**, 584-596.

Toldi, J., Farkas, T. & Völgyi, B. (1994) Neonatal enucleation induces cross-modal changes in the barrel cortex of rat. A behavioural and electrophysiological study. *Neurosci. Lett.*, **167**, 1-4.

Tremblay, R. (2007) Effet de la cécité et de l'enrichissement de l'environnement sur le système somatosensoriel de la souris. Séminaire de maîtrise, Université du Québec à Trois-Rivières.

Tremblay, R., Boire, D., and Bronchi, G. (2008) Expansion of somatosensory activity onto visual structures in the congenital anophthalmic mouse. 17th Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience.

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

Uhl, F., Franzen, P., Podreka, I., Steiner, M. & Deecke, L. (1993) Increased regional cerebral blood flow in inferior occipital cortex and cerebellum of early blind humans. *Neurosci. Lett.*, **150**, 162-164.

Veraart, C., De Volder, A.G., Wanet-Defalque, M.C., Bol, A., Michel, Ch. & Goffinet, A.M. (1990) Glucose utilization in human visual cortex is abnormally elevated in blindness of early onset but decreased in blindness of late onset. *Brain Res.*, **510**, 115-121.

Veraart, C., Wanet-Defalque, M.C., Gerard, B., Vanlierde, A. & Delbeke, J. (2003) Pattern recognition with the optic nerve visual prosthesis. *Artif. Organs*, **27**, 996-1004.

Verma, A.S. & Fitzpatrick, D.R. (2007) Anophthalmia and microphthalmia. *Orphanet. J. Rare. Dis.*, **2**, 47.

Voigt, T., Opitz, T. & de Lima, A.D. (2005) Activation of early silent synapses by spontaneous synchronous network activity limits the range of neocortical connections. *J. Neurosci.*, **25**, 4605-4615.

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**, 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. *Curr. Biol.*, **14**, 1734-1738.

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**, 344-348.

Weeks, R., Horwitz, B., Aziz-Sultan, A., Tian, B., Wessinger, C.M., Cohen, L.G., Hallett, M. & Rauschecker, J.P. (2000) A positron emission tomographic study of auditory localization in the congenitally blind. *J. Neurosci.*, **20**, 2664-2672.

Wimer, R.E., Wimer, C.C. & Roderick, T.H. (1969) Genetic variability in forebrain structures between inbred strains of mice. *Brain Res.*, **16**, 257-264.

World Health Organization.

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/fr/index.html>. 2011.

Zheng, D. & Purves, D. (1995) Effects of increased neural activity on brain growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **92**, 1802-1806.

Zhou, F.C., Sari, Y. & Zhang, J.K. (2000) Expression of serotonin transporter protein in developing rat brain. *Dev. Brain Res.*, **119**, 33-45.

ANNEXE A

Protocole de coloration Nissl

1- Dans les bains *montants* :

- 1 minute dans chaque alcool : 70 %, 70 %, 95 %, 100 %, 100 %
- 1 heure dans le Xylène I

2- Ensuite, dans les bains *descendants* :

- 1 heure dans Xylène I
- 1 minute dans 100 %, 100 %, 95 %, 70 %

3- Hydrater 2 minutes dans de l'eau déminéralisée.

4- Faire tremper de 4 à 6 minutes dans la coloration voulue.

5- Retourner dans les bains montants rapidement jusqu'au premier bain 100 % (c'est là que le processus de coloration s'arrête). Quelques secondes par bains.

6- Contrôler au microscope la qualité de la coloration. Si elle est correcte, faire 3 minutes dans 100 %1, 3 minutes dans 100 %2, Xylène1 -Xylène2 – Xylène3 faire 5 minutes chacun et coller les lamelles.

S'il faut recolorer, descendre dans l'alcool 95 % (de préférence dans l'alcool descendant sinon dans l'alcool montant), 70 % et dans le bain d'eau d'avant la coloration. La descente se fait très rapidement, aussi quelques secondes par bain. Ensuite, replacer dans le bain pour la coloration quelques minutes et procéder comme le début de l'étape 6.

Protocole d'immunohistochimie du transporter de la sérotonine (anti-SERT)

Jour 1 :

1. Rincer 2 x 30 minutes dans PB 0,1 M (environ 400 ml par rinçage).
2. Incuber 45 minutes dans une solution : 70 % de méthanol, 29.5 % de H₂Od et 0.5 % de H₂O₂ à 33 %. Préparer la solution lors des lavages de

l'étape 1 pour qu'elle soit à température pièce à son utilisation (la température augmente au mélange).

3. Rincer 4 x 30 minutes dans PBS+ (0.01M, pH 7.4, 0.9 % NaCl, 0.25 % Triton, 0.2 % gélatine).
4. Incuber 1 heure dans Sérum Normal d'âne (NDS) : 5 % NDS dans PBS+ (Préparer la solution lors des derniers rinçages de l'étape 3, elle doit être faite une demi-heure avant son utilisation).
5. Incuber 16 heures à température de la pièce dans l'anticorps primaire anti-SERT (Immunostar, Hudson, Wisconsin, USA) du rat produit dans le lapin, dilué dans PBS+, 1 % NDS (1 :7500).

Jour 2 :

6. Rincer 3 x 5 minutes dans PBS+ (rinçages dans la même plaque que le premier anticorps).
7. Incuber 2 heures à température de la pièce dans le second anticorps : âne anti-lapin biotinylé (Jackson ImmunoResearch Laboratories, West Grove, Pennsylvania, USA) dans PBS+, 1 % NDS (1 :500).
8. Transfert dans les paniers : Rincer 3 x 20 minutes dans TBS-Tx (0.05M, pH 8.0, Tris, 0.9 % NaCl, 0.5 % Triton X-100).
9. Dans une plaque « usagée » : Incubation dans kit ABC (Elite Vectastain, Vector Laboratories, Burlington, Ontario, Canada) à température de la pièce pendant 1 h 30 avec légère agitation (Environ 500 µL/duit; Préparer le kit au moins 30 minutes avant l'incubation pour permettre la formation du complexe avidine-biotine-peroxydase, toutefois ce délai ne doit pas dépasser 3 heures).
10. Panier ou même plaque qu'à l'étape 9 : Rincer dans TBS 3 x 20 minutes (0.05M, pH 8.0, 0.09 % NaCl).
11. Dans les paniers : Pré-incuber dans TB-Nickel ammonium pendant 30 minutes (0.05M, pH 8.0, Nickel ammonium sulfate 0.4 %).

12. Pré-incuber dans une solution TB-nickel contenant 150 mg/L de DAB (Sigma-Aldrich Canada Ltd, Oakville, Ontario, Canada) pendant 10 minutes. Préparer cette solution lors des rinçages de l'étape 10.
13. Ajouter ensuite 200 µL/L de H₂O₂ 33 % en remuant bien (ajouter sans le panier puis mélanger avant de re-plonger les paniers dans le plat) et laisser entre 10 et 20 minutes (pendant la révélation, observer le marquage pour arrêter la réaction à temps).
14. Rincer dans TB 0.05 M, 3 x 5 minutes.

Méthode de calcul pour obtenir les coefficients d'erreurs

La feuille de calcul utilisé pour obtenir les CE est affiché à la figure A.1. Les volumes obtenus pour chaque structure sont placés dans les cellules B7 à B16. Nous avons donc mesuré pour cet animal V1 sur 10 coupes de cerveau. La somme de ces volumes est indiquée à la cellule B21. Les valeurs des cellules de la colonne C sont la valeur de la cellule de la colonne B au carré. Par exemple, dans ce cas-ci, C7 est (B7²). La valeur de D7 est (B7*B8). La valeur de E7 est (B7*B9). Ainsi, les valeurs indiquées en B21, C21, D21 et E21 sont la somme des valeurs indiquées dans chaque colonne respectives. En C22, la valeur indiqué (E21³), en D22 il s'agit de (E21⁴) et en E22 il s'agit de la même valeur qu'indiqué en E21. Par la suite, la valeur indiquée en E23 est (RACINE((C22+E22-D22)/12)). Nous pouvons par la suite obtenir le CE en appliquant la formule (E23/B21).

	A	B	C	D	E
1	CE V1 drt perif				
2					
3					
4					
5	No	Qi	Qi2	Qi+1 2	Qi+2 2
6					
7	1	614,00	376996	442387	426607,2
8	2	720,50	519120,25	500603,4	585406,25
9	3	694,80	482747,04	564525	800826,48
10	4	812,50	660156,25	936487,5	895862,5
11	5	1152,60	1328486,76	1270856,76	1772122,5
12	6	1102,60	1215726,76	1695247,5	1636478,92
13	7	1537,50	2363906,25	2281957,5	2410185
14	8	1484,20	2202849,64	2326631,92	2301400,52
15	9	1567,60	2457369,76	2430720,56	0
16	10	1550,60	2404360,36	0	0
17	11		0	0	0
18					
19					
20		A	B	C	
21	Somme	11236,90	14011719,1	12449417,1	10828889,4
22	CE(Qi-)	0,04498583	42035157,2	49797668,6	10828889,4
23		$Rac(3A+C-4B)/12$			505,501238
24					

Figure A.1 : Feuille de calcul utilisée pour calculer le CE pour chaque structure mesurée.

Résultats de tailles détaillées pour chaque animal

Les résultats détaillés de volume, surface et épaisseur pour chaque animal sont décrits dans les tableaux A.1, A.2 et A.3.

Tableau A.1

Volume des aires corticales sensorielles obtenus pour les souris de souche hybrides à P5 et P60 et pour les souris de souches originales à P60

Volume (mm³)					
<u>Cortex P5</u>		V1	AC	S1	Néocortex
Hybride Ctrl	Cas 1	0,89	0,39	3,39	15,66
	Cas 2	1,10	0,51	2,56	13,44
	Cas 3	1,06	0,53	2,80	12,42
	Cas 4	0,97	0,36	2,96	13,63
	Cas 5	1,08	0,60	4,02	16,42
	Moyenne	1,02	1,02	3,14	14,31
	Écart-type	0,09	0,09	0,57	1,66
Intervalle des CE		0,01-0,02	0,02-0,03	0,01-0,03	0,01-0,03
Hybride Enu	Cas 1	0,83	0,43	2,97	12,95
	Cas 2	0,72	0,51	3,21	12,02
	Cas 3	0,75	0,71	3,64	13,57
	Cas 4	0,85	0,50	2,98	13,32
	Cas 5	0,94	0,60	3,49	14,53
	Moyenne	0,82	0,55	3,26	13,28
	Écart-type	0,08	0,11	0,30	0,92
Intervalle des CE		0,01-0,04	0,02-0,05	0,02-0,03	0,02-0,04
Hybride An	Cas 1	0,58	0,46	3,23	13,79
	Cas 2	0,63	0,56	3,39	13,94
	Cas 3	0,61	0,57	3,33	13,79
	Cas 4	0,73	0,46	3,62	14,19
	Cas 5	0,70	0,48	3,79	14,08
	Moyenne	0,65	0,51	3,47	13,96
	Écart-type	0,06	0,06	0,23	0,18
Intervalle des CE		0,01-0,03	0,02-0,04	0,02-0,04	0,02-0,03

Cortex P60		V1	AC	S1	Néocortex
Hybride Ctrl	Cas 1	2,84	0,93	10,43	31,51
	Cas 2	3,26	1,15	10,61	31,80
	Cas 3	2,55	0,87	8,57	29,15
	Cas 4	2,37	0,96	9,47	30,79
	Cas 5	2,93	1,35	11,04	33,88
	Moyenne	2,79	1,05	10,03	31,43
	Écart-type	0,34	0,20	1,00	1,72
	Intervalle des CE	0,02-0,03	0,03-0,049	0,01-0,02	0,01-0,02
Hybride Enu	Cas 1	1,44	1,12	9,51	27,24
	Cas 2	2,15	0,95	10,13	30,43
	Cas 3	2,08	0,94	9,78	30,61
	Cas 4	2,27	1,09	11,21	33,37
	Cas 5	1,83	1,14	9,13	27,49
	Moyenne	1,96	1,05	9,95	29,83
	Écart-type	0,33	0,10	0,79	2,54
	Intervalle des CE	0,01-0,02	0,03-0,04	0,01-0,02	0,01-0,02
Hybride An	Cas 1	2,40	1,44	10,04	32,25
	Cas 2	1,85	0,89	9,62	30,17
	Cas 3	2,05	1,04	10,20	31,79
	Cas 4	2,74	1,26	10,48	33,81
	Cas 5	2,41	1,15	11,93	32,54
	Moyenne	2,29	1,15	10,45	32,11
	Écart-type	0,34	0,21	0,88	1,32
	Intervalle des CE	0,01-0,02	0,03-0,045	0,01-0,02	0,02-0,03
C57Bl/6	Cas 1	2,10	1,37	12,22	36,34
	Cas 2	1,75	1,57	12,89	34,72
	Cas 3	2,46	1,36	13,56	35,21
	Cas 4	2,04	1,07	12,91	33,62
	Cas 5	2,05	1,54	13,64	36,37
	Moyenne	2,08	1,38	13,05	35,25
	Écart-type	0,25	0,20	0,58	1,16
	Intervalle des CE	0,01-0,02	0,030-0,047	0,01-0,02	0,01-0,02

C57Bl/6 Enu	Cas 1	1,76	1,58	13,78	36,52
	Cas 2	2,09	1,27	12,77	35,28
	Cas 3	2,02	0,99	10,21	31,92
	Cas 4	1,53	1,29	12,03	38,44
	Cas 5	2,41	1,06	12,77	34,90
	Moyenne	1,96	1,24	12,31	35,41
	Écart-type	0,33	0,23	1,33	2,39
	Intervalle des CE	0,01-0,02	0,030-0,049	0,01-0,02	0,01-0,02
ZRDCT/An	Cas 1	1,42	1,52	7,51	28,46
	Cas 2	1,47	1,78	10,26	31,08
	Cas 3	1,19	1,48	9,97	28,32
	Cas 4	1,26	1,61	11,59	26,48
	Cas 5	1,27	1,73	10,13	27,89
	Moyenne	1,32	1,63	9,89	28,45
	Écart-type	0,12	0,13	1,48	1,67
	Intervalle des CE	0,01-0,03	0,03-0,04	0,01-0,02	0,01-0,02

Tableau A.2

Surface des aires corticales sensorielles obtenus pour les souris de souche hybrides à P5 et P60 et pour les souris de souches originales à P60

Aire (mm²)				
<u>Cortex P5</u>		V1	AC	S1
Hybride Ctrl	Cas 1	1,99	0,82	5,23
	Cas 2	2,28	0,99	4,15
	Cas 3	2,74	1,20	4,89
	Cas 4	2,39	0,76	4,42
	Cas 5	2,38	1,16	6,10
	Moyenne	2,36	0,99	4,96
	Écart-type	0,27	0,19	0,76
Intervalle des CE		0,01-0,03	0,02-0,04	0,01-0,03
Hybride Enu	Cas 1	1,91	0,86	4,68
	Cas 2	1,64	0,98	5,06
	Cas 3	1,76	1,56	6,19
	Cas 4	2,09	1,02	4,68
	Cas 5	2,07	1,13	5,29
	Moyenne	1,90	1,11	5,18
	Écart-type	0,19	0,27	0,62
Intervalle des CE		0,010-0,045	0,02-0,03	0,02-0,04
Hybride An	Cas 1	1,31	0,98	5,34
	Cas 2	1,41	1,23	5,42
	Cas 3	1,50	1,31	5,72
	Cas 4	1,73	0,92	5,58
	Cas 5	1,66	0,93	5,67
	Moyenne	1,52	1,07	5,55
	Écart-type	0,17	0,18	0,16
Intervalle des CE		0,02-0,04	0,02-0,04	0,02-0,04

Cortex P60		V1	AC	S1
Hybride Ctrl	Cas 1	4,39	1,34	11,49
	Cas 2	4,45	1,48	10,82
	Cas 3	4,06	1,35	9,62
	Cas 4	3,60	1,27	10,26
	Cas 5	3,96	1,72	11,50
	Moyenne	4,09	1,43	10,74
	Écart-type	0,35	0,18	0,81
	Intervalle des CE	0,02-0,03	0,03-0,049	0,01-0,02
Hybride Enu	Cas 1	2,05	1,57	9,98
	Cas 2	3,15	1,39	11,03
	Cas 3	3,12	1,44	10,89
	Cas 4	3,32	1,43	11,65
	Cas 5	2,49	1,63	9,66
	Moyenne	2,83	1,49	10,64
	Écart-type	0,53	0,10	0,81
	Intervalle des CE	0,02-0,03	0,03-0,04	0,01-0,03
Hybride An	Cas 1	3,52	1,73	9,83
	Cas 2	2,70	1,35	10,35
	Cas 3	3,05	1,54	11,26
	Cas 4	3,91	1,61	10,88
	Cas 5	3,35	1,55	12,24
	Moyenne	3,31	1,56	10,91
	Écart-type	0,46	0,13	0,92
	Intervalle des CE	0,01-0,02	0,03-0,04	0,01-0,02
C57Bl/6	Cas 1	2,66	1,64	11,34
	Cas 2	2,30	1,88	13,00
	Cas 3	3,16	1,68	12,83
	Cas 4	2,75	1,38	12,89
	Cas 5	2,62	1,82	12,38
	Moyenne	2,70	1,68	12,49
	Écart-type	0,31	0,19	0,68
	Intervalle des CE	0,02-0,03	0,030-0,049	0,01-0,02

C57Bl/6 Enu	Cas 1	2,14	1,84	12,41
	Cas 2	2,56	1,52	12,15
	Cas 3	2,54	1,20	9,94
	Cas 4	2,03	1,45	11,23
	Cas 5	3,20	1,33	12,70
	Moyenne	2,49	1,47	11,69
	Écart-type	0,46	0,24	1,12
	Intervalle des CE	0,01-0,03	0,03-0,04	0,02-0,03
ZRDCT/An	Cas 1	1,82	1,91	7,61
	Cas 2	1,91	2,16	10,01
	Cas 3	1,50	1,83	10,51
	Cas 4	1,72	2,12	11,77
	Cas 5	1,77	2,36	10,28
	Moyenne	1,74	2,07	10,04
	Écart-type	0,15	0,21	1,51
	Intervalle des CE	0,01-0,03	0,03-0,04	0,01-0,02

Tableau A.3

Épaisseur des aires corticales sensorielles obtenus pour les souris de souche hybrides à P5 et P60 et pour les souris de souches originales à P60

Epaisseur (um)				
Cortex P5		V1	AC	S1
Hybride Ctrl	Cas 1	445,68	479,46	647,04
	Cas 2	483,17	509,28	616,61
	Cas 3	387,41	440,77	571,56
	Cas 4	405,85	476,78	668,46
	Cas 5	455,11	517,52	658,61
	Moyenne	433,19	484,60	633,72
	Écart-type	38,58	30,42	39,22
Hybride Enu	Cas 1	434,87	494,50	634,38
	Cas 2	437,48	516,11	635,88
	Cas 3	426,07	452,61	588,44
	Cas 4	405,82	485,65	635,79
	Cas 5	451,30	536,34	660,46
	Moyenne	430,88	493,38	629,27
	Écart-type	16,79	31,69	26,16
Hybride An	Cas 1	441,23	466,70	604,88
	Cas 2	445,64	456,86	624,29
	Cas 3	407,15	436,41	583,34
	Cas 4	425,17	503,30	648,24
	Cas 5	420,43	519,39	668,64
	Moyenne	427,14	472,47	626,00
	Écart-type	15,70	472,47	33,84

<u>Cortex P60</u>		V1	AC	S1
Hybride Ctrl	Cas 1	646,32	696,09	908,11
	Cas 2	731,89	780,93	980,48
	Cas 3	628,53	643,74	890,76
	Cas 4	658,16	757,25	923,58
	Cas 5	739,58	784,71	960,56
	Moyenne	680,90	732,54	932,70
	Écart-type	51,23	61,01	37,10
Hybride Enu	Cas 1	700,63	713,59	952,25
	Cas 2	684,71	680,89	917,96
	Cas 3	666,14	653,09	898,34
	Cas 4	684,71	760,65	962,15
	Cas 5	734,66	696,37	944,89
	Moyenne	694,17	700,92	935,12
	Écart-type	25,72	40,12	26,30
Hybride An	Cas 1	682,26	835,58	1020,47
	Cas 2	686,17	655,40	929,55
	Cas 3	673,57	674,70	905,97
	Cas 4	699,84	782,42	963,05
	Cas 5	718,28	741,76	974,42
	Moyenne	692,02	737,97	958,69
	Écart-type	17,47	74,73	43,91
C57Bl/6	Cas 1	791,19	833,14	1077,89
	Cas 2	761,60	837,21	991,32
	Cas 3	778,51	808,52	1056,67
	Cas 4	743,73	776,20	1001,73
	Cas 5	783,64	848,52	1101,38
	Moyenne	771,73	820,72	1045,80
	Écart-type	19,06	28,85	47,82

C57Bl/6 Enu	Cas 1	823,46	860,00	1109,72
	Cas 2	813,48	832,46	1050,89
	Cas 3	793,51	826,01	1027,97
	Cas 4	753,90	888,21	1070,53
	Cas 5	754,02	797,16	1005,08
	Moyenne	787,67	840,77	1052,84
	Écart-type	32,61	34,67	40,16
<hr/>				
ZRDCT/An	Cas 1	780,98	798,44	986,52
	Cas 2	771,25	825,83	1024,82
	Cas 3	796,71	812,92	948,85
	Cas 4	731,61	759,66	984,51
	Cas 5	716,62	732,53	985,44
	Moyenne	759,43	785,88	986,03
	Écart-type	33,92	38,79	26,88

Tableau A.4

Description des cas utilisés pour chaque souche avec leurs CE obtenus lors de l'analyse des différents paramètres de V1

Groupe	Cas	Nombre de sections	Volume (mm ³)/CE	Aire (mm ²)/CE	Épaisseur (μm)/CE
C57Bl/6					
1	10		2.10 / 0.04	2.66 / 0.04	791.19
2	9		1.75 / 0.03	2.30 / 0.03	761.60
3	11		2.46 / 0.04	3.16 / 0.03	778.51
4	10		2.04 / 0.02	2.75 / 0.03	743.73
5	9		2.05 / 0.03	2.62 / 0.03	783.64
Moyenne (Ecart-type)	9.80		2.08 (0.25) / 0.03	2.70 (0.31) / 0.03	771.73 (19.06)
C57Bl/6 Enu					
1	8		1.76 / 0.05	2.14 / 0.05	823.46
2	9		2.09 / 0.05	2.56 / 0.05	813.48
3	10		2.02 / 0.04	2.54 / 0.04	793.51
4	8		1.53 / 0.05	2.03 / 0.05	753.90
5	12		2.41 / 0.02	3.20 / 0.03	754.02
Moyenne (Ecart-type)	9.40		1.96 (0.33) / 0.04	2.49 (0.46) / 0.04	787.67 (32.61)
ZRDCT/An					
1	8		1.42 / 0.04	1.82 / 0.05	780.98
2	9		1.47 / 0.03	1.91 / 0.03	771.25
3	7		1.19 / 0.04	1.50 / 0.05	796.71
4	8		1.26 / 0.04	1.72 / 0.04	731.61
5	8		1.27 / 0.03	1.77 / 0.04	716.62
Moyenne (Ecart-type)	8		1.32 (0.12) / 0.04	1.74 (0.15) / 0.04	759.43 (33.92)

P5 Hybride Ctrl				
1	15	0.89 / 0.02	1.99 / 0.02	445.68
2	16	1.10 / 0.01	2.28 / 0.02	483.17
3	18	1.06 / 0.01	2.74 / 0.01	387.41
4	18	0.97 / 0.01	2.39 / 0.01	405.85
5	16	1.08 / 0.02	2.38 / 0.02	455.11
Moyenne (Ecart-type)	16.60	1.02 (0.09) / 0.01	2.36 (0.27) / 0.02	433.19 (38.58)

P5 Hybride Enu				
1	16	0.83 / 0.02	1.91 / 0.01	434.87
2	16	0.72 / 0.02	1.64 / 0.03	437.48
3	13	0.75 / 0.04	1.76 / 0.05	426.07
4	17	0.85 / 0.01	2.09 / 0.01	405.82
5	17	0.94 / 0.01	2.07 / 0.01	451.30
Moyenne (Ecart-type)	15.80	0.82 (0.08) / 0.02	1.90 (0.19) / 0.02	430.88 (16.79)

P5 Hybride An				
1	13	0.58 / 0.02	1.31 / 0.02	441.23
2	14	0.63 / 0.02	1.41 / 0.03	445.64
3	13	0.61 / 0.03	1.50 / 0.03	407.15
4	14	0.73 / 0.02	1.73 / 0.03	425.17
5	15	0.70 / 0.01	1.66 / 0.02	420.43
Moyenne (Ecart-type)	13.80	0.65 (0.06) / 0.02	1.52 (0.17) / 0.03	427.14 (15.70)

P60 Hybride Ctrl				
1	13	2.84 / 0.02	4.39 / 0.02	646.32
2	13	3.26 / 0.02	4.45 / 0.02	731.89
3	12	2.55 / 0.02	4.06 / 0.02	628.53
4	12	2.37 / 0.03	3.60 / 0.03	658.16
5	12	2.93 / 0.02	3.96 / 0.02	739.58
Moyenne (Ecart-type)	12.40	2.79 (0.34) / 0.02	4.09 (0.35) / 0.02	680.90 (51.23)

P60 Hybride Enu

1	9	1.44 / 0.02	2.05 / 0.03	700.63
2	9	2.15 / 0.03	3.15 / 0.03	684.71
3	11	2.08 / 0.02	3.12 / 0.03	666.14
4	11	2.27 / 0.02	3.32 / 0.03	684.71
5	12	1.83 / 0.02	2.49 / 0.03	734.66
Moyenne (Ecart-type)	10.40	1.96 (0.33) / 0.02	2.83 (0.53) / 0.03	694.17 (25.72)

P60 Hybride An

1	13	2.40 / 0.02	3.52 / 0.02	682.26
2	10	1.85 / 0.02	2.70 / 0.02	686.17
3	12	2.05 / 0.02	3.05 / 0.02	673.57
4	12	2.74 / 0.01	3.91 / 0.01	699.84
5	12	2.41 / 0.02	3.35 / 0.02	718.28
Moyenne (Ecart-type)	11.80	2.29 (0.34) / 0.02	3.31 (0.46) / 0.02	692.02 (17.47)

Tableau A.5

Description des cas utilisés pour chaque souche avec leurs CE obtenus lors de l'analyse des différents paramètres de AC

Groupe	Cas	Nombre de sections	Volume (mm ³)/CE	Aire (mm ²)/CE	Épaisseur (μm)/CE
C57Bl/6 Ctrl					
1	8		1.37 / 0.05	1.64 / 0.05	833.14
2	8		1.57 / 0.03	1.88 / 0.03	837.21
3	8		1.36 / 0.05	1.68 / 0.05	808.52
4	7		1.07 / 0.04	1.38 / 0.04	776.20
5	8		1.54 / 0.04	1.82 / 0.04	848.52
Moyenne (Ecart-type)	7.80		1.38 (0.20) / 0.04	1.68 (0.19) / 0.04	820.72 (28.85)
C57Bl/6 Enu					
1	9		1.58 / 0.02	1.84 / 0.03	860.00
2	8		1.27 / 0.04	1.52 / 0.03	832.46
3	8		0.99 / 0.04	1.20 / 0.03	826.01
4	8		1.29 / 0.04	1.45 / 0.04	888.21
5	8		1.06 / 0.02	1.33 / 0.03	797.16
Moyenne (Ecart-type)	8.20		1.24 (0.23) / 0.03	1.47 (0.24) / 0.03	840.77 (34.67)
ZRDCT/An					
1	7		1.52 / 0.05	1.91 / 0.05	798.44
2	8		1.78 / 0.04	2.16 / 0.03	825.83
3	8		1.48 / 0.05	1.83 / 0.04	812.92
4	9		1.61 / 0.03	2.12 / 0.04	759.66
5	10		1.73 / 0.05	2.36 / 0.05	732.53
Moyenne (Ecart-type)	8.40		1.63 (0.13) / 0.04	2.07 (0.21) / 0.04	785.88 (38.79)

P5 Hybride Ctrl				
1	9	0.39 / 0.03	0.82 / 0.04	479.46
2	11	0.51 / 0.03	0.99 / 0.02	509.28
3	11	0.53 / 0.03	1.20 / 0.03	440.77
4	10	0.36 / 0.02	0.76 / 0.02	476.78
5	12	0.60 / 0.03	1.16 / 0.02	517.52
Moyenne (Ecart-type)	10.20	0.48 (0.10) / 0.03	0.99 (0.19) / 0.03	484.60 (30.42)
P5 Hybride Enu				
1	9	0.43 / 0.03	0.86 / 0.03	494.50
2	11	0.51 / 0.03	0.98 / 0.03	516.11
3	12	0.71 / 0.02	1.56 / 0.03	452.61
4	10	0.50 / 0.03	1.02 / 0.03	485.65
5	11	0.60 / 0.02	1.13 / 0.03	536.34
Moyenne (Ecart-type)	10.20	0.55 (0.11) / 0.03	1.11 (0.27) / 0.03	493.38 (31.69)
P5 Hybride An				
1	9	0.46 / 0.04	0.98 / 0.04	466.70
2	10	0.56 / 0.02	1.23 / 0.02	456.86
3	10	0.57 / 0.03	1.31 / 0.03	436.41
4	9	0.46 / 0.03	0.92 / 0.04	503.30
5	10	0.48 / 0.03	0.93 / 0.03	519.39
Moyenne (Ecart-type)	9.60	0.51 (0.06) / 0.03	1.07 (0.18) / 0.03	472.47 (30.53)
P60 Hybride Ctrl				
1	8	0.93 / 0.04	1.34 / 0.03	696.09
2	9	1.15 / 0.03	1.48 / 0.03	780.93
3	8	0.87 / 0.05	1.35 / 0.04	643.74
4	8	0.96 / 0.05	1.27 / 0.05	757.25
5	8	1.35 / 0.04	1.72 / 0.04	784.71
Moyenne (Ecart-type)	8.20	1.05 (0.20) / 0.04	1.43 (0.18) / 0.04	732.54 (61.01)

P60 Hybride Enu

1	7	1.12 / 0.04	1.57 / 0.04	713.59
2	7	0.95 / 0.05	1.39 / 0.03	680.89
3	8	0.94 / 0.04	1.44 / 0.03	653.09
4	8	1.09 / 0.04	1.43 / 0.03	760.65
5	7	1.14 / 0.04	1.63 / 0.04	696.37
Moyenne (Ecart-type)	7.40	1.05 (0.10) / 0.04	1.49 (0.10) / 0.03	700.92 (40.12)

P60 Hybride An

1	8	1.44 / 0.05	1.73 / 0.04	835.58
2	9	0.89 / 0.04	1.35 / 0.03	655.40
3	8	1.04 / 0.04	1.54 / 0.03	674.70
4	9	1.26 / 0.03	1.61 / 0.03	782.42
5	9	1.15 / 0.04	1.55 / 0.03	741.76
Moyenne (Ecart-type)	8.60	1.15 (0.21) / 0.04	1.56 (0.13) / 0.03	737.97 (74.73)

Tableau A.6

Description des cas utilisés pour chaque souche avec leurs CE obtenus lors de l'analyse des différents paramètres de S1

Groupe	Cas	Nombre de sections	Volume (mm ³)/CE	Aire (mm ²)/CE	Épaisseur (μm)/CE
C57Bl/6 Ctrl					
	1	14	12.22 / 0.03	11.34 / 0.03	1077.89
	2	14	12.89 / 0.02	13.00 / 0.02	991.32
	3	13	13.56 / 0.02	12.83 / 0.02	1056.67
	4	13	12.91 / 0.01	12.89 / 0.02	1001.73
	5	13	13.64 / 0.02	12.38 / 0.02	1101.38
	Moyenne (Ecart-type)	13.40	13.05 (0.58) / 0.02	12.49 (0.68) / 0.02	1045.80 (47.82)
C57Bl/6 Enu					
	1	13	13.78 / 0.02	12.41 / 0.02	1109.72
	2	14	12.77 / 0.02	12.15 / 0.02	1050.89
	3	11	10.21 / 0.02	9.94 / 0.02	1027.97
	4	12	12.03 / 0.03	11.23 / 0.03	1070.53
	5	14	12.77 / 0.02	12.70 / 0.02	1005.08
	Moyenne (Ecart-type)	12.80	12.31 (1.33) / 0.02	11.69 (1.12) / 0.02	1052.84 (40.16)
ZRDCT/An					
	1	16	7.51 / 0.02	7.61 / 0.02	986.52
	2	12	10.26 / 0.03	10.01 / 0.02	1024.82
	3	12	9.97 / 0.02	10.51 / 0.02	948.85
	4	12	11.59 / 0.02	11.77 / 0.02	984.51
	5	11	10.13 / 0.02	10.28 / 0.02	985.44
	Moyenne (Ecart-type)	12.60	9.89 (1.48) / 0.02	10.04 (1.51) / 0.02	986.03 (26.88)

P5 Hybride Ctrl

1	12	3.39 / 0.03	5.23 / 0.03	647.04
2	13	2.56 / 0.02	4.15 / 0.02	616.61
3	11	2.80 / 0.02	4.89 / 0.02	571.56
4	11	2.96 / 0.02	4.42 / 0.01	668.46
5	13	4.02 / 0.01	6.10 / 0.02	658.61
Moyenne (Ecart-type)	12	3.14 (0.57) / 0.02	4.96 (0.76) / 0.02	633.72 (39.22)

P5 Hybride Enu

1	11	2.97 / 0.03	4.68 / 0.04	634.38
2	11	3.21 / 0.02	5.06 / 0.02	635.88
3	11	3.64 / 0.02	6.19 / 0.02	588.44
4	11	2.98 / 0.02	4.68 / 0.02	635.79
5	11	3.49 / 0.02	5.29 / 0.02	660.46
Moyenne (Ecart-type)	11	3.26 (0.30) / 0.02	5.18 (0.62) / 0.02	629.27 (26.16)

P5 Hybride An

1	10	3.23 / 0.03	5.34 / 0.03	604.88
2	11	3.39 / 0.03	5.42 / 0.04	624.29
3	10	3.33 / 0.02	5.72 / 0.02	583.34
4	11	3.62 / 0.03	5.58 / 0.03	648.24
5	12	3.79 / 0.02	5.67 / 0.02	668.64
Moyenne (Ecart-type)	10.80	3.47 (0.23) / 0.03	5.55 (0.16) / 0.03	626.00 (38.84)

P60 Hybrid Ctrl

1	13	10.43 / 0.02	11.49 / 0.02	908.11
2	13	10.61 / 0.02	10.82 / 0.02	980.48
3	12	8.57 / 0.02	9.62 / 0.02	890.76
4	13	9.47 / 0.02	10.26 / 0.02	923.58
5	13	11.04 / 0.01	11.50 / 0.01	960.56
Moyenne (Ecart-type)	12.80	10.03 (1.00) / 0.02	10.74 (0.81) / 0.02	932.70 (37.10)

P60 Hybride Enu

1	13	9.51 / 0.01	9.98 / 0.02	952.25
2	13	10.13 / 0.02	11.03 / 0.02	917.96
3	13	9.78 / 0.02	10.89 / 0.02	898.34
4	12	11.21 / 0.02	11.65 / 0.02	962.15
5	13	9.13 / 0.01	9.66 / 0.03	944.89
Moyenne (Ecart-type)	12.80	9.95 (0.79) / 0.02	10.64 (0.81) / 0.02	935.12 (26.30)

P60 Hybride An

1	12	10.04 / 0.02	9.83 / 0.02	1020.47
2	13	9.62 / 0.02	10.35 / 0.02	929.55
3	13	10.20 / 0.02	11.26 / 0.02	905.97
4	13	10.48 / 0.01	10.88 / 0.01	963.05
5	12	11.93 / 0.01	12.24 / 0.01	974.42
Moyenne (Ecart-type)	12.60	10.45 (0.88) / 0.02	10.91 (0.92) / 0.02	958.69 (43.91)

Tableau A.7

Description des cas utilisés pour chaque souche avec leurs CE obtenus lors de l'analyse des différents paramètres du néocortex

Groupe	Cas	Nombre de sections	Volume (mm³)/CE
C57Bl/6			
	1	13	36.34 / 0.02
	2	13	34.72 / 0.02
	3	13	35.21 / 0.02
	4	13	33.62 / 0.02
	5	13	36.37 / 0.02
	Moyenne (Ecart-type)	13	35.25 (1.16) / 0.02
C57Bl/6 Enu			
	1	13	36.52 / 0.02
	2	13	35.28 / 0.02
	3	12	31.92 / 0.02
	4	14	38.44 / 0.02
	5	14	34.90 / 0.02
	Moyenne (Ecart-type)	13.20	35.41 (2.39) / 0.02
ZRDCT/An			
	1	12	28.46 / 0.02
	2	13	31.08 / 0.02
	3	12	28.32 / 0.02
	4	12	26.48 / 0.02
	5	12	27.89 / 0.02
	Moyenne (Ecart-type)	12.20	28.45 (1.67) / 0.02

P5 Hybride Ctrl			
1	11	15.66 / 0.03	
2	12	13.44 / 0.02	
3	11	12.42 / 0.02	
4	11	13.63 / 0.02	
5	12	16.42 / 0.01	
Moyenne (Ecart-type)	11.40	14.31 (1.66) / 0.02	
P5 Hybride Enu			
1	10	12.95 / 0.03	
2	13	12.02 / 0.03	
3	10	13.57 / 0.04	
4	12	13.32 / 0.02	
5	11	14.53 / 0.03	
Moyenne (Ecart-type)	11.20	13.28 (0.92) / 0.03	
P5 Hybride An			
1	10	13.79 / 0.02	
2	11	13.94 / 0.02	
3	11	13.79 / 0.02	
4	10	14.19 / 0.03	
5	11	14.08 / 0.02	
Moyenne (Ecart-type)	17.66	13.96 (0.18) / 0.02	
P60 Hybride Ctrl			
1	10	31.51 / 0.02	
2	10	31.80 / 0.02	
3	10	29.15 / 0.02	
4	10	30.79 / 0.02	
5	10	33.88 / 0.02	
Moyenne (Ecart-type)	10	31.43 (1.72) / 0.02	

P60 Hybride Enu

1	13	27.24 / 0.02
2	13	30.43 / 0.02
3	10	30.61 / 0.02
4	10	33.37 / 0.02
5	10	27.49 / 0.02
Moyenne (Ecart-type)	11.20	29.83 (2.54) / 0.02

P60 Hybride An

1	10	32.25 / 0.02
2	10	30.17 / 0.02
3	9	31.79 / 0.03
4	10	33.81 / 0.02
5	10	32.54 / 0.02
Moyenne (Ecart-type)	9.80	32.11 (1.32) / 0.02