

**UNIVERSITÉ DU QUÉBEC**

**MÉMOIRE DE RECHERCHE PRÉSENTÉ À L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À  
TROIS-RIVIÈRES**

**COMME EXIGENCE PARTIELLE DE LA MAÎTRISE EN BIOPHYSIQUE ET  
BIOLOGIE CELLULAIRES**

**PAR**

**MATHIEU PICHÉ**

**INFLUENCE DE L'ENVIRONNEMENT SUR LA PLASTICITÉ INTERMODALE  
DANS LE CERVEAU DE RONGEURS AVEUGLES**

**Dépôt final le 13 août 2004**

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.

**À Noriko, Soichi et ...**

## AVANT-PROPOS

Plusieurs étapes sont souvent nécessaires avant de pouvoir appliquer des résultats de recherches fondamentales à la clinique. Cependant, la recherche fondamentale demeure essentielle au développement de nouvelles approches thérapeutiques. Les questions de la plasticité du système nerveux m'ont grandement intéressé pendant ma formation clinique, sous l'angle de la douleur chronique et de la réadaptation. Puisqu'elles ont des mécanismes de base communs avec les phénomènes adaptatifs se produisant dans le cerveau des aveugles, c'est ce qui m'a dirigé vers le projet présenté dans ce mémoire. Les bases acquises pendant ma maîtrise me permettront éventuellement de développer des projets de recherche animale sur la plasticité cérébrale impliquée dans le phénomène de la douleur.

Plusieurs personnes m'ont soutenu moralement et financièrement, tout au long de ma maîtrise. Je tiens tout d'abord à remercier mon cher directeur, le Dr Gilles Bronchti, pour son engagement exemplaire, sa grande disponibilité, ses qualités de pédagogue, son sens critique aiguisé et pour son amitié. Je tiens aussi à le remercier pour la formation solide qu'il m'a apportée en anatomie et en neuroanatomie, ce qui me sera fort utile en recherche et en enseignement.

Je remercie également le Dr Jean-Paul Guillemot pour son support indispensable et ses bons conseils, autant pour mon projet de maîtrise que pour mes projets de carrière. Je le remercie aussi pour avoir contribué à ma formation et m'avoir offert de belles opportunités. Merci aussi au Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition et au Dr Franco Lepore pour m'avoir intégré comme étudiant gradué à son groupe de recherche très dynamique.

Merci au Dr Dom Miceli pour sa collaboration et ses conseils avisés pour la réalisation des expériences et la rédaction de l'article.

Merci au Dre Maria-Grazia Martinoli et au Groupe de Recherche en Neurosciences, qui contribue à la formation des étudiants gradués.

Un gros merci au Dr Régis Olry pour son amitié et son soutien fort importants.

Mes plus sincères remerciements au Dr Richard Dober, un homme exceptionnel qui m'a permis de garder un contact avec ma pratique professionnelle et pour sa grande amitié.

Je remercie également mes collègues du laboratoire, M. Stéphane Robert pour sa précieuse collaboration, M. Jean-François le Houillier pour l'atmosphère de « détente » qu'il apporte au laboratoire, ainsi que Mme Nicole Chabot pour son aide et sa gentillesse. J'aimerais aussi remercier le Dr Guy Massicotte et son équipe pour les nombreux et agréables échanges que nous avons eus. Merci à Mmes Marie-Ève Lemire et Rollande Caron pour leur support technique extraordinaire. Merci à ma famille qui m'a toujours supporté dans mes études. Un merci tout spécial à Mme Isabelle Prud'homme pour son support indispensable et sa grande gentillesse, qui m'ont grandement aidé à compléter ma maîtrise.

En terminant, je remercie ma merveilleuse épouse, Mme Noriko Kurihara, pour avoir été là pour m'encourager, me conseiller et pour être la femme la plus compréhensive au monde.

Merci beaucoup à la Fondation Chiropratique du Québec et à la Fondation de l'Université du Québec à Trois-Rivières pour leur soutien financier essentiel, m'ayant permis de compléter ma maîtrise à temps plein.

## RÉSUMÉ

L'enrichissement de l'environnement est connu pour favoriser le développement cortical, la plasticité neuronale et la capacité de récupération du système nerveux lors d'un traumatisme ou d'une greffe neuronale. Les phénomènes adaptatifs se produisant dans le cerveau des aveugles reposent sur des mécanismes communs de plasticité, mais l'influence de l'environnement sur le développement de ces compensations sensorielles n'a jamais été investiguée. Il a été démontré, autant chez l'humain que chez les animaux aveugles, que le cerveau a la capacité de se réorganiser : les autres sens comme le toucher et l'audition récupèrent les structures visuelles pour de nouvelles fonctions, phénomène que l'on nomme plasticité intermodale. Il a de plus été suggéré que cette adaptation apportait aux aveugles des capacités supérieures à la normale lors de tâches auditives et tactiles. L'objectif général de ce projet est donc d'étudier l'influence de l'environnement sur la réorganisation anatomique et fonctionnelle du cerveau de rongeurs aveugles. Plus particulièrement, nous avons testé deux hypothèses : 1) le système auditif récupère les structures visuelles pour de nouvelles fonctions 2) l'enrichissement du milieu amplifie la plasticité intermodale. La souris anophtalmique ZRDCT/An, un modèle unique de souris aveugle, présente ni yeux ni nerf optique en raison d'une mutation du gène *Rx/Rax*. Elle s'est avérée un modèle très pertinent pour cette étude.

Des souris ont été soumises à une stimulation auditive constituée d'un bruit contenant un large spectre de fréquences sonores, afin de stimuler maximalelement le système auditif. Pour cartographier l'ampleur de l'activation auditive du cortex visuel, nous avons utilisé la technique du c-Fos, un marqueur nucléaire très sensible de l'activité neuronale. Sa révélation immunohistochimique nous a permis de comparer 4 groupes de souris : (i) des souris C57BL avec yeux élevées en milieu standard ou (ii) enrichi et (iii) des souris anophtalmiques ZRDCT/An élevées en milieu standard ou (iv) enrichi.

Les résultats se résument ainsi en trois points:

- Le cortex visuel des souris aveugles est activé auditivement;
- Cette réorganisation corticale est due en partie aux connexions entre un noyau auditif du tronc cérébral (collicule inférieur) et le noyau thalamique visuel primaire (corps géniculé latéro-dorsal), particulières à la souris aveugle;
- Il y a un effet robuste de l'enrichissement sur la plasticité intermodale, soit une reprise fonctionnelle plus importante du système visuel par le système auditif : cet effet est cependant limité au cortex cérébral;

En somme, cette étude indique que le cerveau des souris anophtalmiques s'est adapté à l'absence de vision et que le milieu dans lequel grandissent les souris peut grandement influencer sa réorganisation sensorielle. Dans un avenir rapproché, nous désirons investiguer les mécanismes neurochimiques de l'enrichissement par des expériences biochimiques et vérifier le rôle du cortex visuel de rongeurs aveugles dans des tâches auditives et tactiles par des tests comportementaux.

**Mots clés :** aveugle, anophtalmique, plasticité, environnement, enrichissement, système auditif, système visuel, cortex cérébral, c-Fos, électrophysiologie.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>AVANT-PROPOS</b> .....	<b>iii</b>
<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>v</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>vii</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>ix</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>x</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>xii</b>
<b>CHAPITRE 1</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
1.1 Généralités .....	1
1.2 Cortex cérébral .....	2
1.2.1 Cortex cérébral des rongeurs.....	4
1.2.2 Anatomie du cortex cérébral.....	6
1.2.3 Le cortex visuel.....	6
1.2.4 Cytoarchitecture du cortex visuel.....	7
1.3 Systèmes auditif et visuel. ....	9
1.4 Modifications anatomiques et fonctionnelles chez l’aveugle .....	11
1.4.1 Plasticité du système nerveux .....	11
1.4.2 Plasticité intermodale.....	11
1.4.3 Le cerveau de l’aveugle .....	12
1.4.4 Effet de l’attention .....	13
1.4.5 Effet de l’entraînement.....	13
1.4.6 Mécanismes de la plasticité intermodale.....	14
1.5 Modèle animaux de déprivation visuelle .....	17
1.5.1 Rationnel du choix de la souris anophtalmique ZRDCT/An .....	18
1.5.2 Particularité de la souris anophtalmique ZRDCT/An .....	20
1.6 Compensations intermodales et période critique .....	21
1.7 Enrichissement de l’environnement.....	22
1.8 Considérations méthodologiques.....	23
1.8.1 Immunohistochimie du c-Fos.....	23
1.8.2 Traçage antérograde de connexions avec dextran-biotine.....	23
1.9 Objectifs de la recherche .....	24
1.9.1 Objectifs spécifiques.....	25
1.9.2 Importance et originalité de la recherche .....	25
<b>CHAPITRE 2</b> .....	<b>27</b>
<b>ARTICLE</b> .....	<b>27</b>
Résumé .....	27
Contribution des co-auteurs à l’article.....	27
<b>Environmental enrichment enhances auditory take-over of the occipital cortex in anophthalmic mice</b> .....	<b>28</b>
Abstract.....	28
Introduction .....	29
Materials and Methods .....	30
Mice .....	30
Standard environment .....	30
Enriched environment.....	31
c-Fos experiments .....	31



Neuronal tracing .....	32
Reconstruction of serial sections.....	33
Cell counts in the LGNd .....	33
Results .....	34
Auditory activation of visual structures .....	34
Auditory connections to the visual system.....	37
Environmental enrichment.....	39
Discussion.....	44
c-Fos and cortical mapping.....	44
Functional and anatomical compensation .....	45
Environmental enrichment.....	47
Acknowledgements .....	49
Abbreviations.....	49
<b>CHAPITRE 3.....</b>	<b>50</b>
<b>DISCUSSION ET CONCLUSION .....</b>	<b>50</b>
Visualisation de l'activité cérébrale.....	50
Cartographie du c-Fos.....	52
Compensations anatomiques et fonctionnelles .....	53
Activation de l'aire visuelle primaire.....	55
Influence du milieu : l'enrichissement.....	55
L'enrichissement : un milieu standard? .....	56
Mécanismes de l'enrichissement .....	57
Application des résultats.....	58
Le rat énucléé.....	59
Énucléation .....	59
Cartographie du c-Fos chez le rat énucléé .....	60
Électrophysiologie .....	62
Approches thérapeutiques suivant la perte d'un sens .....	65
Conclusion.....	65
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>67</b>

## LISTE DES TABLEAUX

### CHAPITRE 2

<b>Table 2-1</b> .....	<b>43</b>
------------------------	-----------

## LISTE DES FIGURES

### CHAPITRE 1

<b>Figure 1-1</b> : Système somesthésique.....	3
<b>Figure 1-2</b> : Rétinotopie.....	4
<b>Figure 1-3</b> : Cortex auditif primaire.....	4
<b>Figure 1-4</b> : Vue dorsale du cerveau de la souris : cortex auditif et visuel.....	5
<b>Figure 1-5</b> : Coupe frontale au niveau du cortex occipital chez la souris.....	5
<b>Figure 1-6</b> : Connectivité du cortex visuel.....	8
<b>Figure 1-7</b> : Coupe coronale du cortex droit de la souris anophtalmique ZRDCT/An.....	9
<b>Figure 1-8</b> : Schématisation des voies auditives et visuelles.....	10
<b>Figure 1-9</b> : Mécanismes proposés de la plasticité intermodale.....	17
<b>Figure 1-10</b> : Schématisation des voies auditives et visuelles chez le rat-taupe aveugle et le hamster énucléé.....	19
<b>Figure 1-11</b> : La souris anophtalmique ZRDCT/An.....	20
<b>Figure 1-12</b> : Cascade de réactions pour la production de la protéine c-Fos....	24

### CHAPITRE 2

<b>Figure 2-1</b> : Auditory activation of visual targets.....	36
<b>Figure 2-2</b> : Control animals for c-Fos immunohistochemistry.....	38
<b>Figure 2-3</b> : Anterograde neuronal tracing.....	39
<b>Figure 2-4</b> : Comparison of enriched and standard environments.....	41
<b>Figure 2-5</b> : Reconstructions of serial sections : Enriched vs standard.....	42

### CHAPITRE 3

<b>Figure 3-1</b> : Vue ventrale de cerveaux de rats adultes énucléé et voyant.....	59
<b>Figure 3-2</b> : Cartographie de l'activité auditive dans le cerveau d'un rat aveugle.....	60

<b>Figure 3-3 : Comparaison de l'activité auditive dans le cerveau de rats aveugle et voyant.....</b>	<b>61</b>
<b>Figure 3-4 : Seuil des réponses auditives.....</b>	<b>63</b>
<b>Figure 3-5 : Spécificité des réponses auditives.....</b>	<b>64</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

A1	cortex auditif primaire
A2	cortex auditif secondaire
AC	cortex auditif
CI	collicule inférieur
dB	décibel
EE	environnement enrichi
LGNd	corps géniculé latéro-dorsal
LGNv	corps géniculé latéro-ventral
LP	noyau latéral postérieur du thalamus
LTP	potentialisation à long terme
MGN	corps géniculé médian
SE	environnement standard
V1	cortex visuel primaire
V2	cortex visuel secondaire

# CHAPITRE 1

## INTRODUCTION

### 1.1 Généralités

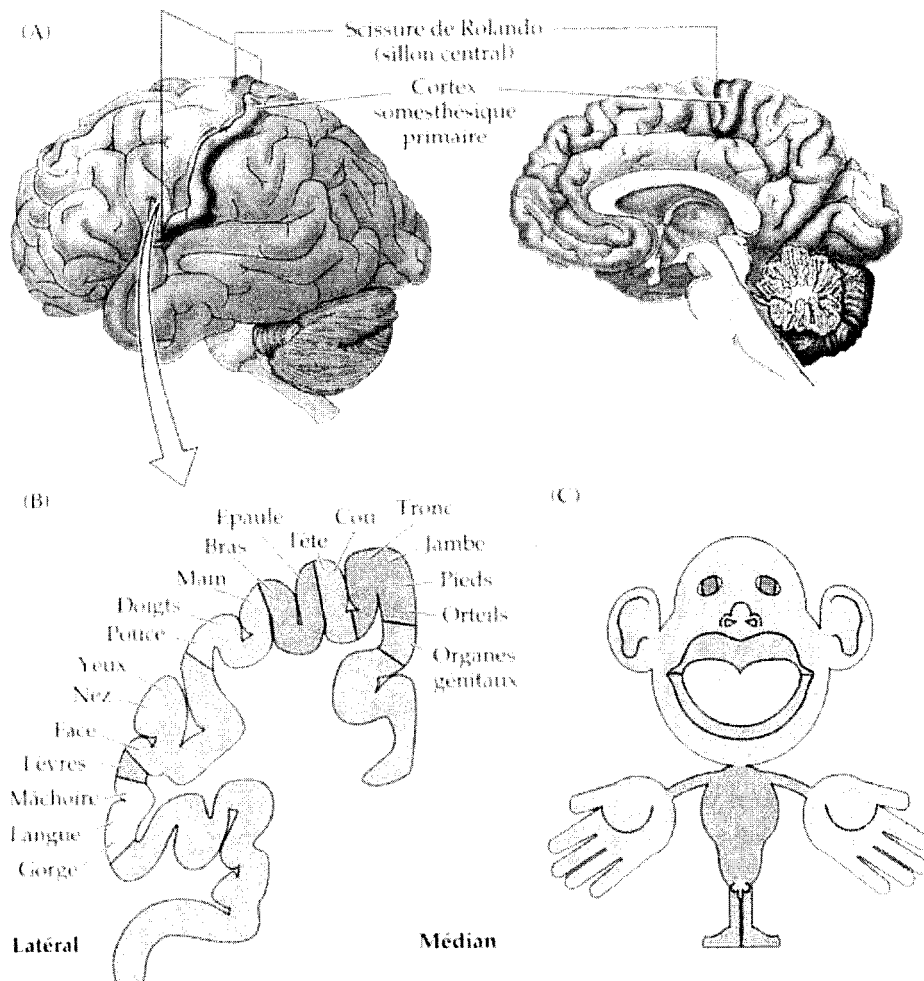
Avant 1960, le cerveau était considéré comme non modifiable, son développement et son anatomie contrôlés uniquement par les gènes (Diamond et al., 1966). On sait aujourd'hui que le système nerveux a des capacités extraordinaires à se réorganiser et à s'adapter et que sa morphologie et sa physiologie sont influencées par l'environnement (Beaulieu & Colonnier, 1989; Diamond, 2001). Le cerveau des aveugles est fort intéressant du point de vue de sa réorganisation sensorielle et de l'adaptation comportementale qu'elle permet. Nombre d'anecdotes suggèrent que les aveugles développent des capacités sensorielles supérieures aux personnes voyantes. Déjà en 1749, Diderot, dans «Lettres sur les aveugles» (Diderot, 2000) avançait l'idée que les aveugles compensaient la perte de leur sens en développant de façon plus importante leur audition et leur toucher. Plus récemment, on a décrit chez des aveugles un système sonar leur permettant de discriminer la distance, la taille et la texture d'un objet en émettant des sons (Kellogg, 1962). Dans les années soixante-dix, on a suggéré que des compensations dans les modalités sensorielles autres que la vision permettaient le développement des concepts d'espace chez l'aveugle (Rice, 1970). Par la suite, nombre de recherches ont montré que le cerveau des aveugles se réorganise anatomiquement et fonctionnellement en l'absence de vision (Bavelier & Neville, 2002). On a aussi confirmé que les aveugles sont supérieurs aux normaux dans certaines tâches auditives et tactiles (Goldreich & Kanics, 2003; Lessard et al., 1998). Dans le présent projet nous avons étudié un modèle animal dénué de vision pour y chercher des modifications du système auditif en compensation.

## 1.2 Cortex cérébral

Une notion très importante pour la compréhension de la plasticité cérébrale est l'organisation topographique du cortex cérébral. La vision, l'audition et la somesthésie (dont le toucher fait partie) sont organisées sous forme de cartes au niveau de leur cortex respectif. Si nous prenons l'exemple du système somesthésique, le célèbre homonculus de Penfield (Penfield & Rasmussen, 1950) représente la carte du corps (somatotopie) avec l'importance relative de chaque partie. La figure 1-1 illustre cet homunculus au niveau du cortex somesthésique primaire. Pour la vision et l'audition, il existe une rétinotopie et une cochléotopie, qui sont des cartes de la rétine (champ visuel), et de la cochlée (où sont représentées les fréquences des tonalités), respectivement. Pour le système visuel, la représentation de la rétine se trouve au niveau du cortex occipital (Fig.1-2). La vision centrale est ainsi représentée vers le pôle occipital et la vision périphérique à la partie antérieure de la scissure calcarine. Quant au système auditif (Fig.1-3), les différentes tonalités sont représentées dans le cortex temporal (gyrus de Heshl), les basses fréquences étant plutôt antéro-latérales et les hautes plutôt postéro-médiales.

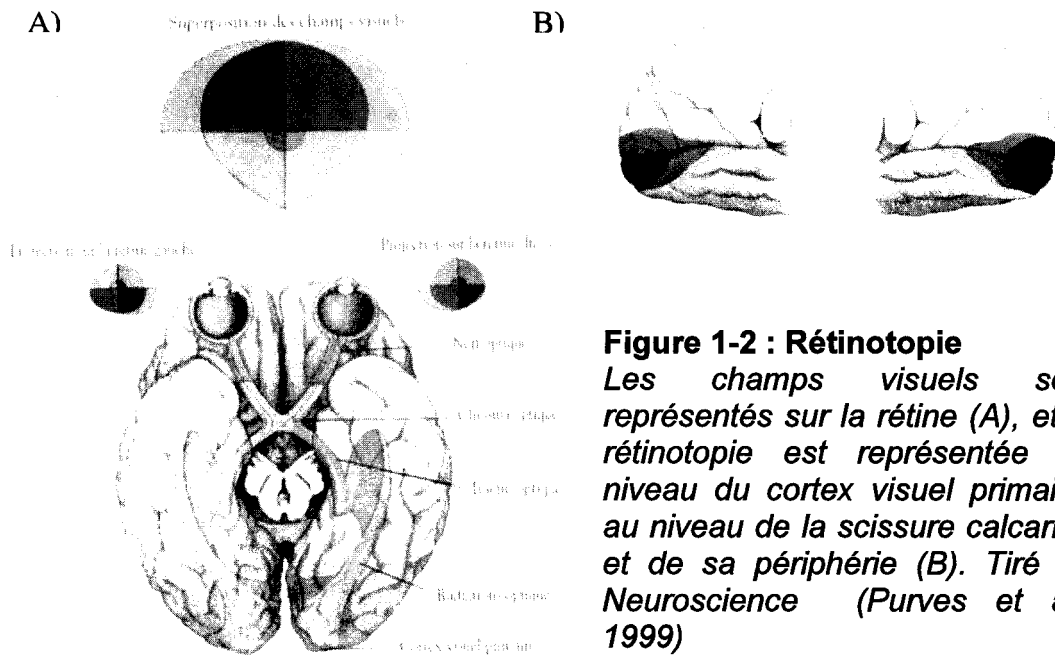
Ces cartes des différentes modalités sensorielles sont donc circonscrites dans des aires bien précises du cortex qui traitent uniquement l'information d'une modalité. Il est important de mentionner que les parties les plus sensibles des organes sensoriels (*fovea centralis* pour la rétine, extrémité des doigts pour le toucher) ont les représentations les plus larges au niveau du cortex cérébral. Ainsi, la discrimination sensitive est plus grande au niveau du visage et des mains que des jambes et du torse. Les cartes sensorielles sont bien délimitées et représentent donc la périphérie sensorielle. Elles sont modifiables et s'adaptent aux changements de cette périphérie. L'entraînement à une tâche qui requiert une discrimination tactile mène à une plus large représentation du bout des doigts au niveau du cortex somesthésique (Jenkins et al., 1990; Penfield & Rasmussen, 1950). De la même façon, une tâche requérant la discrimination auditive d'une fréquence sonore augmente la représentation corticale de cette fréquence au niveau du cortex auditif (Recanzone, 1993). Il a

aussi été démontré que les cortex auditif et somesthésique prennent de l'expansion aux dépens du cortex visuel chez l'aveugle (Cohen et al., 1997; Röder et al., 2000). Il est donc légitime de formuler l'hypothèse que ces phénomènes adaptatifs confèreraient à l'aveugle de plus grandes capacités auditives et tactiles, étant donné la plus grande représentation corticale du toucher et de l'audition, mais cela n'a pas encore été clairement démontré.

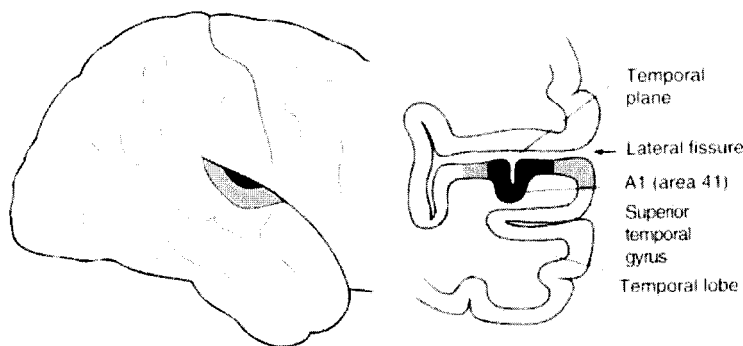


**Figure 1-1: Système somesthésique.** A) Gyrus post-central; cortex somesthésique primaire, vue latérale (gauche) et médiale (droite). B) Somatotopie; cartographie du gyrus post-central délimitant la représentation de chaque partie du corps. C) Importance relative de chaque partie du corps au niveau du cortex somesthésique primaire. Tiré de Neurosciences (Purves et al., 1999).





**Figure 1-2 : Rétinotopie**  
 Les champs visuels sont représentés sur la rétine (A), et la rétinotopie est représentée au niveau du cortex visuel primaire, au niveau de la scissure calcarine et de sa périphérie (B). Tiré de *Neuroscience* (Purves et al., 1999)



**Figure 1-3: Cortex auditif primaire (A1)**  
 Vue latérale (gauche) et coupe frontale du lobe temporal (droite). Tiré de *The Central Nervous System* (Brodal P., 2004).

### 1.2.1 Cortex cérébral des rongeurs

Voyons maintenant ce qu'il en est du cortex des rongeurs. La figure 1-4 montre un cerveau de souris en vue dorsale. Le cortex auditif est situé au niveau du cortex temporal, à la face latérale du cerveau et le cortex visuel est situé au niveau du cortex occipital à l'arrière du cerveau, tout comme chez l'humain. Une coupe frontale du cerveau de la souris est représentée à la figure 1-5 (Paxinos & Franklin, 2001). Les différentes aires corticales y sont identifiées, particulièrement V1 pour l'aire visuelle primaire et A1 pour l'auditive primaire. Il est à noter que chez le rongeur, le cortex visuel extrastrifié est limité à V2, contrairement à l'humain qui possède de nombreuses aires extrastrifiées.

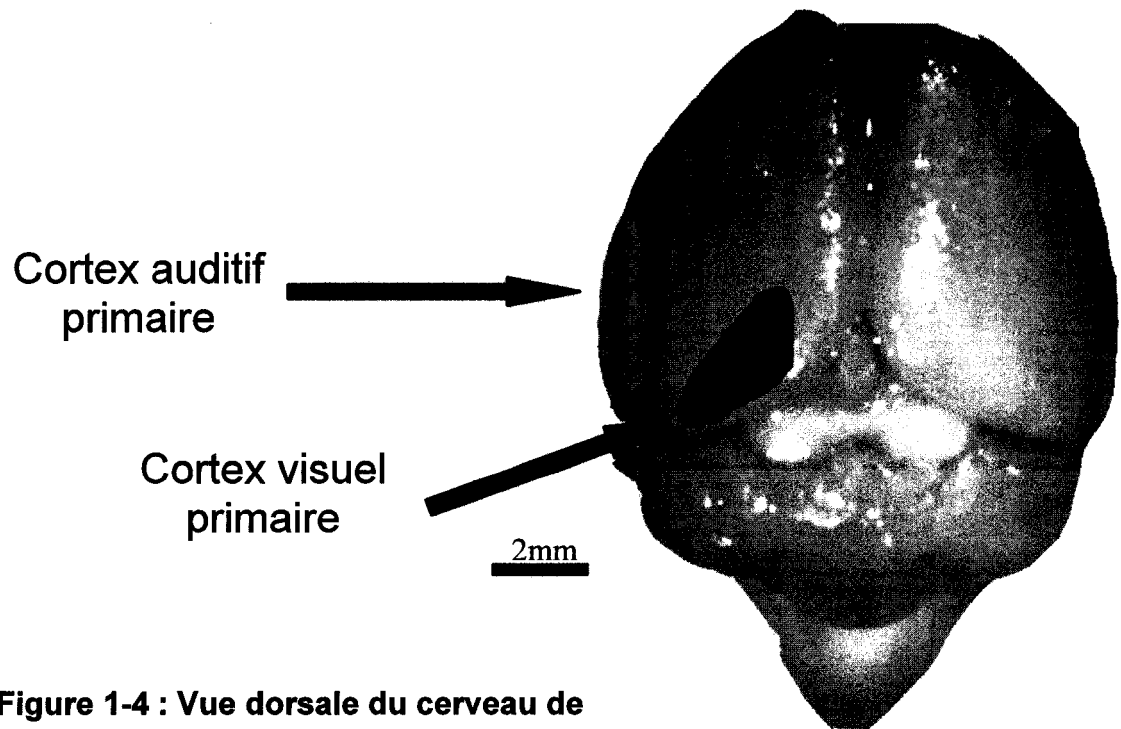


Figure 1-4 : Vue dorsale du cerveau de

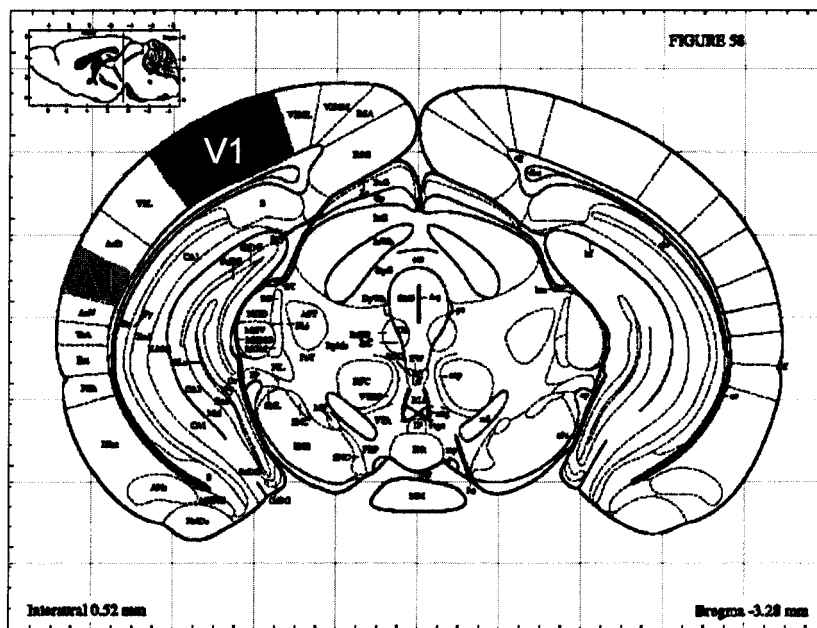


Figure 1-5 : Coupe frontale au niveau du cortex occipital chez la souris, montrant l'emplacement des cortex visuel (V1) en bleu et auditif primaires (A1) en vert (Paxinos & Franklin, 2001).

### **1.2.2 Anatomie du cortex cérébral**

Le cortex cérébral est divisé en 6 couches cytoarchitectoniques. On décrit la couche IV comme la couche granulaire en raison de la forte densité de petites cellules étoilées, les cellules granulaires. De part et d'autre, on décrit ainsi les couches supra-granulaires et infra-granulaires. Chaque couche présente des caractéristiques cellulaires typiques permettant de les distinguer ainsi que des connexions propres. La figure 1-6 illustre les différentes couches du cortex visuel primaire et leurs afférences et efférences, mais cette organisation s'applique aussi aux systèmes auditif et somesthésique. Les afférences provenant du corps géniculé latéro-dorsal se terminent principalement dans la couche IV, mais aussi dans la couche VI par une collatérale (Nicholls et al., 1992). Les couches II-III et V reçoivent quant à elles des afférences d'autres régions du cortex. La couche I est agranulaire et contient surtout des fibres de projections cortico-corticales. Quant aux efférences, la couche VI projette vers le LGNd et une structure télencéphalique profonde, le claustrum (Nicholls et al., 1992). La couche 5 projette quant à elle vers le collicule supérieur (structure entre autre impliquée dans les mouvements des yeux et de la tête en fonction des afférences visuelles) et donne aussi des projections callosales (donc via le corps calleux) vers l'hémisphère opposé. La couche IV envoie des projections vers les couches II-III et latéralement vers d'autres régions du cortex à proximité. Ce sont cependant les couches II-III qui fournissent les principales efférences vers d'autres régions du cortex. Il est donc à retenir que les couches IV et VI sont les seules à recevoir des afférences du thalamus et que les couches II-III et V reçoivent des afférences cortico-corticales uniquement.

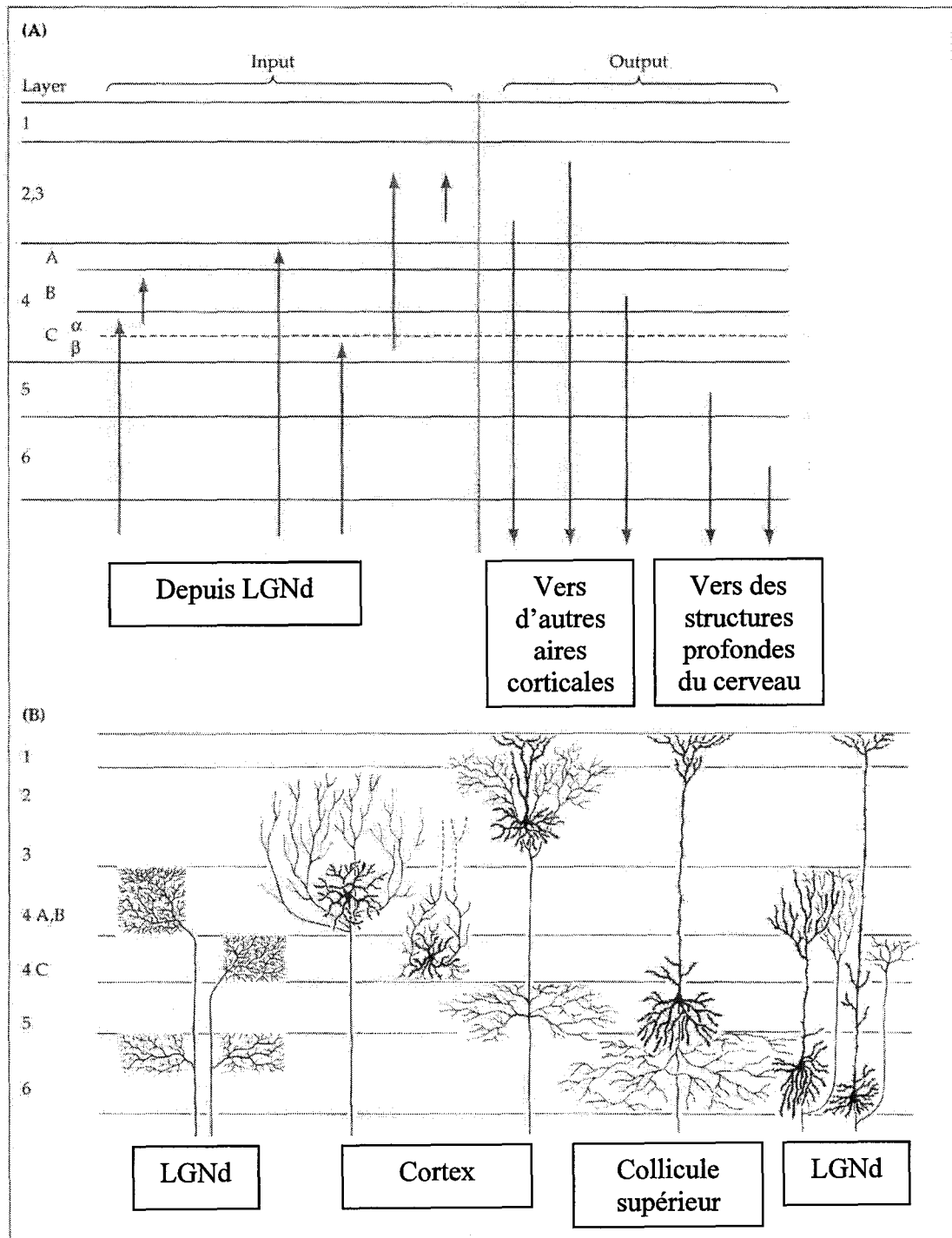
### **1.2.3 Le cortex visuel**

Sauf pour les fibres nerveuses servant à la régulation du rythme circadien et à l'accommodation, l'information en provenance de la rétine, via le corps géniculé latéro-dorsal, atteint le cortex strié (cortex visuel primaire ou V1) et est ensuite relayée vers d'autres régions du cortex (aires extrastriées). Les différentes fonctions du traitement visuel comme l'analyse des couleurs, des formes, des

reliefs et du mouvement ont ainsi lieu dans les aires corticales extrastriées. Ces dernières sont constituées des cortex visuels secondaire et associatif, soit V2-V3 et V4-V5 respectivement, qui ont chacun des fonctions spécifiques. Chez le singe, plus de 30 aires visuelles ont été identifiées, impliquées de façon plus ou moins importante dans le traitement de l'information visuelle. Plusieurs d'entre elles ont une représentation relativement complète du champ visuel et ont une organisation rétinotopique relativement précise. De façon générale, les aires extrastriées sont organisées en deux voies globales: la voie ventrale qui aboutit dans le lobe temporal pour la reconnaissance des objets et la voie dorsale qui aboutit dans le lobe pariétal pour la vision spatiale.

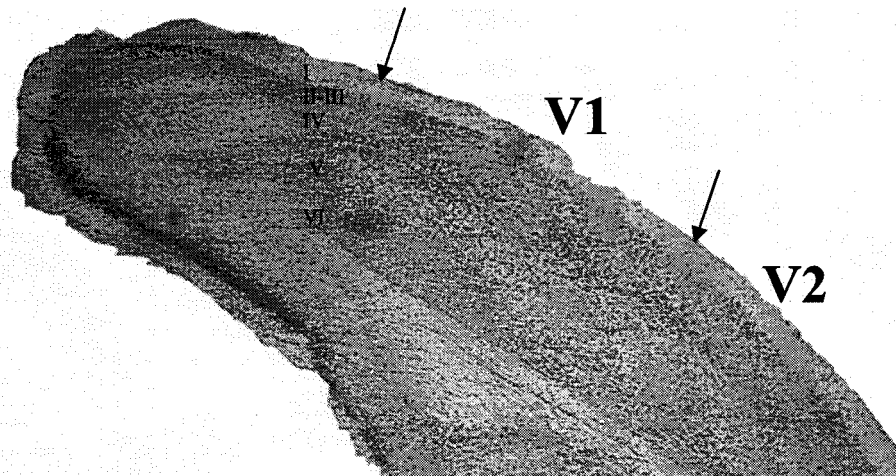
#### **1.2.4 Cytoarchitecture du cortex visuel**

Les cortex sensoriels primaires sont caractérisés par une couche IV plus développée et facilement identifiable en microscopie optique (Caviness, Jr., 1975). Le cortex visuel primaire (V1) présente quant à lui une organisation cytoarchitectonique particulière. Les stries de Gennari, particulières au cortex visuel primaire des primates et qui lui donnent son nom de cortex strié, ne sont pas visibles chez les rongeurs. Cependant, la coloration de Nissl nous permet de bien visualiser les limites de V1, qui démontre un épaissement de la couche IV en plus d'une hypocellularité de la couche 5, tel que montré à la figure 1-7. Chez la souris aveugle, le cortex visuel ne reçoit plus d'information visuelle, mais conserve son organisation cytoarchitectonique, malgré quelques modifications mineures (Chase, 1945). L'épaississement typique de sa couche IV et l'hypocellularité de ses couches Va et Vc sont préservés. Dans l'étude de la plasticité intermodale, cela nous permet de déterminer avec précision l'activité du cortex visuel primaire lors d'une tâche auditive, en superposant le marquage fonctionnel à l'anatomie.



**Figure 1-6 : connectivité du cortex visuel**

A) Afférences et efférences des couches corticales. B) Origines des afférences des couches corticales avec arborisations. Modifié de From Neuron to Brain (Nicholls et al., 1992)



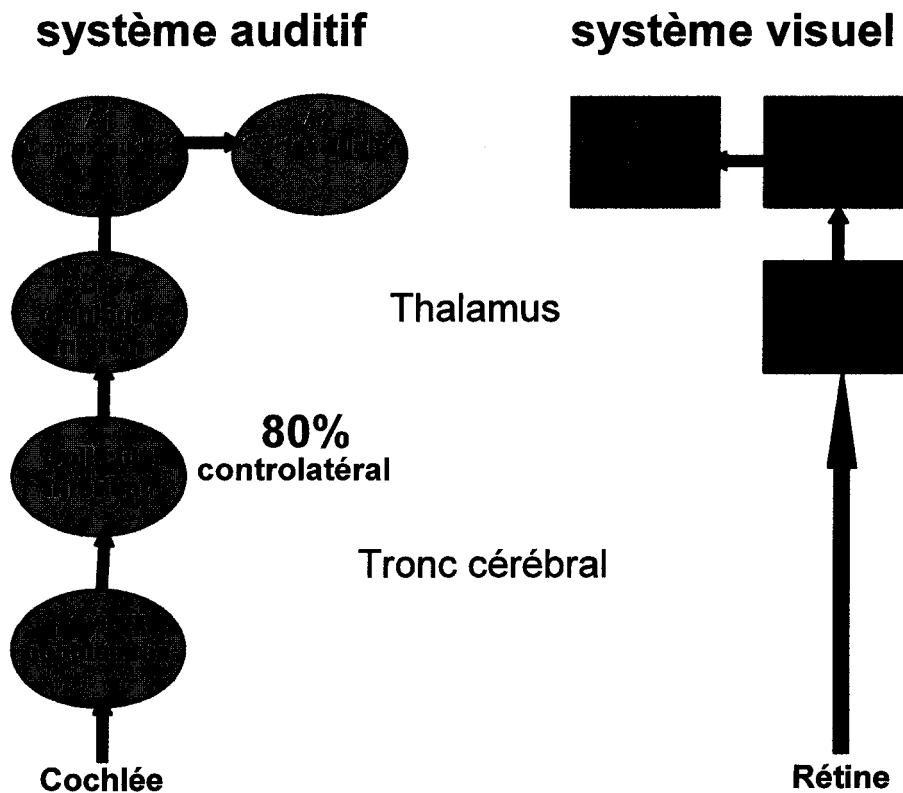
**Figure 1-7 : Coupe coronale du cortex droit de la souris anophtalmique ZRDCT/An.** *La coloration de Nissl montre les limites de V1. La couche IV présente l'épaississement typique d'un cortex sensoriel primaire.*

### 1.3 Systèmes auditif et visuel.

Les différents organes des sens ont comme fonction d'acheminer l'information de la périphérie au cerveau. Chaque organe est ainsi connecté à des structures sous-corticales et corticales primaires qui leur sont propres. L'information auditive en provenance de l'organe de Corti (cochlée) par exemple, atteint d'abord les noyaux cochléaires, puis le noyau central du collicule inférieur qui est purement auditif. L'information auditive atteint ensuite le noyau auditif primaire du thalamus (corps géniculé médian) pour être relayée au cortex auditif primaire (Fig.1-8) Ce dernier envoie alors des projections vers le cortex auditif secondaire. Il est important de noter que la connexion entre les noyaux cochléaires et le collicule inférieur est croisée à 80%. Ainsi, une stimulation de l'oreille gauche amène une activation des noyaux cochléaires gauches et du collicule inférieur droit surtout. Donc, si une stimulation auditive est asymétrique, le système auditif est activé de façon asymétrique (Heil & Scheich, 1986). Quant à l'information visuelle en provenance de la rétine, elle atteint directement le noyau visuel primaire du thalamus (corps géniculé latéro-dorsal) et est ainsi relayée au cortex visuel primaire. Ce dernier envoie ensuite des projections vers le cortex visuel secondaire (Fig.1-8). Les connexions sont partiellement croisées, de telle sorte que le champ visuel gauche est traité par l'hémisphère droit. Dans

le cas du système somesthésique les voies ascendantes sont complètement croisées.

Les systèmes sensoriels transmettent donc leur information par des voies indépendantes et des structures primaires distinctes vers des aires corticales spécialisées. Il existe cependant des structures sous-corticales et corticales multimodales servant à intégrer l'information en provenance des différentes modalités sensorielles. On pense par exemple au collicule supérieur ou au cortex associatif. Ces structures traitant déjà de l'information multimodale seraient donc plus susceptibles de pouvoir se réorganiser dans le cas de la perte d'un sens (Bavelier & Neville, 2002; Negyessy et al., 2000). Pourtant les structures primaires ne traitant qu'une seule modalité sont fortement impliquées dans la réorganisation sensorielle s'opérant chez le rat-taupe (Bronchti et al., 1989) et le hamster (Izraeli et al., 2002) déprivés de vision.



**Figure 1-8: Schématisation des voies auditives et visuelles. Les voies sont indépendantes.**

## **1.4 Modifications anatomiques et fonctionnelles chez l'aveugle**

Comme nous savons que chaque modalité sensorielle est traitée séparément par les centres primaires du cerveau, qu'advient-il des structures visuelles chez l'aveugle? Perdent-elles leurs fonctions pour s'atrophier ou au contraire, sont-elles récupérées par d'autres systèmes sensoriels pour le développement de compensations? En fait, les deux se produisent à un certain degré. Chez la souris anophtalmique, il a été montré que le corps géniculé latéro-dorsal voit son volume diminuer de moitié par rapport à celui d'une souris avec yeux (Chase, 1945). De plus, le cortex visuel subit aussi quelques modifications, en gardant toutefois l'organisation d'un cortex visuel de mammifère. Les couches II-III sont plus minces et moins bien séparées de la couche IV. La couche VI est aussi plus mince et la couche V apparaît plus épaisse (Chase, 1945). Malgré cette légère atrophie des centres visuels, ces derniers permettent des modifications anatomiques et fonctionnelles que l'on nomme plasticité intermodale.

### **1.4.1 Plasticité du système nerveux**

La neuroplasticité est définie comme la capacité du système nerveux à modifier son organisation. Ces changements peuvent survenir suite à plusieurs événements, incluant le développement normal et la maturation d'un organisme, l'apprentissage, les lésions du système nerveux et la déprivation sensorielle, comme chez l'aveugle (Bavelier & Neville, 2002).

### **1.4.2 Plasticité intermodale**

La plasticité intermodale est l'ensemble des modifications anatomiques et fonctionnelles des systèmes sensoriels lors de l'absence ou d'une lésion d'un de ces systèmes. Par exemple, dans le cerveau des aveugles, le système visuel est privé d'afférences visuelles et est recruté par les systèmes auditif (Weeks et al., 2000) et somesthésique (Cohen et al., 1997). De même, dans le cerveau des sourds, le système auditif est recruté par le système visuel (Proksch & Bavelier, 2002).



La plasticité intermodale a été abordée pour l'une des premières fois dans une étude sur le système sonar des aveugles (Kellogg, 1962). Cette étude comportementale a été suivie par de nombreuses recherches anatomiques, électrophysiologiques, d'imagerie cérébrale et comportementales chez les aveugles et les sourds (Bavelier & Neville, 2002). La présente section s'attardera à décrire les caractéristiques connues du cerveau de l'humain aveugle et nous comparerons ensuite les résultats aux recherches animales chez différents modèles de déprivation visuelle.

### **1.4.3 Le cerveau de l'aveugle**

Nombre d'anecdotes supposent que les aveugles aiguïssent leur toucher et leur audition pour compenser à la perte de la vue. Nous savons aujourd'hui que les fonctions auditives de base (seuil, fréquences) ne sont pas améliorées chez l'aveugle (Niemeyer & Starlinger, 1981a; 1981b), mais ces derniers sont supérieurs aux voyants pour des fonctions élaborées comme la localisation spatiale, la rapidité à traiter un son dans l'espace et la spécificité spatiale (Lessard et al., 1998; Röder et al., 1999; 2000). L'effet de la perte de la vue sur l'acuité tactile est toujours controversé mais on sait que la représentation corticale des doigts lisant le Braille est plus grande (Pascual-Leone & Torres, 1993). Dans une étude récente, il a été établi que non seulement l'acuité tactile est plus grande chez les aveugles, mais qu'elle est indépendante de la capacité à lire le Braille et de l'âge auquel les sujets ont perdu la vue (Goldreich & Kanics, 2003). On sait que le toucher et l'audition récupèrent les structures visuelles pour de nouvelles fonctions (Kujala et al., 2000; Röder et al., 2002; Sadato et al., 1996; Weeks et al., 2000). Il a donc été suggéré que cette adaptation apportait aux aveugles leurs capacités supérieures à la normale lors de tâches auditives et tactiles. Il est important de préciser toutefois, que cette supériorité des aveugles n'a pas encore été clairement reliée à la réorganisation sensorielle décrite précédemment et que certains auteurs questionnent même la signification de l'audition supranormale (Morgan, 1999). Par contre, l'utilité du cortex visuel de l'aveugle a été démontrée (Cohen et al., 1997). En altérant

l'activité du cortex visuel chez l'aveugle par la stimulation magnétique transcrânienne, la lecture du Braille est perturbée. L'aveugle peut donc lire le Braille mais fait des erreurs. Ceci implique que le cortex visuel du non-voyant sert bel et bien à des fonctions non visuelles.

#### **1.4.4 Effet de l'attention**

Une question importante est l'effet de l'attention sur les capacités supérieures des aveugles. Puisqu'ils n'ont plus le sens de la vue, leur attention auditive et/ou tactile est nécessairement plus importante. Donc, les aveugles sont-ils supérieurs à la normale dans la détection de sons dans l'espace parce qu'ils ont une meilleure attention auditive ou parce qu'ils utilisent une plus grande partie de leur cortex pour traiter l'information auditive? Cette question n'a pas encore été clairement élucidée. Toutes les tâches auditives ou visuelles qui mènent à l'activation du système visuel de l'aveugle impliquent une discrimination et donc l'attention. Il sera donc important de développer des études mettant en évidence le rôle de l'attention dans la plasticité intermodale.

#### **1.4.5 Effet de l'entraînement**

Une autre possibilité pouvant permettre aux aveugles de mieux performer dans une tâche auditive ou tactile est le fait qu'ils utilisent leur audition et leur toucher de façon plus importante que la normale, ce qui pourrait en quelque sorte constituer une forme d'entraînement. L'effet de l'entraînement sur le cerveau est bien connu. Il a été montré que le cortex auditif des musiciens par exemple était hypertrophié (Schneider et al., 2002). Précédemment, nous avons aussi cité les travaux de Jenkins et de Recanzone (Jenkins et al., 1990; Recanzone, 1993) qui ont montré l'effet de l'entraînement sur les cartes sensorielles. Ainsi, est-ce que l'aveugle est entraîné ou est-il supérieur en raison des modifications anatomo-fonctionnelles de son cerveau? Une étude a montré l'amplification de la représentation du doigt qui permet la lecture chez l'aveugle lisant le Braille (Pascual-Leone & Torres, 1993). Cependant, Goldreich et Kanics (2003) suggèrent que la lecture du Braille est indépendante de l'acuité tactile

supérieure des aveugles. D'autres études utilisant une technique d'évaluation tactile automatisée qui élimine la variabilité des stimuli (Goldreich & Kanics, 2003) permettront de confirmer ces résultats, pour une question qui est encore controversée en raison de la difficulté à évaluer avec précision l'acuité tactile.

#### **1.4.6 Mécanismes de la plasticité intermodale**

La compréhension des mécanismes de la plasticité intermodale est très importante parce que non seulement elle nous informera sur la réorganisation sensorielle chez l'aveugle ou le sourd, mais elle permettra peut-être aussi de prédire et de favoriser le succès de l'implantation de prothèses auditives ou visuelles. Si les mécanismes amènent des modifications importantes irréversibles, il serait alors difficile que l'implantation de prothèses réussisse à redonner la vue ou l'audition. Si au contraire la réorganisation est réversible, elle permettrait de procéder à l'implantation de prothèses avec de bonnes chances de succès.

Plusieurs mécanismes hypothétiques ont été proposés pour expliquer le recrutement du système visuel chez l'aveugle et leur performance supra-normale dans des tâches auditives ou tactiles.

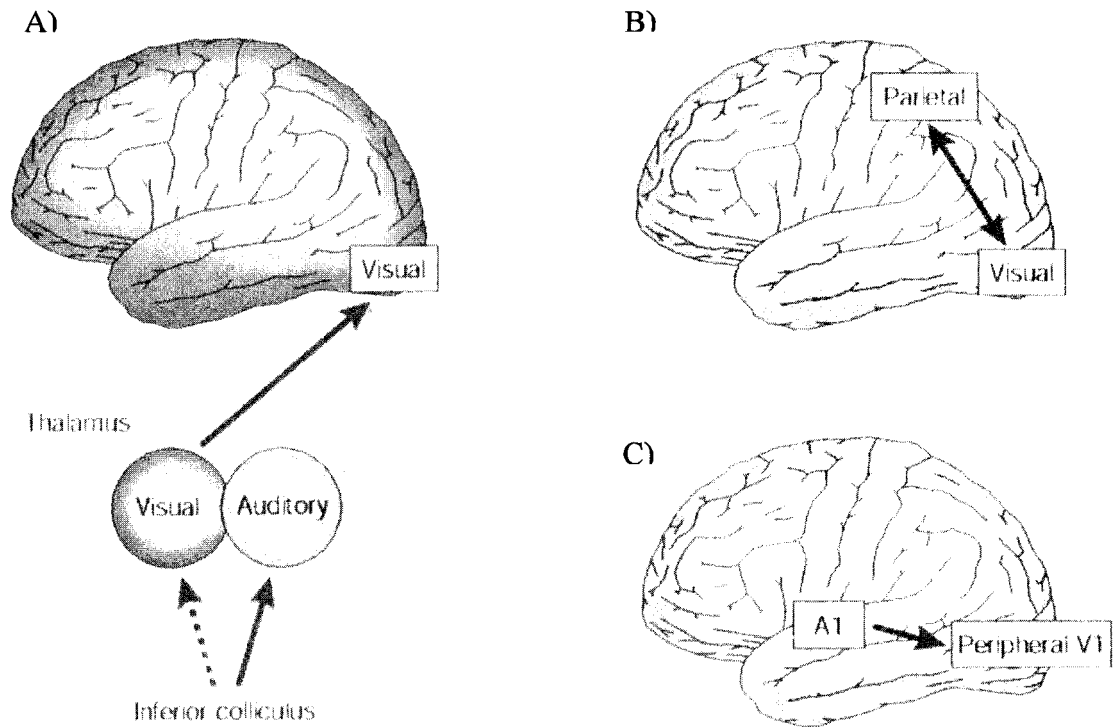
- Une première hypothèse est que la modification des connexions locales au niveau du cortex visuel entraînerait une réorganisation des cartes sensorielles corticales (Bavelier & Neville, 2002). Cette hypothèse s'appuie sur nos connaissances de la plasticité intramodale (donc dans les structures desservant une même modalité). Par exemple, chez le macaque dont la main a été déafférentée, on observe une réorganisation de la carte somesthésique de telle sorte que la représentation de la main déafférentée disparaît au profit des zones voisines (Jain & et al., 2000; Jones & Pons, 1998). Ainsi, le cortex coupé d'afférences somesthésiques en provenance de la main est alors recruté par les afférences d'autres régions du corps. Jusqu'à présent, il est raisonnable de croire que ces mécanismes, impliqués dans la plasticité intramodale, se retrouvent dans la plasticité intermodale.

Dans le cas des aveugles, les cartes auditive et somesthésique prendraient de l'expansion aux dépens de la carte visuelle, qui ne reçoit plus d'afférences visuelles.

- Une deuxième hypothèse est la réorganisation des connexions sous-corticales (Bavelier & Neville, 2002) (Figure 1-9 A). Il existe deux exemples de ce phénomène qui ont été montrés par du traçage de connexions, tel que mentionné précédemment. On retrouve ainsi des connexions ectopiques entre le collicule inférieur (auditif) et le corps géniculé latéro-dorsal (visuel), qui semblent permettre l'activation du cortex visuel par des stimulations auditives, chez le rat-taupe aveugle (Doron & Wollberg, 1994) et le hamster énucléé à la naissance (Izraeli et al., 2002). Ces connexions ne se retrouvent évidemment pas chez les contrôles. Deux phénomènes pourraient permettre cette réorganisation sous-corticale : 1) la stabilisation de connexions transitoires chez le voyant, qui deviendraient fonctionnelles chez l'aveugle au lieu de dégénérer et 2) la formation de nouvelles connexions. Cela n'exclut pas d'autres mécanismes de plasticité, mais explique en partie comment le cerveau de ces animaux se réorganise.
- Une troisième hypothèse est un changement dans les connexions cortico-corticales (Bavelier & Neville, 2002) (Figure 1-9 B). Chez le normal, lors de la reconnaissance visuelle d'un objet situé dans son champ visuel droit, le cortex inféro-temporal gauche est activé. Cette activation peut cependant être amplifiée par une discrimination tactile si l'on permet au sujet de toucher à l'objet avec la main droite. C'est ainsi que le cortex associatif (pariétal) peut activer le cortex visuel. Chez l'aveugle, il est possible que ces connexions soient renforcées pour activer le cortex visuel lors d'une stimulation purement auditive ou tactile. Un exemple fort intéressant appuie cette hypothèse : chez les sourds, la connexion cortex pariétal–cortex visuel est renforcée par rapport aux normaux lorsque leur champ visuel périphérique est sollicité. De plus, il a été montré que le cortex pariétal et visuel sont activés successivement lors de l'attention auditive, suggérant que le cortex pariétal activerait le cortex visuel (Liotti et al., 1998). On a aussi

montré avec la tomographie par émission de positrons que l'activation auditive du cortex visuel semblait provenir de connexions pariétales (Weeks et al., 2000).

- Une quatrième hypothèse est la stabilisation de connexions entre les cortex primaires (Figure 1-9C). Il n'existe pas de connexion entre les cortex visuel et auditif primaires chez l'adulte voyant. Cependant, au cours du développement normal, de telles connexions ont été identifiées chez le chat (Clarke & Innocenti, 1990). On les retrouve aussi occasionnellement chez le hamster adulte (Izraeli et al., 2002). Plus récemment, des connexions ont été observées chez le primate adulte, entre le cortex auditif et la partie de V1 représentant le champ visuel périphérique (Falchier et al., 2002). Chez les sourds, il se pourrait que ces connexions dégénèrent et permettent une meilleure utilisation du cortex visuel pour la vision périphérique ce qui expliquerait la supériorité des sourds dans les champs visuels périphériques. Chez l'aveugle, elles pourraient s'hypertrophier et permettre le recrutement de V1 lors de tâches auditives.



**Figure 1-9 : Mécanismes proposés de la plasticité intermodale.**

*A) réorganisation des connexions sous-corticales; B) Changement dans les connexions cortico-corticales; C) Stabilisation de connexions entre les cortex primaires.* Tiré de Cross-modal plasticity : Where and how? (Bavelier & Neville, 2002)

### 1.5 Modèle animaux de déprivation visuelle

Les études chez l'humain aveugle nous ont apporté beaucoup dans la compréhension des phénomènes de plasticité cérébrale. Cependant, des modèles animaux sont indispensables pour les études qui nécessitent l'utilisation de techniques invasives afin de comprendre les mécanismes fondamentaux. Nombre de recherches avec différents animaux aveugles montrent que leur cerveau subit une plasticité intermodale en l'absence de vision (Bavelier & Neville, 2002). Chez le rat-taupe aveugle, le système visuel est envahi par le système auditif. Le cortex visuel et le corps géniculé latéro-dorsal sont activés par une stimulation auditive (Bronchti et al., 1989; Bronchti et al., 2002). Cependant, il n'existe pas d'animal contrôle pour ce modèle. D'autres

modèles avec des animaux contrôles ont toutefois confirmé ces résultats, présentant différents degrés de plasticité.

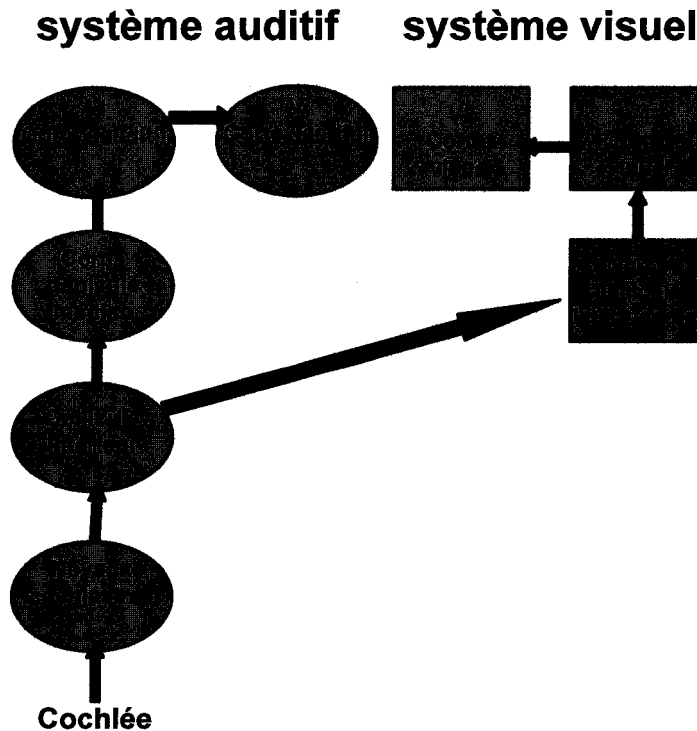
Le système somesthésique du rat énucléé a été largement étudié. Son cortex somesthésique primaire envahit une partie du cortex visuel (Toldi et al., 1994) et ses voies sensorielles se réorganisent (Negyessy et al., 2000). Il a aussi été montré que les rats énucléés sont supérieurs dans une tâche d'exploration et que les cellules corticales représentant certaines vibrisses voyaient une augmentation de leur champ récepteur et que d'autres voyaient une augmentation de la sensibilité angulaire pour la déflexion de la vibrisse correspondante (Toldi et al., 1994).

Le chat a aussi été le sujet de nombreuses études. Chez les chats aveugles, le cortex visuel est utilisé pour l'audition (Rauschecker & Korte, 1992) et les cellules du cortex auditif montre une plus grande spécificité spatiale (Korte & Rauschecker, 1993). Comme l'humain, les chats aveugles peuvent aussi localiser un son dans l'espace avec une plus grande précision (Rauschecker & Kniepert, 1994).

### **1.5.1 Rationnel du choix de la souris anophtalmique ZRDCT/An**

Il est connu que la plasticité est influencée par le stade développemental auquel se trouve l'individu ou l'animal (Bavelier & Neville, 2002). Ainsi, on sait que plus la perte de la vue se produit précocement, plus l'individu a de chance de s'adapter. Dans cet optique, d'autres modèles animaux naissant à un stade immature ont été étudiés pour tenter d'optimiser les phénomènes compensatoires se produisant lors de la perte de la vue. L'énucléation à la naissance de ces animaux correspond à l'énucléation embryonnaire du rat ou du chat. Jusqu'à présent, pourtant, il semble que le furet, le hamster et l'opossum présentent des caractéristiques similaires de plasticité intermodale que leur équivalent naissant à un stade mature (Izraeli et al., 2002; Kahn & Krubitzer, 2002; King & Parsons C.H., 1999). Toutefois, chez le rat-taupe aveugle et le hamster énucléé, on a retrouvé des connexions entre le collicule inférieur et le corps géniculé latéro-dorsal qui font littéralement le pont entre les

systemes auditif et visuel primaires (Fig.1-10) (Doron & Wollberg, 1994; Izraeli et al., 2002). Comme le hamster est un exemple de déprivation visuelle précoce, il est donc possible que la connexion soit absente chez des modèles plus tardifs de déprivation visuelle comme le rat ou le chat chez qui elle n'a jamais été démontrée. Quant au rat-taupe qui est un aveugle phylogénétique donc un modèle différent, certaines pressions du milieu ont pu favoriser les individus présentant cette connexion aux dépens des autres. La souris anophtalmique ZRDCT/An est le modèle animal aveugle le plus précoce. C'est pourquoi nous croyons qu'il est très intéressant et que nous l'avons choisi pour cette étude.



**Figure 1-10: Schématisation des voies auditives et visuelles chez le rat-taupe aveugle et le hamster énucléé. Le corps géniculé latéro-dorsal reçoit des afférences du collicule inférieur, qui activent le cortex « visuel », devenu fonctionnellement auditif. (Voir Fig. 8 pour les voies normales)**



### 1.5.2 Particularité de la souris anophtalmique ZRDCT/An

La souris anophtalmique ZRDCT/An (Fig.1-11) est donc un modèle animal unique pour l'étude de la plasticité intermodale. Elle a été découverte au début des années quarante (Chase & Chase, 1941). La plupart des modèles animaux sont énucléés à la naissance et leur système visuel régresse à cause de la déafférentation. Dans le cas de la souris ZRDCT/An, ni la rétine, ni les voies optiques (rétino-géniculées) ne se développent.

#### La souris ZRDCT/An



**Figure 1-11 :** la souris ZRDCT/An est anophtalmique et ne développe ni rétine ni voies optiques. La fente palpébrale est toutefois visible, comme l'indique cette photo.

La mutation responsable de l'anophtalmie des souris ZRDCT/An a récemment été identifiée (Tucker et al., 2001). Le gène Rx/rax du chromosome 18 est un homeobox qui est exprimé au niveau de la courbure céphalique antérieure, de la rétine en développement, de la glande pinéale et de l'hypothalamus. La mutation de la méthionine<sup>10</sup> par une leucine (M10L) mène à la traduction d'un codon AUG qui fonctionne comme un site initiateur de translation alternatif et qui réduit donc l'abondance de la protéine Rx. Lorsque Rx/rax est complètement dysfonctionnel, la mutation entraîne l'anophtalmie, une dysfonction du système nerveux central ainsi que la mort néonatale (Tucker et al., 2001). Dans le cas de la mutation M10L, les animaux sont tout à fait viables avec une anophtalmie, pas de nerfs optiques et une dysfonction hypothalamique. Ce phénotype est de

plus similaire à l'anophtalmie humaine (Kohn et al., 1988) et constitue un bon modèle pour l'étude de cette pathologie.

Environ 90% des souris provenant de croisements à l'intérieur de la colonie sont anophtalmiques et sans voies optiques, leurs centres visuels étant préservés (légèrement atrophiés) et formant des connexions normales (Chase, 1945; Godement et al., 1979; Kaiserman-Abramov et al., 1980). L'autre 10% présentent un ou deux yeux microphtalmiques avec colobomes, et certains cas rares ont deux yeux normaux avec des nerfs optiques (Faradji et al., 1980).

### **1.6 Compensations intermodales et période critique**

Une question très importante est l'effet de l'âge ou du stade développemental sur les mécanismes de plasticité intermodale. Autant chez l'humain que chez l'animal, il existe une période critique au-delà de laquelle la plasticité du cerveau est limitée. Par exemple, chez des macaques d'une semaine ou moins à qui l'on suture un oeil, la superficie du cortex visuel primaire recevant les informations provenant de cet oeil diminue, un exemple de plasticité intramodale. Cependant, chez les macaques de plus de 12 semaines, aucun changement ne se produit, le cortex ne s'adaptant pas à la vision monoculaire. Il y a donc une période limite au-delà de laquelle la plasticité intramodale n'est pas possible. De la même façon, la plasticité corticale chez l'aveugle pour la lecture du Braille, c'est-à-dire l'activation du cortex visuel, est limitée aux aveugles ayant perdu la vue avant 14 ans (Cohen et al., 1999; Goldreich & Kanics, 2003). Chez les chats sourds, il a aussi été montré que seuls les chats perdant l'audition précocement (moins de trois semaines) présentaient une activation de leur cortex auditif pour la vision (Rebillard et al., 1977). Même si des études récentes suggèrent que des phénomènes adaptatifs s'opèrent aussi dans le cerveau des adultes devenant aveugles (Goldreich & Kanics, 2003; Kujala et al., 1997), un consensus général veut que le moment de la déprivation sensorielle influence le développement de la réorganisation sensorielle et que la précocité de la perte d'un sens favorise les compensations sensorielles potentielles. Il est fort probable que chez les individus perdant la vue avant la période critique, une réorganisation anatomique se produise en plus des processus cognitifs

favorisant la plasticité intermodale comme l'attention et l'entraînement. Chez l'adulte, la réorganisation anatomique étant plus limitée, seuls l'attention et l'entraînement expliqueraient les phénomènes de plasticité observés. C'est ce qui expliquerait par ailleurs, les nombreuses contradictions concernant la plasticité chez l'adulte puisque l'attention et l'entraînement sont certainement très variables d'un individu à l'autre.

### **1.7 Enrichissement de l'environnement**

C'est en 1874 que Charles Darwin mentionnait que le cerveau de lapins domestiques était réduit comparativement à celui de lapins sauvages, concluant que les lapins domestiques n'exerçaient pas assez leur intellect, leurs instincts et leurs sens (Darwin, 1874; Diamond, 2001). Il a fallu attendre près d'une centaine d'année avant qu'une étude contrôlée soit menée sur l'effet de l'enrichissement. C'est seulement dans les années soixante que deux groupes de chercheurs ont démontré que la morphologie, la chimie et la physiologie du cerveau pouvaient être altérées expérimentalement (Bennett et al., 1964; Hubel & Wiesel, 1965). On sait maintenant que l'enrichissement de l'environnement peut grandement modifier le cerveau avec des conséquences comportementales, et ce même à l'âge adulte (Diamond, 2001).

Ainsi plusieurs variables sont influencées par le milieu. Comme l'effet de l'enrichissement agit surtout sur le cortex cérébral, nombre d'études se sont intéressées à cette partie du cerveau : d'un point de vue anatomique, on note l'épaisseur du cortex (Diamond et al., 1964), la grosseur du noyau et du corps cellulaire des neurones (Diamond, 1988), les dimensions des dendrites (Greenough et al., 1973; Holloway, 1966), le nombre de synapses et d'épines dendritiques (Black et al., 1990; Mollgaard et al., 1971), le nombre de cellules gliales et le diamètre des capillaires (Diamond, 1988), le nombre de dendrites après une lésion (McKenzie et al., 1990) et le succès d'une greffe neuronale (Dobrossy & Dunnett, 2001; Mattsson et al., 1997). Fait intéressant, l'effet de l'enrichissement au niveau du cortex n'est pas uniforme et est plus important au niveau des aires 17 et 18 de Brodmann, normalement vouées aux fonctions visuelles (Beaulieu & Colonnier, 1989). Dans cette étude, Il a été proposé que

cet effet préférentiel de l'environnement sur les aires 17 et 18 serait relié à un gradient de maturation différent parmi les aires corticales, les aires 17 et 18 atteignant leur maturité plus tardivement.

## **1.8 Considérations méthodologiques**

Les procédures expérimentales du chapitre 2 décrivent notre méthodologie de façon exhaustive, mais nous apportons ici quelques précisions concernant les deux techniques utilisées.

### **1.8.1 Immunohistochimie du c-Fos**

Le *c-fos* est connu comme un marqueur d'activation neuronale très sensible et est un proto-oncogène impliqué dans la régulation d'autres gènes eux-mêmes reliés à la plasticité à long terme du système nerveux (Kaczmarek, 1997; Kovacs, 1998). Sur des neurones en culture, on a montré que l'activation des récepteurs NMDA par le glutamate et/ou l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendant permettent une cascade de réactions intracellulaire menant à l'activation du proto-oncogène *c-fos*. Le *c-fos* est alors transcrit et l'ARNm traduit en protéine c-Fos. La protéine c-Fos migre vers le noyau et forme le complexe AP-1 agissant comme facteur de transcription (voir Fig.1-12). Le marquage immunohistochimique de la protéine a donc une résolution nucléaire. Ceci est un grand avantage par rapport à d'autres marqueurs comme le 2-DG (déoxyglucose) qui ne permet pas une résolution cellulaire.

### **1.8.2 Traçage antérograde de connexions avec dextran-biotine**

Le traceur au dextran aminé et biotinylé permet un traçage antérograde des connexions neuronales. L'injection de la solution se fait dans le cerveau des souris anesthésiées, et une survie de 7 à 14 jours permet son transport de la structure injectée vers ses sites de projections, le cerveau étant alors extrait et coupé au microtome à congélation, pour colorer le traceur à l'aide d'une révélation à base de peroxydase. Dans notre cas, nous nous intéressons à tracer les connexions entre les systèmes visuel et auditif. Un candidat potentiel permettant l'activation auditive des structures visuelles était le collicule inférieur.

Les projections de cette structure auditive vers le thalamus visuel ont déjà été montrées chez le rat-taube aveugle et le hamster énucléé à la naissance et nous avons donc cherché de telles connexions chez la souris anophtalmique ZRDCT/An. Cette partie des expériences a été réalisée par M. Stéphane Robert, dans le cadre de son projet de maîtrise. Elle est incluse dans le présent mémoire puisqu'elle fait partie de l'article présenté au chapitre 2.

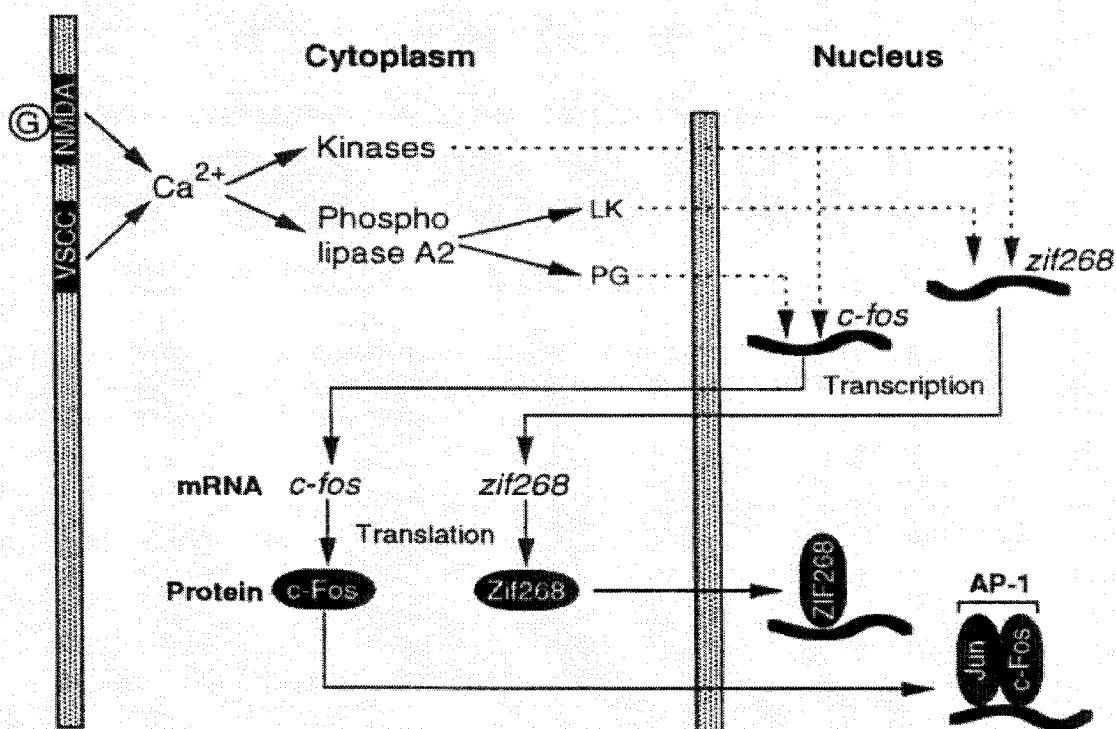


Figure 1-12 : cascade de réactions pour la production de la protéine c-Fos.

### 1.9 Objectifs de la recherche

L'objectif général de la recherche dans notre laboratoire est l'étude des modifications anatomiques et fonctionnelles dans le cerveau des aveugles. Dans cette étude, nous avons tenté de favoriser la réorganisation sensorielle dans le cerveau de souris anophtalmiques. L'enrichissement de l'environnement permet de favoriser la plasticité neuronale et la récupération suite à une lésion du système nerveux. Nous croyons donc que l'enrichissement du milieu dans

lequel grandissent nos souris peut amplifier la récupération du système visuel par le système auditif, par comparaison au milieu standard dans lequel vivent habituellement les souris de laboratoire.

### **1.9.1 Objectifs spécifiques**

La première étape de ce projet visait à montrer l'activation du système visuel de la souris anophtalmique par une stimulation auditive. Puis, nous avons émis l'hypothèse selon laquelle l'activation du *c-fos* serait plus importante chez nos souris du milieu enrichi et qu'une stimulation auditive pourrait activer une plus grande partie du système visuel.

Puisque l'enrichissement agit surtout au niveau du cortex, nous avons aussi émis l'hypothèse selon laquelle l'amplification du *c-fos* serait plus marquée au niveau du cortex que du thalamus.

Comme il a été montré chez d'autres animaux aveugles que le collicule inférieur (CI) envoie des projections vers le corps géniculé latéro-dorsal (LGNd), nous avons aussi émis l'hypothèse selon laquelle le LGNd reçoit des projections du CI et que ces dernières permettent l'activation du cortex visuel.

### **1.9.2 Importance et originalité de la recherche**

Nous souhaitons, par le présent projet de recherche, démontrer l'importance de l'enrichissement de l'environnement sur le développement des compensations intermodale chez la souris anophtalmique. Même si l'enrichissement a été largement utilisé, il n'a jamais été appliqué à l'étude de la plasticité intermodale. Il s'agit donc d'une nouvelle approche pour étudier les compensations sensorielles se développant dans le cerveau aveugle. Dans des projets futurs, nous désirons établir le rôle précis du système visuel « réorganisé » à l'aide de tests comportementaux. En faisant une lésion du système visuel des souris aveugles nous pourrions déterminer si ce dernier participe de façon significative aux tâches sensorielles. Nous croyons que la réorganisation compensatoire du système visuel permet une meilleure performance tactile et auditive chez les aveugles. Ainsi, nous pensons que les souris du milieu enrichi seront

supérieures à leurs congénères du milieu standard pour une tâche auditive puisqu'une stimulation auditive entraîne une plus grande activation du cortex visuel.

Dans une perspective à long terme, nos résultats pourront contribuer à la compréhension de la plasticité intermodale chez l'aveugle et permettront peut-être de développer des stratégies thérapeutiques pour les individus perdant la vue ou l'ouïe afin de leur apporter une meilleure adaptation à leur environnement.

## CHAPITRE 2

### ARTICLE

#### **Environmental enrichment enhances auditory take-over of the occipital cortex in anophthalmic mice**

##### **Résumé**

L'enrichissement de l'environnement est connu pour favoriser le développement neuronal mais son effet sur la plasticité intermodale résultant de la déprivation sensorielle n'a jamais été investigué. Dans la présente étude, l'immunohistochimie du c-Fos ainsi que le traçage des connexions neuronales au dextran-biotin ont été utilisés pour étudier la réorganisation sensorielle dans le cerveau de souris anophtalmiques ZRDCT/An, élevées dans un milieu enrichi ou standard. Il a été montré qu'une stimulation auditive active fortement le système visuel, au niveau thalamique et cortical. Cette activation auditive du système visuel est considérablement amplifiée chez les souris élevées en milieu enrichi. De plus, le traçage de connexions a montré des afférences auditives provenant du collicule inférieur vers le thalamus visuel. Ce modèle animal sera fort utile pour une meilleure compréhension des mécanismes neuronaux sous-jacents aux phénomènes de plasticité intermodale observés chez l'humain sourd ou aveugle.

**Contribution des co-auteurs à l'article :** L'article a été rédigé par Mathieu Piché. Les expériences et l'analyse des résultats concernant le c-Fos et l'enrichissement ont été réalisées par Mathieu Piché. Les expériences et l'analyse des résultats concernant le traçage de connexions neuronales ont été réalisées par Stéphane Robert. Toutes les expériences ainsi que la rédaction de l'article ont été réalisées sous la supervision des Dr Gilles Bronchti et Dom Miceli.



## ENVIRONMENTAL ENRICHMENT ENHANCES AUDITORY TAKE-OVER OF THE OCCIPITAL CORTEX IN ANOPHTHALMIC MICE

Mathieu Piché<sup>1</sup>, Stéphane Robert<sup>1</sup>, Dom Miceli<sup>2</sup> and Gilles Bronchti<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Chemistry and Biology,

<sup>2</sup> Department of Psychology

Université du Québec à Trois-Rivières, 3351 Des Forges, C.P 500, Trois-Rivières, Québec G9A 5H7 Canada

Correspondence should be addressed to G.B., [gilles\\_bronchti@uqtr.ca](mailto:gilles_bronchti@uqtr.ca) ;

Fax: 01+ 819-376-1065.

### **Abstract**

Enrichment of the environment is an effective means of enhancing neuronal development and plasticity but its effect on the cross-modal compensation resulting from sensory deprivation has never been investigated. The present study used c-Fos immunohistochemistry and dextran-biotin neuronal tracing to examine the reorganization of sensory modalities in the brain of anophthalmic mutant mice (ZRDCT/An) raised in either enriched or standard environments. Auditory stimulation was found to elicit strong neuronal activation in thalamic and cortical structures that are normally visual. An important finding was that the latter auditory evoked cortical activity was considerably enhanced in blind mice raised in the enriched environment. The axonal tracing study demonstrated auditory inputs from the inferior colliculus to the visual thalamus. This animal model will be useful for understanding neuronal mechanisms underlying some cross-modal sensory phenomena observed in blind or deaf humans.

Soumis à European Journal of Neuroscience le 9 Juin 2004

## **Introduction**

Since the beginning of the 1980's, scientific evidence has accumulated to show that the blind can hear better than normal-seeing individuals (Lessard et al., 1998; Liotti et al., 1998; Niemeyer & Starlinger, 1981b). It is now accepted that while basic functions such as pure tone threshold remain unchanged (Niemeyer & Starlinger, 1981b), blind subjects can process sounds faster, localize sounds more accurately and display sharper auditory spatial tuning (Lessard et al., 1998; Röder et al., 1999; Röder et al., 2000). Such adaptations in blind individuals may reflect an anatomical and functional reorganization of sensory pathways, referred to as cross-modal plasticity. Research has demonstrated that the blind human who has lost vision early in life uses his occipital cortex, which is normally visual, when performing auditory and somatosensory tasks (Pons, 1996; Roder et al., 2002; Uhl et al., 1993; Veraart et al., 1990). Some degree of cross-modal plasticity has also been shown in several blind animal models: mole rat (Bronchti et al., 1989; Bronchti et al., 2002; Doron & Wollberg, 1994; Necker et al., 1992), neonatally enucleated hamster (Izraeli et al., 2002) and rat (Negyessy et al., 2000), anophthalmic mouse (Bonaventure & Karli, 1968) and opossum (Kahn & Krubitzer, 2002). In all of the latter, auditory and/or somatosensory compensation to visual deprivation were found. In the case of the mole rat and neonatally enucleated hamster, where auditory stimulation elicited neuronal activity in the occipital cortex, auditory input from the inferior colliculus (IC) was shown to attain the visual thalamus (Doron & Wollberg, 1994; Izraeli et al., 2002).

Environmental enrichment has been widely used to study brain plasticity and has been shown unequivocally to induce profound and long-lasting morphological and behavioral effects. In visual areas 17 and 18 of the cat, both the numerical density and size of neurons were significantly affected by the "richness" of the environment (Beaulieu & Colonnier, 1989). Furthermore, the overall dimensions and thickness of the cerebral cortex have been reported to be greater in animals raised in an enriched environment (Diamond et al., 1987).

However, no study has yet evaluated the effect of environmental enrichment on the compensatory processes resulting from sensory deprivation.

The aim of the present work was two-fold: 1) To search for cross-modal compensation in the brain of the ZRDCT/An mouse, an animal model of very early visual deafferentation (Chase & Chase, 1941), using c-Fos and axonal pathway tracing techniques. C-Fos immunohistochemistry has been used in various studies of the auditory system (Brown & Liu, 1995; Scheich & Zusratter, 1995; Wan et al., 2001; Zhang et al., 2003) and is known to be a very sensitive marker of neural activity. The thalamic and cortical structures that are normally visual are easily identifiable in this mouse strain and the cortico-thalamic connections have been described as normal (Cullen & Kaiserman-Abramov, 1976; Godement et al., 1979; Kaiserman-Abramov et al., 1980; Rhoades et al., 1985); 2) To evaluate the influence of environmental enrichment on cross-modal plasticity. Since the development of sensory systems is influenced by the environment (Blakemore & Cooper, 1970; Johnson, 2001; Koo et al., 2003; Rosenzweig & Bennett, 1996), environmental enrichment may exert major effects on cross-modal compensation.

## **Materials and Methods**

**Mice:** ZRDCT/An anophthalmic mice (n=16); One ZRDCT mouse had 2 normal-sized eyes and served as one of the controls for c-Fos; C57BL/6 (n=3) mice served as the eyed control strain. All mice were adults and over 60 days of age. The animals were kept in our laboratory facilities where a light/dark cycle of 14/10 hours was maintained. All experimental procedures were approved by the University animal care committee and were in accordance with the guidelines of the Canadian Council of Animal Care.

**Standard environment (SE):** Mice were born and raised in standard mice cages, with food and water *ad libitum* placed in the cage lid.

**Enriched environment (EE):** Mice were born and raised in large rat cages containing numerous plastic tubes that the mice used as galleries and nest. The spatial distribution of the tubes was changed weekly. The mice had free access to food and water but the food was scattered all over the cage, requiring that the animal explore or search to find it.

**c-Fos experiments:** The evening preceding the experiment, each animal (5 ZRDCT/An, SE; 4 ZRDCT/An EE; 1 ZRDCT with eyes, EE; 1 C57BL/6, SE) was placed in a specially-built sound-proof chamber. A silicon plug was then placed in the right external ear canal, to ensure asymmetrical stimulation. Mystacial whiskers were trimmed to skin level to limit somatosensory activation. On the next day, the mice were stimulated with white noise bursts randomly delivered through 2 loudspeakers, at an intensity of 90 dB SPL for 60 minutes. In addition, 3 controls (ZRDCT/An, raised in EE) were kept unstimulated in the sound-proof chamber for the same period of time prior to sacrifice. Following a lethal injection of sodium pentobarbital the animals were perfused transcardially with buffered saline followed by 4% paraformaldehyde in phosphate buffer. The brains were then dissected out, post-fixed for two hours and cryoprotected in 30% sucrose. Frozen serial sections were cut (50  $\mu$ m) in a coronal plane and collected in 2 sets, one processed for c-Fos immunohistochemistry and the other counterstained with cresyl violet for the cytoarchitectonic identification of subcortical structures and cortical areas. The c-Fos immunohistochemical procedure used a goat polyclonal c-Fos antibody, (Santa-Cruz Biotechnology, California, sc-52-G, 1:2500 dilution), a biotinylated donkey anti-goat secondary antibody (Santa-Cruz Biotechnology, California, sc-2042, 1:200), Avidin-Biotin Complex (Elite Vectastain, Vector Laboratories, Burlington, Ontario), and a nickel-intensified DAB protocol. For the DAB-nickel protocol, the slices were incubated with hydrogen peroxide for staining c-Fos immunoreactive nuclei and a few slices were examined under the microscope before stopping the reaction. This was done to insure that all labeled nuclei were maximally stained, thus limiting variations in staining density. The sections were mounted on gelatin-

coated slides, dehydrated and cover-slipped. C-Fos has been widely used and its specificity has been demonstrated. Control sections from the brains of both blind and normal-eyed animals were also subjected to the same immunohistochemical procedure but with the omission of the primary or secondary antibody. Under these circumstances, a complete absence of immunolabeling was observed in all structures examined.

**Neuronal tracing:** A volume of 0.5  $\mu$ l of dextran-biotin was pressure-injected in the IC in 4 ZRDCT/An and in 2 C57BL/6 mice. Under Atravet (Ayerst, 1 mg/Kg) followed by Ketamine / Rompun Xylazine (100/ 4 mg/Kg, respectively) anesthesia, the animals were placed in a stereotaxic apparatus and an incision of the skin exposed the posterior part of the skull. A small craniotomy was performed just posterior to the lambdoïd suture allowing a dorsal view of the IC. The dura-mater was carefully removed over the penetration area and a glass micropipette having a tip diameter of 40  $\mu$ m and filled with a 5% solution of dextran-biotin (Molecular Probes, Cedarlane Laboratories, Ontario) was visually placed on the surface of the IC and lowered with the aid of a micromanipulator to a depth of 1 mm below the surface. A pressure injection (microInjector, Trittech Research, Los Angeles, California) was made over a period of 10 minutes and then the micropipette was left in place for 10 more minutes before being carefully withdrawn. Following a survival period of 10 days, the mice, under deep anesthesia, were sacrificed and perfused transcardially with saline followed by 4% paraformaldehyde. Frozen sections were cut (50  $\mu$ m) in the coronal plane and labeled fibers were revealed using the enhanced Avidin-Biotin Complex procedure, as described above. Sections were mounted in 2 sets, one directly dehydrated and cover-slipped, and the other counterstained with cresyl-violet or toluidin blue for the cytoarchitectonic identification of relevant structures.

**Reconstruction of serial sections:** In order to compare the extent of the auditory activation in the occipital cortex of mice raised in an enriched environment with that of mice from standard cages, serial sections (100  $\mu\text{m}$  apart) processed for c-Fos immunohistochemistry were digitized using a video camera (Sony CCD camera XC-ST-70) mounted onto a zoom microscope (Olympus SZ60) and linked to a personal computer. A thresholding procedure was employed on the gray level values of the images so that the c-Fos immunoreactive nuclei were displayed as black dots. When digitizing the images, special care was taken to limit the influence of the staining density of the c-Fos reaction product in both groups (EE and SE) and to insure that any differences between them were not due to technical procedures. Working directly with the original image, the thresholding gray level was gradually moved until it was ascertained that all thresholded components indeed corresponded to c-Fos staining and not to artifacts. These images were then mounted serially with the more posterior superposed above the adjacent anterior ones so as to display a pseudo-rendered dorsal view of the cortex. The second set of Nissl-stained alternate were used to delineate the exact borders of V1, as has been described on the basis of cytoarchitectural characteristics (Paxinos & Franklin, 2001) and these borders were transferred to the images of the c-Fos sections in the montage.

**Cell counts in the LGNd:** To evaluate neuronal activation within the LGNd, the 50  $\mu\text{m}$ -thick coronal sections processed for c-Fos immunohistochemistry and cut through the LGNd were analyzed in 3 anophthalmic mice from each experimental group (EE and SE). Each labeled nucleus was plotted and counted in half the sections since the other alternate sections were Nissl-stained for cytoarchitectonic localizations. Consequently, the numbers presented in Table 1 correspond to approximately half of the total number of LGNd activated cells for each animal. Moreover, because all labelled nuclei were counted, this led to an overestimation of the total number of neurons in the LGNd. However the sampling error is small given that the section thickness is large (50  $\mu\text{m}$ ) in

comparison to the diameters of the labeled nuclei (average of 8  $\mu\text{m}$ ). Thus very few of the latter nuclei would have been sectioned in the lower focal plane of the tissue section and counted in error as would not have been the case had an unbiased method, such as the dissector method, been used. More importantly, the error is constant when comparing counts between EE and SE animals. Any correction factor would lead to lower numbers in both groups that would nevertheless be proportional to the ones presented in Table 1 and the ratio values between EE and SE animals would not be affected.

## **Results**

### **Auditory activation of visual structures**

In a first experiment, mice were stimulated acoustically and the activity elicited in auditory and visual structures was examined by using c-Fos immunohistochemistry. The auditory activation generated by the sound and traveling along the cochlear nerve partly crosses-over after relaying within the cochlear nuclei in the brainstem (80% crossing contralaterally). The remaining projections will proportionally activate the ipsilateral auditory pathway which will also be reinforced by commissural connections at different levels of the brainstem. Stimulation of one ear will therefore elicit asymmetrical activity in most of the auditory structures (Heil & Scheich, 1986). Consequently, the unilateral auditory stimulation resulted in asymmetrical labeling of the auditory pathway, with higher densities of c-Fos immunoreactive nuclei being observed in ipsilateral cochlear nuclei and contralaterally in higher structures. Illustrating the labeling of the auditory pathway, Figure 1 shows the inferior colliculus (IC), a brainstem auditory nucleus, and the auditory cortex (AC) to be heavily labeled on the right side, contralateral to the stimulated left ear (Fig.1a, d and e). In addition, brain targets that are usually visual in a sighted mouse were also observed to be activated. At the thalamic level, the dorsal lateral geniculate nucleus (LGNd), normally a strictly visual nucleus, was found to be labeled asymmetrically (Fig.1b and c) and more heavily on the right side, contralateral to

the stimulated ear. At the cortical level, numerous c-Fos-labeled nuclei were identified within what is normally the primary visual cortex V1 (Fig. 1d – g) and most were localised in layers IV and VI, where thalamocortical axons arborize. As in the LGNd, the cortical labeling was stronger on the right side compared with that on the left (Fig. 1g). It is important to point out that the c-Fos immunoreactivity in the occipital cortex was restricted to layers IV and VI of V1, with barely any activity observed in V2 (Fig. 1f).

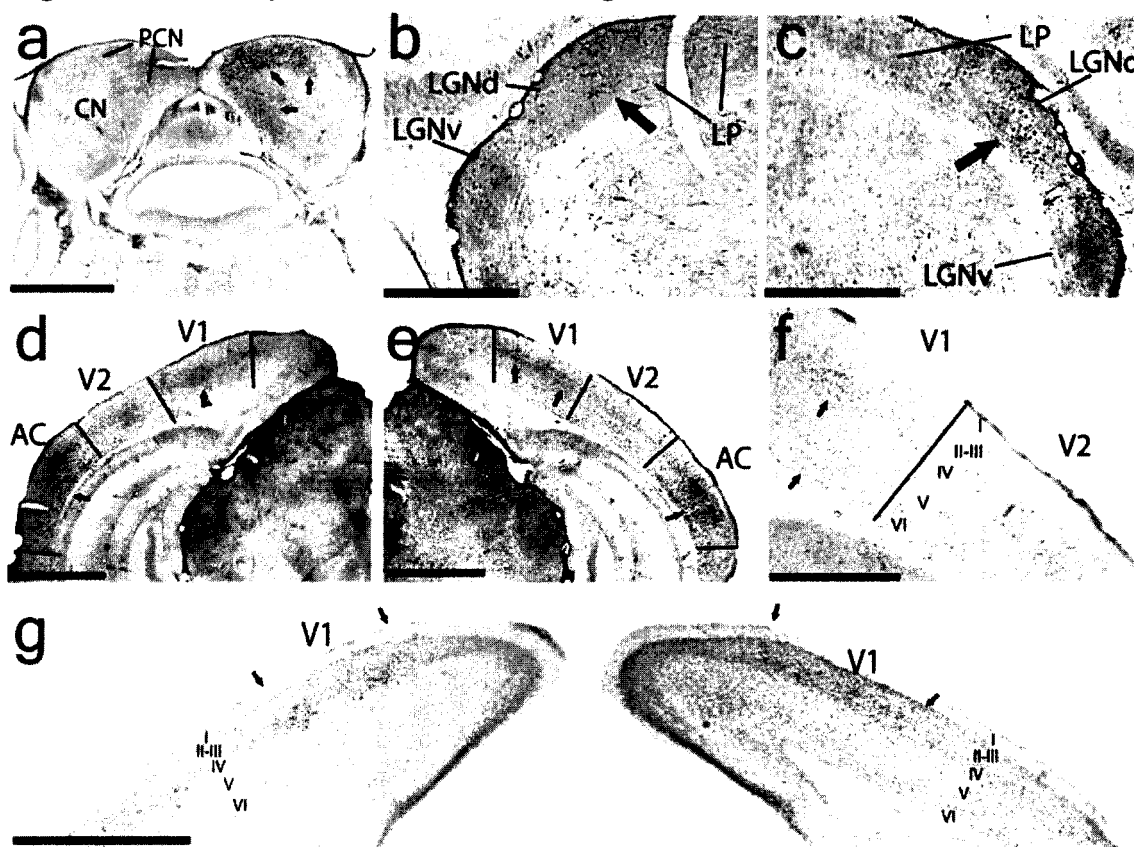
About 90% of the ZRDCT mice have neither eyes nor optic tracts. The remaining 10% present one or two microphthalmic eyes with a colobomatous defect. However, some relatively rare individuals exhibit two almost normal-sized eyes (Faradji et al., 1980). One such mouse was acoustically stimulated in darkness in the same way as the the anophthalmic mice described previously. Also, as another eyed control, one C57BL/6 mouse underwent the same procedure. As shown in the microphotographs of the top and middle rows of Figure 2, the auditory stimulation in these mice evoked an asymmetrical labeling of IC (a, d). A clearly labeled area could also be found in AC but no c-Fos immunoreactive nuclei were detected in either the LGNd (b, e) or V1 and V2 (c, f).

Anophthalmic, unstimulated controls were also examined to study the basic level of expression of the c-Fos protein. The latter were individually kept in the soundproof cage for 24 hours and received no stimulation prior to sacrifice. The bottom row of Figure 2 illustrates the absence of any labeling in either auditory or visual structures of these control animals. An exception is the immunoreactivity found in the ventral part of LGN, however it is present and symmetrical in all animals (experimental and controls) and does not appear to be related to the stimulation.

These results clearly indicate that auditory stimulation in the anophthalmic mouse activates the primary visual thalamic nucleus (LGNd) and V1.



**Figure 2-1 Auditory activation of visual targets**



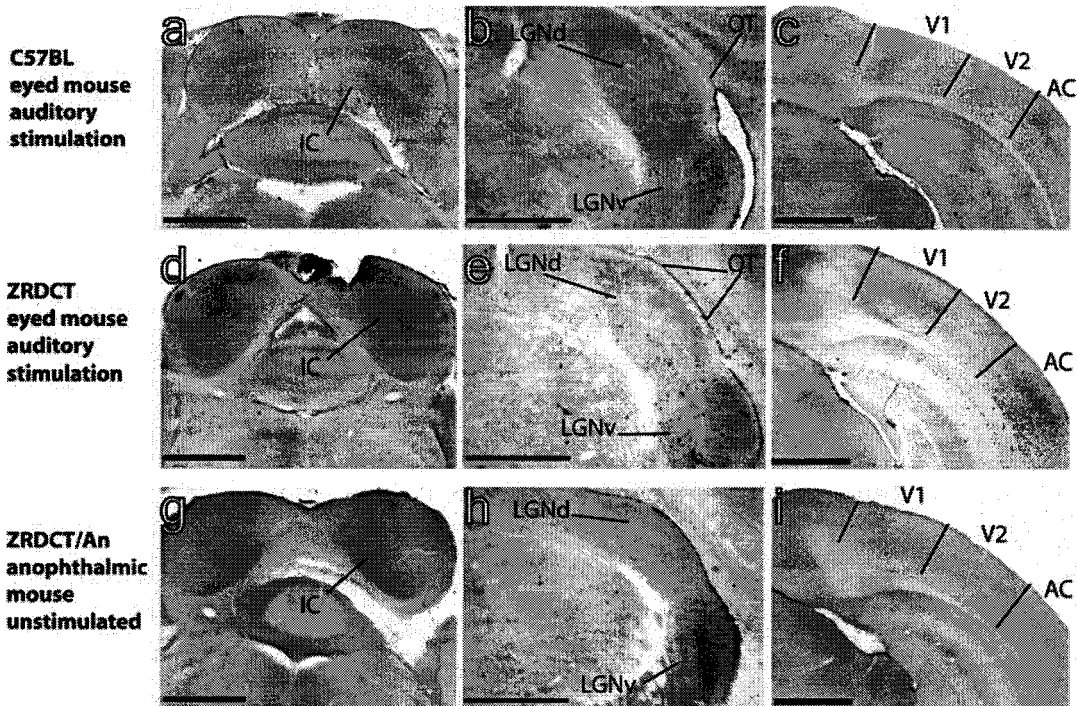
**Figure 2-1**

*C-Fos immunoreactivity elicited in the anophthalmic mouse by auditory stimulation. An anophthalmic mouse was stimulated auditorily and processed for c-Fos immunohistochemistry. (a) Section through the inferior colliculi. Note the heavy labeling on the right side, contralateral to the stimulation. Each dot indicates a neuronal nucleus containing the c-Fos protein. (b) Ipsilateral and (c) contralateral thalamus with label in the dorsal lateral geniculate nucleus (LGNd); this primary visual thalamic nucleus was asymmetrically labeled, again, more heavily on the right, contralateral side. (d) Section through the ipsilateral and (e) the contralateral occipital cortex. V1, V2 and AC were delineated using the corresponding adjacent Nissl stained sections. C-Fos labeling was found in the visual and auditory cortices, limited mainly on both sides to the primary visual (V1) and the auditory (AC) cortices, with higher densities of labeled nuclei on the right, contralateral side. (f) An enlargement of (e) showing that most of the immunoreactivity is restricted to layers IV and VI of V1, with very little activity in*

*V2. In (g) the Nissl staining of sections adjacent to the ones presented in (d) and (e) is shown with the c-fos immunoreactive nuclei rendered red. In this figure the staining is mainly located in layer IV on both sides and does not extend to V2. PCN and CN, respectively, pericentral and central nuclei of inferior colliculus; LGNd, dorsal lateral geniculate nucleus; LGNv, ventral lateral geniculate nucleus; LP, lateral posterior nucleus; V1 and V2, respectively primary and secondary visual cortices; AC, auditory cortex. Scale-bars: 1 mm in a-e and g, 0.5 mm in f.*

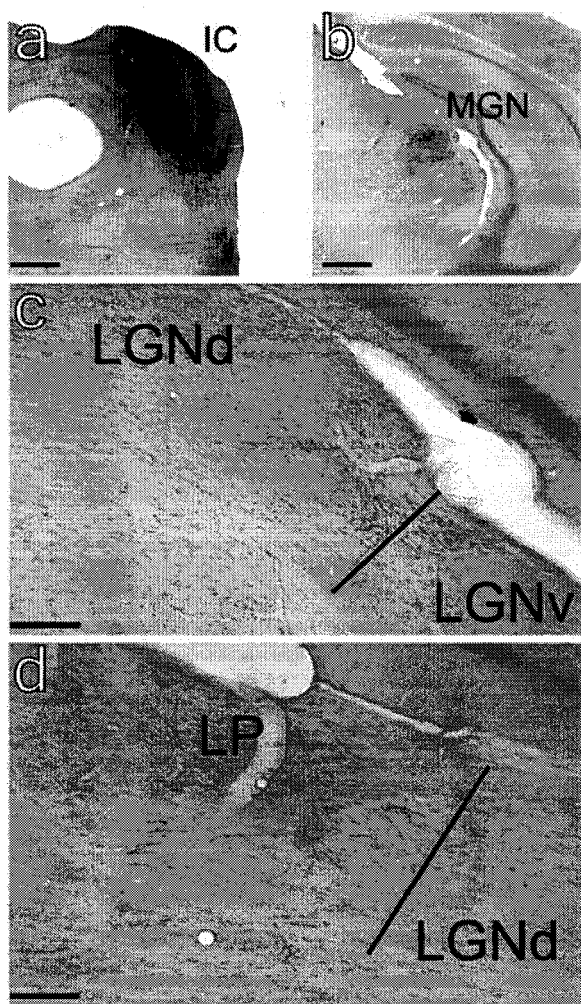
### **Auditory connections to the visual system**

A second experiment was performed to determine the origin of the auditory input to the visual structures in the anophthalmic mouse. To that end, the neuronal tracer dextran-biotin was injected into the central nucleus of IC (Fig. 3a). In the anophthalmic mouse, the central nucleus of IC was observed to project to its usual thalamic target, the medial geniculate nucleus (MGN, Fig. 3b) but, interestingly, was also found to provide projections to the LGNd and the latero-posterior nucleus (LP) of the visual thalamus (Fig. 3 c-d). No such connections could be detected in normal-eyed mice (not shown). Thus, in the anophthalmic mouse only, the IC would appear to auditorily activate the LGNd, which would then relay this auditory information to the occipital cortex.

**Figure 2-2 Control animals for c-Fos immunohistochemistry****Figure 2-2**

*C-Fos* labeling in control animals. Sighted mice (top and middle rows) were auditorily stimulated (in darkness). Sections in the upper row are from a C57Bl/6 mouse whereas in the middle row the sections come from a relatively rare, eyed, ZRDCT mouse, with the genotype of the anophthalmic animals. Activation of the IC (a and d) and the auditory cortex (AC, c and f) observed following auditory stimulation. Note the absence of any stained nuclei in either the LGNd or LP (b and e) within the thalamus or in V1 and V2 (c and f). Some labeled nuclei are always found in the ventral part of LGN. The bottom row shows the results from an anophthalmic mouse that was kept 24 h before sacrifice without stimulation. No stained nuclei were observed except in the LGNv. The middle column from top to bottom clearly shows the effect of anophthalmy on the visual system: in (b) and (d); note a well defined optic tract (OT) surrounding the lateral part of a normal-shaped LGNd. In contrast, (h) shows a smaller banana-shaped LGNd with no optic tract at its lateral aspect. Scale-bars: 1 mm in right and left columns, 0.5 mm in the middle column.

### Figure 2-3 Anterograde neuronal tracing



### Figure 2-3

*Thalamic projections from the inferior colliculus labeled with dextran-biotin in the anophthalmic mouse. (a) Injection site of the anterograde tracer into the central nucleus of the IC which yielded labeled fibers within its usual thalamic target (medial geniculate nucleus, MGM (b) and in the LGNd (c) and LP (d) where numerous fibers could be observed. Scale bars: 1 mm in a and b; 0.1 mm in c and d.*

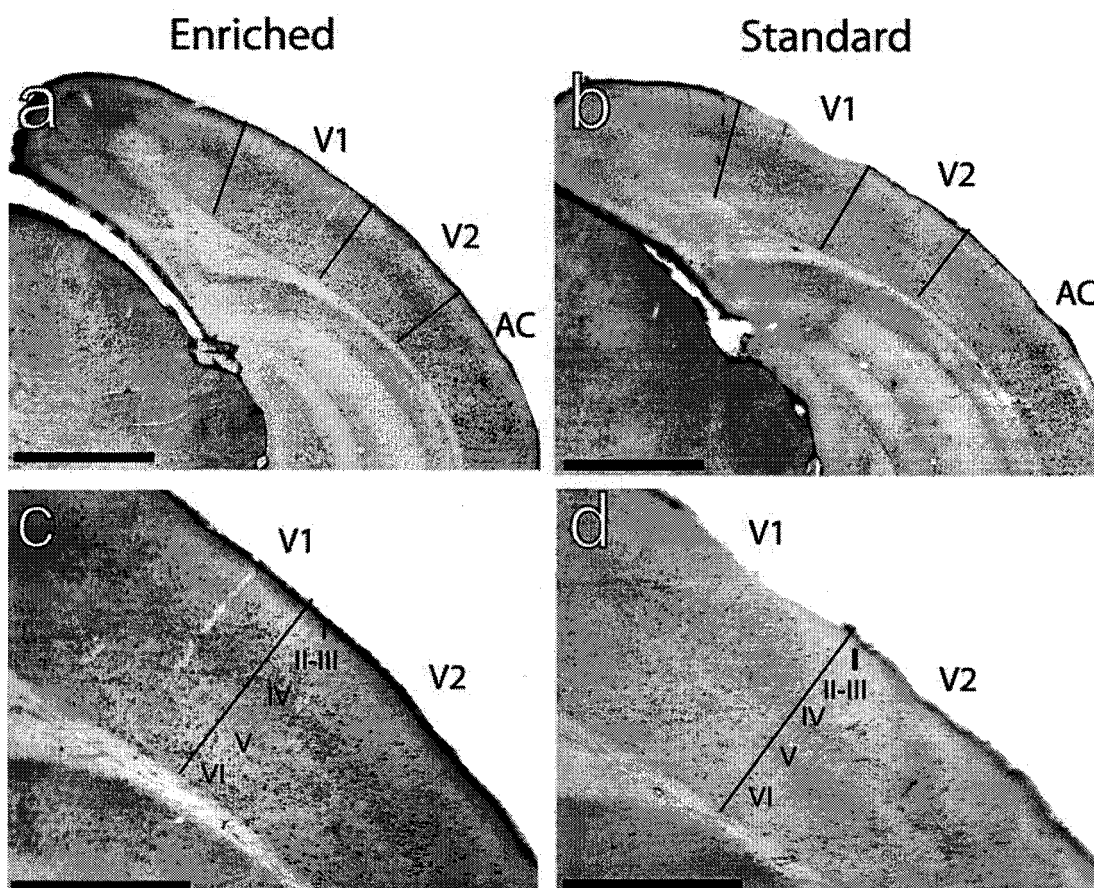
### Environmental enrichment

The second c-Fos experiment compared two groups of anophthalmic mice: one raised in a standard, relatively poor environment and one raised in an enriched environment (see Materials and Methods for description). The results showed a striking difference in the cortical activation pattern between these 2 groups of mice as illustrated in Figures 4 and 5. First, the auditory activation of the occipital cortex, as indicated by the amount of c-Fos immunoreactive nuclei, was found to be, by far, stronger in mice from the enriched environment (Fig 4 a, c and Fig.5). Second, the standard environment group displayed a restricted activation, mainly confined to V1, with very little activity in V2 (Fig.4 b,d and Fig.5) whereas mice from the enriched environment exhibited activity within the

full extent of the occipital cortex including the more medial and lateral secondary visual fields. In addition, cells were found not only in the thalamo-recipient layers but also in layers II-III and V. Thus, the blind animals raised in the enriched environment would appear to exploit a much wider cortical area for audition. It should be pointed out that the effect of the environment described here is restricted to the blind animals that were acoustically stimulated. The eyed ZRDCT mouse previously described as one of the controls (Fig 2, middle row) was also raised in the enriched environment, but in this animal the acoustic stimulation did not activate the occipital cortical areas at all. Furthermore, it should be noted that all the unstimulated blind controls (Fig. 2, lower row) also came from the enriched environment.

Interestingly, the difference between the 2 groups of mice was not reflected in the thalamic activation. The total number of labeled nuclei in LGNd was counted in 3 animals from each group (Table 1). Although a large inter-individual variation was observed in the number of c-Fos immunoreactive nuclei counted, no differences were found that could be attributed to the environment. Moreover, all four mice from the enriched environment exhibited a high cortical activation as in the one case presented in Fig. 5 although at least 2 of them had a relatively low number of c-Fos immunoreactive neurons in LGNd. In contrast, the "standard mouse" presented in Fig. 5 had the highest number of labeled cells in LGNd and the highest cortical labeling when compared to the four other animals in its group.

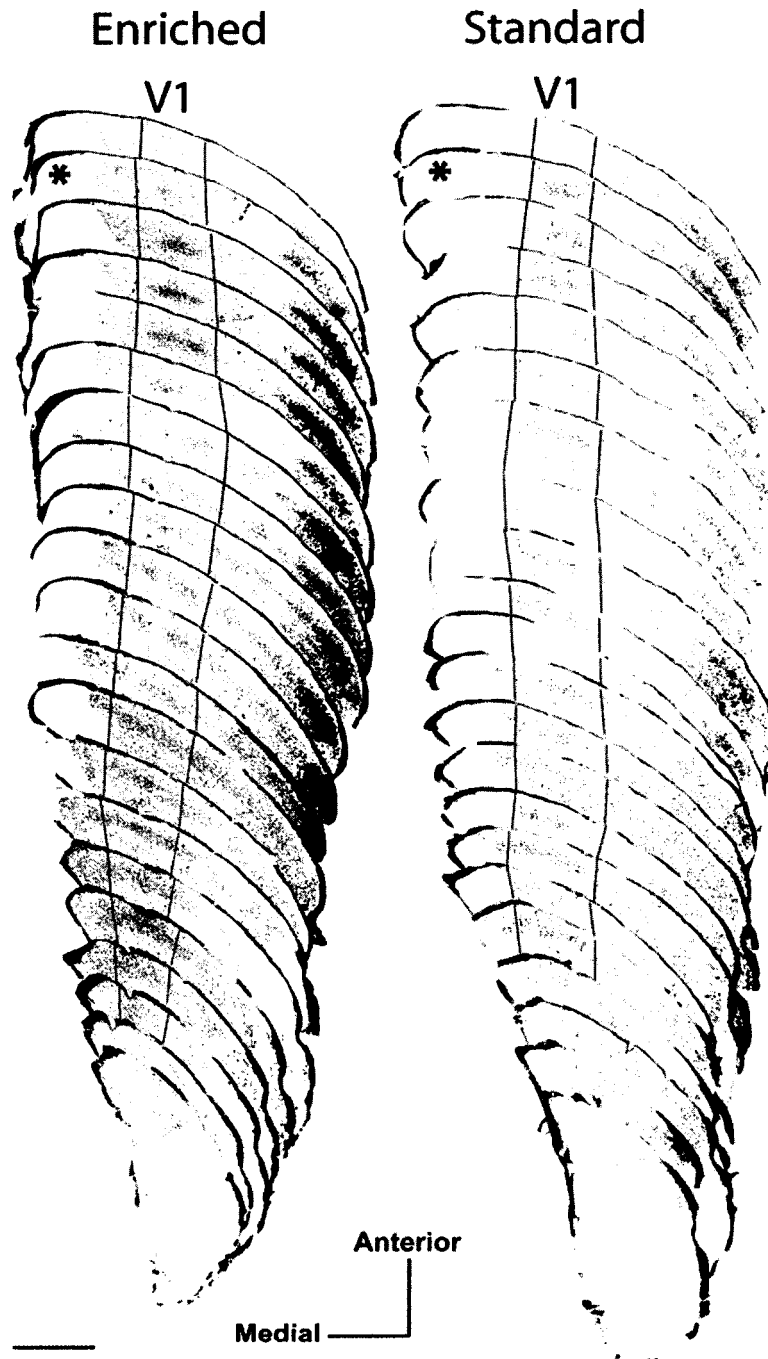
**Figure 2-4 Comparison of enriched and standard environments**



**Figure 2-4**

*Comparison of the auditory activation of the visual cortex in a ZRDCT/An anophthalmic mouse raised in an enriched (left) and in a standard (right) environment. The borders of V1 and V2 were identified in adjacent Nissl stained sections. (c) and (d) are higher magnifications of the sections presented in (a) and (b) with the delineations of the cortical layers superimposed. Note the denser c-Fos labeling throughout the visual cortex in the case of the mouse from the enriched compared to that found in the mouse from the standard environment. Note also, in (c), that numerous nuclei are visible in layers II-III whereas these layers barely display any labeling in d. Scale-bars: 0.5 mm in a and b; 0.1 mm in c and d.*

**Figure 2-5 Reconstruction of serial sections: Enriched vs Standard**



**Figure 2-5**

*Overview of the c-Fos labeling pattern in the occipital cortex of blind mice, comparing those stemming from enriched (left) or standard (right) environments.*

*The c-Fos digital images from coronal serial sections (100  $\mu\text{m}$  apart) were aligned and mounted from anterior (upper) to posterior (lower) coordinates to reconstruct a dorsal view of the right posterior cortices, contralateral to the stimulated ear, of mice from the 2 experimental groups. Red lines delineate the medial and lateral borders of V1 as defined from adjacent Nissl-stained sections. The red asterisks point to the section where the caudal end of the corpus callosum was observed, an anatomical correlate of the anterior part of V1. The comparison between the two representations clearly demonstrates the striking differences in the auditory activation of the brain in anophthalmic mice raised in either a standard or an enriched environment. The auditory activation in the “standard mouse” is much weaker, practically restricted to V1, with extremely low immunoreactivity in V2 corresponding to the white strip (lack of immunoreactivity) between V1 and the densely labeled AC. In contrast, the “enriched mouse” demonstrates a much stronger activation of V1 and a supplementary activation of V2 medial and lateral to V1. Scale bar: 2 mm.*

**Table 2-1**

<b>mouse</b>	<b>environment</b>	<b>labeled nuclei</b>
1	Standard	82
2	Standard	204
3*	Standard	259
4	Enriched	64
5	Enriched	80
6*	Enriched	360

**Table 2-1**

Numbers of c-Fos immunoreactive nuclei counted in the LGNd in 3 animals from the standard environment group and in 3 others raised in the enriched environment. As specified in the methods, only one set of sections was processed for the c-Fos procedure and was therefore quantified. The other set was used for Nissl staining. The asterisks beside the mouse number indicate the 2 animals whose cortical labeling pattern is presented in Fig. 5.



## **Discussion**

The results of the present study have shown that the ZRDCT/An mouse is an excellent model for investigating cross-modal compensation to very early sensory deprivation. The brain of this blind mouse undergoes both a functional and anatomical reorganization: auditory activation of the visual thalamus (LGNd) and cortex (V1) and projections from IC to LGNd and LP. A major finding was the enhancement effect that an enriched environment had on the activity of these rewired structures. Auditory stimulation evoked a stronger neuronal activity that was spread along a far more extensive region of the cortex when the blind mice were raised in an enriched environment than when they came from standard cages. Whereas in the later, the activation was restricted to AC and V1, in the former, it included additional activation of medial and lateral V2.

### **c-Fos and cortical mapping**

The auditory responsive structures in the brain of the anophthalmic mouse were mapped using c-Fos immunohistochemistry. This technique has been widely used in the study of neural plasticity (Kaczmarek & Chaudhuri, 1997; Scheich et al., 1997; Staiger et al., 2002). However, it has never been applied to investigate cross-modal compensation to very early sensory deprivation. It provides a very sensitive marker of neural activity with a cellular resolution in comparison, for example, to the metabolic marker 2-deoxyglucose (2DG). The present results indicate that, following white noise stimulation, the thalamo-recipient layers IV and VI are preferentially labeled with c-Fos immunoreactivity in V1. In our mouse model, the anatomical reorganization of connections from IC to LGNd was observed, however the higher intensity of the cortical activation was not found to be directly proportional to that of the LGNd activation. Therefore, the involvement of intra-cortical connections as a basis for the cortical activity cannot be ruled out. In light of current knowledge, this question cannot be resolved with the use of the c-Fos labeling technique. A possibility for cortico-cortical connections activating the visual cortex would be direct projections from

AC to V1 and V2. Transitory connections between AC and V1 have been described in the developing sighted cat (Clarke & Innocenti, 1990; Innocenti & Clarke, 1984). Such connections may be stabilized in the blind animal. More recently, direct projections from the auditory cortex to peripheral V1 have also been showed in the primate (Falchier et al., 2002). Although some information was obtained in our study using neuronal tracers, more neuroanatomical studies as well as investigations using electrophysiological recordings will be required to further disclose the source of the auditory activity in V1.

It is important to mention that our techniques to map the c-Fos immuno-reactivity and for the LGNd cell count present some minor limitations. For instance, when doing quantification with immunohistochemistry, the density of the reaction product may influence the cell count. For this reason special care was taken to count every labeled nucleus in the LGNd, whether it was dark or pale. In addition, we made sure to limit the variation in nuclear staining density during immunohistological processing (see Materials and Methods). Another limit is the presence of unwanted artifacts when using thresholding procedures for cortical mapping (Fig.5) and this is particularly the case when background levels are high. To avoid this problem, 3 animals of each group were used in the reconstructions, their brain slices being clean and exhibiting low background levels. Lastly, other precautions were taken to avoid the recording of artifacts even after the thresholding procedure (see Materials and Methods).

### **Functional and anatomical compensation**

Auditory activation of the occipital cortex was demonstrated in the anophthalmic mouse, thus confirming a relatively old and brief report of auditory evoked potentials recorded in the visual cortex of the same mutant (Bonaventure & Karli, 1968). Similar activation has been reported using different methods and animal models (Bavelier & Neville, 2002). It has been demonstrated in hamsters and in ferrets that one sensory cortical area can substitute for another after an experimentally induced switch of its input modality early in development (Frost,

1981; Gao & Pallas, 1999; Roe et al., 1990). Electrophysiological recordings of auditory or somatosensory responses in the occipital cortex have been recorded in the blind mole-rat (Bronchti et al., 2002; Heil et al., 1991; Necker et al., 1992). In this animal, the 2DG method revealed the recruitment of both primary and secondary visual cortices for auditory function. Moreover, this metabolic marker labeled both granular and supragranular layers in what are normally visual areas, thereby indicating a dual origin for such activity: thalamic from LGNd and intracortical from AC. A thalamic origin for the somatosensory activation of the occipital cortex has also been suggested (Necker et al., 1992). In the neonatally enucleated hamster as well, the visually deprived cortex is activated by auditory input from both origins (Izraeli et al., 2002). In the early enucleated rat, only somatosensory compensation has been studied (Negyessy et al., 2000) and was reported to originate from cortical as well as subcortical sources. In the anophthalmic mouse, the somatosensory cortex still remains to be mapped functionally. Recently, Kahn and Krubitzer (2002) have shown that the visually deprived cortex of the neonatally enucleated opossum is activated by both auditory and somatosensory stimuli. In the latter study, some cells of the visual cortex responded to auditory stimuli, some to somatosensory stimuli whereas others responded to both. In the present study, care was taken to avoid somatosensory stimulation during the c-Fos experiments, in order to disclose the auditory activity from that associated with a potential somatosensory invasion of the occipital fields. The asymmetrical labeling of cortical and subcortical structures produced by the use of a unilateral auditory stimulation further ensured that the labeling observed was indeed of auditory origin.

The auditory activity found in LGNd of the anophthalmic mouse has also been observed in the mole-rat using the 2DG method (Bronchti et al., 1989). In both animals, auditory invasion of the visual thalamus stems from the IC (Doron & Wollberg, 1994) and is relayed to the occipital cortex by way of normal thalamocortical connections (Doron & Wollberg, 1994; Godement et al., 1979; Heil et al., 1991; Kaiserman-Abramov et al., 1980; Rhoades et al., 1985).

Auditory input to the visual thalamus has also been reported in other blind animals such as in neonatally enucleated hamsters (Izraeli et al., 2002) and the Japanese mole (Kudo et al., 1997). Somatosensory projections to LGNd have been described in another congenitally blind mouse (Asanuma & Stanfield, 1990). Thus, the LGN seems to be a critical nucleus in driving plastic changes in various blind animals. In enucleated rats, Negyessy et al. (Negyessy et al., 2000) showed that whereas geniculo-cortical projections were decreased, cortical projections from the LP were increased. They proposed a major role of LP in the somatosensory activation of the visually deprived cortex. In our present model, the role of LP remains to be investigated. Our tracing studies demonstrated direct IC afferents to this structure, but many more labeled nuclei were found in LGNd than in LP after auditory stimulation. Possible explanations for this disparity are linked to the different modalities used to activate the occipital cortex (somatosensory in Negyessy et al. auditory in our study), the different species (rat vs mouse) and the source of their blindness (anophthalmia vs enucleation). It is known that different types of deprivation lead to different plastic changes (Bavelier & Neville, 2002; Cullen & Kaiserman-Abramov, 1976). The LGNd of ZRDCT/An mice is larger compared to that of eyed mice enucleated at birth (Cullen & Kaiserman-Abramov, 1976), therefore the geniculo-cortical projections may be maintained in the mutant mouse, whereas they are partly degenerated in enucleated rats.

### **Environmental enrichment**

An important finding of the present study is the effect of environmental enrichment on the cortical activation produced by auditory stimulation in the anophthalmic mice. Both the areas of the auditory responsive cortex and the number of c-Fos immunoreactive cells in each area were increased. In the enriched group, V1 showed a stronger activation and V2, both medial and lateral to V1, was noticeably recruited. To our knowledge, this is the first demonstration of the effect of environmental enrichment on compensatory processes resulting

from sensory deprivation. Numerous reports have shown unequivocally that the richness of the environment induces profound and long-lasting effects in the cerebral cortex (Beaulieu & Colonnier, 1989). Changes in cortical thickness (Diamond et al., 1987), connectivity (Coq & Xerri, 1998; Xerri et al., 1996) and synaptic numbers (Diamond et al., 1975) have been demonstrated. Interestingly, we did not observe any effect of the environment on the auditory evoked c-Fos activity in the thalamus, the effect being only cortical. Our failure to see any effect in the thalamus may be due to the large degree of inter-individual variability observed and the limited number of cases analyzed. However, in all instances, a major effect of the enrichment on the amount of labeling was observed at the cortical level where it was always proportionally greater than that in the LGNd. An important difference between the sensitivity of the cortex and thalamus to sensory enrichment has been reported in monkeys following early peripheral nerve damage (Florence et al., 2001). In the latter case, as in ours, the environmental effect was observed only at the cortical level.

Further investigations will be needed to explain the greater activation of V1 and additional recruitment of V2 in auditory processing in the enriched mice. One hypothesis is that IC activates the LGNd which, in turn, activates the occipital cortex in the standard mice much in the same way as in the enriched ones. However, in the enriched mice only, this thalamic input would sum up with additional cortico-cortical afferents between auditory and visual cortices. Kahn and Krubitzer (2002) described an area x in the “visual cortex” of the opossum following early enucleation as did Rakic et al. (1991) in the very early enucleated monkey. Interestingly, this particular area, which is located just lateral to V1, corresponds to lateral V2 in our model, where a high degree of c-Fos immunoreactivity with auditory stimulation was observed in the enriched environment group. This was also the site of high auditory evoked metabolic activity in the blind mole-rat (Bronchti et al., 2002). Other investigators have also observed a non uniform plastic reaction to enrichment over the cortex and showing the visual cortex to be the most affected (Beaulieu & Colonnier, 1989). It is important to mention that our enriched environment did not include any

special auditory stimuli but rather just constituted an improvement in the overall living conditions of our mice. This suggests that environmental enrichment has a general rather than a modality specific effect on the cerebral cortex. Such a notion has been proposed in other studies reporting that, for example, animals exposed to music *in-utero* showed enhanced maze-learning capacities 60 days post-partum (Rauscher et al., 1998). We are currently developing a behavioral experiment to determine whether the supplementary activation enables our enriched blind mice to perform better in auditory tasks.

In conclusion, the present work has demonstrated that the ZRDCT/An anophthalmic mouse is an excellent model to study cross-modal plasticity and that sensory reorganization can be dramatically enhanced by enrichment of the environment. Further research will be necessary to explore the functional and behavioral significance of cross-modal plasticity in this mutant mouse.

### **Acknowledgements**

We thank Rollande Caron and Marie-Ève Lemire for their technical assistance. The work was supported by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (grant 239898) and from the Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies. M.P. was supported by grants from the Fondation de l'Université du Québec à Trois-Rivières and from the Fondation Chiropratique du Québec.

### **Abbreviations**

AC, auditory cortex; EE, enriched environment; IC, inferior colliculus; LGNd, dorsal lateral geniculate nucleus; LGNv, ventral lateral geniculate nucleus; LP, lateral posterior nucleus; SE, standard environment; V1, primary visual cortex; V2, secondary visual cortex.

## CHAPITRE 3

### DISCUSSION ET CONCLUSION

La présente étude s'est intéressée aux phénomènes adaptatifs s'opérant dans le cerveau des aveugles. Il a d'abord été démontré que la souris anophtalmique ZRDCT/An est un bon modèle pour l'étude de la plasticité intermodale. Une cartographie du c-Fos a révélé l'activation auditive du cortex visuel et le traçage antérograde au dextran-biotin des projections ectopiques entre le collicule inférieur et LGNd et LP. De plus, et pour la première fois, cette étude démontre les effets considérables de l'enrichissement du milieu sur l'activation auditive de structures visuelles chez la souris anophtalmique.

#### **Visualisation de l'activité cérébrale**

Afin de visualiser l'activité cérébrale, il est possible d'utiliser différentes techniques. Le déoxyglucose est un marqueur métabolique, dont la technique repose sur le principe de l'utilisation du glucose par les cellules activées (Sokoloff et al., 1977). Ce glucose comporte un atome d'oxygène en moins, est pourtant capté comme du glucose mais reste inutilisable par la cellule et s'y accumule donc. Étant marqué radioactivement, il est possible de le révéler en autoradiographie et d'extrapoler l'activité neuronale qui est ainsi mesurée indirectement. Cette technique correspond à la tomographie par émission de positrons chez l'humain. Elle a l'avantage de permettre la cartographie de l'activité cérébrale dans son ensemble, mais elle n'offre pas une résolution cellulaire comme le c-Fos, présentant plutôt des zones plus ou moins marquées selon l'activité métabolique. De plus, elle combine un mélange d'activité neuronale et gliale puisque toutes les cellules captent le glucose. Comme nous l'avons dit dans l'Introduction, le déoxyglucose a été utilisé avec succès pour démontrer l'activité auditive de structures visuelles chez le rat-taupe (Bronchti et al., 1989; 2002) mais elle n'a pas été aussi efficace dans le cas de souris anophtalmiques ou de hamsters énucléés (Gilles Bronchti, communication personnelle).

L'électrophysiologie est aussi largement employée pour enregistrer les réponses neuronales du cerveau (Fishman & Michael, 1973; Kahn & Krubitzer, 2002; Morrel, 1972; Toldi et al., 1994). Elle a l'avantage de nous renseigner sur les propriétés des réponses des neurones. Dans le cas des systèmes sensoriels, les réponses ont des caractéristiques bien précises selon leurs fonctions. Par exemple, les cellules auditives répondent à partir d'une intensité minimale (seuil) et selon un spectre de fréquence déterminé (spécificité). De plus, certaines cellules répondent plus fortement (fréquence optimale) ou plus facilement (fréquence caractéristique) à une fréquence donnée. L'électrophysiologie peut aussi nous renseigner sur la source de l'activité neuronale, par la latence de la réponse suivant une stimulation. Contrairement aux méthodes du déoxyglucose ou du *c-Fos* qui intègrent l'activité cérébrale sur plusieurs dizaines de minutes, l'électrophysiologie a une très grande résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde. Lorsque l'objectif d'une étude est de cartographier l'activité corticale, cette technique est très précise, mais ne donne pas une vue d'ensemble puisqu'elle nous permet d'enregistrer seulement la partie où sont faites les pénétrations de l'électrode et non l'ensemble des cellules activées.

La technique du *c-Fos* permet de marquer l'ensemble des cellules activées par une stimulation et elle offre donc une résolution cellulaire qui permet par exemple de distinguer avec précision l'activité des différentes couches corticales. C'est pourquoi cette technique a été largement utilisée pour le marquage fonctionnel des structures des différents systèmes sensoriels (Bao et al., 1993; Scheich & Zuschratter, 1995; Zhang et al., 2003). Cependant, il semblerait que différentes régions du cerveau expriment la protéine *c-Fos* à des degrés différents et que leur seuil pour activer la production de la protéine n'est pas uniforme. De plus, les mécanismes impliqués dans l'induction de la transcription du *c-fos* ne sont pas encore complètement élucidés. Le stress est aussi un stimulus activant le *c-fos* mais n'affecte pas le système auditif. Il est donc négligeable dans le cadre de nos expériences.



## **Cartographie du c-Fos**

Comme nous l'avons montré précédemment, le c-Fos nous a permis de visualiser l'activité auditive dans le cerveau de nos souris. Mais nos résultats présentent toutefois quelques limites.

D'abord, la quantification des noyaux c-Fos positifs indique que l'immunoréactivité du c-Fos n'est pas proportionnelle entre le LGNd et le cortex, et donc ne nous renseigne pas sur la source de l'activité du cortex visuel. Ainsi, l'activation de V1 pourrait provenir de deux sources : des connexions thalamo-corticales depuis LGNd et des connexions cortico-corticales depuis V2, V1 controlatéral via le corps calleux ou depuis le cortex auditif. Pour tenter d'élucider cette question, Stéphane Robert, de notre laboratoire, a utilisé le traçage antérograde au dextran-biotin. Chez la souris anophtalmique, ces expériences de traçage ont clairement révélé la présence de connexions entre le CI et le LGNd. Les résultats préliminaires d'injections dans V1 montre des projections callosales vers V1 de l'autre hémisphère et suggèrent la présence de projections en provenance du cortex auditif. D'autres expériences de traçage plus approfondies seront nécessaires pour déterminer l'origine de l'activation auditive de V1 chez cette souris. Des enregistrements électrophysiologiques permettraient aussi de déterminer le type de réponses auditives dans le cortex visuel. La latence de la réponse nous indiquerait une origine directe, via le LGNd, ou indirecte, certainement via des connexions cortico-corticales.

Une autre limite de l'étude c-Fos est la quantification des noyaux c-Fos positifs corticaux. Il est clair que le nombre de noyaux c-Fos positifs est plus élevé chez les souris du milieu enrichi, mais une quantification précise nous permettrait d'établir la relation entre les différentes aires corticale. Par exemple, nous pourrions déterminer si l'enrichissement a eu un effet global sur l'activation du cortex ou spécifique à l'activation du cortex visuel. Cette quantification sera faite prochainement et nous permettra de plus de comparer avec précision les animaux des différents milieux, soit enrichi et standard.

### **Compensations anatomiques et fonctionnelles**

L'activation auditive du cortex visuel retrouvée chez notre souris a validé son utilité dans l'étude de la plasticité intermodale. Elle a de plus appuyé la présence de potentiels évoqués dans le cortex visuel de cette même souris qui avaient été décrite par Bonaventure et Karli (1968). De nombreuses études ont montré une activation semblable chez différents modèles animaux. Le rat-taupe, en plus de l'activation corticale (Bronchti et al., 2002) présente une activation auditive du LGNd (Bronchti et al., 1989), comme chez la souris anophtalmique. Alors, y a-t-il un point commun entre ces deux animaux dans le développement de leur cécité?

Chez la souris anophtalmique, ni la rétine ni la voie rétino-géniculée ne se développent, ce qui en fait un modèle très précoce de cécité. Quand au rat-taupe, aucune activité visuelle n'a jamais été enregistrée dans son cortex visuel. Son adaptation à la vie souterraine fait de lui un animal fonctionnellement aveugle, quoique sensible à la lumière en raison de photorécepteurs présents au niveau d'une rétine largement dégénérée; le rat-taupe naît avec une rétine et un nerf optique, qui perd ses connexions centrales lors des deux premières semaines après la naissance (Bronchti et al., 1991). Donc, la souris anophtalmique et le rat-taupe sont deux modèles très différents. Par contre, la cécité du rat-taupe est le fruit d'une évolution de près de 15 millions d'années depuis qu'il a colonisé son habitat souterrain. Cet animal étant parfaitement adapté pour l'audition des basses fréquences (primordial pour communiquer avec ses congénères), l'évolution pourrait avoir favorisé les animaux présentant des connexions CI-LGNd permettant l'amplification des aires auditives.

La connexion CI-LGNd a aussi été démontrée chez le hamster énucléé et la taupe japonaise (du genre *Mogera*). Dans le cas du hamster, il s'agit d'un animal naissant à un stade immature. Son énucléation à la naissance correspond donc à l'énucléation embryonnaire du rat, soit E16, juste le lendemain de l'arrivée des premières fibres rétinienne dans le thalamus. Dans le cas de la taupe (*Mogera*), elle est adaptée à la vie souterraine comme le rat-

taupe aveugle et, bien qu'insectivore, son système visuel est comparable à celui de ce dernier. Ces deux animaux sont donc des aveugles phylogénétiques. Dans les deux cas, certaines pressions du milieu ont probablement favorisé les individus ayant des connexions CI-LGNd même si leur rôle semble être très différent chez le rat-taupe et chez la taupe (Kudo et al., 1997). Le mécanisme permettant le développement de cette connexion est par contre très différent de celui des animaux aveugles ontogénétiquement comme le rat, le hamster et la souris. Mais sans aucun doute, les résultats de plusieurs études suggèrent que le LGNd joue un rôle central pour la plasticité intermodale chez les animaux aveugles très précoces.

Chez le rat énucléé, une étude a montré que les projections de LGNd vers le cortex visuel étaient diminuées aux dépens des projections de LP (Negyessy et al., 2000). Ces dernières étaient de plus augmentées par rapport à celles de contrôles avec yeux. Ils ont donc proposé un rôle central de LP dans l'activation somesthésique du cortex visuel. Dans le cas de la souris anophtalmique, le rôle de LP devra être investigué davantage puisque les expériences de traçage montrent des afférences directes depuis IC vers LP. Cependant, les expériences de stimulation auditive montraient peu de noyaux c-Fos positifs par rapport à LGNd. Plusieurs éléments peuvent expliquer cette divergence. Tout d'abord, il s'agit de deux espèces différentes. Les modalités sensorielles activant le cortex visuel sont aussi distinctes, somesthésique pour le rat et auditive pour la souris. De plus, l'origine de leur cécité n'est pas la même, soit l'anophtalmie et l'énucléation et il est connu que différentes origines de la déprivation sensorielle mènent à différents degrés de plasticité. Nous croyons donc que l'énucléation à la naissance, à un stade « mature » (P1), ne permet pas le développement de la connexion CI-LGNd. Ainsi nous investiguons actuellement la présence de telles connexions chez la souris et le rat énucléé. Des résultats préliminaires dans notre laboratoire tendent vers l'absence de cette voie ectopique entre CI et LGNd, ce qui signifierait que la déprivation visuelle devrait se faire plus tôt, comme dans le cas de notre souris anophtalmique, pour favoriser cette adaptation anatomique. Ceci est en accord

avec l'idée que la précocité d'une déprivation sensorielle favorise les modifications anatomo-fonctionnelles compensatoires (Bavelier & Neville, 2002).

### **Activation de l'aire visuelle primaire**

Chez la souris anophtalmique nous avons décrit une activation auditive de V1 principalement. Quoique quelques études aient aussi montré une activation des aires primaires (Bronchti et al., 2002; Doron & Wollberg, 1994; Rebillard et al., 1977), la majorité des travaux sur la plasticité intermodale montraient surtout une activation des aires polymodales (Hyvarynen et al., 1981; Hyvarynen, 1978; Rauschecker, 1996; Vidyasagar T, 1978; Weeks et al., 2000). Chez l'humain, on a montré que V1 est recruté lors de la lecture du Braille chez l'aveugle (Cohen et al., 1997; Sadato et al., 1996) , mais d'autres études devront confirmer ses résultats puisque la résolution spatiale des techniques utilisées (tomographie par émission de positrons et stimulation magnétique transcrânienne) peut induire un degré d'erreur relativement important. Comme dans le cas du LGNd, il est possible que le moment de la déprivation influence le recrutement de V1. Au-delà d'une certaine période, V1 pourrait demeurer relativement silencieux, comme nous proposons pour LGNd. Des expériences d'énucléation chez la souris à différents âges nous permettront de tester cette hypothèse.

### **Influence du milieu : l'enrichissement**

Les résultats les plus novateurs de notre étude ont certainement été l'effet marqué de l'enrichissement du milieu sur l'activation auditive du cortex visuel. Cette amplification n'est retrouvée qu'au niveau du cortex et pas du thalamus. Cette nuance est fort importante puisqu'elle suggère que l'enrichissement permet un renforcement de l'activation cortico-corticale, qui est peu présente chez la souris standard. Ceci est en accord avec les résultats d'autres études voulant que l'enrichissement agisse surtout au niveau du cortex cérébral (Diamond, 2001).

Il a aussi été montré que l'effet de l'enrichissement n'est pas uniforme; le cortex visuel est plus affecté en terme de nombre et de grosseur de neurones (Beaulieu & Colonnier, 1989). Cependant, son effet est général sur le cortex

plutôt que spécifique à une modalité. En l'occurrence, nous avons montré que l'enrichissement amplifiait la reprise du cortex visuel par le cortex auditif. Cependant, les souris ne bénéficiaient pas d'un enrichissement auditif mais bien d'une amélioration de leurs conditions de vie en général. Un autre exemple intéressant est l'effet de l'exposition à de la musique complexe telle une sonate de Mozart in utero et 60 jours post-partum. Cette stimulation auditive augmente clairement les performances des rats dans l'apprentissage d'une tâche dans un labyrinthe (Rauscher F.H. et al., 1998).

### **L'enrichissement : un milieu standard?**

La signification de l'ensemble des résultats dans les études sur le milieu enrichi est difficile à évaluer dans un contexte naturel. Tout d'abord, l'enrichissement est-il vraiment un enrichissement? Pourrait-on plutôt dire que l'enrichissement est un milieu standard, proche du milieu naturel des animaux, et que le milieu standard en laboratoire est plutôt un milieu appauvri pour ceux-ci? C'est ce que suggéraient les observations de Darwin sur les lapins (Darwin, 1874) montrant que les lapins domestiques avaient un cerveau de plus petite taille que les lapins sauvages. Darwin supposait alors que les lapins domestiques n'exerçaient pas assez leur intellect, leurs instincts et leurs sens. Dans ce cas, nous n'observons probablement pas les effets bénéfiques de l'enrichissement mais plutôt les effets néfastes de l'appauvrissement du milieu en laboratoire. Dans la même direction, il a été montré que la LTP (un phénomène de plasticité synaptique) est inhibée chez les rats élevés en milieu enrichi, comparé au rats élevés en milieu standard (Foster et al., 1996). Ce phénomène de plasticité à long terme est un modèle de mémoire et d'apprentissage. Mais pourquoi les animaux enrichis, qui sont capables de meilleures performances dans des tâches d'apprentissage (Diamond, 2001) ne montrent-ils pas une LTP plus importante? Il est possible que le milieu standard soit en fait un état d'appauvrissement et qu'il soit possible de rehausser l'activité de synapses qui étaient jusqu'alors silencieuses. Dans le cas du milieu enrichi, l'activité synaptique étant déjà à un niveau élevé, il ne serait pas possible de la

rehausser aussi facilement. Ainsi, peut-être que l'augmentation de l'activité dans V1 et le recrutement plus important de V2 chez les souris du milieu enrichi devraient être vus comme une diminution de l'activité dans V1 et V2 pour les animaux élevés en milieu standard.

Certes, les mécanismes sur lesquelles repose l'amplification de l'activité neuronale chez nos souris sont encore nébuleux et des études biochimiques (quantification des récepteurs NMDA) ayant débutées dans notre laboratoire permettront peut-être d'éclaircir cette question.

### **Mécanismes de l'enrichissement**

Comme il a été décrit précédemment, plusieurs éléments du cortex sont modifiés par l'enrichissement. Donc plusieurs de ces facteurs peuvent avoir contribué à l'amplification de la plasticité intermodale chez les souris élevées en milieu enrichi. Un de ces facteurs est l'augmentation des récepteurs NMDA. Comme il a été mentionné précédemment, l'activation du c-Fos repose sur plusieurs mécanismes encore flous. En ce qui concerne les neurones en culture, on a pu montrer qu'un de ces mécanismes est l'activation des récepteurs NMDA (Kovacs, 1998). Ainsi, l'enrichissement pourrait amener une augmentation du nombre de récepteurs NMDA qui permettraient une plus grande activation du c-Fos. L'amplification de la plasticité intermodale observée chez les souris élevées en milieu enrichi pourrait donc n'être qu'un reflet de l'augmentation des récepteurs NMDA. Fleischmann a de plus montré très récemment que le c-Fos est intimement lié aux récepteurs NMDA (Fleishmann et al., 2004). Chez des souris knock-out pour le *c-fos*, la LTP dépendante des récepteurs NMDA est rendue impossible. Une étude est présentement en cours dans notre laboratoire afin de quantifier le nombre de récepteurs NMDA chez deux groupes de souris, élevées soit en milieu enrichi soit en milieu appauvri. Nous pourrions ainsi déterminer le rôle des récepteurs NMDA dans l'amplification du c-Fos par l'enrichissement.

L'enrichissement est aussi connu pour agir sur le nombre de synapses et d'épines dendritiques (Diamond, 2001). Si depuis leur naissance, les neurones

dans le cerveau des souris du milieu enrichi peuvent faire plus de synapses et ont plus d'épines dendritiques, il est possible que les modifications anatomiques et fonctionnelles chez nos souris aveugles soient ainsi favorisées. Le recrutement du système visuel par le système auditif pourrait donc être grandement favorisé par un plus grand nombre de connexions et de synapses s'établissant tout au long du développement de l'animal.

### **Application des résultats**

Quelle est la portée de nos résultats chez l'humain? Il est clair que le milieu influence grandement la plasticité intermodale chez la souris anophtalmique, mais comment pouvons-nous transposer ces résultats? L'enrichissement est certainement très difficile à définir pour l'humain et ce qui est enrichissement pour l'un ne l'est pas nécessairement pour l'autre (Diamond, 2001). Toutefois, des chercheurs ont développé des thérapies efficaces, que l'on pourrait considérer comme un enrichissement, pour favoriser la plasticité cérébrale (Merzenich et al., 1996). Chez l'humain, un entraînement adapté serait alors un mot plus juste pour décrire ce qui correspond à l'enrichissement chez l'animal. Les sourds formés au langage des signes tardivement ne présentent pas l'activation de l'hémisphère droit retrouvée chez les sourds apprenant le langage des signes précocement (Newman et al., 2002). Cet exemple d'un manque de stimulation menant à l'inactivité d'une structure cérébrale pourrait être comparé à l'effet du milieu standard de nos souris anophtalmiques sur le degré d'activité de V2 (moins que celui du milieu enrichi). Une importante interrogation à laquelle notre étude n'a pas répondu est certes la signification fonctionnelle de cette activité du cortex visuel pour l'audition. Il est vrai que les souris aveugles activent leur système visuel auditivement mais cela apporte-t-il un avantage comportemental?

L'électrophysiologie pourrait certainement nous aider à investiguer cette question. Des recherches faites dans le cadre d'une collaboration avec l'Université de Montréal nous ont justement permis d'étudier le sujet. Un laboratoire d'électrophysiologie sous la direction du Professeur Jean-Paul Guillemot étudie la plasticité intermodale chez le rat énucléé. Notre collaboration

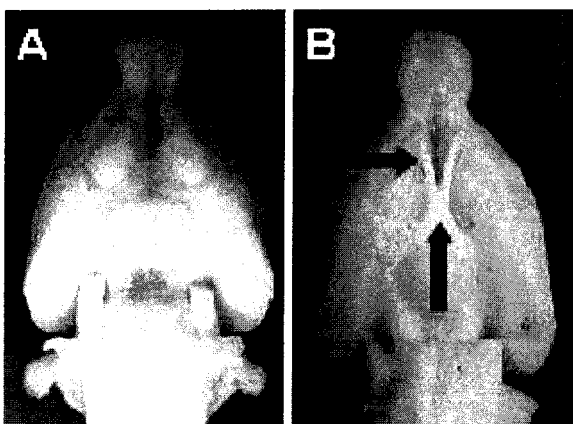
consistait donc à réaliser une cartographie du c-Fos avec stimulation auditive pour compléter les résultats des enregistrements électrophysiologiques en audition et pour vérifier le degré de corrélation entre le c-Fos et l'électrophysiologie.

### **Le rat énucléé**

Deux expériences ont été faites chez le rat énucléé : la cartographie du c-Fos lors d'une stimulation auditive (dans notre laboratoire) et l'enregistrement électrophysiologique de réponses auditives (par Jean-Paul Guillemot et son équipe). Nous allons donc présenter les résultats du c-Fos et nous discuterons des résultats obtenus dans le laboratoire du Professeur Guillemot en électrophysiologie. D'abord, précisons les détails de l'énucléation.

### **Énucléation**

L'énucléation bilatérale néonatale est pratiquée chez des ratons Long Evans (P2-P3) anesthésiés (Figure 3-1) avec un mélange de kétamine/xylazine comme anesthésique. Suite à cette chirurgie, les voies optiques dégénèrent complètement et les centres visuels s'atrophient partiellement.



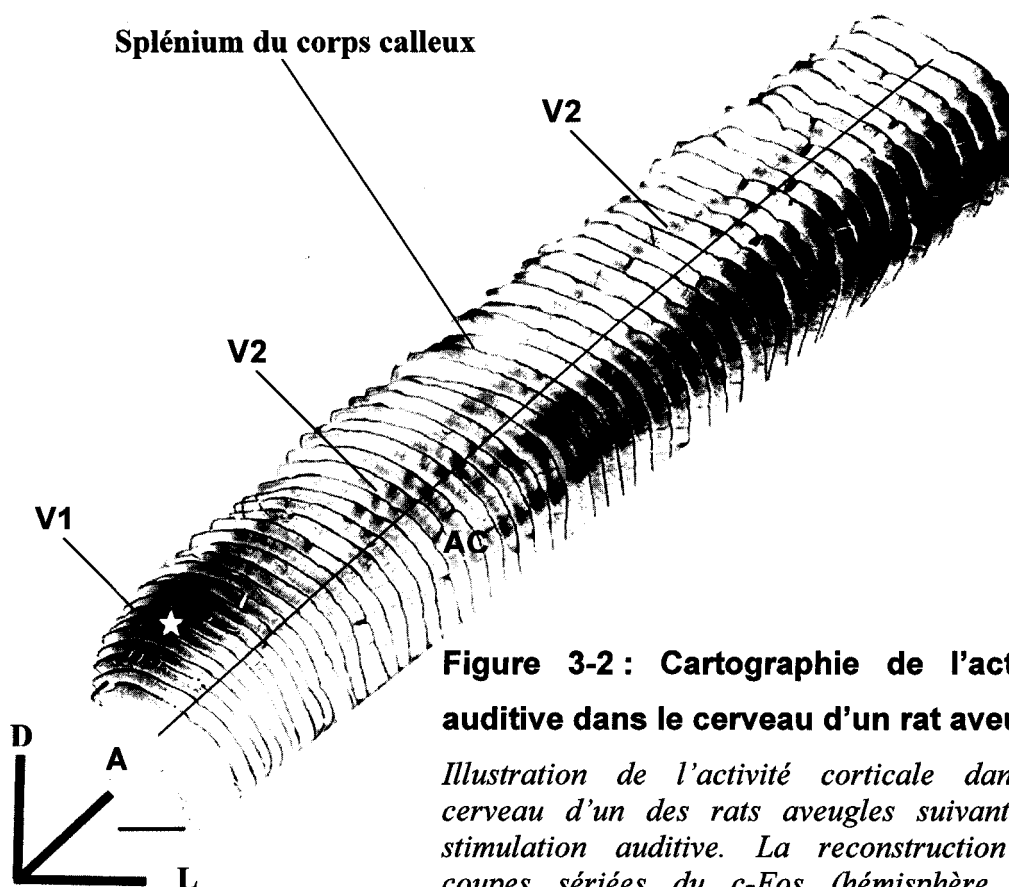
**Figure 3-1** *Vue ventrale de cerveaux de rats adultes énucléé (A) et voyant (B). En B, Les flèches rouges montrent les nerfs et le chiasma optiques chez le rat normal. En A, on note l'absence de ces mêmes structures, qui ont dégénéré suite à l'énucléation.*




### Cartographie du c-Fos chez le rat énucléé

Le protocole du c-Fos utilisé ici est le même que celui des expériences chez la souris anophtalmique (Materials and Methods, chapitre 2), autant pour la préparation et la stimulation que pour l'immunohistochimie. Les rats utilisés pour cette expérience avaient tous été élevés en milieu standard et étaient d'âge adulte.

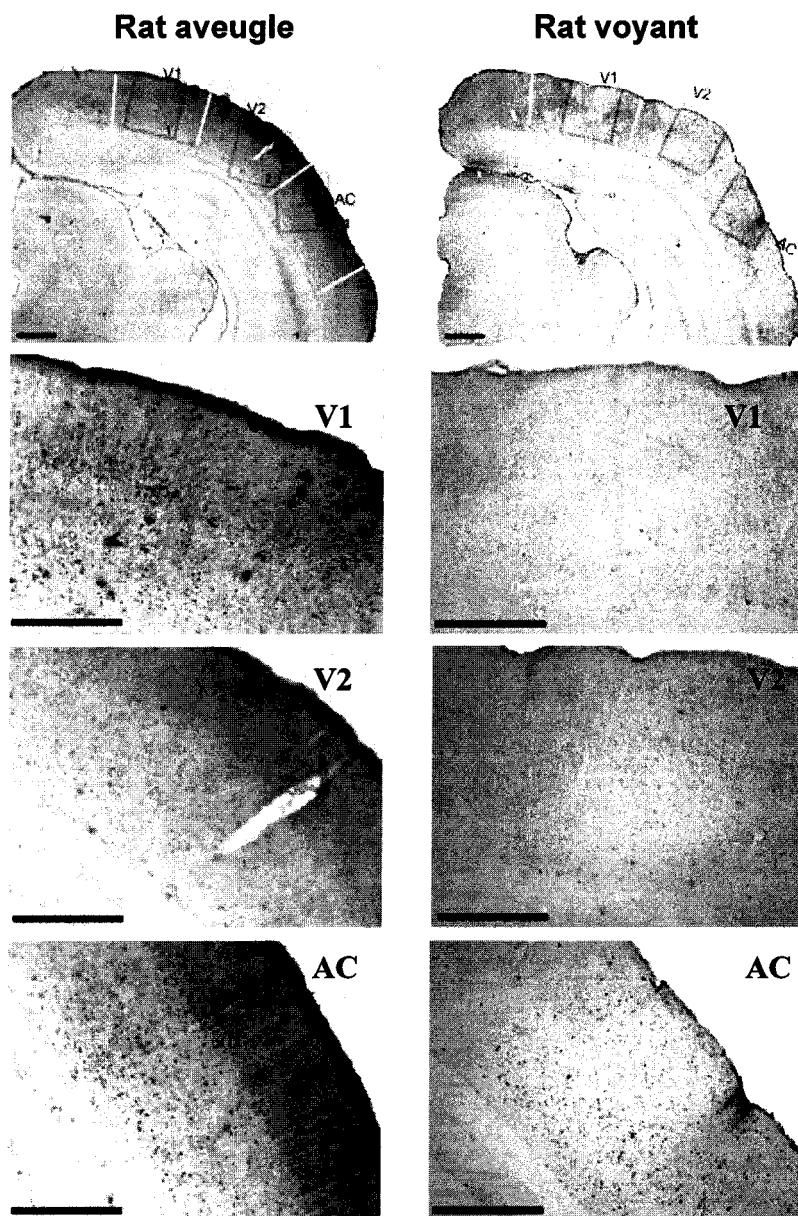
La cartographie du c-Fos indique que suivant notre stimulation auditive, il y a activation de V1 surtout (Fig.3-2).



**Figure 3-2 : Cartographie de l'activité auditive dans le cerveau d'un rat aveugle.**

*Illustration de l'activité corticale dans le cerveau d'un des rats aveugles suivant une stimulation auditive. La reconstruction des coupes sériées du c-Fos (hémisphère droit seulement, controlatérale à la stimulation) montre clairement l'activité dans V1 et V2 avec une immunoréactivité plus importante dans la partie postérieure de V1 (marquée d'une  sur la figure). La ligne longitudinale délimite les cortex auditif (AC) et visuel (V1 et V2). Les lettres A, D et L indiquent les directions antérieure, dorsale et latérale respectivement. L'échelle est de 2mm.*

Les rats contrôles avec yeux ne montraient aucune immunoréactivité au c-Fos dans le cortex visuel (Figure 3-3 droite) et les rats aveugles non stimulés (non présentés) ne montraient aucune immunoréactivité significative dans les cortex sensoriels.



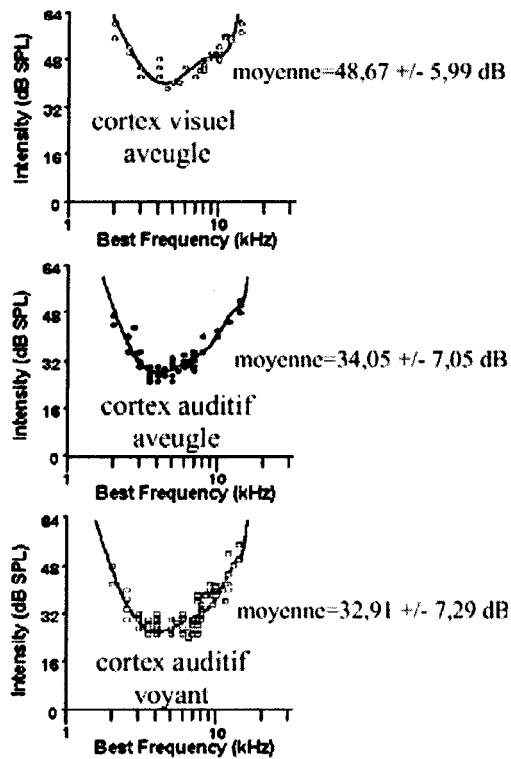
**Figure 3-3 : Comparaison de l'activité auditive dans le cerveau de rats aveugle et voyant. Le cortex visuel du rat aveugle a été activé auditivement (gauche). On note les noyaux c-Fos positifs dans AC des rats aveugle et voyant et dans V1 et V2 du rat aveugle. V2 est cependant légèrement marqué. Les échelles sont de 0,5 mm sauf pour les deux photos du haut qui sont de 1,5 mm.**

## Électrophysiologie

Les cellules du cortex auditif présentent des réponses neuronales propres aux fonctions auditives. Par exemple, selon leur sensibilité à un son, elles répondront à partir d'une intensité sonore plus ou moins élevée (seuil). De même, selon leur spécificité aux fréquences sonores, elles répondront à une gamme de fréquences plus ou moins grande. Les cellules auditives répondent aussi de façon préférentielle à certaines fréquences. La fréquence induisant la réponse neuronale la plus forte est dite fréquence optimale (best frequency).

Des travaux faits chez le chat voyant ont montré que jusqu'à 30% des cellules du cortex visuel peuvent répondre à des stimuli auditifs (Morrel, 1972). Selon les travaux du Professeur Guillemot (non publiés), aucune réponse cellulaire dans le cortex visuel n'a été enregistrée pour des stimulations auditives chez le rat voyant. Seuls les rats énucléés présentent cette activité, comme une adaptation à la perte de la vision. Chez ces derniers, des cellules auditives ont été retrouvées autant dans V1 que dans V2. Cependant, rappelons que l'électrophysiologie ne permet pas une évaluation de la densité des cellules auditives comme le c-Fos. La cartographie du c-Fos que nous venons de présenter a donc permis de compléter ces résultats.

L'électrophysiologie chez le rat énucléé a de plus permis de préciser le type des réponses auditives dans le cortex visuel, montrant que les cellules du cortex visuel sont moins sensibles aux sons (Fig.3-4) et moins spécifiques à une gamme de fréquences données (Fig.3-5) que celles des cortex auditifs des rat aveugles ou contrôles : c'est-à-dire qu'elles ont besoin d'une intensité plus forte pour le déclenchement d'un potentiel d'action et qu'elles répondent à une plus vaste gamme de fréquences sonores. Ceci est en accord avec une autre étude fait chez le hamster énucléé à la naissance (Izraeli et al., 2002). Il est encore difficile de se prononcer sur la signification de l'activité auditive dans le cortex visuel, mais des expériences comportementales testant les animaux avant et après une lésion du cortex visuel pourraient nous permettre de déterminer le rôle de ce cortex dans une tâche auditive.

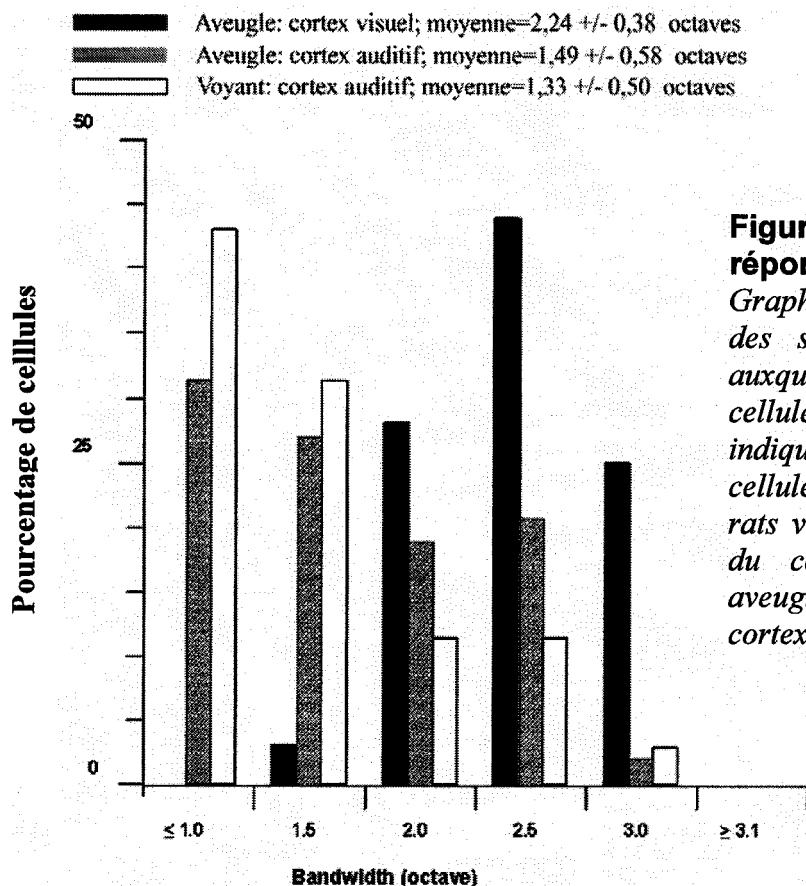


### Figure 3-4 Seuil des réponses auditives

*Graphiques de l'intensité sonore (en décibels) minimale pour déclencher une réponse neuronale à la fréquence optimale des cellules enregistrées dans A) le cortex visuel de rats aveugles B) le cortex auditif de rats aveugles et C) le cortex auditif de rat voyants.*

*On remarque une nette augmentation du seuil pour les cellules auditives du cortex visuel des rats aveugles. Les cellules du cortex visuel sont donc devenues auditives, mais elles requièrent une intensité sonore plus élevée pour le déclenchement d'un potentiel d'action que les cellules auditives des cortex auditifs de rats aveugle ou voyants.*

La figure 3-4 illustre le seuil de la réponse neuronale selon la fréquence optimale (best frequency). Le graphique du bas montre le seuil (moyenne = 32.91 +/- 7.29 dB) des cellules auditives du cortex auditif des rats voyants; le graphique du milieu montre le seuil (moyenne = 34,05 +/- 7,05 dB) des cellules auditives du cortex auditif des rats aveugles; le graphique du haut montre le seuil (moyenne = 48.67 +/- 5,99 dB) des cellules auditives du cortex visuel des rat aveugles. Le seuil est donc comparable dans le cortex auditif des rats aveugles et contrôles, mais est clairement plus élevé dans le cortex visuel des rats aveugles, suggérant une sensibilité moins importante de ces cellules à un son.



La figure 3-5 illustre la distribution des spectres de fréquences auxquels répondent les cellules. La hauteur de l'histogramme détermine le pourcentage de cellules selon la largeur du spectre (nombre de fréquences sonores pouvant induire un potentiel d'action). En blanc, on note la distribution des cellules auditives dans le cortex auditif des rats voyants, en gris, la distribution des cellules auditives dans le cortex auditif des rats aveugles et en noir, la distribution des cellules auditives dans le cortex visuel des rats aveugles. Ainsi, la distribution est similaire dans le cortex auditif des rats aveugles et contrôles et la moyenne du spectre de fréquence de leurs cellules est comparable (1,33 +/- 0,5 et 1,49 +/- 0,58 octave). Cependant, dans le cortex visuel des aveugles, la distribution est déplacée vers la droite et la moyenne du spectre de fréquence des cellules est de 2,24 +/- 0,38 octaves. Ceci indique que les cellules du cortex visuel ont une spécificité moins grande aux fréquences sonores que celles du cortex auditif de rats voyants et aveugles.

Dans l'ensemble les résultats du c-Fos et de l'électrophysiologie chez le rat énucléé indiquent que son cortex visuel traite de l'information auditive. Cependant, les réponses des cellules auditives du cortex visuel du rat aveugle sont différentes de celles obtenues dans le cortex auditif des rats aveugles et voyants : leur spécificité et leur sensibilité sont largement moins élevées. Ceci peut avoir deux significations : soit le cortex visuel des rats aveugles est moins bien adapté que le cortex auditif pour traiter de l'information auditive, soit il est très bien adapté pour assurer ses nouvelles fonctions, encore inconnues.

### **Approches thérapeutiques suivant la perte d'un sens**

D'un point de vue thérapeutique, il est possible d'aborder la perte d'un sens de deux façons. On peut d'abord tenter de favoriser la récupération du système nerveux pour permettre à l'individu de mieux s'adapter. C'est l'objectif à long terme de projet de recherche sur l'enrichissement par exemple. On peut aussi tenter de remplacer l'organe sensoriel détruit par une prothèse. Dans ce domaine, des percées importantes ont été faites récemment et les résultats sont très prometteurs (Rauschecker & Shannon, 2002; Zrenner, 2002). C'est le domaine des implants cochléaires et visuels. Les deux approches sont toutefois liées par les mécanismes de plasticité du système nerveux. Pour favoriser la récupération du système sensoriel lésé, il est important de comprendre les mécanismes adaptatifs de la plasticité afin d'agir de façon à favoriser le phénomène. Dans le cas des prothèses, on doit tenter d'agir avant que des modifications anatomiques et fonctionnelles irréversibles du système nerveux ne se produisent.

### **Conclusion**

La présente étude a montré que la souris anophtalmique ZRDCT/An est un excellent modèle pour l'étude de la plasticité intermodale. Des modifications anatomiques et fonctionnelles permettent au système auditif de reprendre le système visuel qui est dépourvu d'afférences visuelles. Le collicule inférieur

établit des connexions avec le corps géniculé latéro-dorsal et le cortex visuel est recruté lors d'une stimulation auditive. Par ailleurs, il a été montré clairement que l'enrichissement du milieu amplifie ces phénomènes adaptatifs au niveau du cortex cérébral. Les souris élevées en milieu enrichi montrent une plus forte activation du cortex visuel primaire et une activation supplémentaire du cortex visuel secondaire par rapport aux souris élevées en milieu standard. Les expériences chez le rat énucléé ont confirmé l'activation du cortex visuel par une stimulation auditive et l'électrophysiologie a montré que les réponses auditives du cortex visuel de rats aveugles sont différentes des réponses auditives du cortex auditif des rats voyants et aveugles. Des expériences biochimiques (quantification des récepteurs NMDA et AMPA par exemple) nous permettront d'investiguer les mécanismes neurochimiques de l'enrichissement et nous vérifierons le rôle du cortex visuel des rongeurs aveugles pour des tâches auditives et tactiles par des expériences comportementales.

## BIBLIOGRAPHIE

- Asanuma, C. & Stanfield, B.B. (1990) Induction of somatic sensory inputs to the lateral geniculate nucleus in congenitally blind mice and in phenotypically normal mice. *Neurosci.*, 39(3), 533-545.
- Bao, J., Reier, P.J. & Munson, J.B. (1993) Enhancement of c-fos expression in neurons of the rat spinal cord after partial denervation: Evidence for functional plasticity. *Exp. Neurol.*, 122, 189-195.
- Bavelier, D. & Neville, H.J. (2002) Cross-modal plasticity: Where and how? *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 443-452.
- 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.
- Bennett, E.L., Diamond, M.C., Krech, D. & Rosenzweig, M.R. (1964) Chemical and anatomical plasticity of brain. *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 8, 459-470.
- Black, J.E., Isaacs, K.R., Anderson, B.J., Alcantara, A.A. & Greenough, W.T. (1990) Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 5568-5572.
- Blakemore, C. & Cooper, G.F. (1970) Development of the brain depends on the visual environment. *Nature*, 228, 477-478.
- Bonaventure, N. & Karli, P. (1968) Apparition au niveau du cortex visuel de potentiels évoqués d'origine auditive chez la souris privée de photorécepteurs. *J. Physiol. (Paris)*, 60, 407.
- Brodal P. (2004) *The Central Nervous System: structure and function* Oxford University Press, Inc., New York.
- 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., Heil, P., Scheich, H. & Wollberg, Z. (1989) Auditory pathway and auditory activation of primary visual targets in the blind mole rat (*Spalax ehrenbergi*): I. A 2-deoxyglucose study of subcortical centers. *J. Comp. Neurol.*, 284, 253-274.
- Bronchti, G., Rado, R., Terkel, J. & Wollberg, Z. (1991) Retinal projections in the blind mole rat: WGA-HRP tracing study of a natural degeneration. *Dev. Brain Res.*, 58(2), 159-170.



- Brown, M.C. & Liu, T.S. (1995) Fos-like immunoreactivity in central auditory neurons of the mouse. *J. Comp. Neurol.*, 357, 85-97.
- Caviness, V.S., Jr. (1975) Architectonic map of neocortex of the normal mouse. *J. Comp. Neurol.*, 164, 247-263.
- Chase, H.B. (1945) Studies on an anophthalmic strain of mice: V. Associated cranial nerves and brain centers. *J. Comp. Neurol.*, 83, 121-139.
- Chase, H.B. & Chase, E.B. (1941) Studies on an anophthalmic strain of mice. I. Embryology of the eye region. *J. Morphol.*, 68, 279-401.
- Clarke, S. & Innocenti, G.M. (1990) Auditory neurons with transitory axons to visual areas form short permanent projections. *Eur. J. Neurosci.*, 2(3), 227-242.
- 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.
- Coq, J.O. & Xerri, C. (1998) Environmental enrichment alters organizational features of the forepaw representation in the primary somatosensory cortex of adult rats. *Exp. Brain Res.*, 121, 191-204.
- Cüllen, M.J. & Kaiserman-Abramov, I.R. (1976) Cytological organization of the dorsal lateral geniculate nuclei in mutant anophthalmic and postnatally enucleated mice. *J. Neurocytol.*, 5, 407-424.
- Darwin, C. (1874) *The descent of man* Rand McNally, Chicago ed.2.
- Diamond, M.C. (2001) Response of the brain to enrichment. *An. Acad. Bras. Cienc.*, 73, 211-220.
- Diamond, M.C. (1988) *Enriching heredity* The Free Press, New York.
- 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.
- Diamond, M.C., Krech, D. & Rosenzweig, M.R. (1964) The effect of an enriched environment on the rat cerebral cortex. *J. Comp. Neurol.*, 123, 111-119.

- Diamond, M.C., Law, F., Rhodes, H., Lindner, B., Rosenzweig, M.R., Krech, D. & Bennett, E.L. (1966) Increases in cortical depth and glia numbers in rats subjected to enriched environment. *J Comp Neurol.*, 128, 117-126.
- Diamond, M.C., Lindner, B., Johnson, R., Bennett, E.L. & Rosenzweig, M.R. (1975) Differences in occipital cortical synapses from environmentally enriched, impoverished, and standard colony rats. *J Neurosci Res.*, 1, 109-119.
- Diderot, D. (2000) *Lettre sur les aveugles* Flammarion, Paris.
- Dobrossy, M.D. & Dunnett, S.B. (2001) The influence of environment and experience on neural grafts. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 871-879.
- Doron, N. & Wollberg, Z. (1994) Cross-modal neuroplasticity in the blind mole rat *Spalax ehrenbergi*: a WGA-HRP tracing study. *Neuroreport*, 5, 2697-2701.
- Falchier, A., Clavagnier, S., Barone, P. & Kennedy, H. (2002) Anatomical Evidence of Multimodal Integration in Primate Striate Cortex. *J. Neurosci.*, 22, 5749-5759.
- Faradji, H., Cespuglio, R., Rondot, G., Paut, L. & Jouvet, M. (1980) Absence of light-dark entrainment on the sleep-waking cycle in mice with intact visual perception. *Brain Res.*, 202, 41-49.
- Fishman, M.C. & Michael, C.R. (1973) Integration of auditory information in the cat's visual cortex. *Vision Res.*, 13, 1415-1419.
- Fleishmann et al. (2004) Impaired long-term memory and NR2A-type NMDA receptor-dependant synaptic plasticity in mice lacking c-Fos in the CNS. *J. Neurosci.*, 23, 9116-9122.
- Florence, S.L., Boydston, L.A., Hackett, T.A., Lachoff, H.T., Strata, F. & Niblock, M.M. (2001) Sensory enrichment after peripheral nerve injury restores cortical, not thalamic, receptive field organization. *Eur. J. Neurosci.*, 13, 1755-1766.
- Foster, T.C., Gagné, J. & Massicotte, G. (1996) Mechanism of altered synaptic strength due to experience: relation to long-term potentiation. *Brain Res.*, 736, 243-250.
- Frost, D.O. (1981) Orderly anomalous retinal projections to the medial geniculate, ventrobasal and lateral posterior nuclei of the hamster. *J. Comp. Neurol.*, 203, 227-256.
- Gao, W.J. & Pallas, S.L. (1999) Cross-modal reorganization of horizontal connectivity in auditory cortex without altering thalamocortical projections. *J. Neurosci.*, 19, 7940-7950.

- Godement,P., Saillour,P. & Imbert,M. (1979) Thalamic afferents to the visual cortex in congenitally anophthalmic mice. *Neurosci. Lett.*, 13, 271-278.
- Goldreich,D. & Kanics,I.M. (2003) Tactile acuity is enhanced in blindness. *J. Neurosci.*, 15, 3439-3445.
- Greenough,W.T., Volkman,R. & Juraska,J.M. (1973) Effects of rearing complexity on dendritic branching in fronto-lateral and temporal cortex of the rat. *Exp. Neurol.*, 41, 371-378.
- Heil,P., Bronchti,G., Wollberg,Z. & Scheich,H. (1991) Invasion of the visual cortex by the auditory system in the naturally blind mole rat. *Neuroreport*, 2, 735-738.
- Heil,P. & Scheich,H. (1986) Effects of unilateral and bilateral cochlea removal on 2-deoxyglucose patterns in the chick auditory system. *J. Comp. Neurol.*, 252, 279-301.
- Holloway,H.W. (1966) Dendritic branching:some preliminary results of training and complexity in rat visual cortex. *Brain Res.*, 2, 393-396.
- Hubel,D.H. & Wiesel,T.N. (1965) Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J. Neurophysiol.*, 28, 1041-1059.
- Hyvrynen,J., Carlson,S. & Hyvrynen,L. (1981) Early visual deprivation alters modality of neuronal responses in area 19 of monkey cortex. *Neurosci. Lett.*, 26, 239-243.
- Hyvrynen,J.e.al. (1978) Modification of visual fonctions of the parietal lobe at early age in the monkey. *Med. Biol.*, 56, 103-109.
- Innocenti,G.M. & Clarke,S. (1984) Bilateral transitory projection to visual areas from auditory cortex in kittens. *Dev. Brain Res.*, 14, 143-148.
- 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.
- Jain,N. & et al. (2000) Growth of new brainstem connections in adult monkeys with massive sensory loss. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97, 5546-5550.
- Jenkins,W.M., Merzenich,M.M., Ochs,M.T., Allard,T.T. & Guic-Robles,E. (1990) Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J. Neurosci.*, 63(1), 82-104.

- Johnson, M.H. (2001) Functional brain development in humans. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 475-483.
- Jones, E.G. & Pons, T.P. (1998) Thalamic and brainstem contributions to large-scale plasticity of primate somatosensory cortex. *Science*, 282, 1121-1125.
- Kaczmarek, L. (1997) Sensory regulation of immediate early gene expression in mammalian visual cortex: implications for functional mapping and neural plasticity. *Brain Res. Rev.*, 23, 237-256.
- Kaczmarek, L. & Chaudhuri, A. (1997) Sensory regulation of immediate-early gene expression in mammalian visual cortex: implications for functional mapping and neural plasticity. *Brain Res. Rev.*, 23, 237-256.
- 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-Abramov, 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.
- Kellogg, W.N. (1962) Sonar system of the blind. *Science*, 137, 399-404.
- King, A.J. & Parsons, C.H. (1999) Improved auditory spatial acuity in visually deprived ferrets. *Eur. J. Neurosci.*, 11, 3945-3956.
- Kohn, G., Shawwa, R. & el Rayyes, E. (1988) Isolated clinical anophthalmia in an extensively affected Arab kindred. *Clin Genet*, 33, 321-324.
- Koo, J.W., Park, C.H., Choi, S.H., Kim, N.J., Kim, H.S., Choe, J.C. & Suh, Y.H. (2003) The postnatal environment can counteract prenatal effects on cognitive ability, cell proliferation, and synaptic protein expression. *FASEB*, 17, 1556-1558.
- Korte, M. & Rauschecker, J.P. (1993) Auditory spatial tuning of cortical neurons is sharpened in cats with early blindness. *J. Neurophysiol.*, 70, 1717-1721.
- Kovacs, K.J. (1998) c-Fos as a transcription factor: a stressful (re)view from a functional map. *Neurochem. Int.*, 33, 287-297.
- Kudo, M., Moriya, M. & Mizuno, N. (1997) Auditory projections from the IC to the SCN by way of the LG in the mole, *Mogera*. *Neuroreport*, 8, 3405-3409.
- Kujala, T., Alho, K., Huotilainen, M., Ilmoniemi, R.J., Lehtokoski, A., Leinonen, A., Rinne, T., Salonen, O., Sinkkonen, J., Standertskjöld-Nordenstam, C.G. & Näätänen, R. (1997) Electrophysiological evidence for cross-modal plasticity

- in humans with early- and late-onset blindness. *Psychophysiology*, 34, 213-216.
- Kujala,T., Alho,K. & Naatanen,R. (2000) Cross-modal reorganization of human cortical functions. *Trends Neurosci.*, 23, 115-120.
- Lessard,N., Paré,M., Lepore,F. & Lassonde,W. (1998) Early-blind human subjects localize sound sources better than sighted subjects. *Nature*, 395, 278-280.
- Liotti,M., Ryder,K. & Woldorff,M.G. (1998) Auditory attention in the congenitally blind: where, when and what gets reorganized? *Neuroreport*, 9, 1007-1012.
- Mattsson,B., Sorensen,J.C., Zimmer,J. & Johansson,B.B. (1997) Neural grafting to experimental neocortical infarcts improves behavioral outcome and reduces thalamic atrophy in rats housed in enriched but not standard environment. *Stroke*, 2, 1225-1231.
- McKenzie,A., Diamond,M.C., Greer,E.R., Woo,L. & Telles,T. (1990) The effects of enriched environment on neural recovery following lesioning of the forelimb area of rat cortex. *Annual Conference*.
- Merzenich,M.M., Jenkins,W.M., Johnston,P., Schreiner,C., Miller,S.L. & Tallal,P. (1996) Temporal processing deficits of language-learning impaired children ameliorated by training. *Science*, 271, 77-81.
- Mollgaard,K., Diamond,M.C., Bennett,E.L., Rosenzweig,M.R. & Lindner,B. (1971) Quantitative synaptic changes with differential experience in rat brain. *Int. J Neurosci*, 2, 113-128.
- Morgan,M. (1999) Sensory perception: Supernormal hearing in the blind? *Curr. Biol.*, 9, R53-R54.
- Morrel,F. (1972) Visual system's view of acoustic space. *Nature*, 238, 44-46.
- Necker,R., Rehkämper,G. & Nevo,E. (1992) Electrophysiological mapping of body representation in the cortex of the blind mole rat. *Neuroreport*, 3, 505-508.
- Negyessy,L., Gal,V., Farkas,T. & Toldi,J. (2000) Cross-modal plasticity of the corticothalamic circuits in rats enucleated on the first postnatal day. *Eur J Neurosci*, 12, 1654-1668.
- Newman,A.J., Bavelier,D., Corina,D., Jezzard,P. & Neville,H.J. (2002) A critical period for right hemisphere recruitment in American Sign Language processing. *Nat. Neurosci.*, 5, 76-80.

- Nicholls, J.G., Martin, A.R. & Wallace, B.G. (1992) *From Neuron to Brain* Sinauers Associates, Inc., Saundeland, Massachusetts, USA.
- Niemeyer, W. & Starlinger, I. (1981a) Do the blind hear better? Investigations on auditory processing in congenital or early acquired blindness. I. Peripheral functions. *Audiology*, 20, 503-509.
- Niemeyer, W. & Starlinger, I. (1981b) Do the blind hear better? Investigations on auditory processing in congenital or early acquired blindness. II. Central functions. *Audiology*, 20, 510-515.
- Pascual-Leone, A. & Torres, F. (1993) Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain*, 116, 39-52.
- Paxinos, G.E. & Franklin, K.B.J. (2001) *The mouse brain in stereotaxic coordinates, 2nd edition* Academic Press, San Diego.
- Penfield, W. & Rasmussen, T. (1950) *The cerebral cortex of man. A clinical study of localization of function* Macmillan, New-York.
- Pons, T. (1996) Novel sensations in the congenitally blind. *Nature*, 380, 479-480.
- Proksch, J. & Bavelier, D. (2002) Changes in the spatial distribution of visual attention after early deafness. *J Cogn Neurosci*, Jul 1;14, 687-701.
- Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Katz, L.C., LaMantia, A.-S. & McNamara, J.O. (1999) *Neurosciences* De Boeck Université s.a., Paris, Bruxelles.
- 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. (1996) Substitution of visual by auditory inputs in the cat's anterior ectosylvian cortex. *Prog. Brain Res.*, 112, 313-323.
- Rauschecker, J.P. & Kniepert, U. (1994) Auditory localization behaviour in visually deprived cats. *Eur. J. Neurosci.*, 6, 149-160.
- Rauschecker, J.P. & Korte, M. (1992) Auditory compensation of early visual deprivation in the cat's anterior ectosylvian cortex. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 18.
- Rauschecker, J.P. & Shannon, R.V. (2002) Sending sound to the brain. *Science*, 295, 1025-1029.
- Rauscher F.H., Robinson K.D. & Jens J.J. (1998) Improved maze learning through music exposure in rats. *Neurol. Res.*, 20, 427-432.

- Rauscher, F.H., Robinson, K.D. & Jens, J.J. (1998) Improved maze learning through early music exposure in rats. *Neurol. Res.*, 20, 427-432.
- Rebillard, G., Carlier, E., Rebillard, M. & Pujol, R. (1977) Enhancement of visual responses on the primary auditory cortex of the cat after an early destruction of cochlear receptors. *Brain Res.*, 1290, 1620-1640.
- Recanzone, G.H. et al. (1993) Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *J. Neurosci.*, 13, 87-103.
- Rhoades, R.W., Mooney, R.D. & Fish, S.E. (1985) Subcortical projections of area 17 in the anophthalmic mouse. *Dev. Brain Res.*, 17, 171-181.
- Rice, C.E. (1970) Early blindness, early experience, and perceptual enhancement. *American Foundation for the Blind, Research Bulletin*, 22, 1-22.
- Röder, B., Rosler, F. & Neville, H.J. (2000) Event-related potentials during auditory language processing in congenitally blind and sighted people. *Neuropsychologia*, 38, 1482-1502.
- 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.
- Roe, A.W., Pallas, S.L., Hahm, J.O. & Sur, M. (1990) A map of visual space induced in primary auditory cortex. *Science*, 250, 818-820.
- Rosenzweig, M.R. & Bennett, E.L. (1996) Psychobiology of plasticity: Effects of training and experience on brain and behavior. *Behav. Brain Res.*, 78, 57-65.
- 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.
- Scheich, H., Stark, H., Zusratter, W., Ohl, F.W. & Simonis, C.E. (1997) Some functions of primary auditory cortex in learning and memory formation. [Review] [33 refs]. *Adv. Neurol.*, 73, 179-193.
- Scheich, H. & Zusratter, W. (1995) Mapping of stimulus features and meaning in gerbil auditory cortex with 2-deoxyglucose and c-Fos antibodies. *Behav. Brain Res.*, 66, 195-205.

- Schneider,P., Scherg,M., Dosch,H.G., Specht,H.J., Gutschalk,A. & Rupp,A. (2002) Morphology of Heschl's gyrus reflects enhanced activation in the auditory cortex of musicians. *Nat. Neurosci.*, 5, 688-694.
- Sokoloff,L., Reivich,M., Kennody,C., DesRosiers,M.H., Patlak,C.S., Pettigrew,K.D., Sakurada,O. & Shinohara,M. (1977) The [ $^{14}\text{C}$ ]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albinos rat. *J. Neurochem.*, 28, 897-916.
- Staiger,J.F., Masanneck,C., Bisler,S., Schleicher,A., Zuschratter,W. & Zilles,K. (2002) Excitatory and inhibitory neurons express c-Fos in barrel-related columns after exploration of a novel environment. *Neurosci.*, 109, 687-699.
- 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.
- 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.
- Vidyasagar T (1978) Possible plasticity in the rat superior colliculus. *Nature*, 275, 140-141.
- Wan,H., Warburton,E.C., Kusmieriek,P., Aggleton,J.P., Kowalska,D.M. & Brown,M.W. (2001) Fos imaging reveals differential neuronal activation of areas of rat temporal cortex by novel and familiar sounds. *Eur. J. Neurosci.*, 14, 118-124.
- 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.
- Xerri,C., Coq,J.O., Merzenich,M.M. & Jenkins,W.M. (1996) Experience-induced plasticity of cutaneous maps in the primary somatosensory cortex of adult monkeys and rats. *J. Physiol. (Paris)*, 90, 277-287.



Zhang, J.S., Kaltenbach, J.A., Wang, J. & Kim, S.A. (2003) Fos-like immunoreactivity in auditory and nonauditory brain structures of hamsters previously exposed to intense sound. *Exp. Brain Res.*, 153, 655-660.

Zrenner, E. (2002) Will retinal implants restore vision? *Science*, 295, 1022-1025.