

Université de Montréal

Impact de la cécité sur les fonctions olfactives

Par

Christine Chouinard-Leclaire

Département de psychologie, Faculté des Arts et Sciences

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophia Doctor (Ph. D.)
en psychologie (recherche et intervention), option neuropsychologie clinique

Juin 2023

© Christine Chouinard-Leclaire, 2023

Université de Montréal

Unité académique : département de psychologie, Faculté des Arts et Sciences

Cette thèse intitulée

Impact de la cécité sur les fonctions olfactives

Présenté par

Christine Chouinard-Leclaire

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes

Ian Charest

Président-rapporteur

Franco Lepore

Directeur de recherche

Hugo Théorêt

Membre du jury

Moustafa Bensafi

Examineur externe

Résumé

Selon les dernières estimations mondiales, plus de 43,3 millions d'individus seraient atteints d'une privation visuelle. Autrement dit, l'aptitude de ces individus à percevoir visuellement le monde et les détails qui le composent est presque ou totalement nulle. Bien que privés de l'un des sens les plus importants, ces derniers parviennent à s'adapter et interagir, de façon remarquable, avec l'environnement, et ce, en s'appuyant principalement sur leurs sens préservés. La navigation dans l'espace, la localisation et l'identification d'objets ou de personnes ainsi que la lecture ne sont que quelques exemples permettant d'illustrer la compensation comportementale réalisée par l'entremise des autres canaux sensoriels chez les individus atteints de cécité. L'accomplissement fructueux de telles activités nécessite certes un apprentissage chez les individus aveugles, mais permet également de mettre en lumière qu'au-delà d'une différence de perception visuelle, l'adaptation à une existence vécue dans l'obscurité la plus complète occasionne des changements dans le traitement de l'information en provenance des autres modalités sensorielles. Ces transformations comportementales, issues principalement de la réorganisation cérébrale occasionnée par un déficit perceptif, constitue un sujet d'intérêt pour la communauté scientifique depuis de nombreuses années. Bien que l'apparition des techniques d'imagerie cérébrale non-invasives a permis d'élucider jusqu'à présent de nombreux mystères concernant l'incroyable capacité du cerveau à se modifier sous l'effet de l'expérience, de nombreuses questions demeurent sans réponse. Ainsi, les articles composant cette thèse ont pour objectif principal de contribuer à l'état des connaissances actuelles concernant la réorganisation cérébrale chez les individus atteints de cécité, tant au niveau fonctionnel que structurel, et ce, afin de mieux saisir les répercussions de ces changements cérébraux sur le comportement des non-voyants. Plus particulièrement, nous avons souhaité investiguer l'impact de la privation visuelle précoce sur les régions cérébrales impliquées dans le traitement des informations chimiosensorielles (olfactives et trigéminales).

Pour ce faire, nous avons d'abord souhaité préciser les mécanismes de réorganisation cérébrale de type structurel prenant place au sein des régions traitant l'information de nature olfactive

auprès d'aveugles congénitaux, et ce en comparaison à leurs pairs voyants. L'article 1 de cette thèse révèle que les individus aveugles présentent de multiples altérations cérébrales dans les régions composant le système olfactif. Bien que les aveugles congénitaux inclus dans notre étude présentent des volumes significativement réduits au niveau des bulbes olfactifs, du cortex orbitofrontal et du complexe parahippocampique, leurs performances olfactives, mesurées à l'aide d'épreuves standardisées, demeurent comparables à celles obtenues chez leurs pairs voyants. Nos résultats supportent ainsi la présence d'une réorganisation intramodale au sein du système olfactif chez les aveugles congénitaux, laquelle n'ayant aucune incidence mesurable sur leurs performances olfactive.

D'autre part, nous avons souhaité explorer, par le biais de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, si, tout comme pour le traitement de stimuli auditifs et tactiles, les régions habituellement dévolues au traitement visuel participaient, chez l'individu atteint cécité au traitement particulier d'une odeur. Plus précisément, l'article 2 de cette thèse révèle que les aveugles congénitaux sollicitent davantage leur cortex occipital que leurs pairs voyants lors d'une tâche de localisation d'odeurs. Toutefois, lorsque ces mêmes odeurs doivent être identifiées, aveugles et voyants présentent des niveaux d'activité cérébrales comparable dans les régions occipitales. Nos résultats supportent ainsi la présence d'un recrutement intermodal lors du traitement chimiosensoriel de différentes odeurs.

Mis ensemble, ces résultats contribuent à une meilleure appréciation des changements cérébraux à la suite d'une privation visuelle, notamment en ce qui concerne les régions impliquées dans le traitement des informations de nature chimiosensorielle. Cette thèse doctorale s'inscrit de façon intéressante au sein des théories de la compensation comportementale présente chez l'individu aveugle, de même que les mécanismes sous-tendant la neuroplasticité structurelle et fonctionnelle des systèmes sensorielles.

Mots-clés : cécité, olfaction, neuroplasticité, neuroimagerie, chimioperception.

Abstract

According to the latest global estimates, more than 43.3 million people suffer from visual deprivation. In other words, the ability of these individuals to visually perceive the world and the details that compose it is almost or totally absent. Although deprived of one of the most important senses, they manage to adapt and interact with their environment, and this, by relying mainly on their remaining senses. Navigating in space, locating and identifying objects or people, and reading are just few examples that illustrate the behavioral compensation achieved through other sensory channels among individuals living with blindness. The successful accomplishment of such activities certainly requires learning or adaptation. However, it also highlights that beyond a difference in visual perception, adaptation to an existence lived in complete darkness causes changes in the processing of information from other sensory modalities. These behavioral transformations, resulting from the cerebral reorganization caused by a perceptual deficit, have been a subject of interest in the scientific community for many years. Although the emergence of non-invasive brain imaging techniques has, so far, elucidated many mysteries concerning the incredible capacity of the brain to change under the effect of experience, many questions remain unanswered. Thus, the articles included in this thesis have the main objective of contributing to the current knowledge of cerebral reorganization found in individuals living with blindness. More specifically, we wanted to investigate the impact of early visual deprivation on brain regions involved in the processing of chemosensory information (olfactory and trigeminal).

To do this, we first evaluated the structural cerebral reorganization taking place among congenitally blind individuals within the olfactory regions. The first study of this thesis reveals that blind individuals present multiple cerebral alterations in the regions composing the olfactory system. More precisely, we found that congenitally blind individuals present significantly reduced olfactory bulb volume, as well as reduction in grey matter density in the orbitofrontal cortex and the parahippocampal complex. Despite this, their olfactory performances, measured using standardized tests, remain comparable to those obtained by

their seeing counterparts. Therefore, our results support the presence in congenitally blind individuals of an intramodal reorganization within the olfactory system, which has no measurable impact on their olfactory performance.

Through functional magnetic resonance imaging, we wanted to explore if regions that are usually devoted to visual processing are in congenitally blind individuals engaged for the processing of different components of an odor (i.e. olfactory and trigeminal components). More specifically, compared to their sighted counterparts, we found stronger activation in the occipital cortex of blind individuals during our odor localization task. However, when identifying the same odorants, blind and sighted individuals show comparable levels of brain activity in the occipital regions. Our results thus support the presence of cross-modal recruitment during the chemosensory processing of odors.

Taken together, these results contribute to a better appreciation of cerebral changes following visual deprivation, particularly in regions involved for the processing of chemosensory information. In an interesting way, the results of this doctoral thesis fit some of the theories stated for blind individuals, such as the structural and functional neuroplasticity of sensory systems.

Keywords : blindness, olfaction, neuroplasticity, neuroimaging, chemoperception.

Table des matières

| | |
|---|----|
| Résumé..... | 3 |
| Abstract..... | 5 |
| Table des matières..... | 7 |
| Liste des tableaux..... | 14 |
| Liste des figures..... | 15 |
| Liste des sigles et abréviations..... | 16 |
| Remerciements..... | 17 |
| Chapitre 1 – Contexte théorique..... | 20 |
| 1.1. Introduction générale..... | 20 |
| 1.2. Mécanismes compensatoires..... | 21 |
| 1.2.1. Mécanismes sous-tendant la compensation comportementale..... | 23 |
| 1.2.2. Plasticité neuronale chez l’aveugle..... | 25 |
| 1.2.2.1. Organisation du système visuel chez la personne voyante..... | 26 |
| 1.2.2.2. Plasticité intermodale..... | 26 |
| Réorganisation fonctionnelle intermodale..... | 26 |
| Réorganisation structurelle intermodale..... | 27 |
| 1.2.2.3. Plasticité intramodale..... | 28 |
| Réorganisation fonctionnelle intramodale..... | 28 |
| Réorganisation structurelle intramodale..... | 29 |
| 1.3. La perception chimiosensorielle..... | 30 |
| 1.3.1. Le système olfactif..... | 30 |
| 1.3.1.1. Anatomie et traitement de l’information olfactive..... | 30 |

| | |
|--|----|
| L'épithélium olfactif | 30 |
| Les bulbes olfactifs | 32 |
| Cortex olfactif primaire | 33 |
| Cortex olfactif secondaire | 35 |
| 1.3.1.2. Approches instrumentales pour l'évaluation de la fonction olfactive | 35 |
| Méthodes psychophysiques..... | 35 |
| Techniques de neuro-imagerie | 37 |
| 1.3.1.3. La performance olfactive et ses relations neuroanatomiques | 41 |
| 1.3.2. Le système trigéminal | 44 |
| 1.3.2.1. Neuroanatomie du système trigéminal | 44 |
| Neuroanatomie chimiosensorielle d'origine trigéminal | 45 |
| 1.3.2.2. Évaluation du système trigéminal..... | 46 |
| Évaluation comportementale | 46 |
| Évaluation neuro-imagerie..... | 47 |
| 1.3.3. Interactions entre le système olfactif et trigéminal..... | 47 |
| 1.3.3.1. Interactions périphériques..... | 48 |
| 1.3.3.2. Interactions centrales..... | 48 |
| 1.3.4. Impacts des autres modalités sensorielles sur les perceptions olfactives et trigéminales..... | 50 |
| 1.3.4.1. Gustation | 50 |
| 1.3.4.2. Audition | 50 |
| 1.3.4.3. Tactile | 51 |
| 1.3.4.4. Vision | 51 |
| 1.3.5. Conclusion partielle..... | 52 |

| | |
|--|----|
| 1.4. Impacts de la cécité sur la perception chimiosensorielle | 53 |
| 1.4.1. Performances comportementales | 53 |
| 1.4.1.1. Seuil olfactif..... | 53 |
| 1.4.1.2. Discrimination olfactive | 54 |
| 1.4.1.3. Identification olfactive | 54 |
| 1.4.1.4. Localisation chimiosensorielle | 54 |
| 1.4.1.5. Méta-analyse de Sorokowska et al. (2019a) | 55 |
| 1.4.2. Évidences anatomiques et fonctionnelles | 56 |
| 1.4.2.1. Anatomique..... | 56 |
| 1.4.2.2. Fonctionnel..... | 57 |
| 1.4.3. Absence de compensations comportementales en présence d'altérations anatomiques et fonctionnelles | 58 |
| Chapitre 2 – Objectifs et hypothèses de recherche..... | 60 |
| 2.1. Objectif général de la présente thèse | 60 |
| 2.1.1. Objectif et hypothèses de la première étude | 60 |
| 2.1.2. Objectif et hypothèses de la seconde étude..... | 61 |
| Chapitre 3 – Article 1. Altered morphological traits along central olfactory centers in congenitally blind subjects..... | 63 |
| Abstract | 64 |
| 3.1. Introduction..... | 65 |
| 3.2. Material | 69 |
| 3.2.1. Participants..... | 69 |
| 3.2.2. Assessment of olfactory functions | 71 |
| 3.2.3. Whole-brain MRI image acquisition and OB image acquisition | 72 |

| | |
|---|-----|
| 3.3. Data analysis and statistics..... | 73 |
| 3.3.1. Behavioral data | 73 |
| 3.3.2. OB volumetric analysis | 73 |
| 3.3.3. Preprocessing | 74 |
| 3.3.4. Cortical thickness | 74 |
| 3.3.5. Voxel based morphometry..... | 74 |
| 3.3.6. ROI analysis | 75 |
| 3.3.7. Relation between behaviour and imaging | 75 |
| 3.4. Results | 75 |
| 3.4.1. Psychophysical measurement..... | 75 |
| 3.4.2. Brain imaging..... | 76 |
| OB volumetric measures | 76 |
| Cortical thickness | 77 |
| VBM | 77 |
| 3.4.3. Correlation between behavioural and brain measures | 80 |
| 3.5. Discussion | 83 |
| Conflict of interest..... | 86 |
| Ethics statement..... | 86 |
| References..... | 87 |
| Supporting informations | 98 |
| Chapitre 4 – Article 2. Functional specialization for chemosensory processing in the occipital cortex of congenitally blind individuals | 101 |
| Abstract | 102 |
| 4.1. Introduction..... | 104 |

| | |
|--|-----|
| 4.2. Material and Methods..... | 106 |
| 4.2.1. Participants..... | 106 |
| 4.2.2. MRI data acquisition..... | 108 |
| 4.2.3. Stimuli and stimulation equipment..... | 108 |
| 4.2.4. Experimental fMRI procedure..... | 109 |
| 4.2.5. Statistical analysis of behavioral data | 110 |
| 4.2.6. Preprocessing and analysis of fMRI data | 111 |
| Preprocessing | 111 |
| Anatomical data preprocessing..... | 111 |
| Functional data preprocessing | 112 |
| Statistical analysis..... | 114 |
| Whole brain analysis | 115 |
| Region of interest analysis | 115 |
| 4.3. Results | 116 |
| 4.3.1. Behavioral results..... | 116 |
| 4.3.2. Functional imaging results | 118 |
| Main effects related to odors..... | 118 |
| Whole brain analyses group analysis | 118 |
| Analysis of between-group contrasts..... | 118 |
| Identification task..... | 119 |
| Whole brain group analysis..... | 119 |
| Analysis of between-group contrasts..... | 119 |
| Localization task | 124 |
| Whole brain group analysis..... | 124 |

| | |
|--|------------|
| Analysis of between-group contrasts..... | 124 |
| 4.4. Discussion..... | 129 |
| References..... | 133 |
| Supplementary materials..... | 142 |
| Chapitre 5 – Discussion générale..... | 143 |
| 5.1. Résultats et implications générales..... | 143 |
| 5.1.1. Interprétation de la réorganisation structurelle et fonctionnelle..... | 144 |
| Bulbe olfactif..... | 144 |
| Cortex orbitofrontal..... | 147 |
| Lobe temporal..... | 149 |
| Cortex cingulaire antérieur..... | 150 |
| Cortex occipital..... | 151 |
| 5.2. Comparaison des résultats issus de nos études avec la littérature actuelle..... | 153 |
| 5.2.1. Étude de Rombaux et al. (2010)..... | 153 |
| 5.2.2. Étude de Kupers et al. (2011)..... | 154 |
| 5.2.3. Étude de Renier et al. (2013)..... | 154 |
| 5.2.4. Choix des mesures utilisées..... | 155 |
| Mesures comportementales de la fonction olfactive..... | 155 |
| Mesures volumétriques du bulbe olfactif..... | 156 |
| Mesures en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle..... | 157 |
| Odorants utilisés..... | 158 |
| 5.2.5. Choix de la composition des groupes étudiés..... | 159 |
| Composition du groupe contrôle..... | 159 |
| Composition du groupe d'intérêt..... | 161 |

| | |
|---|-----|
| Taille des échantillons étudiés | 161 |
| 5.3. Conclusions..... | 162 |
| 5.4. Directions futures..... | 163 |
| Références bibliographiques..... | 165 |
| Annexe - Enhanced odorant localization abilities in congenitally blind but not in late-blind individuals..... | 202 |
| Abstract | 203 |
| Introduction..... | 204 |
| Experimental procedures | 206 |
| Participants..... | 206 |
| Chemosensory evaluation..... | 207 |
| Odorants..... | 207 |
| Stimulator | 207 |
| Tasks and procedures..... | 208 |
| Data and statistical analysis | 209 |
| Results | 211 |
| Odorant localization | 211 |
| Odorant identification..... | 215 |
| Odorant detection..... | 218 |
| Discussion | 221 |
| References..... | 225 |
| Supplementary materials | 232 |

Liste des tableaux

Chapitre 3

| | |
|--|----|
| Table 1 <i>Characteristics of blind participants</i> | 69 |
| Table 2 <i>Psychophysical olfactory test and subjective evaluation of the odors</i> | 76 |
| Table 3 <i>OB volume in mm³</i> | 76 |
| Table 4 <i>Alterations in GM volume of blind individuals within a priori ROIs</i> | 77 |
| Table 5 <i>Correlations between significant ROIs GM clusters and OB volume</i> | 80 |

Chapitre 4

| | |
|--|-----|
| Table 1 <i>Characteristics of blind participants</i> | 106 |
| Table 2 <i>Whole brain analysis—[Identification task + Localization task > odorless] in each group independently and between each other (congenital blind vs. sighted participants) ..</i> | 118 |
| Table 3 <i>Whole brain analysis—[Identification task > odorless] in each group independently and between each other (congenital blind vs. sighted participants)</i> | 120 |
| Table 4 <i>Whole brain analysis—[Localization task > odorless] in each group independently and between each other (congenital blind vs. sighted participants)</i> | 124 |

Liste des figures

Chapitre 3

Figure 1 *Transverse sections showing significant voxels from ROI analysis in secondary olfactory regions*79

Figure 2 *Scatterplot showing significant correlation between change in total OB volume and GM density within the significant OFC cluster*82

Chapitre 4

Figure 1 *Subjective ratings of odors in each group*117

Figure 2 *Regions of interest where CB and SC show significantly different level of activation for the identification task*123

Figure 3 *Regions of interest where CB and SC show significantly different level of activation for the localization task*128

Liste des sigles et abréviations

CRO : Cellule réceptive olfactive

EEG : Électroencéphalographie

EEGi : Électroencéphalographie intracrânienne

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

OERPs : potentiels évoqués olfactifs (de l'anglais olfactory event-related potentials)

PEA : Phenylethylalcohol

pirF : Portion frontale du cortex piriforme

pirT : Portion temporale du cortex piriforme

SMT : Stimulation magnétique transcrânienne

TEP : Tomographie par émission de positons

UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identificaion Test

Remerciements

L'écriture de ces lignes m'apparaît presque irréalisable puisque d'une part, il s'agit des derniers moments que je consacre à la rédaction d'un projet s'est étalonné sur plusieurs années, et d'autre part, il s'agit de remercier, et ce parmi un nombre considérable d'individus, ceux et celles qui m'ont permis d'entreprendre et accomplir cette merveilleuse aventure. Malheureusement, il m'est impossible de citer l'ensemble des personnes qui ont participé, de loin ou de près, à définir la personne que je suis; celle qui a écrit cette thèse. Ainsi, j'adresserai mes remerciements à des personnes très particulières et sans lesquelles ce projet n'aurait jamais vu le jour.

Tout d'abord, mes premiers remerciements vont à mon directeur de thèse, Dr Franco Lepore. Ton soutien, ton encadrement et ton écoute, tout au long de mon cheminement académique, m'ont permis d'évoluer et d'acquérir une confiance en moi qui me permet aujourd'hui de convoiter un titre de docteur. Qui plus est, ton charme italien et ta notabilité scientifique m'ont amené à collaborer à l'étranger, et ainsi changer le cours de ma vie. Ce fut une réelle chance de te rencontrer et de réaliser ce projet à tes côtés.

Mes seconds remerciements sont adressés au Dr Johannes Frasnelli. Bien que ne figurant pas comme un co-directeur de ce projet, ton expertise dans le domaine de l'olfaction, tes rétroactions, ta disponibilité, de même que ton implication à travers les différentes étapes de cette thèse ont réellement conduit à l'aboutissement de celle-ci. Je ne peux qu'être reconnaissante envers toi et les mots d'encouragement que tu m'as échangés ces dernières années.

Je souhaite également offrir des remerciements au CPP-Lab de l'UCLouvain, et plus particulièrement aux Drs Olivier Collignon et Remi Gau qui m'ont offert l'occasion d'élargir mes horizons, et ce tant au niveau des connaissances relatives à l'analyse de données issues de l'imagerie par résonance magnétique que celles associées à la privation sensorielle. Également, je vous suis reconnaissante de m'avoir accueillie aussi volontiers au sein de vos installations outre-Atlantique.

De plus, j'aimerais prendre le temps de remercier mes superviseur(e)s de stages et d'internats qui m'ont initié, puis guidés à travers le développement de mes compétences de neuropsychologue clinicienne. Vous avez contribué bien plus qu'à mon savoir-faire; vous m'avez appris, entre autres, à savoir-être.

Mes remerciements vont aussi à ma famille et mes amis qui, avec cette question récurrente, « Quand est-ce que tu la déposes ta thèse ? », bien qu'angoissante en période fréquente de doutes, m'ont permis de ne jamais dévier de mon objectif final!

- Merci Maximilien pour nos discussions matinales intimidantes pour le commun des mortels, tes multiples révisions de mon anglais ainsi que ton enthousiaste constant à l'égard de tous les projets que j'entreprends.
- Merci à mes parents pour votre soutien tout au long de mes études, de même qu'à mes frères pour m'avoir permis de me changer les idées à différents instants. Mes rêves ne pourraient être envisageables sans votre présence et votre bienveillance à mon égard.
- Merci à mes amies Simona, Vanessa et Zorina. La persévérance, le professionnalisme et la débrouillardise que vous avez démontrés durant votre parcours ont été, pour moi, une source d'inspiration et m'ont amené à me surpasser afin de mener à terme mon projet. Vous ne pouvez pas vous imaginer à quel point nos petites soirées ici et là, nos papotages de toute sorte, nos fous rires sans fin, et j'en passe, ont été des moments que je me suis remémorés lorsque j'étais découragée et que je ne voyais plus la fin de ce projet. J'espère que, malgré la distance et nos occupations respectives, nous trouverons toujours le temps de se forger de nouveaux souvenirs communs.

Enfin, je ne peux passer sous silence le soutien de mon amoureux Amaury. Depuis notre première rencontre, tu as partagé les hauts et les bas associés à ce projet. Même si un océan nous a séparé à plus d'une reprise, et ce, pendant plusieurs mois, tu es toujours demeuré attentif et sensible à mes besoins, de même que remarquablement patient et aimant.

L'alignement des astres a fait en sorte que tu deviennes mon partenaire de vie, mon parfait binôme.

Chapitre 1 – Contexte théorique

1.1. Introduction générale

Au quotidien, les odeurs que nous rencontrons s'accompagnent d'une multitude d'autres sensations. Que ce soit le bruit produit par un aliment que nous mastiquons ou son goût, de même que son apparence physique ou sa texture, toutes ses informations s'associent et s'influencent afin de générer une expérience unique. La vision joue, sans contredit, un rôle particulièrement important dans notre jugement à l'égard des odeurs. Plus particulièrement, les études comportementales ont régulièrement démontré que l'habileté à correctement identifier des odeurs s'appuie grandement sur les indices visuels (Zellner, 2013). Puisque les odeurs sont régulièrement accompagnées d'indices visuels au quotidien, leur détection (Gottfried et Dolan, 2003; Seo et al., 2010), leur discrimination (Demattè et al., 2009; Stevenson et Oaten, 2008) et leur identification (Davis, 1981; Gottfried et Dolan, 2003; Shankar et al., 2010; Zellner et al., 1991) s'en trouvent grandement facilitées, pour autant que les indices soient appropriés. Bien que la vision fournisse des informations quant à la possible source d'émanation et qu'elle joue un rôle facilitateur dans le traitement de l'information olfactive, son absence prolongée influence-t-elle significativement les habiletés chimiosensorielles? Autrement dit, la sensibilité et l'efficacité à reconnaître des composés chimiques volatils est-elle impactée par une privation visuelle survenant en bas âge?

L'étude des individus atteints de cécité congénitale représente certes une opportunité unique de mieux comprendre l'importance qu'occupe la vision dans le développement de nos autres sens, mais permet également d'apprécier la façon dont le cerveau et les différentes régions dont ils se composent parviennent à s'ajuster à une absence prolongée d'entrées visuelles. À cet égard, certains auteurs ont soutenu l'idée selon laquelle l'absence de vision engendrerait des handicaps sévères au niveau des sens préservés, et ce en raison que certaines modalités sensorielles, notamment celles ayant des composantes spatiales (par exemple les modalités auditive et tactile), bénéficieraient d'une calibration soutenue par la vision (Jones, 1975). Nommée hypothèse du déficit perceptif (Pavani et Bottari, 2012), cette idée propose qu'une

atteinte d'une modalité sensorielle ait des effets préjudiciables sur les sens préservés. À l'opposé, figure un second point de vue selon lequel les individus privés d'une entrée sensorielle effectueraient d'importants ajustements afin de compenser cette perte et interagir de manière efficace avec le monde qui les entoure (Rice, 1969). Ainsi, l'individu privé d'une modalité parviendrait à accomplir des activités sollicitant ses autres sens de façon comparable, voire supérieure, à ses pairs voyants. De nombreuses évidences anecdotiques appuient cette dernière idée, notamment le cas de Ray Charles ou Stevie Wonder pour ne nommer que ceux-ci, où leur remarquable sens musical/auditif pourrait constituer le produit conséquent de leur privation visuelle en bas âge.

Ne voulant évidemment pas se contenter de récits anecdotiques, de nombreux chercheurs ont tenté de brosser un portrait des habiletés perceptuelles des non-voyants, tout en s'intéressant aux mécanismes cérébraux qui les sous-tendent. Ainsi, la section qui suit adresse quelques observations comportementales issues de précédents travaux ayant évalué plus particulièrement les performances auditives et tactiles de l'individu non voyant. Les mécanismes cérébraux à l'origine de ces résultats seront par la suite discutés. Dans un souci de clarté, les résultats présentés concerneront principalement les individus atteints de cécité congénitale et précoce, bien qu'une section expose brièvement le concept de période dite « sensible » à la survenue de certaines observations.

1.2. Mécanismes compensatoires

L'exploration des performances des aveugles lors de tâches auditives, et plus particulièrement lors du traitement spatial, constitue un sujet ayant animé plusieurs chercheurs, et ce, en raison du rôle dominant qu'occupe la vision dans la perception spatiale, de même que l'importance relative accordée aux indices auditifs chez les individus non voyants lors de la navigation dans leur environnement (Collignon et al., 2009). À ce sujet, les individus atteints de cécité congénitale et précoce (c.-à-d. des individus qui soit n'ont jamais eu d'expérience visuelle, soit qui ont perdu la vue en très bas âge) démontrent rarement des performances inférieures à celles des individus voyants lors de tâches nécessitant un traitement spatial des stimuli sonores (Collignon et al., 2009; Ocelli et al., 2013). Autrement dit, la perception spatiale visuelle ne

semble pas constituer une capacité nécessaire pour le développement adéquat de la perception spatiale auditive. D'ailleurs, les individus aveugles parviennent même à surpasser les performances des individus voyants dans certaines tâches auditivo-spatiales, notamment lorsque les stimuli auditifs sont présentés en périphérie plutôt que face à eux (Fieger et al., 2006; Röder et al., 1999). À ces résultats s'ajoutent ceux récemment rapportés par Battal et al. (2020), lesquels démontrent qu'indépendamment de la position de la source sonore (c.-à-d. périphérique ou centrale) les aveugles congénitaux présentent des performances supérieures aux individus voyants.

Au-delà des performances découlant du traitement de l'information de nature auditive, des performances supérieures ont également été rapportées pour certaines habiletés liées aux autres domaines sensoriels, notamment au niveau tactile et olfactif (voir section 1.4. pour une description détaillée). Au niveau tactile, les individus non voyants présenteraient, comparativement à leurs pairs voyants, de meilleures performances à une tâche de discrimination tactile (Goldreich et Kanics, 2003), de même qu'une absence de diminution de l'acuité tactile associée à l'âge (Legge et al., 2008). Similairement aux résultats obtenus lors de tâches auditives, les performances tactiles des individus non voyants ne sont pas systématiquement supérieures à celles des individus voyants; elles semblent se limiter à certaines tâches. En guise d'exemple, citons l'étude conduite par Alary et al. (2009) laquelle ayant comparée les performances réalisées par des individus aveugles à celles obtenues par deux groupes contrôles voyants, et ce, lors de trois différentes tâches tactiles. Seule la performance des aveugles à une des trois tâches (discrimination de texture) apparaissait supérieure. Qui plus est, cette performance n'était significative que lorsque comparée à l'un des deux groupes de voyants, mettant ainsi en lumière l'importance du groupe contrôle utilisé lors de procédures expérimentales (pour une discussion plus détaillée à ce propos, voir la section 5.2.5).

Bien qu'il existe une multitude d'études supportant la présence de performances comparables, voire supérieures, associées aux sens préservés des individus dépourvus de vision, les effets comportementaux mesurés sont loin d'être systématiques. D'une part, des différences de performances entre aveugles et voyants pour une même habileté peuvent surgir selon le design

expérimental utilisé. Prenons, par exemple, le cas d'études évaluant l'acuité spatiale auditive. Les performances supérieures observées auprès d'aveugles ne semblent se limiter qu'aux stimuli présentés sur un plan horizontal; lorsque les stimuli sont présentés sur un plan vertical, les performances des aveugles peuvent apparaître inférieures à celles des individus voyants (Lewald, 2002; Zwiers et al., 2001). D'autre part, ce ne sont pas tous les aspects liés au traitement de l'information en provenance des sens préservés qui semblent bénéficier d'une compensation. Plus particulièrement, les comportements nécessitant un plus haut niveau de traitement sont davantage susceptibles d'être améliorés chez la personne aveugle, alors que les traitements plus basiques de l'information sensorielle, tels les seuils de détection, demeurent habituellement inchangés (pour une revue de littérature, voir Bavelier et Neville, 2002; Frasnelli et al., 2011a). Enfin, une variabilité interindividuelle non négligeable des performances obtenues auprès des aveugles apparaît dans certaines études. Ceci est notamment le cas des études de Lessard et al. (1998) et Gougoux et al. (2005) réalisées dans nos laboratoires. Plus précisément, environ la moitié des participants aveugles inclus dans ces deux études présentaient des performances supérieures à celles des voyants lors d'une tâche de localisation sonore, tandis que l'autre moitié affichait des performances équivalentes à celles des sujets contrôles.

En somme, il convient de retenir que les évidences empiriques présentes dans la littérature actuelle ne permettent pas de concevoir une conclusion générale concernant les altérations comportementales mesurées auprès de la population atteinte de cécité au niveau auditif et tactile. Soulignons, cependant, qu'une majorité des résultats apparaît davantage s'accorder avec l'hypothèse de compensation sensorielle précédemment décrite plutôt que celle du déficit perceptif.

1.2.1. Mécanismes sous-tendant la compensation comportementale

Indéniablement, les individus étant complètement privés de la vue doivent développer et mettre en place plusieurs stratégies afin de réaliser des activités quotidiennes de manière autonome et semblable à celles des individus voyants, telles que lire, se déplacer d'un endroit à un autre, reconnaître des objets, etc. Néanmoins, il demeure difficile d'établir si la réalisation

fructueuse de certaines activités ou même des performances obtenues à différentes tâches expérimentales découlent purement d'une attention plus particulière accordée envers les sens épargnés, d'une forme d'expertise développée au fil du temps, ou plutôt d'une facilitation occasionnée par l'absence de la vision (p.ex. utilisation de réseaux cérébraux fonctionnels étant dévoilés seulement en cas de privation visuelle). Toutefois, l'utilisation de certaines technologies ou même l'utilisation de groupes d'aveugles possédant des niveaux d'expertise différents sur une aptitude donnée permettent de mieux discerner les mécanismes participant activement à la présence de certaines altérations comportementales observables chez l'aveugle. Par exemple, afin d'identifier si les performances supérieures des aveugles à certaines tâches tactiles constitueraient un effet consécutif à l'apprentissage de la lecture du Braille (c.-à-d. une forme d'expertise présente majoritairement chez les individus non voyants), Goldreich et Kanics (2003) ont recourus à trois groupes d'individus afin d'évaluer leur acuité tactile; des aveugles sachant lire le Braille, des aveugles ne sachant pas lire le braille et des individus voyants. Indifféremment du fait qu'ils pratiquaient ou non la lecture du Braille, les sujets aveugles présentaient une acuité tactile supérieure à celle des individus voyants. Autrement dit, dans ce cas de figure, il est possible d'exclure que l'expertise associée à la lecture du Braille soit responsable de l'acuité tactile supérieure observée chez les individus atteints de cécité. Dans le même ordre d'idées, l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) permet de vérifier l'implication directe de certaines régions cérébrales dans l'émergence d'un comportement donnée, et ce grâce à la perturbation transitoire et réversible de l'activité neuronale que cet outil induit. À ce sujet, l'application d'une SMT sur les régions occipitales cause une perturbation momentanée des habiletés relatives à la lecture du Braille (Cohen et al., 1997), à la localisation auditive (Collignon et al., 2011) ainsi que du traitement verbal (Amedi et al., 2003), laquelle étant exclusivement observable auprès des individus atteints de cécité. Par conséquent, l'altération de certaines performances comportementales suivant la perturbation de l'activité du cortex occipital chez l'aveugle suggère que ces régions participent de façon notoire à l'accomplissement des comportements susmentionnés. À la lumière de tels résultats, il est raisonnable d'assumer que certaines performances comportementales découlent d'une réorganisation cérébrale issue de la privation visuelle.

Il importe de spécifier également que les altérations comportementales mesurées auprès de la population aveugle apparaissent différées selon le moment de la survenue de la privation visuelle. Quoique non-absentes, les altérations comportementales observées auprès des individus perdant l'usage de la vue plus tardivement au cours de la vie sont moins prononcées que celles observées auprès des aveugles congénitaux et précoces. Cet effet serait, selon certains auteurs, lié à une période dite critique ou sensible (Voss, 2013), durant laquelle les niveaux de plasticité neuronale seraient plus élevés, entraînant ainsi des altérations comportementales plus importantes. Parmi les travaux appuyant la présence d'une telle période sensible figurent ceux de Voss et al. (2004) et Gougoux et al. (2004). De leur côté, Voss et al. (2004) ont démontré que les performances au cours de trois tâches de perception auditive spatiale différaient selon que les sujets étaient atteints de cécité précoce, tardive ou sans atteinte visuelle. Alors que les aveugles précoces surpassaient les performances des individus voyants pour deux des trois tâches, les aveugles tardifs, pour leur part, présentaient des performances supérieures à celles des voyants que pour une seule des trois tâches. Quant à Gougoux et al. (2004), les individus atteints de cécité congénitale et précoce inclus dans leur étude présentaient de meilleures performances à une tâche de discrimination de la hauteur tonale que celles obtenues auprès des participants ayant perdu tardivement la vue ainsi que les voyants. Qui plus est, plutôt que simplement comparer les performances selon le groupe d'appartenance (c.-à-d. aveugles congénitaux/précoces et aveugles tardifs), les auteurs ont également inclus des analyses corrélationnelles permettant de constater le lien entre l'âge de la survenue de la cécité et les performances obtenues à la tâche de discrimination; plus l'âge à laquelle la privation visuelle survient est avancée, moins élevées seront les performances.

1.2.2. Plasticité neuronale chez l'aveugle

La plasticité cérébrale réfère communément à l'incroyable capacité du cerveau à se modifier anatomiquement et fonctionnellement afin de s'adapter aux contraintes environnementales auxquels il est soumis (Pascual-Leone et al., 2005). Avant de détailler les altérations cérébrales morphologiques et fonctionnelles associées à la privation visuelle, il convient d'abord de décrire sommairement comment, chez les personnes voyantes, les informations visuelles sont captées puis traitées par le cerveau.

1.2.2.1. Organisation du système visuel chez la personne voyante

D'abord déclenchés par la présence de lumière atteignant le fond de l'œil, les photorécepteurs traduisent l'information lumineuse en influx nerveux afin que le message puisse atteindre le cerveau. En parcourant successivement le nerf optique, le chiasma optique et le tractus optique, les influx parviennent à atteindre le corps genouillé latéral, lequel constituant le principal relais de la voie menant au cortex visuel primaire. L'analyse des stimuli visuels amorcée dans le cortex visuel primaire (V1) et secondaire (V2) se poursuit à travers une architecture neuronale complexe de traitements parallèles et entrelacés, avec une division du travail laborieuse (Mishkin et al., 1983; Zeki, 1978), pour laquelle différentes régions cérébrales se spécialisent dans le traitement de différents éléments visuels, tâches (Goodale et Milner, 1992) ou même d'objets (Kanwisher, 2010). Notamment, le cortex visuel comprend deux voies de traitement; la voie ventrale occipito-temporale (voie du « What » ou voie ventrale), laquelle étant liée au traitement visuel de la forme, d'identification des objets visuels et de la couleur et sa contrepartie, la voie dorsale occipito-pariétale (voie du « Where » ou voie dorsale) qui analyse l'information visuospatiale relative à la location d'un objet, en plus de participer à la planification visuomotrice et du mouvement guidé (Goodale et Milner, 1992; Goodale, 2008).

Bien que l'absence d'entrées visuelles depuis la naissance pourrait conduire certains à penser que le cortex visuel des individus aveugles représente une structure cérébrale qui leur est obsolète, de nombreuses évidences empiriques démontrent plutôt le contraire.

1.2.2.2. Plasticité intermodale

Réorganisation fonctionnelle intermodale

Depuis les premières études en neuro-imageries ayant documenté la présence d'activité cérébrale au niveau du cortex visuel des aveugles en lien avec des stimulations sensorielles non visuelles (Veraart et al., 1990; Wanet-Delfaque et al., 1988), un nombre important de travaux recourant à des stimuli et des méthodologies variées ont su fournir des évidences additionnelles concernant le fait que les lobes occipitaux des individus non voyants étaient plastiques et sujets à une réorganisation intermodale. Plus spécifiquement, la présence d'activité cérébrale dans le cortex occipital des aveugles a été rapportée lors de l'accomplissement de diverses tâches

sollicitant les sens préservés, notamment lors de localisation sonore (Gougoux et al., 2005; Voss et al., 2011; Voss et Zatorre, 2015), la perception tactile (Burton et al., 2004; Gagnon et al., 2010), la navigation spatiale (Kupers et al., 2010), et même la perception d'odeurs (Kupers et al., 2011). Qui plus est, l'activité cérébrale associée à certaines tâches non visuelles apparaît suivre les principes de ségrégation fonctionnelle observée dans les régions visuelles des individus voyants (pour des revues de littérature, voir : Collignon et al., 2009; Dormal et Collignon, 2011; Voss et Zatorre, 2012). En d'autres termes, selon le type de traitement non visuel accompli – détermination du quoi (« what ») et/ou du où (« where ») – les individus atteints de cécité recrutent des régions respectivement comprises dans les voies visuelles ventrale (voie du « what ») et dorsale (voie du « where »).

Ajoutons également que les traitements effectués dans les régions normalement dévolues à la vision jouent un rôle fonctionnel auprès des personnes non voyantes. Plus particulièrement, des liens entre le degré de performance réalisé par les individus aveugles lors de tâches non visuelles et le niveau d'activation des régions occipitales ont été précédemment démontrés (Gougoux et al., 2005). Renforçant l'idée du rôle fonctionnel qu'entretient la plasticité cérébrale observée auprès des non-voyants, il a été démontré que la désactivation du cortex occipital générée par une SMT occasionne une baisse de la performance comportementale à certaines tâches chez les individus aveugles (Collignon et al., 2007). Autrement dit, la présence, chez l'aveugle, d'activations cérébrales au sein des régions occipitales n'est point un phénomène sans raison; le recrutement de ces régions lors de la réalisation de tâches non visuelles soutient les performances observées.

Réorganisation structurelle intermodale

La réorganisation induite par la privation sensorielle est particulièrement apparente dans les régions traitant normalement la modalité sensorielle absente. Comme décrit ci-haut, les régions habituellement visuelles deviennent sollicitées pour le traitement des entrées sensorielles préservées, assumant ainsi un rôle fonctionnel. Parallèlement à cette réorganisation fonctionnelle figurent également des altérations dites morphologiques. Plus précisément, les individus atteints de cécité congénitale, tout comme ceux ayant perdu la vue plus tardivement, démontrent une atrophie du volume de la matière grise au sein des structures corticales

visuelles, notamment les régions visuelles primaires (Jiang et al., 2015; Noppeney et al., 2005; Pan et al., 2007; Park et al., 2009; Ptito et al., 2008). De manière contrintuitive, l'atrophie volumétrique observée chez les individus aveugles ayant perdu la vue précocement est accompagnée d'une augmentation de l'épaisseur corticale des régions visuelles (Bridge et al., 2009; Park et al., 2009). Enfin, semblablement aux liens observés entre les niveaux d'activité présents dans les régions occipitales et les performances comportementales, les altérations morphologiques présentes chez les non-voyants sont liées aux performances mesurées à certaines tâches. À ce sujet et en guise d'exemple, Voss et Zatorre (2012) ont démontré que l'épaisseur corticale de certaines régions occipitales prédisait la performance réalisée par les aveugles lors de tâches de discrimination auditive.

1.2.2.3. Plasticité intramodale

Au-delà de l'implication des régions occipitales lors du traitement des modalités sensorielles préservées, les systèmes neuronaux associés au traitement prédominant des autres sens (c.-à-d. cortex auditif et somatosensoriel) affichent également des différences fonctionnelles et morphologiques.

Réorganisation fonctionnelle intramodale

Au niveau fonctionnel, il a été démontré que l'activité neuronale recensée dans les cortex auditifs et somatosensoriels des aveugles précoces présentait quelques particularités, laquelle pouvant être interprétée comme ayant une utilité fonctionnelle. Notamment, parmi les particularités observées figurent la rapidité à laquelle le changement du potentiel électrique produite par le cerveau survient, et ce, en réponse à des stimulations auditives et somatosensorielles. À ce sujet, les individus atteints de cécité précoce présenteraient des latences significativement plus courtes que les individus voyants lorsque des stimuli auditif (Naveen et al., 1998; Niemeyer et Starlinger, 1981; Röder et al., 1996) et somatosensoriel (Feinsod et al., 1973; Röder et al., 1996) leur sont présentés, suggérant ainsi que leurs systèmes auditif et somatosensoriel seraient quelque peu plus efficaces que ceux des individus voyants. D'autre part, la représentation spatiale des fréquences sonores dans le système auditif (Elbert et al. 2002) ainsi que la représentation des doigts lisant le Braille dans le système

somatosensoriel (Pascual-Leone et Torres, 1993) apparaissent élargies chez la personne non voyante. En raison des représentations tonotopiques et somatosensorielles plus larges chez la personne non voyante, il est possible que le codage des informations relatives à ces sens s'en trouve affecté, notamment en termes de précision.

Réorganisation structurelle intramodale

La résolution spatiale qu'offre l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet de comparer finement les différences structurelles entre des cerveaux privés ou non d'entrées visuelles. À cet égard, les régions responsables du traitement de l'information auditive présentent d'importantes différences structurelles en contexte de privation visuelle. Plus précisément, Elbert et al. (2002) ont révélé que les aires centrales du cortex auditif des individus non voyants étaient davantage étendues que celles des individus voyants. Dans le même ordre d'idées, Hamilton et al. (2004) ont trouvé que le planum temporale (une région localisée derrière le cortex auditif primaire et importante pour le traitement du langage et de la musique) était significativement plus large chez les aveugles musiciens ayant l'oreille absolue que les musiciens voyants possédant cette même aptitude. À l'inverse, certaines études rapportent la présence, chez les individus non voyants, de régions cérébrales ayant des volumes réduits. Notamment, l'étude de Lepore et al. (2010) a révélé que seulement quelques régions traitant l'information visuelle de haut niveau (p.ex. gyrus supramarginal) ainsi que des régions cérébrales intégrant l'information visuelle avec l'information en provenance des autres sens (p.ex. aire motrice supplémentaire) affichaient une réduction de volume, laquelle étant associée à la privation visuelle.

En somme, les sections précédentes démontrent que l'absence d'entrées visuelles depuis le bas âge occasionne des changements structurels et fonctionnels des régions normalement dédiées au traitement de la vision ainsi qu'au sein des systèmes traitant les informations en provenance des sens préservés, notamment auditif et somatosensoriel. De plus, cette réorganisation cérébrale n'est pas sans conséquence; elle soutient la présence de certaines performances comportementales chez l'aveugle. Bien que les compensations comportementales et la réorganisation cérébrale découlant du déficit visuel ont largement été étudiées au cours des dernières décennies, la grande majorité des travaux conduits concerne les répercussions de la

privation visuelle sur le traitement de l'information auditive et tactile, laissant ainsi le traitement de l'information en provenance des sens chimiosensoriels peu exploré.

1.3. La perception chimiosensorielle

Les sens chimiques incluent l'odorat, le goût et le système trigéminal. Ils sont dits chimiques puisque leur perception est basée sur des stimuli chimiques, à l'opposition de sens basés sur des stimuli physiques, tels que la vue, le toucher et l'audition. Bien que l'état des connaissances concernant ces sens soit définitivement moins étoffé que celui concernant la vision (Hutmacher, 2019), le rôle de ces systèmes sensoriels dans notre quotidien est loin d'être négligeable. En effet, ils exercent un pouvoir remarquable sur notre façon de percevoir et interagir avec le monde, que ce soit dans l'appréciation des saveurs des aliments (Porter et al., 2007) ou dans la signalisation de la présence de substances potentiellement dangereuses (Cain et Turk, 1985).

Ainsi, les sections qui suivent auront pour objet de décrire les systèmes olfactif et trigéminal, les approches instrumentales utilisées pour les évaluer ainsi que leur influence respectives.

1.3.1. Le système olfactif

1.3.1.1. Anatomie et traitement de l'information olfactive

L'épithélium olfactif

La perception olfactive trouve son origine dans l'interaction entre les composés chimiques volatils transportés par l'air inspiré, par voie directe (ou orthonasale) ou par voie indirecte (rétronasale) (Halpern, 2009), et les récepteurs des cellules réceptives olfactives situés dans l'épithélium olfactif. Contrairement à l'épithélium respiratoire qui tapisse la majorité de la cavité nasale, l'épithélium olfactif chez l'Homme occupe une surface d'environ 2,5 cm² et couvre le sommet et le fond des fosses nasales (Sahin-Yilmaz et Naclerio, 2011; van Riel et al., 2015). L'analyse histologique de l'épithélium olfactif montre que ce dernier est constitué de trois types de cellules agencées de façon pseudostratifiée; les cellules sustentaculaires de soutien, les cellules basales et enfin, les cellules réceptives olfactives (CRO) (Young et al., 2015).

Les cellules sustentaculaires possèdent un noyau situé au pôle apical et forment sur leur bordure superficielle un feutrage de microvillosités. Elles se juxtaposent entre les CRO et permettent ainsi de les isoler les unes des autres et de stabiliser mécaniquement l'épithélium (Getchell, et al. 1984). De plus, elles participent à la régulation des concentrations ioniques du liquide extracellulaire entourant les CRO (Kern 2000) ainsi qu'à la dégradation des molécules odorantes (Doty, 2009; Glezer et Malnic, 2019).

Au sein de l'épithélium olfactif se trouvent également des cellules basales agissant comme cellules souches, lesquelles permettent la régénérescence des différentes cellules (Glezer et Malnic, 2019). Plus particulièrement, les cellules de type basales globulaires peuvent générer des CRO, des cellules de soutien, en plus d'être en mesure de se renouveler elles-mêmes (Murdoch et Roskams, 2007). Les cellules basales horizontales, pour leur part, constituent une autre population de cellules souches, laquelle étant plutôt quiescente. Tel que suggéré par Leung et al. (2007), les cellules basales horizontales semblent représenter un réservoir de cellules aptes à générer de nouvelles cellules basales globulaires lors de lésion majeure de l'épithélium olfactif. En somme, la présence de telles cellules dans l'épithélium olfactif permet une neurogenèse continue des éléments responsables de la perception olfactive, de telle sorte que l'épithélium olfactif se renouvellerait toutes les quatre à huit semaines (Breer et al., 2017; Malnic et Armelin-Correa, 2010).

Enfin, les CRO sont les cellules centrales de l'épithélium olfactif, dans la mesure où elles sont responsables de la transduction de l'information olfactive perçue dans l'environnement vers le cerveau. Il s'agit de neurones bipolaires, présentant un prolongement dendritique qui atteint la surface du tissu et qui se termine par une dilatation (bouton dendritique) où s'insèrent les cils olfactifs. Ces cils ont, dans leur membrane, des récepteurs transmembranaires couplés à une protéine G (Chen et al., 2014), permettant de se lier aux odorants et de déclencher une cascade de réactions enzymatiques générant, à terme, un influx nerveux (Breer et al., 2017; Firestein, 2001). Environ 400 récepteurs olfactifs fonctionnels et différents ont été identifiés dans le génome humain (Malnic et al., 2004; Zozulya et al., 2001). Bien que chaque CRO n'exprime qu'un seul type de récepteur olfactif, la composition moléculaire de différentes substances aromatiques peut amener un même récepteur à s'activer pour plusieurs odeurs

(Sicard et Holley, 1984). Ainsi, la perception olfactive d'une odeur particulière reflète l'activation simultanée et unique de plusieurs récepteurs, rendant dès lors possible la discrimination de plus de 10^{12} odeurs (Bushdid et al., 2014). Au pôle opposé des récepteurs (pôle basal) se situent les axones des CRO, lesquels se réunissent pour former les nerfs olfactifs (nerf crânien I). Ces faisceaux d'axones des nerfs olfactifs permettent de propager l'influx nerveux jusqu'aux bulbes olfactifs, et ce en traversant de façon ipsilatérale la lame criblée de l'os ethmoïde du crâne.

Les bulbes olfactifs

Les bulbes olfactifs, qui contiennent les neurones de deuxième ordre, sont des structures corticales organisées en couches concentriques (Huart et al., 2013a; Shepherd, 1972). Lieu du premier relais de l'information olfactive, ils se présentent comme des structures allongées et ovales disposées de façon couchée sur la lame criblée de l'os ethmoïde. La couche la plus externe est formée par les axones des CRO, ceux-ci se terminant dans des structures sphériques nommées glomérules. Les glomérules olfactifs, situés dans la seconde couche du bulbe olfactif, sont constitués par le regroupement et les synapses des prolongements de trois types de neurones; les axones des CRO qui se ramifient avant de former des synapses excitatrices avec les deux autres types cellulaires, les dendrites primaires des neurones de deuxième ordre (cellules mitrales et cellules à panache), et, enfin, les dendrites des cellules périglomérulaires (interneurones locaux). La convergence des informations olfactives vers les glomérules est importante. Chez le rongeur, environ 25 000 CRO présentant le même type de récepteur convergent vers un même glomérule (Shepherd, 1994; Strotmann et al., 1992). Bien qu'elle mérite d'être toujours étudiée, une telle convergence existerait probablement chez l'humain (Pinto, 2011). Jumelée à l'activité inhibitrice des interneurones sur les glomérules voisins, la convergence des CRO vers un même glomérule permettrait l'amplification du rapport signal sur bruit, ce qui contribuerait à une plus grande sensibilité et spécificité pour la détection des odeurs (Cleland et Linster, 2005; Freiherr, 2017.). L'information olfactive en provenance de l'épithélium olfactif ayant convergé dans les glomérules gagne accès, via le tractus olfactif latéral constitué des axones des cellules mitrales et cellules à panache, aux différentes régions constituant le cortex olfactif primaire (Ressler et al., 1994).

Cortex olfactif primaire

Les projections axonales des bulbes atteignent, dans un premier temps, de manière ipsilatérale et sans relais vers le thalamus, le cortex olfactif primaire. Le cortex olfactif primaire, situé à la jonction des lobes temporal et frontal, inclut plusieurs structures, lesquelles n'étant pas exclusivement dédiées à l'olfaction; le noyau olfactif antérieur, le tubercule olfactif, le cortex piriforme, le complexe amygdaloïde et le cortex entorhinal (Cleland et Linster, 2019).

Il est généralement reconnu que le noyau olfactif antérieur constitue, malgré son nom, une structure corticale olfactive (Brunjes et al., 2005; Haberly, 2001; Zilles et Amunts, 2012). Bien que son rôle exact dans le traitement de l'information olfactive demeure peu connu, sa connectivité fonctionnelle récemment établie avec les régions cérébrales impliquées dans la reconnaissance d'objets (Zhou et al., 2019) pourrait suggérer, en accord avec les études conduites chez les rongeurs (Haberly, 2001; Lei et al., 2006), que ce noyau participe à la formation d'objet olfactif.

En association avec le noyau accumbens, le tubercule olfactif forme le striatum ventral. De ce fait, la majorité des études comprenant le tubercule olfactif ont été conduites dans des contextes de récompenses plutôt que d'olfaction (Ikemoto, 2007). Ainsi, son rôle dans le traitement olfactif peine encore à être bien établi, bien qu'il semble être impliqué dans le codage de la valeur d'une récompense olfactive (Howard et al., 2016), l'attention olfactive (Zelano et al. 2005) et la détermination de la source d'information olfactive (Zelano et al., 2007).

Le bulbe olfactif achemine également des projections monosynaptiques aux noyaux amygdaliens, tels que le noyau cortical antérieur, le noyau médial et le cortex périamygdaloïde (Allison, 1954; Crosby et Humphrey, 1941; Pereira et al., 2005). En dépit du fait que des projections à des noyaux amygdaliens spécifiques soit connu, les études de neuro-imagerie fonctionnelle chez l'humain ont investigué le complexe amygdaloïde comme un tout (c.-à-d. l'amygdale) plutôt qu'en sous-régions (c.-à-d. en différents noyaux). Leurs résultats suggèrent que l'amygdale serait activée par l'intensité et la valence des odeurs (Anderson et al., 2003; Jin et al., 2015; Winston et al., 2005). D'autre part, les études recourant à l'électroencéphalographie intracrânienne (EEGi) proposent également que l'amygdale soit

impliquée dans le codage des odeurs (Hudry et al., 2003; Jiang et al., 2017) ainsi que dans les mécanismes du contrôle de la respiration nasale (Nobis et al. 2018; Nobis et al., 2019; Zelano et al. 2016).

Le cortex entorhinal, une région de nature multisensorielle, représente l'interface principale entre le néocortex et l'hippocampe. Son importance en regard à la mémoire, la navigation et la perception du temps est bien connue (Fyhn et al., 2004; Jessen et al., 2006; Suzuki et al., 1997). Le cortex entorhinal, par ses afférences directes en provenance du bulbe olfactif, est engagé, comparativement aux autres systèmes sensoriels, dans les premières étapes du traitement olfactif. Hormis quelques études en neuro-imagerie fonctionnelle ayant identifié une activité du cortex entorhinal en lien avec la présentation d'odeurs (Bensafi et al., 2008; Gottfried et al., 2002; Poellinger et al., 2001; Zelano et al., 2007), son rôle exact dans le traitement olfactif demeure peu connu.

Enfin, le cortex piriforme représente la principale cible des afférences bulbaires et constitue, sans contredit, la région cérébrale olfactive la plus étudiée. Situé à la jonction des lobes frontal et temporal (Mai et al., 2015), il se subdivise anatomiquement en deux sections; frontale (pirF) et temporale (pirT). Respectivement, le pirF et pirT occupent approximativement 15 et 85% du volume piriforme total (Pereira et al., 2005). Plusieurs études en imagerie fonctionnelle suggèrent que l'agréabilité d'une odeur serait représentée dans le cortex piriforme, et plus particulièrement, au sein du pirF (Bensafi et al., 2007; Royet et al., 2003; Zelano et al., 2007). De façon intéressante, cet effet serait également présent en l'absence d'odeur, soit durant l'imagination d'une odeur plaisante ou déplaisante (Bensafi et al., 2007). D'autres études ont également montré que l'activité trouvée dans le cortex piriforme soutiendrait des fonctions associatives de haut niveau telles que la mémoire de travail, l'imagination d'odeurs, l'apprentissage d'odeurs et l'attention aux odeurs (Bensafi et al., 2007; Cerf-Ducastel et Murphy, 2006; Djordjevic et al., 2005; Gottfried et Dolan, 2003; Gottfried et al., 2004; Plailly et al., 2008; Royet et al., 2011; Zelano et al., 2005, 2009, 2011).

Cortex olfactif secondaire

Les projections en provenance des régions olfactives primaires se distribuent dans une série de structures corticales et sous-corticales, lesquelles comprenant notamment le cortex orbitofrontal, l'insula, l'hippocampe, le thalamus, l'hypothalamus et le cortex cingulaire (Gottfried, 2010). Considéré parfois comme le cortex olfactif secondaire (Zatorre et al. 1992), et ce en raison du fait qu'il reçoit la majorité des projections cortico-corticales du cortex piriforme, le cortex orbitofrontal constitue une région significative dans la formation et le traitement conscient du percept olfactif. En effet, les processus de haut niveau prenant place dans cette région permettent de façonner le signal odorant en provenance du cortex piriforme en un percept final et conscient. Plus particulièrement, le cortex orbitofrontal serait impliqué dans la perception de la qualité d'une odeur (Rolls et al., 2003; Zald et Pardo, 1997), modulerait, selon nos expériences passées, notre jugement vis-à-vis celle-ci (Gottfried, 2007; Royet et al., 2001) et intégrerait les informations en provenance des autres modalités sensorielles (Gottfried et Dolan, 2003; Price, 2008). Son rôle à titre de nœud central dans la formation d'un percept olfactif final est également soutenu anatomiquement par le réseau dense de connexions afférentes et efférentes qui associent cette région avec les autres systèmes sensoriels (Carmichael et Price, 1995).

En somme, le système olfactif implique un réseau complexe de structures, lesquelles s'influencent mutuellement, permettent de traiter différents aspects de l'information olfactive, en plus d'agir comme site de même que relier l'olfaction avec d'autres fonctions, telles que la mémoire, les émotions et les autres modalités sensorielles.

1.3.1.2. Approches instrumentales pour l'évaluation de la fonction olfactive

La fonction olfactive peut être évaluée à l'aide de diverses approches, parmi lesquelles figurent des outils psychophysiques ainsi que des méthodes d'enregistrement physiologiques.

Méthodes psychophysiques

Parmi les outils psychophysiques les plus couramment utilisés figurent le University of Pennsylvania Smell Identification Test (ou UPSIT; Doty et al., 1984) et la batterie européenne Sniffin' Sticks (Hummel et al., 1997). Il s'agit de tests standardisés permettant l'évaluation dite

comportementale de l'odorat. Autrement dit, les résultats obtenus à ces tests sont basés sur les réponses émises par les participants à la suite d'une présentation d'une odeur délivrée de manière orthonasale. Les réponses sont par la suite comptabilisées en un score de performance global, lequel pouvant être comparé à des valeurs normatives, et ce, en fonction du genre et de l'âge du participant (Doty, 1995; Hummel et al., 2007; Kobal et al., 2000; Oleszkiewicz et al., 2019).

L'UPSIT consiste en un test d'identification d'odeurs (Doty et al., 1984; Doty, 1995). Il compte 40 odorants microencapsulés dans des cartes à gratter. Après avoir gratté et senti une microcapsule, le participant est invité à identifier l'odeur, et ce, à partir d'une liste de quatre descripteurs.

Le Sniffin' Sticks est, pour sa part, une batterie olfactive constituée de plusieurs sous-tests permettant d'évaluer plusieurs aspects de la performance olfactive (Hummel et al., 1997). Ainsi, à l'aide de feutres imbibés d'odeurs, cette batterie offre l'opportunité d'apprécier la fonction olfactive globale d'un individu, et ce, en additionnant les performances obtenues à trois différents tests, soit les tests de seuil de détection, de discrimination et d'identification d'odeurs (Hummel et al., 1997). Plus précisément, le test de seuil de détection consiste à déterminer la concentration la plus faible de n-butanol (odeur de solvant) ou de phenylethylalcohol (PEA; odeur de rose) parmi un ensemble de 16 différentes concentrations (la concentration #1 étant la plus élevée et la concentration #16 étant la plus faible) qu'un individu est en mesure de détecter. En utilisant un paradigme de choix forcés à trois alternatives, le participant est amené à identifier le feutre, parmi un ensemble de trois (dont deux imprégnés de solvant), contenant l'odeur cible. Le seuil de détection est déterminé à l'aide d'une procédure en escalier à sept paliers; la concentration est augmentée si le feutre cible n'est pas correctement identifié ou diminuée si le feutre cible a été identifié correctement à deux reprises. La concentration moyenne des quatre derniers paliers, laquelle se situant entre 1 (seuil de détection élevé) et 16 (seuil de détection faible) représente le seuil de détection d'un individu. Le test de discrimination est, quant à lui, constitué de 16 triplets de feutres, dont deux feutres d'un même triplet sont imprégnés d'une même odeur, alors que le troisième feutre contient une odeur différente. Le participant doit ainsi identifier le feutre renfermant l'odeur différente dans

chacun des triplets qui lui sont présentés. La performance en regard à la capacité de discrimination olfactive d'un individu correspond au nombre de bonnes réponses émises pour l'ensemble des 16 triplets. Enfin, pour sa part, le test d'identification consiste à identifier correctement les odeurs de 16 différents feutres. Pour chaque feutre, le participant est invité à sélectionner parmi quatre propositions, celle correspondant le mieux à l'odeur venant de lui être présentée. La somme des odeurs correctement identifiées est comptabilisée afin d'obtenir un score de performance sur 16. Notons que de récentes extensions à la batterie Sniffin' Sticks ont été développées parmi lesquelles figurent des feutres additionnels pour la tâche d'identification (Freiherr et al., 2012; Haehner et al., 2009; Sorokowska et al., 2015) et des épreuves de mémoire olfactive (Besser et al., 2019; Croy et al., 2015).

Techniques de neuro-imagerie

Les techniques de neuro-imagerie permettent, quant à elles, d'investiguer les mécanismes neuronaux sous-tendant le traitement de l'information, et de ce fait, elles représentent des outils indispensables dans les efforts mis en place pour mieux comprendre la façon dont le comportement humain est lié aux sensations et aux perceptions. Plusieurs techniques de neuro-imagerie sont utilisées pour comprendre les patrons de réponses cérébrales associés à la perception olfactive, de même que l'intégrité des structures cérébrales supportant la fonction olfactive. Il est possible de subdiviser ces techniques en fonction du type de mesures souhaitées que nous distinguerons plus bas. Toutefois, avant de décrire ces méthodes, il convient de faire un léger aparté sur le fait qu'une partie de ces méthodes nécessite l'utilisation d'un système délivrant transitoirement les stimuli olfactifs; l'olfactomètre.

L'olfactomètre

Introduit par Kobal et Plating en 1978, l'olfactomètre a ouvert la porte à de nouvelles perspectives à l'égard de l'exploration non invasive du cerveau humain traitant l'information de nature chimiosensorielle. En effet, les techniques utilisées auparavant, soit la délivrance d'un bref stimulus olfactif via des impulsions d'air, présentaient de nombreux problèmes quant à la validité des réponses cérébrales récoltées puisque l'augmentation soudaine du flux d'air associé avec la présentation d'un stimulus olfactif occasionnait une réponse des afférents trigéminaux,

lesquelles étant mécanosensibles. Ainsi, la distribution d'un stimulus olfactif imbriqué dans un flux d'air constant ayant une température et un niveau d'humidité préétablis, tel que l'olfactomètre d'aujourd'hui le réalise, permet d'éviter toute stimulation mécanique ou thermique concomitante de la muqueuse nasale. Autrement dit, l'olfactomètre permet désormais d'obtenir une réponse cérébrale spécifiquement associée au traitement d'un stimulus olfactif.

Mesures électrophysiologiques

L'électro-olfactogramme est une technique recourant à la mise en place d'une électrode au niveau de la fente olfactive d'une cavité nasale. Également munie d'un cathéter relié à l'olfactomètre, elle permet d'enregistrer l'activité transitoire de la surface de l'épithélium lors d'une stimulation odorante. Plus particulièrement, le signal capturé par l'électrode représente la sommation des courants dépolarisants produits par un ensemble de neurorécepteur activés, tous orientés perpendiculairement à la surface de l'épithélium (Knecht et Hummel, 2004; Lapid et Hummel, 2013). Concrètement, cette technique a pour objectif d'examiner la fonctionnalité de l'épithélium olfactif, et ce par la mesure de l'activité des neurorécepteurs dont il est composé.

L'électroencéphalographie (EEG) permet, quant à elle et via l'enregistrement de l'activité électrique à la surface du scalp, d'identifier de manière très précise dans le temps, les potentiels électriques générés par une certaine partie du cerveau en réponse à un stimulus olfactif. Plus précisément, les réponses électroencéphalographiques associées à une stimulation olfactive sont majoritairement identifiées en utilisant le moyennage des réponses évoquées (c.-à-d. potentiel évoqué) par un stimulus présenté à de multiples occasions (c.-à-d. essais). En moyennant ces réponses évoquées ensemble, les bruits de fond aléatoires sont éliminés et seule la réponse électroencéphalographique relative au stimulus olfactif est conservée. L'utilisation de cette méthode a permis de constater que la réponse électrophysiologique d'une stimulation olfactive est caractérisée par une succession de variations de potentiel positives et négatives. Plus précisément, le signal correspond à une composante négative survenant approximativement 320-500 ms après la stimulation (N1), à laquelle se suit une composante

positive survenant dans une fenêtre temporelle variant de 450-800 ms suivant la stimulation (identifié comme P2 et/ou P3) (Geisler et Murphy, 2000; Haehner et al., 2011; Hummel et Kobal, 1992; Pause et al., 1996). Il est à noter que ces réponses exhibent des amplitudes plus larges sur les électrodes placées sur la ligne médiane du scalp. L'analyse temps-fréquence représente, pour sa part, une approche alternative pour le traitement de l'activité induite par un stimulus odorant, mais dont le signal n'est pas suffisamment stationnaire entre les essais pour être révélé par la méthode de moyennage décrite précédemment (pour de plus amples informations sur l'analyse temps-fréquence des signaux électrophysiologiques dans le domaine de l'olfaction, le lecteur est invité à consulter Rombaix et al. 2013).

Méthodes d'imagerie cérébrale

Les avancées dans le domaine de l'imagerie médicale des dernières décennies ont permis d'améliorer considérablement notre compréhension quant à la représentation morphologique des voies et des structures associées à la perception chimiosensorielle.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la méthode de choix dans l'évaluation structurelle et fonctionnelle de l'appareil olfactif et du cerveau puisqu'il permet d'examiner le bulbe olfactif, toutes les aires cérébrales associées à l'olfaction (c.-à-d. primaire et secondaire) et bien plus, et ce avec un très bon niveau de résolution (Luck, 2014). Le but de l'IRM est d'obtenir une image tridimensionnelle du cerveau en générant un contraste entre les différents tissus qui le composent, permettant ainsi de différencier la matière grise, la matière blanche et le liquide céphalorachidien. Pour parvenir à obtenir cette image du cerveau, l'individu est placé dans un champ magnétique intense qui sera à l'origine du signal mesuré. En effet, l'IRM repose sur le principe de résonance magnétique nucléaire et s'appuie sur les propriétés physiques de l'atome d'hydrogène, dont le noyau est constitué d'un seul proton. Ce proton, chargé positivement et tournant sur lui-même, possède un moment magnétique de spin (c.-à-d. qu'il agit tel un aimant et génère un faible champ magnétique). En temps normal, dans un tissu, les spins sont orientés de manière aléatoire. Cependant, l'application d'un champ magnétique puissant mène les spins de tous les noyaux d'hydrogène à s'aligner dans la direction de ce champ et lors de l'interruption du champ magnétique, les spins reviennent à leur position de

départ en émettant un signal. La vitesse à laquelle ces spins reviennent à leur orientation naturelle est fonction de la densité des différents tissus. Le signal émis par les différents atomes d'hydrogène est ainsi utilisé pour créer une image tridimensionnelle du cerveau représentant les différents tissus (Hendee et Morgan, 1984). En fonction des paramètres utilisés, différentes images peuvent être obtenues, distinguant ainsi l'IRM structurale de l'IRM fonctionnelle.

L'IRM structurale permet, entre autres, de voir l'anatomie du cerveau. À cet égard, plusieurs méthodes de morphométrie cérébrale existent (voir Toga et Thompson (2002) pour une revue relativement exhaustive des différentes méthodes dans ce domaine). Bien que nombreuses, il est tout de même possible de regrouper celles-ci en trois grandes catégories. Il y a tout d'abord les méthodes fondées sur la normalisation spatiale où un système de coordonnées est utilisé pour effectuer des comparaisons point à point entre les individus. Il y a ensuite les méthodes utilisant des régions d'intérêts (ROIs) où la comparaison entre les sujets est faite au niveau de ROIs homologues à partir de descripteurs de forme (p.ex. surface, volume, taille, épaisseur). Enfin, il y a les méthodes dites mixtes qui comparent les ROIs à partir d'un système de coordonnées régional et dédié sous-jacent.

D'autre part, les images fonctionnelles permettent, comme son nom l'indique, de voir le cerveau fonctionner. Cela est possible en raison du fait que l'hémoglobine, molécule présente dans les globules rouges, existe sous deux états ayant des propriétés magnétiques différentes ; oxyhémoglobine (diamagnétique) et la déoxyhémoglobine (paramagnétique). Ainsi, lors de la réalisation d'une tâche quelconque, l'activité neuronale de certaines régions cérébrales augmente entraînant une consommation d'oxygène locale, laquelle a pour effet de transformer l'oxyhémoglobine en déoxyhémoglobine. Notons que l'augmentation du taux de deoxyhémoglobine est très transitoire, car en réponse à cette consommation d'oxygène, le système vasculaire augmente son débit et l'apport en oxyhémoglobine est plus que compensé, ayant ainsi pour conséquence une diminution finale du taux de déoxyhémoglobine. Or, la déoxyhémoglobine est paramagnétique, ce faisant, elle perturbe moins le champ magnétique local et le signal magnétique devient plus intense. Autrement dit, l'imagerie par résonance fonctionnelle (IRMf) repose sur la mesure du signal qui reflète les variations locales et transitoires de la quantité d'oxygène transporté par l'hémoglobine (signal BOLD).

1.3.1.3. La performance olfactive et ses relations neuroanatomiques

L'étude de la relation unissant les performances comportementales aux différentes structures cérébrales impliquées dans les comportements mesurés permet, d'une part, de mieux comprendre l'origine probante des variations comportementales interindividuelles et, d'autre part, d'élucider le rôle particulier d'une structure cérébrale pour un comportement donné. Par conséquent, plusieurs études corrélationnelles ont tenté de mettre en lien les performances comportementales obtenues aux tests olfactifs psychophysiques avec les structures cérébrales impliquées dans le traitement olfactif, et ce tant auprès de populations saines qu'auprès d'individus affectés de conditions particulières.

Comme mentionné précédemment, le bulbe olfactif constitue le premier relais central de l'information olfactive. De ce fait, de nombreuses études se sont penchées sur le lien existant entre l'intégrité de cette structure et la performance olfactive. De façon générale, les mesures volumétriques du bulbe olfactif sont associées positivement avec les performances olfactives des individus présentant un odorat dans la norme (Buschhuter et al., 2008; Seubert et al., 2013a). Plus précisément, le volume moyen des bulbes olfactifs semble positivement corrélé avec le score global moyen du Sniffin' Sticks (i.e. Seuil + Identification + Discrimination). De plus, l'épreuve d'identification se distingue plus particulièrement des autres, en ce sens qu'elle est la seule à être positivement associée au volume bulbaire lorsque l'âge des participants est contrôlé. Parallèlement, les individus atteints de diverses conditions affectant la fonction olfactive, par exemple à la suite d'un trauma crânien, d'une infection des voies respiratoires supérieures ou en raison de rhinosinusites chroniques, démontrent des patrons corrélationnels comparables; plus faible est la performance olfactive, plus petite sera la taille du bulbe (Hummel et al., 2015; Mueller et al. 2005; Rombaux et al. 2006, 2008; Yousem et al., 1996, 1999). Enfin, soulignons que même si la littérature scientifique dépeint un lien relativement clair entre le volume des bulbes olfactifs et les performances olfactives, la présence de bulbes olfactifs, à elle seule, ne constitue pas un prérequis nécessaire à la fonction olfactive. À cet égard, une récente étude de cas (Weiss et al., 2020) illustre la possibilité de présenter des performances olfactives comparables à la norme, et ce, en l'absence de bulbes olfactifs apparents. De ce fait, il est possible de supposer que des mécanismes compensatoires particuliers peuvent prendre place

afin de substituer, dans une certaine mesure, le rôle des bulbes dans le traitement de l'information olfactive.

Parmi les autres régions cérébrales présentant également un lien positif avec les performances olfactives globales (c.-à-d. score global au Sniffin' Sticks) mesurées auprès d'individus sains figure le volume du cortex orbitofrontal (Seubert et al., 2013a), la profondeur du sillon olfactif gauche (Hummel et al., 2003a) ainsi que l'épaisseur corticale du gyrus postcentral et de l'insula droit (Frasnelli et al., 2010). D'ailleurs, certaines habiletés olfactives semblent s'associer positivement avec certaines mesures morphologiques de différentes régions cérébrales. Par exemple, la performance obtenue pour l'épreuve de discrimination d'odeurs est liée de manière positive avec le volume du cortex orbitofrontal (Seubert et al., 2013a), de même qu'avec l'épaisseur corticale de l'insula droit et de trois régions situées autour du sulcus central et du sulcus intrapariétal droit (Frasnelli et al., 2010). La tâche d'identification semble, pour sa part, associée à l'épaisseur corticale du gyrus de Heschl droit (Frasnelli et al., 2010) alors que, d'autre part, ce serait le volume du cortex orbitofrontal qui serait corrélé avec la tâche de détection de seuil olfactif (Seubert et al., 2013a). Quant aux individus présentant une perte modérée à sévère de la fonction olfactive, des réductions de volume au sein des régions olfactives secondaires ont été constatées, notamment au niveau du cortex orbitofrontal, insulaire, cingulaire, de même que piriforme (Bitter et al., 2010a, 2010b; Peng et al., 2013; Yao et al., 2014).

À l'opposé des individus présentant une fonction olfactive réduite se positionnent des personnes dont l'acuité olfactive est anormalement élevée (Hummel et al., 2017). Nommée hyperosmie, cette rare condition est habituellement mise en évidence par un très faible seuil de détection olfactif (Walker, 1990). Selon une récente étude (Wabnegger et al., 2019), ces individus présenteraient des liens positifs entre les performances globales au Sniffin' Sticks (score TDI) et le volume de l'hippocampe gauche, structure qui jumelée avec l'insula antérieure, se distinguent des normosmiques par leur volume plus élevé. Dans un même ordre d'idées, les personnes qui, dans le cadre de leur métier, sont amenées à utiliser grandement leur sens de l'olfaction, telle est le cas des sommeliers et des parfumeurs, présentent également des particularités au niveau de certaines structures olfactives. Plus particulièrement, le volume du cortex piriforme et orbitofrontal des parfumeurs serait positivement corrélé avec le niveau

d'expertise (c.-à-d. le nombre d'années dans la profession) (Delon-Martin et al., 2013). Chez les sommeliers, ce serait plutôt l'épaisseur du cortex entorhinal qui présenterait un lien positif avec le nombre d'années d'expérience professionnelle (Banks et al., 2016).

Suivant l'idée que le niveau d'expérience professionnelle dans le monde de la sommellerie ou de la parfumerie était lié avec des changements structuraux, certains chercheurs ont tenté de mettre en évidence un lien causal entre les performances olfactives et la plasticité cérébrale. Par le biais de l'entraînement olfactif, Al Ain et al. (2019) ont su démontrer, après seulement six semaines d'entraînement, que des changements significatifs d'épaisseur corticale avaient pris place au niveau du cortex entorhinal droit, du gyrus frontal inférieur droit ainsi que du gyrus fusiforme bilatéral.

Dans la direction inverse, autrement dit lorsqu'un changement au sein des structures cérébrales survient, un effet sur la performance olfactive peut également être observé. Bien que les traumatismes crâniens et les maladies neurodégénératives offrent la possibilité d'observer les potentiels effets d'une perturbation cérébrale sur la performance olfactive, l'étude du comportement pré et postopératoire en lien avec l'ablation d'une région cérébrale fournit plutôt, quant à elle, un modèle d'inférence causale. À ce sujet, la résection du lobe temporal pour cause d'une épilepsie réfractaire semble engendrer des modifications significatives des capacités olfactives, notamment une diminution de la capacité d'identification et de mémorisation des odeurs et une augmentation du seuil de détection (Doty et al., 2018). De plus, cette chute des performances olfactives postopératoires apparaît latéralisée; les effets sont plus importants pour la narine du côté dont la résection a été réalisée.

En somme, à la lumière de la littérature existante, il ne fait aucun doute que des liens unissant le niveau de performance olfactive à la morphologie de certaines structures cérébrales existent. Rappelons que ces liens sont bidirectionnels; l'altération de certaines structures cérébrales impacte les performances olfactives, tout comme l'exposition particulière aux odeurs module la morphologie de certaines régions cérébrales.

1.3.2. Le système trigéminal

La chimioréception nasale se fonde principalement sur deux systèmes de capteurs sensoriels; le système olfactif tel que décrit précédemment et le système dit « trigéminal ». Constitué des terminaisons nerveuses du nerf trijumeau réparties de façon diffuse dans les muqueuses du visage, ce système, en présence de stimuli chimiosensoriels particuliers, permet de donner naissance aux sensations de fraîcheur, de piquant, de picotement, etc. Ainsi, bien qu'elle apparaisse parfaitement unifiée, la perception des odeurs, comme nous le verrons un peu plus loin dans cette section, combine en réalité une composante olfactive ainsi qu'une composante trigéminale.

1.3.2.1. Neuroanatomie du système trigéminal

Alors que la composante olfactive de l'odorat relève du nerf crânien I, la composante trigéminale est issue, quant à elle, du nerf crânien V, un nerf principalement sensoriel soutenant quelques fonctions motrices, telle la mastication. Formé de trois branches, le nerf trijumeau innerve différentes sections de la peau et des muqueuses du visage et communique, de par ce fait, les informations somatosensorielles et chimiosensorielles en provenance de sa portion ophtalmique (V1), maxillaire (V2) et/ou mandibulaire (V3). L'information sensorielle issue de ces branches converge dans le ganglion de Gasser (ou ganglion trigéminal) localisé dans le cavum de Meckel (ou cavum trigéminal), où approximativement 27 000 corps cellulaires de neurones pseudo-unipolaires s'y trouvent (Borsook et al. 2003). De là, les prolongements centraux des fibres périphériques trigéminales quittent le ganglion pour pénétrer, à la hauteur du pont et via la racine sensitive trigéminale, dans le système nerveux central. Ces fibres afférentes projettent ainsi dans les noyaux sensitifs du nerf trijumeau; sites du premier relais central des informations somesthésiques orofaciales. Des noyaux sensitifs, l'information est ensuite transmise au thalamus, puis dans les aires cérébrales somatosensorielles. Soulignons que les régions faciales innervées par la branche ophtalmique sont représentées dans la portion inférieure du gyrus postcentral, alors que les informations en provenance de la branche mandibulaire sont traitées dans les régions davantage supérieures du sulcus central (Borsook et al., 2004; DaSilva et al., 2002). Par conséquent, l'organisation relative des trois branches du nerf trijumeau est

préservée de manière somatotopique tout au long de sa progression jusqu'au cortex somatosensoriel (Borsook et al., 2006).

Neuroanatomie chimiosensorielle d'origine trigéminal

Au-delà de l'innervation cutanée du visage, certaines portions terminales des trois branches du nerf trijumeau innervent les muqueuses nasale et orale. Plus particulièrement, l'intérieur du nez est innervé par les portions terminales des nerfs maxillaires et ophtalmiques, alors que la muqueuse orale est exclusivement innervée par certaines branches terminales du nerf mandibulaire (Frasnelli et al., 2014). Outre que fournir de l'information de nature sensitive, les terminaisons nerveuses présentes dans les muqueuses affichent des récepteurs aptes à réagir aux substances chimiques. Ces récepteurs, issus de la superfamille des TRP (de l'anglais transient receptor potential), n'ont été que découverts récemment (Gerhold et Bautista, 2009) et présentent la particularité d'être sensible à la fois aux variations thermiques et chimiques (Boonen et al., 2017). Ainsi, l'activation du récepteur TRPV1 par la consommation de capsaïcine présente dans le piment occasionnera, par exemple, une sensation de picotement, voire de brûlement, identique à celle produite par des températures situées au-delà de 43 degrés Celsius (Caterina et al., 1997; Frasnelli et al., 2011b). À l'inverse et pour ne nommer que celui-ci, le récepteur TRPM8 sera activé par des températures plus basses situées entre 15-28 degrés Celsius, tout comme par des substances composées de menthol et d'eucalyptol (McKemy et al., 2002). Ajoutons également la présence de certains récepteurs trigéminaux dans les muqueuses n'appartenant pas à la famille des TRP et qui seraient activés par différentes substances tels la nicotine (récepteur d'acétylcholine nicotinique; Thuerauf et al., 1999) et certains acides (récepteurs ASIC de l'anglais acid-sensing ion receptor; Chen et al., 1998; Waldmann et al., 1997).

Le traitement de l'information chimiosensorielle s'effectue à travers, d'une part, les structures cérébrales classiquement impliquées dans l'intégration des messages somesthésiques, et d'autre part, des régions habituellement considérées comme olfactives et gustatives, telles que les cortex insulaire, orbitofrontal et piriforme (Albrecht et al., 2010; Boyle et al., 2007a; Iannilli et al., 2008). De plus, puisque certains stimuli trigéminaux occasionnent des sensations de douleur, il n'est pas surprenant que des projections thalamiques découlant des voies

ascendantes trigéminales atteignent également les structures cérébrales impliquées dans la matrice de la douleur (Mouraux et al., 2011), comme les cortex insulaire, cingulaire et préfrontal, de même que les cortex somatosensoriels primaire et secondaire.

1.3.2.2. Évaluation du système trigéminal

L'une des principales difficultés rencontrées dans l'évaluation du système trigéminal réside dans le fait que la majorité des stimuli trigéminaux activent également le système olfactif, et ce dans des concentrations moindres que celles nécessaires pour l'activation trigéminal (Doty et al., 1978). Par conséquent, l'évaluation du système trigéminal nécessite l'utilisation d'épreuves permettant d'écarter la possibilité que les résultats soient obtenus par la participation concomitante du système olfactif.

Évaluation comportementale

L'une des méthodes les plus couramment utilisées pour évaluer la fonction trigéminal est le test de latéralisation qui consiste à déterminer laquelle des deux narines a été stimulée par un stimulus de nature habituellement mixte (c.-à-d. présentant des composantes olfactives et trigéminales). Cette épreuve s'appuie sur la particularité que l'humain, de manière générale, est incapable de localiser un stimulus purement olfactif (Frasnelli et al., 2009; Kobal et al., 1989), tels le PEA, la vanilline et le sulfure d'hydrogène (Doty, 1975). À l'opposé, les stimuli purement trigéminaux ainsi que mixtes parviennent à être efficacement localisés (Kobal et al., 1989; Hummel et al., 2003b; Porter et al., 2005; Wysocki et al., 2003). Ainsi, en utilisant un stimulus présentant une composante trigéminal, il devient possible d'évaluer la sensibilité du système trigéminal, et ce sans interférence du système olfactif. À ce sujet, les stimuli peuvent être présentés manuellement à l'aide de bouteilles, ou mécaniquement par un olfactomètre contrôlé par ordinateur. Le paradigme habituel pour la tâche de latéralisation est de fournir dans une narine un stimulus odorant alors que l'autre narine ne reçoit que de l'air, et ce afin d'éviter un effet de latéralisation déterminée par des informations de nature somatosensorielle liée à une entrée d'air exclusivement unilatérale (Kéïta et al., 2013). Généralement, l'évaluation de la sensibilité du système trigéminal est déterminée par la comptabilisation du nombre de

bonnes réponses fournies après plusieurs essais (Hummel et al., 2003b) ou en enregistrant les temps de réaction (Kéïta et al., 2013).

Évaluation neuro-imagerie

D'autre part, tout comme pour l'évaluation du système olfactif, des approches permettant l'évaluation plus objective de la fonction trigéminal existent. Parmi celles-ci, notons la possibilité d'enregistrer l'activité périphérique du système trigéminal, et ce à partir de la muqueuse nasale de l'épithélium respiratoire (Thürauf et al. 2002). L'activité cérébrale en lien avec l'activation du système trigéminal est, quant à elle, habituellement mesurée à l'aide de l'électroencéphalogramme (EEG), l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ainsi que la tomographie par émission de positons (TEP).

1.3.3. Interactions entre le système olfactif et trigéminal

Comme mentionné précédemment, la grande majorité des molécules que nous inhalons présentent la particularité de stimuler de manière parallèle le système olfactif et le système trigéminal. Bien que ces deux systèmes soient issus de nerfs crâniens indépendants, ils entretiennent des liens étroits entre eux. Du stimulus inhalé jusqu'au traitement central de celui-ci, ces deux systèmes interagissent ensemble, et ce en supprimant ou amplifiant la réponse de l'un vis-à-vis l'autre (Hummel et Livermore, 2002). Par exemple, un stimulus trigéminal sera perçu comme plus intense lorsque présenté avec un stimulus olfactif (Cain et Murphy 1980; Livermore et al. 1992). Inversement, la présence d'une composante trigéminal dans un odorant aura comme effet de diminuer la perception de la composante olfactive (Kobal et Hummel 1988; Hummel et al., 2005). D'ailleurs, en lien avec ces effets d'interaction, la stimulation de ces systèmes avec la présentation simultanée d'un stimulus trigéminal pur et d'un stimulus olfactif pur engendre une activation cérébrale beaucoup plus large que la somme des aires cérébrales activées par la présentation individuelle de ces stimuli (Boyle et al., 2007b). Ces interactions complexes gagnent encore à être mieux comprises, et ce, tant au niveau des mécanismes qui les régissent que dans les lieux où elles surviennent. Quoiqu'il en soit, l'interaction entre ces deux systèmes semble prendre place tant au niveau de la périphérie

(muqueuse) qu'au niveau central (cerveau) et serait potentiellement effective grâce à des connexions neuroanatomiques.

1.3.3.1. Interactions périphériques

Le premier site où il est possible de constater la proximité des deux systèmes a pour emplacement l'épithélium olfactif. À ce sujet, le nerf trigéminal innerve l'épithélium olfactif, tout comme le nerf olfactif, et de ce fait, une interaction entre les deux systèmes pourrait prendre place. Plus particulièrement, il a été suggéré que les fibres trigéminales présentes dans l'épithélium olfactif seraient susceptibles d'altérer la réponse des récepteurs olfactifs, et ce par le relâchement de substance P et possiblement d'autres peptides lorsqu'elles seraient stimulées (Bouvet et al., 1987, 1988; Daiber et al., 2013).

Par ailleurs, des évidences en provenance des individus atteints d'anosmie permettent également de suggérer un effet inhibiteur du nerf olfactif sur les réponses trigéminales périphériques. Plus précisément, les individus jugés normosmiques présentent, comparativement aux individus anosmiques congénitaux, des activités périphériques moindres du système trigéminal, alors que celles-ci seraient comparables au niveau central (Frasnelli et al. 2007a, 2007b). Bien que les fondements neuronaux derrière ce phénomène demeurent méconnus, certains chercheurs proposent que les entrées sensorielles de nature olfactive parviennent à moduler les réponses trigéminales en raison de la présence de fibres trigéminales atteignant le bulbe olfactif (Finger et al., 2003; Schaefer et al., 2002).

Enfin, soulignons la capacité du système trigéminal à influencer indirectement la réponse olfactive, et ce par le biais de réflexes nasaux, tels que la modification de la perméabilité nasale, la respiration et le changement de la consistance du mucus recouvrant l'épithélium (Finger et al., 1990).

1.3.3.2. Interactions centrales

Comme souligné précédemment, l'information relative au système trigéminal et olfactif gagne accès au cortex cérébral via des canaux indépendants et différents, et de ce fait, occasionne des activations cérébrales qui leur sont propres. Par exemple, l'activation de l'amygdale et du putamen ventral apparaissent comme une signature unique à la stimulation olfactive (Seubert

et al., 2013b), alors que l'exposition à un stimulus trigéminal entraîne, quant à elle et en autres, l'activation des aires somatosensorielles (Albrecht et al., 2010). Outre les régions cérébrales qui leur sont propres, ces deux systèmes partagent des aires de traitement communes, tel le cortex piriforme, orbitofrontal et insulaire (Albrecht et al., 2010; Seubert et al., 2013b). Ces régions, puisque communément activées par des stimuli olfactifs et trigéminaux, pourraient constituer des sites propices où l'interaction entre ces deux systèmes prendrait place. À cet égard, des influences comparables à celles décrites au niveau de la périphérie pourraient avoir lieu; l'activation d'un système pourrait inhiber ou amplifier la réponse de l'autre au niveau cérébral.

Parmi certaines évidences permettant de soutenir la présence d'interactions d'origine centrale figurent celles associées au traitement d'un stimulus chimiosensoriel mixte. Plus précisément, l'activation cérébrale engendrée par la présentation simultanée d'un stimulus trigéminal pur (CO₂) et d'une odeur pure (PEA) est largement supérieure dans le cortex orbitofrontal et dans les centres d'intégration multisensorielle que l'équivalent de la somme mathématique de l'activation occasionnée par chacune des deux composantes présentées de manière indépendante (Boyle et al., 2007b). Autrement dit, le traitement simultané des composantes trigéminal et olfactive d'un mélange occasionne une amplification de l'activité cérébrale. D'autre part, l'étude d'individus anosmiques permet d'appuyer l'hypothèse d'interactions prenant place au niveau central, et ce en plus de soutenir la notion d'adaptabilité de ces interactions. En effet, les réponses mesurées par l'électroencéphalogramme en regard à des stimuli trigéminaux apparaissent différées selon l'état de la fonction olfactive et la durée de l'atteinte olfactive. Comparativement aux individus normosmiques et ceux atteints d'anosmie congénitale, les individus présentant une perte acquise de l'odorat démontrent une réduction de l'activité électroencéphalographique (Frasnelli et al., 2007a). De façon intéressante, cette réduction d'activité semble s'estomper au fil du temps (Hummel et al., 2003b) alors que la qualité de l'olfaction demeure inchangée. Ainsi, ces résultats suggèrent que la perte de l'olfaction induit des changements cérébraux qui parviennent à affecter le traitement de l'information purement trigéminal, et ce, de manière différenciée à travers le temps.

1.3.4. Impacts des autres modalités sensorielles sur les perceptions olfactives et trigéminales

1.3.4.1. Gustation

Étroitement liées lors de la consommation d'aliments, les sensations gustatives qui accompagnent les odeurs sont naturellement congruentes (Seo et Hummel, 2017). Néanmoins, la manipulation expérimentale des sensations gustatives en présence d'une odeur particulière permet de mieux comprendre l'influence de la gustation sur la perception olfactive orthonasale et rétronasale. À cet égard, il a été démontré que la sensibilité orthonasale à l'odeur de benzaldéhyde (c.-à-d. odeur de cerise/amande) était augmentée en présence d'un stimulus gustatif congruent (saccharine) et diminuée en présence d'un stimulus gustatif incongruent (glutamate de sodium) ou d'eau déminéralisée (Dalton et al., 2000). Il en est de même pour la perception olfactive rétronasale; certaines substances gustatives, notamment des solutions de saccharose, parviennent à augmenter l'intensité perçue d'une odeur (Fujimaru et Lim, 2013; Green et al., 2012; Lim et al., 2014).

1.3.4.2. Audition

L'étude de l'impact de l'audition sur la perception olfactive rend compte, quant à elle, que les sensations auditives parviennent à moduler le niveau d'agréabilité d'une odeur (Seo et Hummel, 2011; Seo et al., 2014). À ce sujet, tant l'agréabilité d'un son que le niveau de congruence entre une odeur et un son parviennent à modifier l'appréciation d'une odeur. Par exemple, la présentation simultanée d'un son agréable, tel le rire d'un enfant ou d'une musique de jazz, avec une odeur possédant une valence a priori agréable (PEA) ou désagréable (1-butanol) aura pour effet d'augmenter l'appréciation finale de l'odeur (Seo et Hummel, 2011). Une odeur sera également considérée comme plus agréable lorsque présentée avec le son correspondant, telle une odeur de croustilles avec le bruit de manger des croustilles plutôt que de boire un café (Seo et Hummel, 2011). Notons que la congruence entre une odeur et un son s'étend au-delà des bruits engendrés par la mastication ou l'avalement puisque certaines musiques jumelées à des odeurs produisent le même effet. C'est le cas notamment de l'odeur de cannelle jugée comme

plus agréable en présence d'un chant de Noël plutôt qu'une musique de style pop (Seo et al., 2014).

1.3.4.3. Tactile

Tout comme pour les sensations gustatives, les informations relatives à la texture des aliments mis en bouche influencent également la perception olfactive, notamment de manière rétronasale (Seo et Hummel, 2017). C'est le cas notamment de la viscosité et de la fermeté des aliments qui lorsqu'elles sont augmentées, diminuent l'intensité perçue de la flaveur de l'aliment (Baines et Morris, 1987; Hollowood et al., 2002; Mestres et al., 2005; Visschers et al., 2006). L'appréciation d'une odeur sera, quant à elle, influencée par le niveau de congruence entre une texture et une odeur. Autrement dit, plus une texture non aromatisée est concordante avec une odeur, plus l'odeur sera jugée comme agréable (Harthoorn et al., 2008).

1.3.4.4. Vision

La vision joue, sans contredit, un rôle particulièrement important dans notre jugement à l'égard des odeurs. À cet égard, les études comportementales ont régulièrement démontré que l'habileté à correctement identifier des odeurs s'appuie grandement sur les indices visuels (Zellner, 2013). Puisque les odeurs sont régulièrement accompagnées d'indices visuels au quotidien, leur détection (Gottfried et Dolan, 2003; Seo et al., 2010), leur discrimination (Demattè et al., 2009; Stevenson et Oaten, 2008) et leur identification (Davis, 1981; Gottfried et Dolan, 2003; Shankar et al., 2010; Zellner et al., 1991) s'en trouvent grandement facilitées, pour autant que les indices soient appropriés. Par exemple, les odeurs sont détectées plus rapidement et correctement lorsqu'elles sont présentées avec des images ou des couleurs sémantiquement congruentes plutôt qu'incongruentes (Davis, 1981; Gottfried et Dolan, 2003; Seo et al., 2010; Zellner et al., 1991). À l'inverse, l'absence de couleur ou l'incohérence de cette dernière avec une odeur (c.-à-d. couleur rouge pour une odeur de banane), diminue notre rapidité et notre efficacité à pouvoir l'identifier (Zellner, 2013). Au-delà de notre capacité à les reconnaître, l'intensité perçue d'une odeur est également influencée par les couleurs et les images qui lui seront associées (Christensen, 1983; Koza et al., 2005; Zellner et Kautz, 1990; Zellner et Whitten, 1999). En guise d'exemple, l'odeur du fromage sera perçue comme plus

intense si elle est accompagnée d'une couleur congruente plutôt qu'incongruente (c.-à-d. couleur bleue) (Christensen, 1983). L'agréabilité d'une odeur, pour sa part, est également modulée par les couleurs et les images qui lui seront associées. En effet, il est généralement reconnu qu'une odeur sera davantage appréciée si elle est présentée avec des indices visuels congruents que si elle est présentée seule ou accompagnée d'indices visuels inappropriés (Sakai et al., 2005; Zellner et al., 1991). Soulignons, cependant, que la congruence entre un indice visuel et une odeur ne résulte pas nécessairement en une meilleure appréciation. Celle-ci dépendra de la valence hédonique initiale de l'odeur; une odeur peu agréable pourra être perçue encore plus désagréable si elle est jumelée à un indice visuel congruent (Seo et al., 2010; Seo et al., 2008).

Parallèlement aux évidences comportementales figurent également des évidences issues de la neuro-imagerie permettant de soutenir les effets associés à la congruence des indices visuels sur la perception olfactive. Contrairement à son homologue droit impliqué dans la perception des odeurs (Zald et Pardo, 2000), le cortex orbitofrontal gauche serait principalement engagé dans l'intégration des indices visuels et olfactifs (Gottfried et Dolan, 2003; Österbauer et al., 2005). À ce sujet, cette région présente un degré d'activité plus important en condition de pairage simultané congruent (c.-à-d. odeur et couleur congruente) que la somme des deux conditions prises seules (Österbauer et al., 2005). De plus, le niveau d'activation retrouvé au sein du cortex orbitofrontal s'affiche comme étant plus grand selon le degré de congruence entre les indices visuels et les odeurs (Gottfried et Dolan, 2003).

1.3.5. Conclusion partielle

Des composés chimiques volatils présents dans l'air jusqu'à leur perception consciente, nous avons pu découvrir, à travers les précédentes sections, les mécanismes et les structures qui régissent deux systèmes sensoriels (olfactif et trigéminal) ainsi que les méthodes habituellement employées pour les évaluer. Bien que distincts, ces deux systèmes interagissent entre eux et rares sont les occasions dans notre quotidien d'être confronté à des composés volatils ne stimulant qu'un seul de ces systèmes. À ce propos, les odeurs rencontrées sont habituellement accompagnées de sensations additionnelles, telles auditives, gustatives, etc.,

lesquelles parviennent à modifier notre jugement final par rapport à celles-ci, notamment leur intensité et leur agréabilité. De son côté, la vision, du fait qu'elle fournit des indices multiples quant à la possible source d'émanation, facilite la reconnaissance des composés chimiques volatils que nous côtoyons, en plus d'influencer notre appréciation de ces derniers. Son rôle facilitateur dans le traitement de l'information olfactive soulève ainsi la question à savoir comment la privation visuelle prolongée influence la perception chimiosensorielle. Nous avons évoqué lors des premières sections de cette thèse des changements comportementaux importants survenant en cas de cécité précoce, notamment en ce qui a trait à la perception auditive et tactile. Ces observations comportementales, rappelons-le, s'accompagnaient également de modifications au niveau cérébral, et ce tant sur le plan structurel que fonctionnel. Ainsi, la prochaine section aura pour objet de couvrir la littérature existante concernant l'impact de la privation visuelle sur la perception olfactive et trigéminale, et ce dans l'optique de déclarer les objectifs de la présente thèse.

1.4. Impacts de la cécité sur la perception chimiosensorielle

1.4.1. Performances comportementales

1.4.1.1. Seuil olfactif

Le seuil de détection olfactif constitue l'une des premières fonctions olfactives ayant été ciblées par les chercheurs évaluant les aptitudes olfactives des aveugles. Les premières études conduites dans ce domaine, bien qu'utilisant des méthodes psychophysiques non standardisées, n'ont observé aucune différence de sensibilité olfactive entre les individus atteints de cécité et leurs pairs voyants (Boccuzzi, 1962; Cherubino et Salis, 1957; Griesbach, 1899). Certains travaux plus récents utilisant l'épreuve de seuil de détection de la batterie olfactive Sniffin' Sticks corroborent ces premiers résultats (Cornell Kärnekull et al., 2016; Güdücü et al., 2016; Luers et al., 2014; Oniz et al., 2011; Schwenn et al., 2002; Sorokowaka, 2016), alors que d'autres obtiennent une sensibilité supérieure auprès des aveugles (Beaulieu-Lefebvre et al., 2011; Çomoğlu et al., 2015; Cuevas et al., 2010).

1.4.1.2. Discrimination olfactive

Tout comme pour le seuil de détection olfactif, les résultats obtenus par les participants aveugles comparativement à leurs pairs voyants à l'épreuve de discrimination du Sniffin' Sticks sont inconsistants. D'un côté, certains groupes de chercheurs obtiennent des performances comparables entre ces deux groupes d'individus (Beaulieu-Lefebvre et al., 2011; Cornell Kärnekull et al., 2016; Güdücü et al., 2016; Luers et al., 2014; Majchrzak et al., 2017; Oniz et al., 2011; Schwenn et al., 2002; Sorokowska, 2016), alors que d'autres démontrent des habiletés de discrimination olfactive supérieures chez les aveugles (Çomoğlu et al., 2015; Cuevas et al., 2010).

1.4.1.3. Identification olfactive

Les résultats d'études s'intéressant à l'identification d'odeurs à l'aide de descriptifs préétablis (paradigme à choix forcé) vont, quant à eux, tous dans le même sens, et ce pour une multitude de tests standardisés, tels que l'épreuve d'identification du Sniffin' Sticks (Beaulieu-Lefebvre et al., 2011; Çomoğlu et al., 2015; Cuevas et al., 2010; Güdücü et al., 2016; Luers et al., 2014; Majchrzak et al., 2017; Oniz et al., 2011; Schwenn et al., 2002; Sorokowska, 2016; Sorokowska & Karwowski, 2017) et son extension (Iversen et al., 2015) ainsi que le UPSIT (Smith et al., 1993). Ajoutons également que la valeur hédonique donnée à une odeur n'apparaît pas systématiquement faciliter son identification, et ce autant chez les aveugles que chez les personnes voyantes (Sorokowska et Oleszkiewicz, 2022).

1.4.1.4. Localisation chimiosensorielle

L'évaluation des capacités à localiser efficacement des stimuli chimiosensoriels auprès de la population aveugle constitue, quant à elle, un sujet très récent. De ce fait, la littérature actuelle ne recense que deux études, lesquelles offrent des méthodologies et des résultats divergents. D'une part, Manescu et al. (2021; disponible en annexe) ont démontré que, comparativement aux individus voyants et ceux atteints de cécité tardive, les individus atteints d'une cécité congénitale présentaient de meilleures capacités à déterminer efficacement la narine stimulée par des stimuli chimiosensoriels. D'autre part, Sorokowska et al. (2019b) n'ont observé aucune

différence entre les performances des aveugles et celles des voyants lors d'épreuves nécessitant de localiser approximativement une source odorante distante.

1.4.1.5. Méta-analyse de Sorokowska et al. (2019a)

La mise en évidence d'un portrait comportemental clair quant aux performances olfactives des individus atteints de cécité constitue une tâche plus qu'ardue, et ce notamment en raison de l'hétérogénéité des résultats issues des études mentionnées ci-dessus. Il convient de souligner que ces discordances résultent de différents facteurs, tels que les approches instrumentales utilisées, la composition des groupes étudiés et la taille de ces groupes (voir la section 5.2 pour une discussion de l'impact de ces différents facteurs). Ainsi, dans le but d'établir un portrait général des performances olfactives des aveugles, et ce avec une précision et une puissance plus importante que les investigations individuelles citées précédemment, Sorokowska et al. (2019a) ont conduit une méta-analyse à ce sujet. En concevant une synthèse quantitative des résultats existants, ils sont parvenus à lever le doute entre les études présentant des résultats discordants, et ce grâce, entre autres à une puissance statistique plus élevée en raison de tailles d'échantillons plus larges. En effet, il importe de préciser que la majorité des études rapportées ci-haut présente une taille d'échantillon limitée. Ce faisant, il est possible que certaines différences comportementales n'aient pas été détectées du fait que la puissance statistique était insuffisante. Autrement dit, la réalisation de la méta-analyse de Sorokowska et al. (2019a) permet désormais d'obtenir des conclusions plus précises quant aux performances olfactives des individus aveugles.

Globalement, les résultats de la méta-analyse démontrent que les capacités olfactives des individus non-voyants ne sont pas plus ou moins aiguës que celles de leurs pairs voyants. Plus précisément, la synthèse quantitative effectuée par Sorokowska et al. (2019a) de 18 études évaluant la sensibilité olfactive (c.-à-d. seuil olfactif) indique une absence de différence significative, bien qu'une légère tendance ($p = 0.055$) à mieux performer apparaisse pour les individus atteints de cécité précoce comparativement aux individus voyants. D'autre part, en utilisant les résultats de 14 précédentes investigations, et ce tout en contrôlant pour les influences possibles d'études ayant un niveau de puissance statistique limitée, aucune différence significative concernant les performances olfactives discriminatoires des aveugles

comparativement à celles des individus voyants n'a été obtenue. Enfin, de manière comparable aux résultats issus des études évaluant les capacités d'identification olfactive, la méta-analyse conduite par Sorokowska et al. (2019a) ne révèle aucune différence significative entre les individus atteints de cécité et ceux voyants.

1.4.2. Évidences anatomiques et fonctionnelles

1.4.2.1. Anatomique

Tel que décrit précédemment, le bulbe olfactif constitue une région importante dans le traitement de l'information de nature olfactive, et ce notamment en raison des connexions qu'il entretient avec le reste du système olfactif (Mori et al., 1999). Puisque son volume apparaît lié aux performances olfactives réalisées par les individus présentant diverses conditions (p. ex. anosmie, hyposmie, dépression, etc.), l'intérêt d'évaluer son volume auprès d'individus atteints de cécité est tout à fait justifié, d'autant plus que nous savons désormais que les non-voyants présentent des altérations anatomiques dans les régions soutenant les sens préservés. À cet égard, le groupe de Rombaux et al. (2010) a évalué et comparé le volume bulbaire ainsi que les performances olfactives obtenues à des tâches de discrimination et d'identification de 10 individus atteints de cécité précoce à ceux d'individus voyants. Les résultats obtenus suggèrent d'une part que les participants aveugles présentaient des bulbes dont le volume était significativement plus élevé que les participants voyants, et d'autre part que les non-voyants obtenaient de meilleures performances olfactives comparativement aux voyants, ces dernières n'étant pas associées significativement au volume des bulbes. Bien que ces résultats soient intéressants, quelques limites présentes dans leur étude méritent d'être soulignées, notamment l'utilisation de tâches olfactives non standardisées et une description de leurs participants aveugles très peu détaillée, rendant la réplique de leur travail difficile. De plus, soulignons que les volumes moyens des bulbes olfactifs mesurés auprès de leurs participants voyants sont atypiques puisqu'ils se situent en deçà du 10^e rang centile des mesures normatives publiées par Buschhüter et al. 2008. À notre connaissance, il s'agit de l'unique étude s'étant intéressée aux altérations anatomiques existantes dans le système olfactif des aveugles. Ainsi, l'intégrité structurelle des autres régions olfactives (c.-à-d. primaires et secondaires), de même que celles

permettant le traitement de l'information trigéminal, demeure, encore à ce jour, un domaine inexploré auprès de la population non voyante.

1.4.2.2. Fonctionnel

Au niveau fonctionnel, cependant, le nombre de recherches concernant le traitement de l'information chimiosensorielle chez l'aveugle est plus abondant, quoiqu'encore très limité, et ce notamment si on le compare aux sens du toucher et de l'audition. À cet égard, quelques équipes ont tenté d'évaluer si, comme lors du toucher ou du traitement auditif, les régions normalement dévolues à la vision contribuent, chez l'individu atteint de cécité, au traitement de l'information chimiosensorielle. Retenons, dans un premier temps, que l'implication des régions normalement utilisées pour le traitement de l'information visuelle apparaît variée selon le degré de complexité de la tâche chimiosensorielle réalisée. Plus précisément, en condition de perception passive de stimuli olfactif et trigéminal, aucune différence dans les réponses électrophysiologiques entre les aveugles et voyants n'est observée. Autrement dit, les latences, les amplitudes et la distribution topographique des composantes des potentiels évoqués olfactifs et trigéminaux sont les mêmes que l'on soit aveugles ou voyants (Cuevas et al., 2011; Schwenn et al., 2002). D'autre part, lors du traitement actif de stimuli chimiosensoriels, il est possible d'observer des différences d'activités cérébrales significatives entre les groupes d'individus voyants et ceux atteints de cécité précoce, et ce tant dans les régions dites « visuelles » qu'olfactives. D'une part, Kupers et al. (2011) ont démontré que les individus atteints de cécité congénitale présentaient une activité cérébrale plus importante dans les régions olfactives primaires (c.-à-d. amygdale droit) et secondaires (c.-à-d. cortex orbitofrontal latéral droit, thalamus médiodorsal, l'hippocampe) lorsqu'ils traitaient de l'information olfactive comparativement à leurs pairs voyants. D'autre part, Renier et al. (2013) ont démontré qu'au-delà d'un recrutement des régions occipitales lors du traitement de l'information olfactive, une dissociation fonctionnelle existait lors du traitement de stimuli de nature olfactive et auditive. Notamment, ils ont relevé, chez les aveugles, la présence d'activité plus importante dans le gyrus fusiforme droit lorsque ces derniers accomplissaient des tâches de discrimination et de catégorisation olfactive de fruits et de fleurs, alors que le traitement des mêmes stimuli présentés de manière auditive engendrait une plus grande activation au niveau du gyrus moyen

occipital. Autrement dit, certaines régions du cortex occipital des individus atteints de cécité présenteraient une préférence pour la forme dans laquelle un même stimulus serait présenté (c.-à-d. sous une forme olfactive ou auditive). Qui plus est, le niveau d'activation retrouvé dans le gyrus fusiforme des individus aveugles lors des conditions olfactives de Renier et al. (2013) apparaissait lié de façon positive avec les performances comportementales obtenues lors d'une tâche de reconnaissance d'odeurs.

1.4.3. Absence de compensations comportementales en présence d'altérations anatomiques et fonctionnelles

Tel que nous l'avons décrit précédemment, et tout comme pour les domaines auditif et tactile, l'individu atteint de cécité précoce présente des altérations structurelles de type intramodal, notamment au niveau du bulbe olfactif. De plus, les régions normalement dévolues au traitement de l'information visuelle chez la personne voyante se voient activement engagées lors du traitement d'information olfactive chez l'individu aveugle. Or, il convient de rappeler que selon la méta-analyse de Sorokowska et al. (2019a), l'individu privé de vision depuis la naissance n'apparaît pas démontrer de capacités olfactives plus aiguisées que celles de leurs pairs voyants. Bien que ces résultats puissent sembler contradictoires, et ce notamment en regard de l'hypothèse de compensation sensorielle précédemment décrite, plusieurs pistes d'explications peuvent être formulées. D'une part, il est possible que les altérations anatomiques et fonctionnelles observées n'aient aucun impact réel sur les performances olfactives. Autrement dit, ces altérations ne seraient que le produit d'un développement cérébral atypique en raison de la privation visuelle survenue dès la naissance. D'autre part, il est possible que ces altérations anatomiques et fonctionnelles soutiennent la présence de compensations comportementales, mais que les outils et mesures utilisés dans l'étude des performances olfactives des aveugles ne soient pas suffisamment sensibles pour les déceler. Enfin, il se peut que ces altérations anatomiques et fonctionnelles soutiennent plutôt les performances chimiosensorielles associées au système trigéminal qu'olfactif, lesquelles, rappelons-le, apparaissent améliorées chez les individus atteints de cécité congénitales (Manescu et al., 2021). Puisque les études d'imagerie fonctionnelle citées ci-haut utilisaient des molécules odorantes présentant des composantes olfactives et trigéminales, il est plus que probable que les activations cérébrales

obtenues reflètent l'interaction de ces deux systèmes. En l'absence de tâches permettant de dissocier ces deux systèmes, il est difficile de déterminer quels types de traitement sont reflétés par l'activation cérébrale observée (c.-à-d. un traitement de la composante olfactive, trigéminale et/ou simultané des deux composantes), de même que le ou les systèmes chimiosensoriels supportant les performances comportementales mesurées.

Chapitre 2 – Objectifs et hypothèses de recherche

2.1. Objectif général de la présente thèse

Comme en témoigne le premier chapitre de cette thèse, l'intérêt relatif à la perception chimiosensorielle de l'individu atteint de cécité congénitale constitue un sujet relativement récent. Complexes, les systèmes olfactif et trigéminal interagissent entre eux à différents niveaux, en plus d'impliquer une multitude de structures cérébrales. Les performances comportementales en regard à ses deux systèmes sont loin d'être unanimes, bien que la méta-analyse effectuée par Sorokowska et al. (2019a) permet de peindre un portrait plus clair des habiletés olfactives des individus non voyants, lesquelles, rappelons-le, demeurent comparables à celles des individus voyants. D'autre part, les individus atteints de cécité congénitale semblent présenter des performances plus aiguisées que leurs pairs voyants lorsqu'ils traitent l'information relative à la composante trigéminal d'un stimulus odorant. Au-delà des performances comportementales, l'intégrité structurelle des régions impliquées dans le traitement chimiosensoriel chez l'aveugle congénital, de même que la distribution de l'activité cérébrale, sont des éléments méritant d'être encore mieux investigués. Par conséquent, l'objectif général de cette thèse est d'arriver à une meilleure compréhension de l'impact de la cécité sur la perception chimiosensorielle, et ce, en s'intéressant plus particulièrement aux mécanismes cérébraux la sous-tendant.

2.1.1. Objectif et hypothèses de la première étude

Le premier volet de cette thèse concerne l'investigation, par l'IRM, de l'intégrité structurelle des régions impliquées dans le traitement olfactif. Plus particulièrement, nous souhaitons répliquer l'étude de Rombaux et al. (2010), et ce, en palliant certaines limites méthodologiques présentes dans leur travail. Ainsi, en utilisant des participants aveugles congénitaux finement appariés à des individus voyants, nous souhaitons comparer le volume bulbaire, de même que la densité et l'épaisseur corticale des régions olfactives primaires et secondaires, et ce afin de déceler d'éventuelles divergences morphologiques associées à la privation visuelle. De plus, nous tenterons également de déterminer si des liens existent entre les mesures morphologiques des

structures du système olfactif et les performances comportementales récoltées à l'aide d'un outil psychophysique standardisé (c.-à-d. la batterie Sniffin' Sticks).

Basé sur les résultats obtenus par Rombaux et al. (2010), la littérature existante sur la réorganisation structurelle intramodale en cas de privation visuelle (voir section 1.2.3.3.) ainsi que les liens existants entre les performances olfactives et l'intégrité morphologique des régions cérébrales olfactives (voir section 1.3.1.3.), nous émettons les hypothèses suivantes :

- 1- Les individus atteints de cécité congénitale présenteront un volume bulbaire significativement différent de celui mesuré auprès de leurs pairs voyants;
- 2- Des différences significatives concernant la densité et l'épaisseur corticale des régions cérébrales impliquées dans l'olfaction existeront entre les individus voyants et ceux atteints de cécité;
- 3- Les performances olfactives obtenues à la batterie Sniffin' Sticks seront, dans chacun de nos groupes, associées significativement aux différentes mesures cérébrales observées au sein du système olfactif de nos participants.

2.1.2. Objectif et hypothèses de la seconde étude

Le second volet de cette thèse concerne l'investigation des activités cérébrales mesurées par l'IRMf lorsque les individus atteints de cécité congénitale traitent des stimuli chimiosensoriels. Plus précisément, nous souhaitons comparer les réponses cérébrales d'individus non voyants avec celles d'individus neurotypiques lorsque ces derniers traitent l'identité et la localisation de deux odeurs mixtes (c.-à-d. ayant une composante olfactive et trigéminal). D'une part, nous souhaitons évaluer si le degré d'activation présent dans les régions olfactives lors de l'identification d'odeurs et dans les régions trigéminales lors de la localisation de ces mêmes odeurs diffère entre les aveugles congénitaux et les individus voyants (c.-à-d. réorganisation fonctionnelle intramodale). D'autre part, nous souhaitons déterminer si ces deux tâches parviennent à solliciter l'activation particulière de certaines régions occipitales chez l'individu aveugle (c.-à-d. réorganisation fonctionnelle intermodale), lesquelles respectant l'organisation fonctionnelle en deux voies du système visuel (c.-à-d. voie ventrale et voie dorsale).

En raison des précédentes études IRMf conduites auprès des individus atteints de cécité congénitale, et ce tant dans le domaine de l'olfaction (voir section 1.4.2.2.) que dans les domaines auditifs et tactiles (voir section 1.2.2.), nous émettons les hypothèses suivantes :

- 1- Les niveaux d'activation cérébrale retrouvés dans les régions olfactives et trigéminales seront, respectivement à la tâche à laquelle les participants participent, plus importants chez les individus atteints de cécité congénitale, reflétant ainsi une réorganisation fonctionnelle de type intramodal;
- 2- Les individus aveugles présenteront un niveau d'activité cérébrale plus important dans les régions occipitales que les individus voyants lorsqu'ils traiteront les stimuli chimiosensoriels, reflétant ainsi une réorganisation fonctionnelle de type intermodal;
- 3- Comparativement aux individus voyants, les aveugles congénitaux présenteront un recrutement plus important des régions « visuelles » de la voie ventrale (voie du Quoi?) lors de la tâche d'identification des odeurs, reflétant ainsi la ségrégation fonctionnelle présente dans les régions occipitales;
- 4- Comparativement aux individus voyants, les aveugles congénitaux présenteront un recrutement plus important des régions « visuelles » de la voie dorsale (voie du Où?) lors de la tâche de localisation des odeurs, reflétant ainsi la ségrégation fonctionnelle présente dans les régions occipitales.

Chapitre 3 – Article 1. Altered morphological traits along central olfactory centers in congenitally blind subjects

Chouinard-Leclaire, C., Manescu, S., Collignon, O., Lepore, F., & Frasnelli, J. (2022). Altered morphological traits along central olfactory centers in congenitally blind subjects. *European Journal of Neuroscience*, 56(4), 4486-4500. <https://doi.org/10.1111/ejn.15758>

Abstract

It is well documented that early sensory loss typically alters brain morphology in the areas associated with the lost sense. However, much less is known about the impact of early sensory loss on the remainder of the sensory regions. Therefore, we investigated whether congenitally blind (CB) individuals show brain alterations in the olfactory system by comparing cortical morphology and olfactory bulb (OB) volume between 16 congenitally blind individuals and 16 sighted matched controls. Our results showed that not only CB blind individuals exhibited smaller OB but also alterations of cortical density in some higher olfactory processing centres, but unchanged cortical thickness. Our current findings suggest that a lifelong absence of visual input leads to morphological alterations in olfactory processing areas.

Abbreviations

ACC: anterior cingulate cortex

AFC: alternative forced-choice

CB: congenitally blind

CSF: cerebrospinal fluid

GM: grey matter

MRI: magnetic resonance imaging

OB: olfactory bulb

OFC: orbitofrontal cortex

PC: piriform cortex

PEA: phenyl ethyl alcohol

ROI: region of interest

TDI: sum of threshold, discrimination and identification scores

TIV: total intracranial volume

VBM: voxel-based morphometry

WM: white matter

3.1. Introduction

Although olfaction and vision operate via anatomically distinct brain pathways, they both essentially serve the same function of object identification (Gottfried, 2010). The relation between both systems appears to be strong and bidirectional; each system can significantly influence the behavioural outcome of the other. It is well known that visual stimuli can facilitate odour detection (Gottfried & Dolan, 2003) and identification (Demattè et al., 2009), but olfaction can also influence visual perception. For example, odours can influence eye movements (Seigneuric et al., 2010; Seo et al., 2010) and visual perception in binocular rivalry (Zhou et al., 2010). In addition, animal studies provide useful anatomical avenues by which these olfactory–visual associations may occur in the human brain. More specifically, primates, rodents and other species show that many olfactory-related regions, such as the primary olfactory cortex, receive convergent projections from the olfactory bulbs (OB) and retina (Cooper et al., 1994; Mick et al., 1993). The orbitofrontal cortex (OFC) also receives afferent inputs from both primary olfactory cortex and high-order visual areas and contains populations of bimodal neurons that are responsive to olfactory and visual stimulations (Öngür & Price, 2000; Rolls & Baylis, 1994). Taken together, these studies suggest an innate functional relationship between visual and olfactory systems among animals that may be present as well in humans.

Does the absence of visual experience prevent blind individuals from developing normal olfactory abilities? Independently to vision, olfaction alone conveys important information about the environment. The olfactory system not only serves to detect potential dangers, such as smoke, dust or gas, but also influences our social behaviour and well-being (Stevenson, 2010). Therefore, one may postulate that olfaction has an enhanced ecological value for blind individuals as olfactory stimuli provides for them crucial information about their surroundings that vision cannot signal or corroborate. Consequently, olfactory inputs might be processed more efficiently leading to supra-performances among blind individuals, a phenomenon known as behavioural compensation and well established for the other remaining senses (Frasnelli et al., 2011; Voss et al., 2010). It was suggested that these behavioural compensations are mediated by changes in (1) primary cortex of the visual and spared

modalities and (2) polymodal association and (for a review, see Bavelier & Neville, 2002). However, one may also stipulate that the strong relationship between vision and olfaction described above could restrain any compensation benefits among blind individuals. Existing literature concerning blind individuals' olfactory abilities is highly conflictual, but according to the recent meta-analysis of Sorokowska et al. (2019), individuals living with visual impairment show no positive effects on the most commonly tested olfactory tasks, namely, odour detection thresholds, olfactory discrimination, or on free identification abilities. Although this may lead one to conclude the olfactory function is unchanged in blind individuals, the picture may be more complex, notably if the tasks themselves present a higher level of difficulty, a phenomenon that was previously shown in blind individuals within other modalities (Alary et al., 2008; Simon et al., 2002). More specifically, during a wine odour categorization task (Manescu et al., 2018), early-blind individuals presented lower scores compared with sighted controls, suggesting the importance of previous visual experiences in the formation of internal representations of complex odours, such as wines. On the other hand, congenitally blind individuals outperformed controls in an odour localization task but not in identification tasks (Manescu et al., 2021). This result is in line with the notion of improved spatial abilities for non-visual modalities in early-blind participants (Battal et al., 2020) and suggests that some components of olfactory objects (e.g. trigeminal components) may be processed differently among blind individuals. The presence of enhanced, equal and even decreased olfactory abilities among blind individuals raises numerous questions, in particular the integrity of their olfactory cortical structures.

The olfactory pathway connects the olfactory epithelium in the nose with (1) the OB (the relay station between peripheral and central structures of the olfactory system) and then (2) the primary [piriform cortex (PC) and adjacent areas] and secondary olfactory cortex (including OFC and insular cortex). Morphometric measures of these structures are generally positively associated with olfactory abilities (Frasnelli et al., 2010; Hummel et al., 2015; Seubert et al., 2013). More specifically, OB volume varies as a function of olfactory sensitivity and is decreased in patients with olfactory disorders (i.e. sinusal, post-infectious and post-traumatic olfactory loss; Mueller et al., 2005; Rombaux et al., 2006a, Rombaux et al., 2006b; Yousem et

al., 1999; Yousem et al., 1996) and may increase during olfactory training (Negoiias et al., 2017) and recovery from an olfactory disorder (Gudziol et al., 2009; Haehner et al., 2008). Because most causes of olfactory dysfunction, such as sinusal, post-infectious and possibly post-traumatic olfactory dysfunction are the result of damages peripheral to the OB, OB volume is strongly determined by bottom-up mechanisms. In addition to this, top-down mechanisms are involved as suggested by the effect of unilateral olfactory training on the contralateral OB (Negoiias et al., 2017).

The effect of olfactory loss and restoration extends beyond the OB and results in structural alterations in higher-order brain areas. For example, patients with olfactory loss exhibit a decrease in grey matter volume across the primary and secondary olfactory cortex (Bitter, Brüderle, et al., 2010; Bitter, Gudziol, et al., 2010; Han et al., 2017; Yao et al., 2014), although surgical treatment for chronic rhinosinusitis re-establishes olfactory function and leads to an increase of grey matter volume within olfactory processing areas (Whitcroft et al., 2018). Furthermore, olfactory training is associated with an increase in grey matter volume and cortical thickness of central olfactory processing areas (Al Ain et al., 2019; Gellrich et al., 2018).

Despite the established link between olfactory ability and the morphology of olfactory cortical structures, the literature regarding cerebral morphological alterations of the olfactory system among blind is very scarce. To our knowledge, only two studies have explored this theme: a mouse model (Touj et al., 2020) and a human study (Rombaux et al., 2010). Interestingly, both studies found that compared with sighted subjects, blind subjects presented significantly larger OB as well as better olfactory performances. Although these findings support the hypothesis that blindness modulates the OB volume and olfactory abilities, a few considerations and methodological issues hamper the generalizability of these results. First, even if animal studies give the opportunity to control environmental factors, generalization of results to human species should be done with caution, in particular with rodents who have lower visual acuity than primates (Prusky et al., 2002), make extensive use of their whiskers (Diamond et al., 2008) and sense of smell (Uchida & Mainen, 2003; von Heimendahl et al., 2007) when exploring their environment and presented a different organization and composition of the OB (Lane et al., 2020). Second, to thoroughly evaluate morphological alterations of the olfactory system,

one should use standardized olfactory tasks, such as the Sniffin' Stick (Hummel et al., 1997). Third, due to the differences in performance between CB individuals and those who lost their sight later in life (Leporé et al., 2010), it is very important to take this into account and provide a detailed description of the blind group (i.e. age at and cause of blindness onset and presence of light perception). Finally, cortical alterations beyond the OB should also be investigated to have a better understanding of the impact of blindness on the olfactory system.

The remarkable ability of the brain to reorganize itself is primarily expressed within a limited time period during early development (Hensch, 2005; Knudsen, 2004)—although the cortex does retain some plasticity throughout the lifespan of an individual (de Villers-Sidani et al., 2010; Mishra et al., 2014; Voss et al., 2017). Previous research in sensory deprivation did not always categorize participants with respect to the onset age of privation. The division of blind individuals is important from a theoretical perspective because early visual loss results in significantly more robust changes in the cortical structures supporting the processing of the remaining senses than for late-onset loss of sight (Collignon et al., 2013; Leporé et al., 2010; Maller et al., 2016; Park et al., 2009). However, brain alterations seen in blind individuals are often associated with divergent morphology in terms of cortical thickness, surface area and grey matter density (Jiang et al., 2009; Park et al., 2009). Therefore, studying congenitally blind individuals using a combination of complementary morphological measures will help to disentangle morphological alterations found in the olfaction processing areas following visual deprivation.

In the present study, we aimed to determine whether congenitally blind individuals exhibited morphological alterations in olfactory processing areas. Specifically, we measured OB volumes using volumetric planimetry as well as cortical density and thickness in the primary (PC, amygdala) and secondary (OFC, insula, temporal poles, anterior cingulate cortex (ACC), hippocampal–parahippocampal complex, thalamus, caudate nucleus, putamen, pallidum) olfactory cortices (Fjaeldstad et al., 2017). In addition, we assessed olfactory performance: odour thresholds for each nostril, odour discrimination, cued odour identification, and odour memory. We hypothesized that individuals with early blindness exhibit (1) altered OB volumes

and (2) altered cortical density and thickness in olfactory brain areas and (3) that the olfactory performances are correlated with alterations in olfactory brain structures.

3.2. Material

3.2.1. Participants

Sixteen congenitally blind [CB; age mean (M) = 52.56, standard deviation (SD) = 13.226, level of education M = 13.25, SD = 3.225, 8 women, 2 smokers] and sixteen matched (age, gender, level of education, manual dominance and smoking habits) sighted individuals (controls; age M = 53.50, SD = 11.41, level of education M = 14.69, SD = 2.27, 8 women, 2 smokers) participated in our study. All CB participants were affected by total blindness (absence of light perception) as a result of bilateral ocular or optic nerve alterations from birth. Further detailed descriptions of blind individuals can be found in Table 1. Except for blindness, all subjects were healthy and without olfactory disorders and without a medical history of neurological or psychiatric problems. Participants were instructed not to eat or drink anything besides water 1 h prior to the experiment. The study was approved by the Multicentric Research Ethics Board of the “Regroupement Neuroimagerie du Québec” [CMER RNQ 11-12-007]. All participants gave their written informed consent prior to inclusion.

Table 1

Characteristics of blind participants

| Participant | Age | Sex | Education | Handness | Smoking | Residual visual perception | Onset | Cause of blindness |
|-------------|-----|-----|-----------|----------|---------|----------------------------|-------|---------------------------|
| B01 | 66 | M | 14 | R | No | Diffuse light | 0 | Congenital cataracts |
| B02 | 28 | M | 16 | R | Yes | No | 0 | Congenital microphthalmia |
| B03 | 61 | F | 8 | R | No | No | 0 | Retinopathy |

| | | | | | | | | |
|-----|----|---|----|---|-----|------------------|---|---|
| B04 | 69 | M | 14 | R | No | No | 0 | of prematurity Rubella virus during pregnancy of the mother |
| B05 | 50 | M | 16 | L | No | Diffuse light | 0 | Retina detachment |
| B06 | 47 | M | 11 | R | No | No | 0 | Retinopathy of prematurity |
| B07 | 51 | F | 16 | R | No | No | 0 | Retina displasia |
| B08 | 32 | M | 14 | R | No | No | 0 | Retinopathy of prematurity |
| B09 | 63 | F | 14 | R | No | No | 0 | Retinopathy of prematurity |
| B10 | 54 | M | 10 | R | No | No | 0 | Retinopathy of prematurity |
| B11 | 55 | M | 16 | L | Yes | No | 0 | Affected by thalidomide treatment |
| B12 | 63 | F | 16 | R | No | No | 0 | Leber congenital amaurosis |
| B13 | 66 | F | 7 | R | No | No | 0 | Retinopathy of prematurity |
| B14 | 36 | F | 11 | R | Yes | No | 0 | Retina detachment |
| B15 | 37 | M | 18 | R | No | Diffuse light | 0 | Leber congenital amaurosis |
| B16 | 63 | F | 11 | R | No | No | 0 | Congenital toxoplasmosis |

3.2.2. Assessment of olfactory functions

Psychophysical testing of olfactory function was performed with the Sniffin' Sticks battery (Hummel et al., 1997) based on pen-like odour dispensers. To present an odour, the pen's cap was removed by the experimenter for approximately 3 s, and the tip of the pen is placed approximately 2 cm in front of the nostril. All subjects (CB and controls) were blindfolded with an eye mask to prevent visual identification of the odour-containing pens. In addition to the usual testing, including odour threshold, odour discrimination and odour identification, we assessed odour perception and odour recognition memory.

1. Odour thresholds for each nostril were determined for phenyl ethyl alcohol (PEA, a rose-like odour) diluted in propylene glycol, with altogether 16 numbered dilutions, number 1 representing the strongest and number 16 the weakest odour. Odours were presented in triplets pens, with one pen among each triplet containing diluted PEA and two containing only propylene glycol, serving as blanks. Employing a 3-alternative forced-choice (3-AFC) paradigm, subjects had to identify the smelling pen among each triplet. Thresholds were determined using a single staircase technique: two successive correct identifications of the odour-containing pen or one incorrect response triggered a reversal of the staircase to the next higher or the next lower dilution step, respectively. Seven reversals had to be obtained (Hummel et al., 1997). Odour thresholds were determined as the average dilution of the last four staircase reversals for each nostril. The first nostril tested was counterbalanced across participants.
2. Odour discrimination (Hummel et al., 1997) was evaluated by presenting the subjects 16 triplets of odorants, of which two pens were the same and one was different. The subject's task was to indicate which pen of the triplet smelled differently. The discrimination scores were the count of correctly identified pens.
3. Odour identification (Hummel et al., 1997) was determined by presenting the subjects 16 pens containing different and common smells (e.g. orange, cinnamon, onion, banana, lemon or fish). The subjects' task was to identify the odourant out of a list with four

verbally presented descriptors in a forced-choice procedure (4-AFC). The identification scores were the count of correctly identified pens. The scores of each test, which could vary between 0 and 16, were summed into a total threshold, discrimination and identification (TDI) score. Higher scores indicate better performance.

4. To assess odour perception, following each presentation in the odour identification score, participants were instructed to rate the odorant in terms of pleasantness on a scale ranging from 1 to 7 (1 being *very unpleasant* and 7 being *very pleasant*) and intensity on a scale ranging from 1 to 5 (1 being *not intense* and 5 being *very intense*).
5. Finally, for the odour recognition memory task, we used eight randomly selected target pens that had been already presented to participants during the identification test and eight additional pens from the extended version of the Sniffin' Sticks test battery (Haehner et al., 2009). Therefore, 16 pens (eight target odours) were presented, and subjects were asked whether they smelled the odour before (i.e. during the identification test). Target and distractor odours were randomly selected at the onset of the study, used for all participants, and a random presentation order was pre-defined for every participant. Following each pen presentation, subjects were instructed to rate their degree of certainty about their answer on a scale ranging from 1 to 5 (1 being *not certain* and 5 being *very certain*).

3.2.3. Whole-brain MRI image acquisition and OB image acquisition

Whole-brain magnetic resonance imaging was performed using a 3-T Prisma Fit system (Siemens, Erlangen, Germany) with a 32-channel phased-array head coil. Anatomical data were acquired using a T1-weighted three-dimensional (3D) magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo sequence (MPRAGE) with the parameters: voxel size $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$; repetition time (TR) = 2300 ms; echo time (ET) = 2.26 ms; inversion time (TI) = 900 ms; field of view (FoV) = 256; 176 contiguous slices of 1 mm thickness.

OB images were obtained using a focused acquisition paradigm (Yousry et al., 2000). Accordingly, coronal, fast spin-echo T2-weighted sequence covering the anterior and middle segments of the skull base was acquired with the following parameters: TR = 6100 ms;

TE = 83 ms; voxel size $0.2 \times 0.2 \times 2 \text{ mm}^3$, flip angle 150° , in total 29 contiguous slices of 2 mm thickness with no intergap.

3.3. Data analysis and statistics

3.3.1. Behavioral data

Data were analyzed using the software SPSS for Windows (Statistical Package for the Social Sciences, Version 25.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Statistical significance was set at $p < 0.05$, and Bonferroni corrections were applied for multiple comparisons. Data were assessed for normality and parametric or non-parametric tests used as appropriate. Unless otherwise specified, data are given as mean (SD).

3.3.2. OB volumetric analysis

Using the OB acquisitions, manual planimetry was performed to measure OB volume using ImageJ software (available from <https://imagej.net/>). The surface area of the left and right OB was drawn manually on each coronal slice and calculated (surface in mm^2). The pronounced diameter change in transition from bulb to tract was used as the distal demarcation of the OB. The surface area of each slice was then summated and multiplied by slice thickness (2 mm) to obtain a volume in cubic millimetres. Previous studies using this approach of calculating and analysing OB volume have been shown to be reliable and accurate (Mueller et al., 2005; Yousem et al., 1997). OB measurements of all participants were performed twice by the same experimenter (CCL). The results from both measurements were averaged for further statistical analysis. The difference of the two measurements ranged from 65 to 66 ($M \pm SD = 65.86 \pm 15.4$) mm^3 for the left OB and from 62 to 63 ($M \pm SD = 62.9 \pm 16.7$) mm^3 for the right OB. For reliability purposes, interclass correlation coefficients for these data were calculated using a single-measurement, absolute-agreement, two-way mixed-effects model (ICC left OB = 0.973 with 95% confidence interval = 0.945–0.986, $p = 0.001$; ICC right OB = 0.991 with 95% confidence interval = 0.981–0.996, $p = 0.001$). A second rater (SM) measured OB volumes of all participants for the purpose of calculating the inter-rater correlation using also a single-measurement, absolute-agreement, two-way mixed-effects model (IRC left OB = 0.970 with 95% confidence

interval = 0.932–0.986, $p = 0.001$; IRC right OB = 0.989 with 95% confidence interval = 0.978–0.995, $p = 0.001$). Over all participants, the volume of the right OB ($62.9 \pm 16.7 \text{ mm}^3$) was comparable with the left OB ($65.8 \pm 15.3 \text{ mm}^3$, $t(31) = -1.972$, $p = 0.058$).

3.3.3. Preprocessing

Preprocessing was performed using the CAT12 toolbox (available from <http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>) implemented in SPM12 and MATLAB (MathWorks, Natick, MA, USA). According to SPM priors and to examine for obvious motion artefacts, a careful visual inspection of the T1 images was performed. These images were first segmented into white matter (WM), cerebrospinal fluid (CSF) and grey matter (GM). The classification of voxels was done depending on the grey steps and the classification of the surrounding voxels. Subsequently, these segmented GM images were spatially normalized in the customized template in standardized anatomical space using Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL).

3.3.4. Cortical thickness

CAT12 uses a projection-based thickness (PBT) approach that uses tissue segmentation to estimate the white matter distance and projects the local maxima (equal to the cortical thickness) to other grey matter voxels by using a neighbour relationship described by the white matter distance (Dahnke et al., 2012). This results in separate cortical thickness data for the left and right hemispheres. This cortical thickness data were finally resampled and smoothed using a 15-mm FWHM kernel.

3.3.5. Voxel based morphometry

Cortical density was defined as the relative concentration of grey matter within a voxel. Voxel-based morphometry (VBM) data were resampled and smoothed using an 8-mm FWHM kernel. Each participant's data were entered in a second-level analysis. For all VBM analyses, we included total intracranial volume [‘TIV’, summated GM, WM and CSF volume (Ashburner & Friston, 2000)] as a ‘nuisance covariate’ during model specification in order to remove variance related to this global parameter of brain morphometry. An absolute grey matter threshold of

0.2 was applied to avoid possible edge effects between different tissue types (Delon-Martin et al., 2013; Han et al., 2017).

3.3.6. ROI analysis

We were interested in morphometric measures of brain regions known to be relevant to olfaction and have a priori hypotheses regarding these relevant areas. Therefore, we performed a region of interest (ROI) analysis. We chose to base our ROIs from the merged functional and structural olfactory network map defined by Fjaeldstad et al. (2017). Our defined ROIs included bilateral areas of the primary and secondary olfactory cortex; primary (PC, amygdala) and secondary (OFC, insula, temporal poles, ACC, hippocampal–parahippocampal complex, thalamus, caudate nucleus, putamen, pallidum). ROIs were created within the WFU-PickAtlas software (available from <http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>). The Montreal Neurological Institute (MNI) coordinates were used to report significant voxels. To control for the Type I error rate, we applied the Bonferroni correction by dividing the probability α (0.05) by the number of ROIs used (11) ($p_{\text{corrected}} = 0.0045$) (Croy et al., 2016; Delon-Martin et al., 2013).

3.3.7. Relation between behaviour and imaging

We were interested in whether differences in morphometric measures were related to other factors, such as psychophysical test scores and subjective measures of olfaction perception. Using the MarsBaR toolbox for SPM (available from: <http://marsbar.sourceforge.net/>), only significant GM and thickness voxel clusters within the a priori ROIs were extracted to determine whether differences in morphometrics were correlated with behavioural measures. We also performed a correlation analysis between OB volume and GM volume (GM extracted densities from a priori ROIs as described) for both groups separately.

3.4. Results

3.4.1. Psychophysical measurement

Psychophysical test scores and subjective evaluation of odours by both groups are shown in Table 2 and are illustrated in supplementary Figures S1 and S2. Correlation matrices among

demographic variables, psychophysical olfactory tests and subjective evaluations of the odours are provided in supplementary Tables S1–S3. Participants of the CB group did not differ from the control group in any olfactory task or subjective ratings of odours.

Table 2

*Psychophysical olfactory test and subjective evaluation of the odors. *Indicates statistically significant result. Results shown as mean (SD).*

| | Early blind group | Control group |
|----------------------------|-------------------|----------------|
| « Sniffin' Sticks » score | | |
| Best nostril Threshold (T) | 9.188 (3.108) | 10.203 (3.233) |
| Left nostril Threshold | 7.031 (3.044) | 8.938 (4.120) |
| Right nostril Threshold | 8.203 (3.507) | 9.156 (3.179) |
| Discrimination (D) | 11.69 (2.089) | 11.94 (2.516) |
| Identification (I) | 12.50 (1.265) | 12.44 (1.548) |
| Olfactory memory (OM) | 11.56 (1.750) | 11.13 (3.138) |
| T+D+I | 33.375 (3.914) | 34.578 (4.184) |
| Subjective score | | |
| Pleasantness of I odors | 5.223 (1.075) | 4.938 (0.856) |
| Intensity of I odors | 4.121 (0.856)* | 3.621 (0.390)* |
| Certainty of OM odors | 4.172 (0.532) | 3.930 (0.580) |

3.4.2. Brain imaging

OB volumetric measures

Congenitally blind individuals had significantly smaller OB volume bilaterally compared with sighted individuals (Table 3 and Figure S3).

Table 3

OB volume in mm³, results shown as mean (SD). T scores and associated p values are shown.

| | OB volume | | T scores | p values |
|--------------|-------------------|------------------|----------|----------|
| | Early blind group | Control group | | |
| Left | 59.630 (15.690) | 71.956 (12.527) | 2.456 | 0.020 |
| Right | 57.002 (16.638) | 68.710 (15.071) | 2.086 | 0.046 |
| Combined L+R | 116.631 (30.977) | 140.666 (26.610) | 2.354 | 0.025 |

Cortical thickness

No significant differences were found within the pre-specified ROIs between blind individuals and controls.

VBM

Controlling for TIV, there were significant increases in GM density within the left temporal pole and the right ACC of blind individuals. In contrast, there was significant reduction in GM density among blind individuals within the left hippocampal–parahippocampal complex and both sides of the OFC (Table 4 and Figure 1). There were no other significant voxels within the pre-specified ROIs.

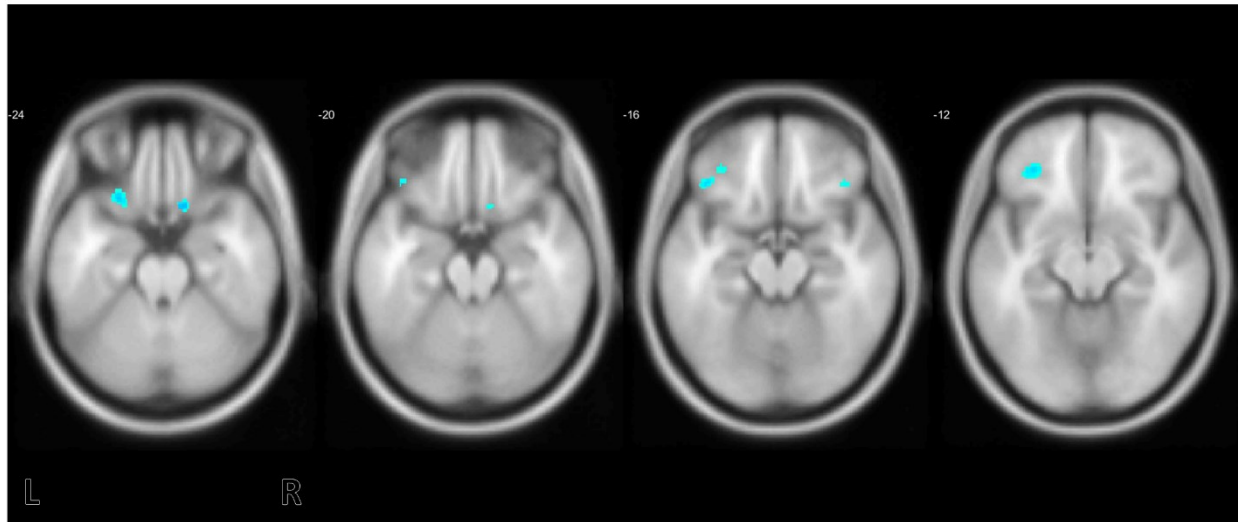
Table 4

Alterations in GM volume of blind individuals within a priori ROIs. Results thresholds $p < 0.0045_{corr}$. Results controlled for TIV. Coordinates are expressed in MNI space.

| Regions | Side | MNI coordinates | | | T score |
|---|------|-----------------|-----|-----|---------|
| | | X | Y | Z | |
| Anterior cingulate cortex | R | 9 | 47 | 26 | 2.87 |
| Temporal Pole | L | -50 | 18 | -30 | 3.54 |
| Hippocampal- parahippocampal complex | L | -33 | -38 | -8 | 3.02 |
| Orbitfrontal cortex | R | 12 | 17 | -24 | 3.70 |
| | R | 39 | 30 | -15 | 3.07 |
| | L | -26 | 20 | -21 | 2.86 |

| | | | | |
|---|-----|----|-----|------|
| L | -26 | 21 | -24 | 3.15 |
| L | -32 | 38 | -11 | 3.37 |

OFC



Temporal Pole

H-PHC

ACC

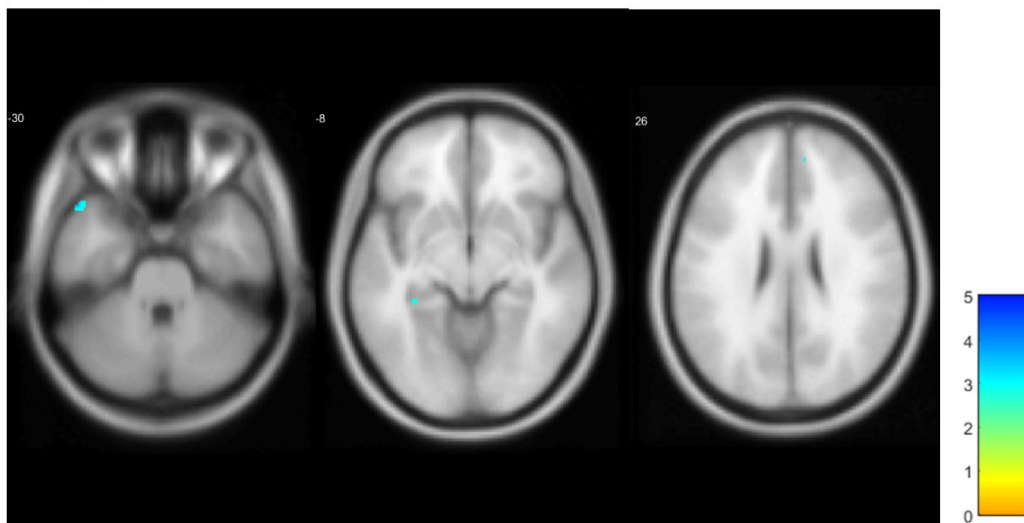


Figure 1

Transverse sections showing significant voxels from ROI analysis in secondary olfactory regions (T score scale to bottom right). Threshold set to $p < 0.0045_{corr}$. OFC orbitofrontal cortex; H-PC = hippocampal–parahippocampal complex; ACC = Anterior cingulate cortex. Y coordinate shown in top left corner, expressed in MNI space. Side according to neurological convention, as shown in top left panel.

3.4.3. Correlation between behavioural and brain measures

The olfactory threshold on the right nostril correlated with right OB volumes ($r = 0.500$, $p_{corrected} = 0.004$), but we did not observe any other significant correlation between psychophysical scores and OB volumes. Especially, we did not observe any group difference.

With regard to GM density, we observed a negative correlation between pleasantness ratings and left OFC GM density (-26, 21, -24) in the control group ($r = -0.710$, $p_{corrected} = 0.002$), but no other psychophysical score was correlated to GM density in any of the significant clusters within the a priori ROIs, in any group.

We were also interested in whether OB volume was related to GM density. As shown in Table 5, we found numerous positive correlations between OB volume and GM density within the significant clusters in the left temporal pole, left insula and orbitofrontal cortex (Figure 2) for the blind group, whereas only the left OB correlated with the left temporal pole for the control group.

Table 5

Statistically significant correlations between significant ROIs GM clusters and OB volume. Pearson and Spearman's correlation coefficients (r) and associated p values with Bonferroni correction ($p_{corrected} = 0.0167$) are shown.

| ROIs | Significant correlations | OB volume | | | | |
|----------------|--------------------------|---------------------------|-------|---------------------------|---------------------------|-------------|
| | | OB | Early | blind | Control group | Both groups |
| | | | group | | | |
| Temporal pole | | | | | | |
| (-50, 18, -30) | Left | $r = 0.703$, $p = 0.002$ | | $r = 0.624$, $p = 0.010$ | $r = 0.610$, $p = 0.001$ | |
| | Right | | | | $r = 0.460$, $p = 0.008$ | |
| | L+R | $r = 0.668$, $p =$ | | | $r = 0.521$, | |

| | | | |
|----------------------|-------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | 0.005 | $p = 0.002$ |
| Orbitofrontal cortex | | | |
| (-26, 20, -21) | Left | | $r = 0.482,$ $p = 0.005$ |
| | L+R | | $r = 0.435,$ $p = 0.013$ |
| (-26, 21, -24) | Left | | $r = 0.497,$ $p = 0.004$ |
| | L+R | | $r = 0.457,$ $p = 0.008$ |
| | Left | $r = 0.635, p =$ 0.008 | $r = 0.589,$ $p = 0.001$ |
| (-32, 38, -11) | Right | | $r = 0.411,$ $p = 0.012$ |
| | L+R | | $r = 0.549,$ $p = 0.001$ |
| | Left | $r = 0.626, p =$ 0.009 | $r = 0.504,$ $p = 0.003$ |
| (12, 17, -24) | Right | $r = 0.638, p =$ 0.008 | $r = 0.501,$ $p = 0.003$ |
| | L+R | $r = 0.712, p =$ 0.002 | $r = 0.525,$ $p = 0.002$ |
| | Left | | $r = 0.460,$ $p = 0.008$ |
| (39, 30, -15) | L+R | | $r = 0.440,$ $p = 0.012$ |

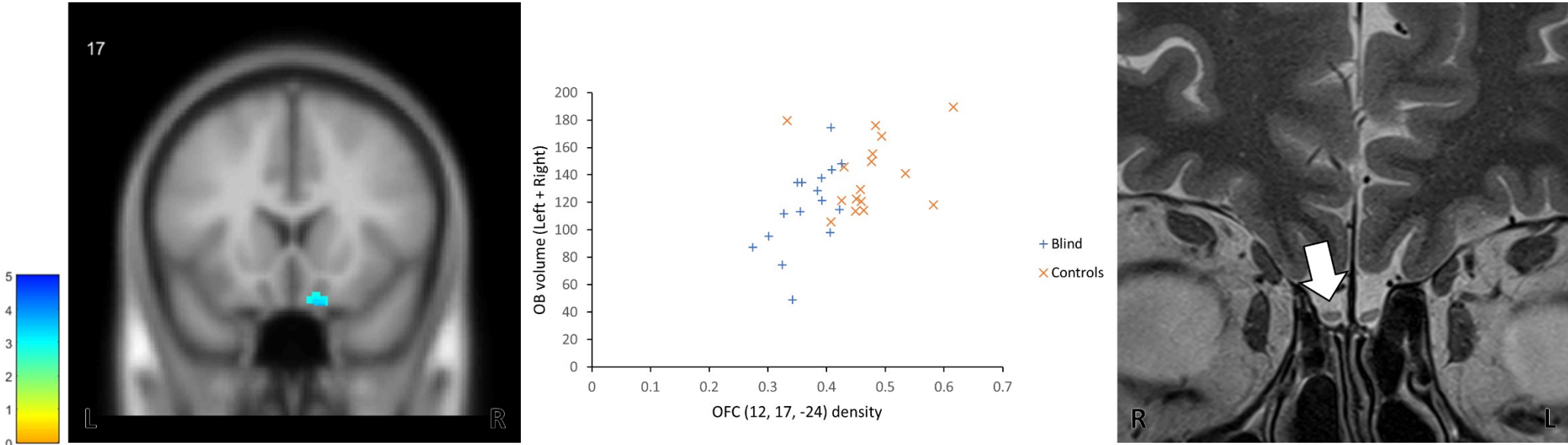


Figure 2

Scatterplot showing significant correlation ($r = 0.525$, $p = 0.002$) between change in total OB volume (y-axis, mm^3) and GM density (x-axis) within the significant OFC cluster (12, 17, -24). Left coronal T1 section = OFC cluster (y coordinate shown in top left corner, scale bar showing T score to left of image), right coronal T2 image = bilateral OB in a participant (white arrow showing right OB – please note neurological siding convention in left coronal T1 image, and radiological siding convention in right coronal T2 image, as marked).

3.5. Discussion

In the present study, we show morphological changes across multiple regions of the extended olfactory system in congenitally blind individuals, including the OB and higher-order processing centres. These alterations were not associated with any difference in psychophysical measures.

Our findings suggest that early blindness leads to a volume reduction of the OB. These results contrast with earlier findings of blind individuals exhibiting significantly larger OB than sighted individuals (Rombaux et al., 2010). Unfortunately, the authors did not furnish complete description of the composition of their early blind group (i.e. cause of blindness, age of onset, gender and age at the testing), which makes it difficult to pinpoint the reasons for this marked difference. In our study, we provided details about every congenitally blind individual included in order to offer the possibility to replicate our results easily. Moreover, we carefully paired every blind participant with a comparable sighted control not solely based on age and gender but also on level of education, smoking habit and manual dominance, variables potentially related with olfaction function and/or OB volumes (Fornazieri et al., 2019; Frye et al., 1990; Hummel et al., 1998; Orhan et al., 2012; Schriever et al., 2013; Zatorre & Jones-Gotman, 1990). Numerous studies highlight OB plasticity and the importance of olfactory input in modulating its volume (Mueller et al., 2005; Rombaux et al., 2006a, 2006b; Yousem et al., 1999). In fact, most studies evaluating OB volumes interpret changes in OB volume as the result of alterations of peripheral input (for review, see Huart et al., 2013). However, in recent years, diverse evidence showed that top-down processes are also involved in OB plasticity (Huart et al., 2013; Hummel et al., 2013; Negoias et al., 2017). There is no reason to suspect peripheral olfactory input to be altered in blindness. This is in line with the results of Sorokowska et al. (2019) meta-analysis, where blind and sighted individuals had similar olfactory psychophysical performances. Consequently, our results support the hypothesis that OB volume modulation is possible in the absence of peripheral alteration. Future studies should also examine the integrity of peripheral olfactory system in order to rule out the possibility that OB volume is influenced by peripheral alterations.

Usually, OB volume is positively correlated with olfactory performance, and smaller OB volume is associated with a reduction in olfactory function, in both healthy (Buschhüter et al., 2008; Huart et al., 2013; Nguyen et al., 2016; Seubert et al., 2013; Turetsky et al., 2000; Yousem et al., 1999) and unhealthy individuals (Nguyen et al., 2011; Rombaux et al., 2009; Thomann et al., 2009). However, despite having a smaller OB, blind individuals exhibited olfactory scores comparable with their sighted counterparts. This lack of any association between OB size and olfactory performance is in line with the earlier report, which, despite finding larger OB in blind individuals, did not observe any significant correlation between OB volume and olfactory identification/discrimination (Rombaux et al., 2010). In addition, our study lends further support to the notion that blind people do not have superior olfactory discrimination abilities compared with the sighted (Sorokowska et al., 2019).

The structural alterations we observed in congenital blindness stretch beyond the OB. For instance, bilateral OFC shows reduced GM in congenitally blind individuals. This region is part of the secondary olfactory cortex and receives cortico-cortical input from the PC. Its main functions include affective and experience-dependent odour percept encoding (Anderson et al., 2003; Gottfried et al., 2002; Zou et al., 2016) as well as multimodal sensory integration (Gottfried & Dolan, 2003). Typically, OFC thickness and olfactory performance scores are positively correlated (Frasnelli et al., 2010; Seubert et al., 2013). To illustrate, OFC volume is increased in perfumers, possibly due to an olfactory experience-dependent structural reorganization (Delon-Martin et al., 2013). Two explanations for reduced OFC GM density in blind individuals can be put forward. First, (1) the more complex olfactory behaviours usually associated with the OFC might be carried out, at least in part, by the visual cortex, as the occipital cortex plays an important role in the processing of the preserved sensory modalities in early blind individuals (for a review, see Frasnelli et al., 2011). In fact, the occipital cortex of blind individuals might act as a multimodal high-tier area, able to participate in more demanding processes (Büchel, 2003; Voss et al., 2010). In line with this, blind individuals recruit their occipital areas during an olfactory detection task (Beaulieu-Lefebvre et al., 2011). Second, (2) the OFC may not act as a visual–olfactory integration centre in early blind individuals, as it does in sighted individuals. More specifically, functional neuroimaging studies have identified

activations of this region in response to congruent odour–visual presentations (Gottfried & Dolan, 2003). Furthermore, as the perceived congruency between a colour and odour pairing increases, the higher the activity in the OFC in sighted individuals (Österbauer et al., 2005). In primates and rodents, it has been shown that the OFC receives afferent inputs from both the POC and higher-order visual areas and also contains populations of bimodal neurons that are responsive to both olfactory and visual stimulation (Öngür & Price, 2000; Rolls & Baylis, 1994). Because OFC density appears to be experience dependent (Delon-Martin et al., 2013; Whitcroft et al., 2018), its relative underuse in congenital and early blindness, because of the two possibilities exposed above, may thus result in reduced density.

Additionally, the left temporal pole also had a reduced GM density in blind individuals. Both temporal poles are involved in olfactory processing (Jones-Gotman & Zatorre, 1993; Lötsch et al., 2016; Rausch et al., 1977; Royet et al., 2000) and receive input from the PC, amygdala and OFC. Their main role in olfactory processing is to assign emotional valence to sensory stimuli (Olson et al., 2007). One could therefore speculate that blind individuals process the emotional valence of odours differently. Although we did not observe any group difference for the evaluation of subjective odour pleasantness, one study has provided some support for this hypothesis (Iversen et al., 2015). Consequently, future neuroimaging studies should include odorant hedonic as a covariable when comparing odor processing in blind and sighted participants. In contrast to these two structures, we found that the ACC exhibited higher GM in congenitally blind individuals. The ACC plays a key role in attention (Botvinick, 2007; Pessoa, 2008), and it responds to the pleasantness of odours (De Araujo et al., 2005). Our results might relate to higher olfactory awareness of blind adults (Beaulieu-Lefebvre et al., 2011) and stronger reactions to odours in different situations in blind children (Ferdenzi et al., 2010). Ideally, future studies should therefore control or evaluate the impact of this factor by assessing olfactory awareness of individuals participating in their study. This could be done via the completion of a simple questionnaire (Odor Awareness Scale; Smeets et al., 2008).

Despite our best efforts, this study has some limitations. First, our study has relatively small groups of participants; it is therefore possible that individual variations might influence the results. However, behavioural results are coherent with the meta-analysis of Sorokowska et

al. (2019) showing no superiority of blind individuals in olfactory tasks. Second, due to the relatively small sample size, we did not consider multivariate covariance in morphometric features among our ROIs (Carmon et al., 2020). Therefore, it is possible that although morphometric measures (cortical thickness/density) are identical for both groups in a given olfactory region, they are differently correlated with the same measure in other cortical regions. Group differences in interregional correlations of morphometric features would then suggest differences in brain development and its organization across groups. Future studies should therefore include larger sample sizes that allow for multivariate analyses to specifically investigate interregional correlations to improve our understanding of experience-dependent plasticity in the context of visual deprivation. Future studies should also use state-of-the-art analyses techniques such as principal component analysis to investigate the variables that explain individual variability across the population (e.g. blindness onset, blindness duration, cause of blindness). This would allow us to better understand variables that influence the integrity of the olfactory system among blind individuals as well as olfactory abilities. In order to do so, studies need to be appropriately powered, a recurrent problem when investigating blind individuals. We therefore suggest that researchers use standardized measures for both olfactory evaluation and brain imaging. This will eventually enable the community to merge data sets in order to achieve required sample sizes for advanced data analysis.

To sum, we show structural differences in the extended olfactory system of congenitally blind individuals that are not restricted to peripheral brain structures such as OB, but extend well beyond them, including the temporal poles and OFC.

Conflict of interest

The authors declare no competing interests.

Ethics statement

The study was approved by the Multicentric Research Ethics Board of the “Regroupement Neuroimagerie du Québec” (CMER RNQ 11-12-007); all participants gave their written informed

consent in agreement with the ethical principles for research involving human subjects (Declaration of Helsinki).

References

- Al Ain, S., Poupon, D., Héту, S., Mercier, N., Steffener, J., & Frasnelli, J. (2019). Smell training improves olfactory function and alters brain structure. *NeuroImage*, *189*, 45-54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.008>
- Alary, F., Goldstein, R., Duquette, M., Chapman, C. E., Voss, P., & Lepore, F. (2008). Tactile acuity in the blind: a psychophysical study using a two-dimensional angle discrimination task. *Experimental Brain Research*, *187*(4), 587-594. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1327-7>
- Anderson, A. K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D. G., Glover, G., ... & Sobel, N. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience*, *6*(2), 196-202. <https://doi.org/10.1038/nn1001>
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry—the methods. *NeuroImage*, *11*(6), 805-821. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
- Battal, C., Occelli, V., Bertonati, G., Falagiarda, F., & Collignon, O. (2020). General enhancement of spatial hearing in congenitally blind people. *Psychological Science*, *31*(9), 1129-1139. <https://doi.org/10.1177/0956797620935584>
- Bavelier, D., & Neville, H. J. (2002). Cross-modal plasticity: where and how?. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(6), 443-452. <https://doi.org/10.1038/nrn848>
- Beaulieu-Lefebvre, M., Schneider, F. C., Kupers, R., & Ptito, M. (2011). Odor perception and odor awareness in congenital blindness. *Brain Research Bulletin*, *84*(3), 206-209. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.12.014>
- Bitter, T., Brüderle, J., Gudziol, H., Burmeister, H. P., Gaser, C., & Guntinas-Lichius, O. (2010a). Gray and white matter reduction in hyposmic subjects—a voxel-based morphometry study. *Brain Research*, *1347*, 42-47. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.06.003>

- Bitter, T., Gudziol, H., Burmeister, H. P., Mentzel, H. J., Guntinas-Lichius, O., & Gaser, C. (2010b). Anosmia leads to a loss of gray matter in cortical brain areas. *Chemical Senses*, 35(5), 407-415. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjq028>
- Botvinick, M. M. (2007). Conflict monitoring and decision making: reconciling two perspectives on anterior cingulate function. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 7(4), 356-366. <https://doi.org/10.3758/CABN.7.4.356>
- Büchel, C. (2003). Cortical hierarchy turned on its head. *Nature Neuroscience*, 6(7), 657-658. <https://doi.org/10.1038/nn0703-657>
- Buschhüter, D., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Witt, M., Abolmaali, N. D., & Hummel, T. (2008). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *NeuroImage*, 42(2), 498-502. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.004>
- Carmon, J., Heege, J., Necus, J. H., Owen, T. W., Pipa, G., Kaiser, M., ... & Wang, Y. (2020). Reliability and comparability of human brain structural covariance networks. *NeuroImage*, 220, 117104. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117104>
- Collignon, O., Dormal, G., Albouy, G., Vandewalle, G., Voss, P., Phillips, C., & Lepore, F. (2013). Impact of blindness onset on the functional organization and the connectivity of the occipital cortex. *Brain*, 136(9), 2769-2783. <https://doi.org/10.1093/brain/awt176>
- Cooper, H. M., Parvopassu, F., Herbin, M., & Magnin, M. (1994). Neuroanatomical pathways linking vision and olfaction in mammals. *Psychoneuroendocrinology*, 19(5-7), 623-639. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(94\)90046-9](https://doi.org/10.1016/0306-4530(94)90046-9)
- Croy, I., Drechsler, E., Hamilton, P., Hummel, T., & Olausson, H. (2016). Olfactory modulation of affective touch processing—A neurophysiological investigation. *NeuroImage*, 135, 135-141. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.046>
- Dahnke, R., Ziegler, G., & Gaser, C. (2012). Local adaptive segmentation. *Beijing. HBM. Available online at: <http://dbm.neuro.uni-jena.de/HBM2012/HBM2012-Dahnke02.pdf>*

- De Araujo, I. E., Rolls, E. T., Velazco, M. I., Margot, C., & Cayeux, I. (2005). Cognitive modulation of olfactory processing. *Neuron*, 46(4), 671-679. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.04.021>
- Delon-Martin, C., Plailly, J., Fonlupt, P., Veyrac, A., & Royet, J. P. (2013). Perfumers' expertise induces structural reorganization in olfactory brain regions. *NeuroImage*, 68, 55-62. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.044>
- de Villers-Sidani, E., Alzghoul, L., Zhou, X., Simpson, K. L., Lin, R. C., & Merzenich, M. M. (2010). Recovery of functional and structural age-related changes in the rat primary auditory cortex with operant training. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(31), 13900-13905. <https://doi.org/10.1073/pnas.1007885107>
- Demattè, M. L., Sanabria, D., & Spence, C. (2009). Olfactory discrimination: when vision matters?. *Chemical Senses*, 34(2), 103-109. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn055>
- Diamond, M. E., Von Heimendahl, M., Knutsen, P. M., Kleinfeld, D., & Ahissar, E. (2008). 'Where'and'what'in the whisker sensorimotor system. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(8), 601-612. <https://doi.org/10.1038/nrn2411>
- Ferdenzi, C., Coureaud, G., Camos, V., & Schaal, B. (2010). Attitudes toward everyday odors for children with visual impairments: A pilot study. *Journal of Visual Impairment & Blindness*, 104(1), 55-59. <https://doi.org/10.1177/0145482X1010400109>
- Fjaeldstad, A., Fernandes, H. M., Van Hartevelt, T. J., Gleesborg, C., Møller, A., Ovesen, T., & Kringelbach, M. L. (2017). Brain fingerprints of olfaction: a novel structural method for assessing olfactory cortical networks in health and disease. *Scientific Reports*, 7(1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/srep42534>
- Fornazieri, M. A., Doty, R. L., Bezerra, T. F. P., de Rezende Pinna, F., Costa, F. O., Voegels, R. L., & Silveira-Moriyama, L. (2019). Relationship of socioeconomic status to olfactory function. *Physiology & Behavior*, 198, 84-89.
- Frasnelli, J., Collignon, O., Voss, P., & Lepore, F. (2011). Chapter 15 - Crossmodal plasticity in sensory loss. In A. M. Green, C. E. Chapman, J. F. Kalaska & F. Lepore (Eds.). *Progress in Brain*

Research (Volume 191, pp.233-249). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53752-2.00002-3>

Frasnelli, J., Lundström, J. N., Boyle, J. A., Djordjevic, J., Zatorre, R. J., & Jones-Gotman, M. (2010). Neuroanatomical correlates of olfactory performance. *Experimental Brain Research*, 201(1), 1-11. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-1999-7>

Frye, R. E., Schwartz, B. S., & Doty, R. L. (1990). Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *Jama*, 263(9), 1233-1236.

Gellrich, J., Han, P., Manesse, C., Betz, A., Junghanns, A., Raue, C., ... & Hummel, T. (2018). Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training. *The Laryngoscope*, 128(7), 1531-1536. <https://doi.org/10.1002/lary.27045>

Gottfried, J. A. (2010). Central mechanisms of odour object perception. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 628-641. <https://doi.org/10.1038/nrn2883>

Gottfried, J. A., Deichmann, R., Winston, J. S., & Dolan, R. J. (2002). Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, 22(24), 10819-10828. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-24-10819.2002>

Gottfried, J. A., & Dolan, R. J. (2003). The nose smells what the eye sees: crossmodal visual facilitation of human olfactory perception. *Neuron*, 39(2), 375-386. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00392-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00392-1)

Gudziol, V., Buschhüter, D., Abolmaali, N., Gerber, J., Rombaux, P., & Hummel, T. (2009). Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis—a longitudinal study. *Brain*, 132(11), 3096-3101. <https://doi.org/10.1093/brain/awp243>

Haehner, A., Mayer, A. M., Landis, B. N., Pournaras, I., Lill, K., Gudziol, V., & Hummel, T. (2009). High test–retest reliability of the extended version of the “Sniffin’Sticks” test. *Chemical Senses*, 34(8), 705-711. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp057>

- Haehner, A., Rodewald, A., Gerber, J. C., & Hummel, T. (2008). Correlation of olfactory function with changes in the volume of the human olfactory bulb. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *134*(6), 621-624. <https://doi.org/10.1001/archotol.134.6.621>
- Han, P., Whitcroft, K. L., Fischer, J., Gerber, J., Cuevas, M., Andrews, P., & Hummel, T. (2017). Olfactory brain gray matter volume reduction in patients with chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, *7*(6), 551-556. <https://doi.org/10.1002/alr.21922>
- Hensch, T. K. (2005). Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(11), 877-888. <https://doi.org/10.1038/nrn1787>
- Huart, C., Rombaux, P., & Hummel, T. (2013). Plasticity of the human olfactory system: the olfactory bulb. *Molecules*, *18*(9), 11586-11600. <https://doi.org/10.3390/molecules180911586>
- Hummel, T., Henkel, S., Negoias, S., Galván, J. R., Bogdanov, V., Hopp, P., ... & Haehner, A. (2013). Olfactory bulb volume in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology*, *260*(4), 1004-1008. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6741-x>
- Hummel, T., Mohammadian, P., & Kobal, G. (1998). Handedness is a determining factor in lateralized olfactory discrimination. *Chemical Senses*, *23*(5), 541-544.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). 'Sniffin'sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, *22*(1), 39-52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>
- Hummel, T., Urbig, A., Huart, C., Duprez, T., & Rombaux, P. (2015). Volume of olfactory bulb and depth of olfactory sulcus in 378 consecutive patients with olfactory loss. *Journal of Neurology*, *262*(4), 1046-1051. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7691-x>
- Iversen, K. D., Ptito, M., Møller, P., & Kupers, R. (2015). Enhanced chemosensory detection of negative emotions in congenital blindness. *Neural Plasticity*, *2015*. <https://doi.org/10.1155/2015/469750>

- Jiang, J., Zhu, W., Shi, F., Liu, Y., Li, J., Qin, W., ... & Jiang, T. (2009). Thick visual cortex in the early blind. *Journal of Neuroscience*, 29(7), 2205-2211. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5451-08.2009>
- Jones-Gotman, M. & Zatorre, R. J. (1993). Odor recognition memory in humans: role of right temporal and orbitofrontal regions. *Brain and Cognition*, 22(2), 182-198. <https://doi.org/10.1006/brcg.1993.1033>
- Knudsen, E. I. (2004). Sensitive periods in the development of the brain and behavior. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(8), 1412-1425. <https://doi.org/10.1162/0898929042304796>
- Lane, G., Zhou, G., Noto, T., & Zelano, C. (2020). Assessment of direct knowledge of the human olfactory system. *Experimental Neurology*, 329, 113304. [10.1016/j.expneurol.2020.113304](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113304)
- Leporé, N., Voss, P., Lepore, F., Chou, Y. Y., Fortin, M., Gougoux, F., ... & Thompson, P. M. (2010). Brain structure changes visualized in early-and late-onset blind subjects. *NeuroImage*, 49(1), 134-140. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.07.048>
- Lötsch, J., Ultsch, A., Eckhardt, M., Huart, C., Rombaux, P., & Hummel, T. (2016). Brain lesion-pattern analysis in patients with olfactory dysfunctions following head trauma. *NeuroImage: Clinical*, 11, 99-105. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.01.011>
- Maller, J. J., Thomson, R. H., Ng, A., Mann, C., Eager, M., Ackland, H., ... & Rosenfeld, J. V. (2016). Brain morphometry in blind and sighted subjects. *Journal of Clinical Neuroscience*, 33, 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.01.040>
- Manescu, S., Chouinard-Leclaire, C., Collignon, O., Lepore, F., & Frasnelli, J. (2021). Enhanced odorant localization abilities in congenitally blind but not in late-blind individuals. *Chemical Senses*, 46, 1-9. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa073>
- Manescu, S., Poupon, D., Ballester, J., Abdi, H., Valentin, D., Lepore, F., & Frasnelli, J. (2018). Early-blind individuals show impaired performance in wine odor categorization. *Neuroscience*, 390, 79-87. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.08.012>

- Mick, G., Cooper, H., & Magnin, M. (1993). Retinal projection to the olfactory tubercle and basal telencephalon in primates. *Journal of Comparative Neurology*, *327*(2), 205-219. <https://doi.org/10.1002/cne.903270204>
- Mishra, J., de Villers-Sidani, E., Merzenich, M., & Gazzaley, A. (2014). Adaptive training diminishes distractibility in aging across species. *Neuron*, *84*(5), 1091-1103. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.034>
- Mueller, A., Rodewald, A., Reden, J., Gerber, J., von Kummer, R., & Hummel, T. (2005). Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *NeuroReport*, *16*(5), 475-478. <https://doi.org/10.1097/00001756-200504040-00011>
- Negoias, S., Pietsch, K., & Hummel, T. (2017). Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging and Behavior*, *11*(4), 998-1005. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9567-9>
- Nguyen, A. D., Pelavin, P. E., Shenton, M. E., Chilakamarri, P., McCarley, R. W., Nestor, P. G., & Levitt, J. J. (2011). Olfactory sulcal depth and olfactory bulb volume in patients with schizophrenia: an MRI study. *Brain Imaging and Behavior*, *5*(4), 252-261. <https://doi.org/10.1007/s11682-011-9129-0>
- Nguyen, D. T., Rumeau, C., Gallet, P., & Jankowski, R. (2016). Olfactory exploration: State of the art. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, *133*(2), 113-118. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.038>
- Olson, I. R., Plotzker, A., & Ezzyat, Y. (2007). The enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain*, *130*(7), 1718-1731. <https://doi.org/10.1093/brain/awm052>
- Öngür, D., & Price, J. L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral Cortex*, *10*(3), 206-219. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.206>

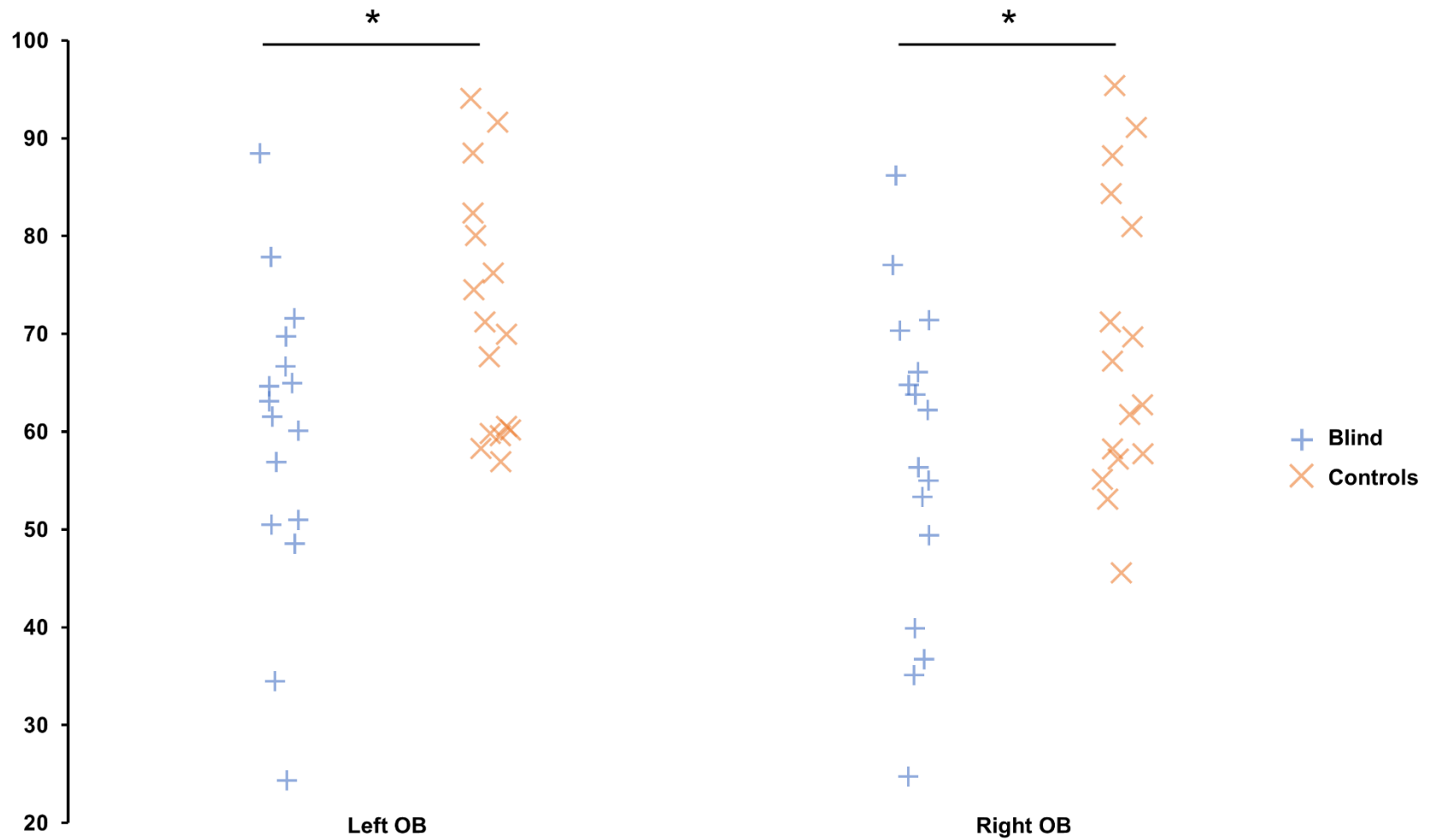
- Orhan, K. S., Karabulut, B., Keleş, N., & Değer, K. (2012). Evaluation of factors concerning the olfaction using the Sniffin'Sticks test. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, *146*(2), 240-246.
- Österbauer, R. A., Matthews, P. M., Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Hansen, P. C., & Calvert, G. A. (2005). Color of scents: chromatic stimuli modulate odor responses in the human brain. *Journal of Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1152/jn.00555.2004>
- Park, H. J., Lee, J. D., Kim, E. Y., Park, B., Oh, M. K., Lee, S., & Kim, J. J. (2009). Morphological alterations in the congenital blind based on the analysis of cortical thickness and surface area. *NeuroImage*, *47*(1), 98-106. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.076>
- Pessoa, L. (2008). On the relationship between emotion and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(2), 148-158. <https://doi.org/10.1038/nrn2317>
- Prusky, G. T., Harker, K. T., Douglas, R. M., & Whishaw, I. Q. (2002). Variation in visual acuity within pigmented, and between pigmented and albino rat strains. *Behavioural Brain Research*, *136*(2), 339-348. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(02\)00126-2](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00126-2)
- Rausch, R., Serafetinides, E. A., & Crandall, P. H. (1977). Olfactory memory in patients with anterior temporal lobectomy. *Cortex*, *13*(4), 445-452. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(77\)80024-5](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(77)80024-5)
- Rolls, E. T., & Baylis, L. L. (1994). Gustatory, olfactory, and visual convergence within the primate orbitofrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, *14*(9), 5437-5452. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-09-05437.1994>
- Rombaux, P., Duprez, T., & Hummel, T. (2009). Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology*, *47*(1), 3.
- Rombaux, P., Huart, C., De Volder, A. G., Cuevas, I., Renier, L., Duprez, T., & Grandin, C. (2010). Increased olfactory bulb volume and olfactory function in early blind subjects. *NeuroReport*, *21*(17), 1069-1073. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32833fcb8a>

- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., & Hummel, T. (2006a). Retronasal and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with posttraumatic loss of smell. *The Laryngoscope*, *116*(6), 901-905. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000217533.60311.e7>
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., & Hummel, T. (2006b). Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope*, *116*(3), 436-439. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000195291.36641.1E>
- Royet, J. P., Zald, D., Versace, R., Costes, N., Lavenne, F., Koenig, O., & Gervais, R. (2000). Emotional responses to pleasant and unpleasant olfactory, visual, and auditory stimuli: a positron emission tomography study. *Journal of Neuroscience*, *20*(20), 7752-7759. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-20-07752.2000>
- Schriever, V. A., Reither, N., Gerber, J., Iannilli, E., & Hummel, T. (2013). Olfactory bulb volume in smokers. *Experimental Brain Research*, *225*(2), 153-157.
- Seigneuric, A., Durand, K., Jiang, T., Baudouin, J. Y., & Schaal, B. (2010). The nose tells it to the eyes: crossmodal associations between olfaction and vision. *Perception*, *39*(11), 1541-1554. <https://doi.org/10.1068/p6740>
- Seo, H. S., Roidl, E., Müller, F., & Negoias, S. (2010). Odors enhance visual attention to congruent objects. *Appetite*, *54*(3), 544-549. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2010.02.011>
- Seubert, J., Freiherr, J., Frasnelli, J., Hummel, T., & Lundström, J. N. (2013). Orbitofrontal cortex and olfactory bulb volume predict distinct aspects of olfactory performance in healthy subjects. *Cerebral Cortex*, *23*(10), 2448-2456. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs230>
- Simon, H. J., Divenyi, P. L., & Lotze, A. (2002). Lateralization of narrow-band noise by blind and sighted listeners. *Perception*, *31*(7), 855-873. <https://doi.org/10.1068/p3338>
- Smeets, M. A., Schifferstein, H. N., Boelema, S. R., & Lensvelt-Mulders, G. (2008). The Odor Awareness Scale: A new scale for measuring positive and negative odor awareness. *Chemical Senses*, *33*(8), 725-734. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn038>

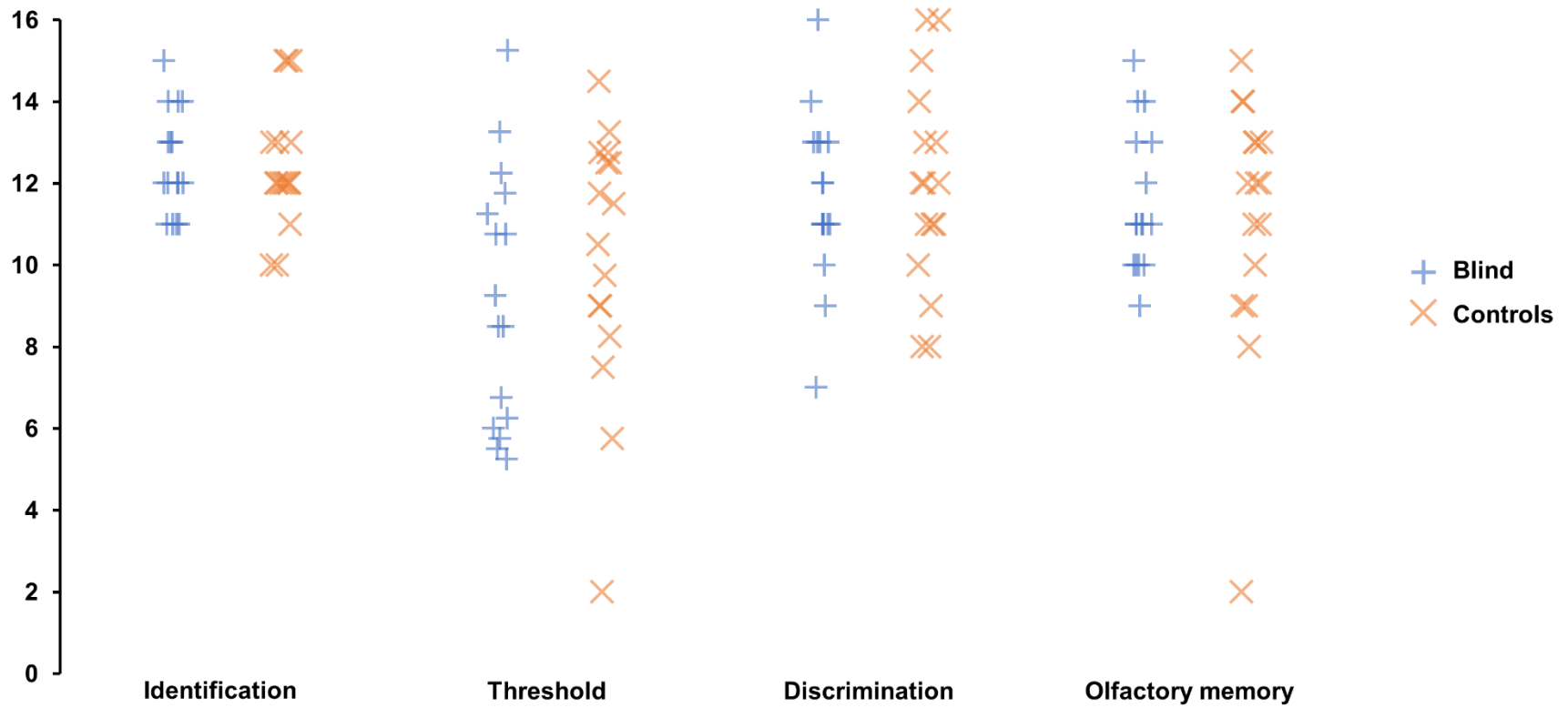
- Sorokowska, A., Sorokowski, P., Karwowski, M., Larsson, M., & Hummel, T. (2019). Olfactory perception and blindness: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Research*, 83(8), 1595-1611. <https://doi.org/10.1007/s00426-018-1035-2>
- Stevenson, R. J. (2010). An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chemical Senses*, 35(1), 3-20. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp083>
- Thomann, P. A., Dos Santos, V., Toro, P., Schönknecht, P., Essig, M., & Schröder, J. (2009). Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease—a MRI study. *Neurobiology of Aging*, 30(5), 838-841. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.001>
- Touj, S., Cloutier, S., Jemâa, A., Piché, M., Bronchti, G., & Al Aïn, S. (2020). Better olfactory performance and larger olfactory bulbs in a mouse model of congenital blindness. *Chemical Senses*, 45(7), 523-531. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa052>
- Turetsky, B. I., Moberg, P. J., Yousem, D. M., Doty, R. L., Arnold, S. E., & Gur, R. E. (2000). Reduced olfactory bulb volume in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 828-830. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.5.828>
- Uchida, N., & Mainen, Z. F. (2003). Speed and accuracy of olfactory discrimination in the rat. *Nature Neuroscience*, 6(11), 1224-1229. <https://doi.org/10.1038/nn1142>
- Von Heimendahl, M., Itskov, P. M., Arabzadeh, E., & Diamond, M. E. (2007). Neuronal activity in rat barrel cortex underlying texture discrimination. *PLoS Biology*, 5(11), e305. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050305>
- Voss, P., Collignon, O., Lassonde, M., & Lepore, F. (2010). Adaptation to sensory loss. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 1(3), 308-328. <https://doi.org/10.1002/wcs.13>
- Voss, P., Thomas, M. E., Cisneros-Franco, J. M., & de Villiers-Sidani, É. (2017). Dynamic brains and the changing rules of neuroplasticity: implications for learning and recovery. *Frontiers in Psychology*, 8, 1657. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01657>

- Whitcroft, K. L., Cuevas, M., Andrews, P., & Hummel, T. (2018). Monitoring olfactory function in chronic rhinosinusitis and the effect of disease duration on outcome. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 8(7), 769-776. <https://doi.org/10.1002/alr.22104>
- Yao, L., Pinto, J. M., Yi, X., Li, L., Peng, P., & Wei, Y. (2014). Gray matter volume reduction of olfactory cortices in patients with idiopathic olfactory loss. *Chemical Senses*, 39(9), 755-760. <https://doi.org/10.1093/chemse/bju047>
- Yousem, D. M., Geckle, R. J., Bilker, W. B., Kroger, H., & Doty, R. L. (1999). Posttraumatic smell loss: relationship of psychophysical tests and volumes of the olfactory bulbs and tracts and the temporal lobes. *Academic Radiology*, 6(5), 264-272. [https://doi.org/10.1016/S1076-6332\(99\)80449-8](https://doi.org/10.1016/S1076-6332(99)80449-8)
- Yousem, D. M., Geckle, R. J., Bilker, W. B., McKeown, D. A., & Doty, R. L. (1996). Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. *American Journal of Neuroradiology*, 17(6), 1171-1179.
- Yousem, D. M., Williams, S. C., Howard, R. O., Andrew, C., Simmons, A., Allin, M., ... & Doty, R. L. (1997). Functional MR imaging during odor stimulation: preliminary data. *Radiology*, 204(3), 833-838. <https://doi.org/10.1148/radiology.204.3.9280268>
- Yousry, I., Camelio, S., Schmid, U. D., Horsfield, M. A., Wiesmann, M., Brückmann, H., & Yousry, T. A. (2000). Visualization of cranial nerves I–XII: value of 3D CISS and T2-weighted FSE sequences. *European Radiology*, 10(7), 1061-1067. <https://doi.org/10.1007/s003300000452>
- Zatorre, R. J., & Jones-Gotman, M. (1990). Right-nostril advantage for discrimination of odors. *Perception & Psychophysics*, 47(6), 526-531.
- Zhou, W., Jiang, Y., He, S., & Chen, D. (2010). Olfaction modulates visual perception in binocular rivalry. *Current Biology*, 20(15), 1356-1358. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.05.059>
- Zou, L. Q., van Hartevelt, T. J., Kringelbach, M. L., Cheung, E. F., & Chan, R. C. (2016). The neural mechanism of hedonic processing and judgment of pleasant odors: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Neuropsychology*, 30(8), 970. <https://doi.org/10.1037/neu0000292>

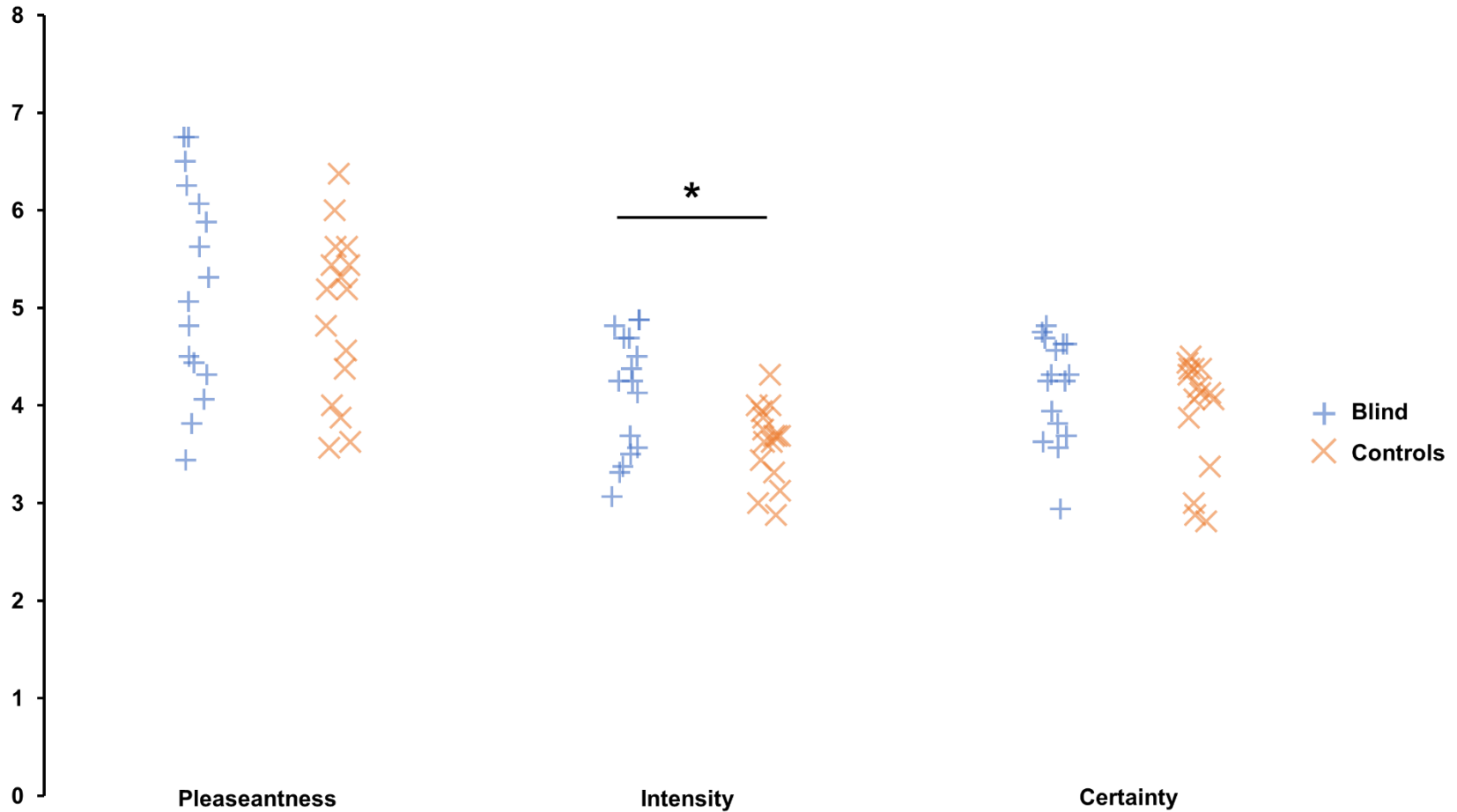
Supporting informations



Supplementary Figure 1. Distribution of the left and right OB volume (mm³) for blind and control participants. *Indicates statistically significant difference.



Supplementary Figure 2. Distribution of olfactory scores obtained between blind and controls participants on the Identification task, Best Nostril Threshold, Discrimination task and olfactory memory tasks of the Sniffin' Sticks battery.



Supplementary Figure 3. Distribution of subjective ratings between blind and control participants concerning the pleasantness and intensity of the odors used in the identification task and the level of certainty during the memory olfaction task. *Indicates statistically significant difference.

Chapitre 4 – Article 2. Functional specialization for chemosensory processing in the occipital cortex of congenitally blind individuals

Christine Chouinard-Leclaire^a, Remi Gau^b, Simona Manescu^a, Olivier Collignon^b, Franco Lepore^a, Johannes Frasnelli^{a,c,d*}

^aCentre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition (CERNEC), Université de Montréal, Montréal, Québec. ^b Institutes for research in Psychology (IPSY) and Neurosciences (IoNS), University of Louvain, Belgium. ^c Department of Anatomy, Université du Québec à Trois-Rivières, Canada. ^d Centre d'études avancées en médecine du sommeil (CÉAMS), Centre de Recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal (CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal), Canada.

Article en préparation avec soumission prévue pour le journal *Chemical Senses*

Abstract

Introduction. Multiple studies have provided evidence of functionally specific reorganization in the occipital cortex of blind individuals. For instance, regions within the occipital dorsal stream, whose activity is linked to visual spatial processing in sighted subjects, are activated when blind subjects perform tasks involving the spatial attributes of auditory and tactile stimuli. However, the question remains whether a cross-modal reorganization of deafferented visual brain areas also contribute to odor processing in the blind individual. In the present article, we aim to determine how chemosensory information is processed in subject lacking vision from birth by using mixed olfactory-trigeminal stimuli that can be both identifiable and localizable. **Methods.** We evaluated a total of 32 participants; 16 congenitally blind (CB, age Mean (M) = 52.56) and 16 matched sighted individuals (controls; age Mean (M) = 53.50). All participants underwent 3-T MRI scans where they were asked to (1) identify and to (2) localize two chemosensory stimuli (almond and eucalyptus). Stimuli were delivered directly to both nostrils separately, to control which nostril got which stimulus. **Results.** For the localization condition, ROI analyses revealed that congenital blind individuals showed, compared to sighted participants, higher activation in the occipital cortex of V2, V3, hV4 and hMT+ regions. However, in the identification condition, no such significant higher activation was found in congenitally blind individuals. **Discussion.** In the present study, we provide support that the localization of chemosensory stimuli seems to also be processed in the occipital regions, much like what it was previously found for auditory and tactile spatial processing.

Keywords: olfaction, trigeminal system, blindness, cross-modal plasticity, neuroplasticity, fMRI

Abbreviations

AAL: automated anatomical labeling

ANOVA: analysis of variance

CB: congenitally blind

CSF: cerebrospinal fluid

FD: framewise displacement

fMRI: functional magnetic resonance imaging

GM: grey matter

HRF: hemodynamic response function

MRI: magnetic resonance imaging

ROI: region of interest

T1w: T1-weighted

WM: white matter

4.1. Introduction

Investigating sensory deprivation is a compelling model to explore brain plasticity and how experience plays a role in shaping the functional organization of the brain. A fundamental discovery in the field of neuroscience is that cortical regions that were deprived of their predisposed sensory input reorganize themselves by enhancing their response to the remaining senses (Bavelier and Neville, 2002). In the blind brain, auditory and somatosensory stimulations elicit enhanced activity in regions of the occipital cortex that are mainly engaged in visual processing in the sighted brain (Kupers and Ptito, 2014; Voss et al., 2010; Voss, 2019). However, the mechanisms governing the expression of such cross-modal plasticity remain debated.

The expression of cross-modal plasticity in sensory-deprived people might be constrained by the innate domain specialization of the region lacking its predisposed sensory input (Lomber et al. 2010, Collignon et al. 2011, Reich et al 2011, Ricciardi et al. 2014, Mattioni et al. 2020). Accordingly, in people who lack visual experience, the occipital cortex would maintain a division of computational labor that is somewhat like the one observed in the brain of the sighted (Amedi et al., 2010; Dormal and Collignon 2011; Ricciardi et al., 2007). Multiple studies have provided evidence of functionally specific reorganization in the occipital cortex of blind individuals. As a consequence, in people who lose vision early in life, regions associated with visual object processing are implicated in the processing of haptic and auditory information (Amedi et al., 2010; Mattioni et al, 2020; Pietrini et al., 2004), for example, the ventral visual word-form area responds during Braille reading (Burton et al., 2002, Reich et al., 2011). Similarly, regions within the occipital dorsal stream, whose activity is linked to visual spatial processing in sighted individuals, are engaged when blind persons perform tasks involving the spatial attributes of auditory and tactile stimuli (Collignon et al., 2011; Voss et al., 2008). While cross-modal plasticity in auditory and tactile modalities has been thoroughly investigated in the blind population, the question remains whether cross-modal reorganization of deafferented visual brain areas also contributes to odor processing in the blind individual as it was observed for tactile and auditory processing.

The main noticeable difference between the extraction of auditory/tactile and odor information related to object localization and identification is that for an odorant, these abilities rely on two distinct sensory systems: the olfactory and trigeminal system. While object identification relies on the olfactory system, localization of odorous objects appears to be possible only if the odorant stimulates the intranasal trigeminal system (Frasnelli et al. 2009; Frasnelli et al. 2010; Kleemann et al. 2009). Consistent with the existing literature of sensory compensation in case of visual deprivation, compensatory effects of chemosensory function (i.e., olfactory and trigeminal functions) among blind individuals are not straightforward (Kuper & Ptito, 2014). In fact, a recent meta-analysis showed that the ability to identify odorants is not enhanced among blind individuals (Sorokowska et al., 2019). This is true, even if blind individuals present multiple morphological alterations along the central olfactory system (Chouinard-Leclaire et al., 2022) and show occipital brain activations in response to odorants (Kuper et al., 2011; Renier et al., 2013). In contrast, early blind individuals are more efficient than sighted and late blind individuals at extracting spatial information from odorants that activate both the olfactory and the trigeminal system, so-called mixed olfactory-trigeminal stimuli (Manescu et al. 2021). Here we aim to determine how chemosensory information is processed in subject lacking vision from birth. As mixed olfactory-trigeminal stimuli are both identifiable (Doty et al., 1984; Laska et al., 1997) and localizable (Kobal et al., 1989; Frasnelli et al., 2009, 2011), they constitute good candidates to investigate (1) the neural correlates underlying chemosensory processing and (2) whether dual chemosensory processing (i.e., ventral-dorsal) exists in the deafferented visual brain areas of blind individuals.

In the present study, we used functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) to measure brain responses of early blind individuals and sighted individuals when they processed either the identity (odor) or the localization (nostril) of two monorhinally presented odorants. This allowed for equal sensory input in both tasks, with only the instructions differing between the two. This paradigm allowed us to precisely investigate whether specific processes map onto specialized subregions of the occipital cortex in early blind individuals and whether these regions maintain a modular organization similar to what is observed in sighted subjects.

4.2. Material and Methods

4.2.1. Participants

Of the 35 participants recruited for this study, 3 subjects (1 blind, 2 sighted individuals) were excluded from the analyses due to excessive motion during the MRI acquisition (1 sighted) and apparent brain lesions/abnormalities (1 blind participant and his sighted counterpart). A total of 32 participants were therefore included in the analyses: sixteen congenitally blind (CB; age Mean (M) = 52.56, standard deviation (SD) = 13.22, level of education M = 13.25, SD = 3.22, 8 women, 2 smokers) and sixteen matched (age, gender, level of education, manual dominance and smoking habits) sighted individuals (controls; age M = 53.50, SD = 11.41, level of education M = 14.69, SD = 2.27, 8 women, 2 smokers). All CB participants were affected by total blindness (absence of light perception) because of bilateral ocular or optic nerve lesions from birth. Further detailed description about blind individuals can be found in Table 1. Except for blindness, all subjects were healthy and without medical history of neurological or psychiatric problems. All participants declared that they did not suffer from any medical condition that could affect their sense of smell at the time of the testing. Participants were instructed not to eat or drink anything besides water one hour prior to the experiment. As depicted in the supplementary Figure 1, all participants had normal olfactory function as ascertained by the Sniffin' Sticks test, a smell test assessing olfactory threshold, and the ability to identify and discriminate odors (Hummel et al. 2007; Hummel et al. 1997). Independent t -tests did not suggest differences between the two groups with regards to their olfactory detection threshold scores (p = .188), odor quality discrimination scores (p = .762) and cued identification tasks scores (p = .901). The study was approved by the Multicentric Research Ethics Board of the "Regroupement Neuroimagerie du Québec" [CMER RNQ 11-12-007].

Table 1

Characteristics of blind participants

| Participant | Age | Sex | Education | Handness | Smoking | Residual visual perception | Onset | Cause of blindness |
|-------------|-----|-----|-----------|----------|---------|----------------------------------|-------|--------------------------|
|-------------|-----|-----|-----------|----------|---------|----------------------------------|-------|--------------------------|

| | | | | | | | | |
|-----|----|---|----|---|-----|------------------|---|---|
| B01 | 66 | M | 14 | R | No | Diffuse light | 0 | Congenital cataracts |
| B02 | 28 | M | 16 | R | Yes | No | 0 | Congenital microphthalmia |
| B03 | 61 | F | 8 | R | No | No | 0 | Retinopathy of prematurity |
| B04 | 69 | M | 14 | R | No | No | 0 | Rubella virus during pregnancy of the mother |
| B05 | 50 | M | 16 | L | No | Diffuse light | 0 | Retina detachment |
| B06 | 47 | M | 11 | R | No | No | 0 | Retinopathy of prematurity |
| B07 | 51 | F | 16 | R | No | No | 0 | Retina displasia |
| B08 | 32 | M | 14 | R | No | No | 0 | Retinopathy of prematurity |
| B09 | 63 | F | 14 | R | No | No | 0 | Retinopathy of prematurity |
| B10 | 54 | M | 10 | R | No | No | 0 | Retinopathy of prematurity |
| B11 | 55 | M | 16 | L | Yes | No | 0 | Affected by thalidomide treatment |
| B12 | 63 | F | 16 | R | No | No | 0 | Leber congenital amaurosis |
| B13 | 66 | F | 7 | R | No | No | 0 | Retinopathy of prematurity |
| B14 | 36 | F | 11 | R | Yes | No | 0 | Retina detachment |

| | | | | | | | | |
|-----|----|---|----|---|----|------------------|---|----------------------------------|
| B15 | 37 | M | 18 | R | No | Diffuse light | 0 | Leber congenital amaurosis |
| B16 | 63 | F | 11 | R | No | No | 0 | Congenital toxoplasmosis |

4.2.2. MRI data acquisition

The study was performed using a 3-T scanner (Siemens MAGNETOM Prisma, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) with 32-channel phased-array head coil. For each participant a T1 weighted structural MRI data was collected (256 slices; repetition time, TR= 2.3 s; echo time, TE= 0.00226 s; flip angle, FA= 8 deg; field of view, FOV= 176 X 256 mm; matrix size= 176 X 256; voxel size= 1*1*1 mm) along with 4 runs of BOLD EPI (42 slices acquired in a interleaved ascending fashion; TR= 0.785 s; TE= 0.03 s; FA= 54 deg; FOV= 192 X 192 mm; matrix size= 64 X 64; voxel size= 3*3*3 mm; multiband factor= 3). Part of this data was already described in Chouinard-Leclaire et al. (2022). Each run was 4 minutes 30 seconds in length, during which 345 functional volumes were acquired. The three imaging conditions consisted of (1) subjects identifying a chemosensory stimulus (“what?”), (2) subjects localizing a chemosensory stimulus (“where?”), and (3) chemosensory-free low-level periods. Raw and derivative (fMRIprep) data are available on request.

4.2.3. Stimuli and stimulation equipment

We used two mixed olfactory-trigeminal stimuli, i.e., substances that stimulate both the olfactory and the trigeminal system (Doty et al. 1978; Viana 2011). Specifically, we used almond (benzaldehyde, almond odor with a burning/tingling sensation; Sigma-Aldrich, St Louis, MO) and eucalyptus (eucalyptol, eucalyptus odors with a cooling sensation; Galenova St-Hyacinthe, Quebec).

Odorants were delivered with an adapted computer-controlled air compressor (IBB, University of Münster, Germany), which was used in past studies for administration of time-controlled air pulses (Frasnelli et al. 2010; La Buissonnière-Ariza et al. 2012). The odorants were presented via

an eight-channel air compressor. It delivered air puffs of 0.5 L/min per channel, as ascertained by a flow meter (Cole Parmer, Montreal, QC). A valve control unit directed air into the air compressor via polyurethane tubing with 8.0 mm outer diameter and an inner diameter of 4.8 mm (Fre-Thane 85A, Freelin-Wade, McMinnville, OR). From the air compressor, polyurethane tubes were connected to bottles containing the odorants. For odorant localization and identification, four tubes were connected to four 60mL glass bottles containing the odorants; two bottles filled with almond and two bottles filled with eucalyptus (100% concentration, 20mL in each of the four bottles). From the four bottles, two polyurethane tubes were directly connected to the left nostril and the other two polyurethane tubes were connected to the right nostril.

To administer the odorants, an air stream was sent to the compressor, which delivered an air puff into one of the four odor-containing bottles for the identification and localization tasks. During the inter-stimulus interval, a continuous air flow was delivered. The NI LabVIEW software (Laboratory Virtual Instrument Engineering Workbench, v.11.0.1) was used to deliver odorants as well as record participants' responses and reaction times. Participants were familiarized with the odorants and the task prior to the scanning session with a practice session of 10 minutes outside the scanner.

4.2.4. Experimental fMRI procedure

Blindfolded participants underwent four fMRI runs with 4 stimulus presentations per run, resulting in a total of 16 stimulus presentations. The chemosensory stimuli were either eucalyptus or almond and delivered either to the left or the right nostril. The 16s stimuli ("on"-period) were separated by fixed inter-stimulus intervals of 40 s to avoid habituation (Hummel and Kobal 1999) and during which subjects received odorless air ("off"-periods). This design allows for physiological refreshment and prevents the overlap of hemodynamic responses. Each run has the same order of stimulus presentation (1- left nostril/eucalyptus; 2- left nostril/almond; 3- right nostril/eucalyptus; 4- right nostril/almond). A short verbal instruction was delivered before the beginning of each run to instruct participants which task (for the identification task: "what?"; for the localization task: "where?") they had to carry out. After

each odorant delivery, subjects responded to the presence of an odorant and according to the task by pressing one of two buttons with the index or the major of their right hand. Specifically, during the identification task they had to indicate whether they received eucalyptus or almond odor and during the localization task, they had to indicate whether their left or their right nostril was stimulated. After fMRI scanning, the subjects were required to rate the two odorants in terms of pleasantness on a scale ranging from 1 to 7 (1 being “very unpleasant” and 7 being “very pleasant”) and intensity on a scale ranging from 1 to 5 (1 being “not intense” and 5 being “very intense”).

4.2.5. Statistical analysis of behavioral data

Raw behavioral in-scan data are available on gin-node: https://gin.g-node.org/cpp-lln-lab/olfaction_blind_beh. The analysis code is available on Github (https://github.com/Remi-Gau/olfactory_fmri_blind). For each individual and each run, the performance score for a given stimulus was obtained by a two-step calculation. First, the number of bad and good responses during stimulus presentation for a given condition was computed as the sum of button presses using the relevant finger for that condition (for example for identification of eucalyptus, good responses: index finger, bad response: major finger). Then, we subtracted from those numbers the sum of button presses given for each finger (major or index) at the beginning of each run before any stimulus was presented. Proceeding this way ensures that random patterns of responses are extracted from responses collected during a stimulation. To obtain a single value per run, per condition, a corrected performance score was therefore computed by subtracting the number of bad responses from the number of good responses: a value of 0 would mean that a participant had given an equal number of bad and good responses to a given condition, whereas positive values would mean more good responses.

This corrected number of good responses for the identification task was analyzed using a 2 by 2 by 2 mixed analysis of variance (ANOVA) with *odorant* (almond, eucalyptus) and *fMRI run* (1, 2) as within-subjects factor as well as *group* (blind and sighted) as a between-subject factor. A similar analysis was performed for the localization task using a 2 by 2 by 2 mixed ANOVA with *nostril* (left, right) and *fMRI run* (1, 2) as within-subjects factor and *group* (blind, sighted) as a

between-subject factor. To compare mean accuracy values against chance level in both groups and for both tasks, we performed one-sample t tests vs the chance value 0. The subjective perception of odorants (e.g., pleasantness and intensity) was analyzed using 2 by 2 mixed ANOVAs, with *group* (blind, sighted) as a between-subject factor and *odor* (almond, eucalyptus) as within-subjects factor.

4.2.6. Preprocessing and analysis of fMRI data

Preprocessing

Results included in this manuscript come from preprocessing performed using fMRIPrep 1.4.0 (Esteban, Blair et al., 2019; Esteban, Markiewicz et al., 2019), which is based on Nipype 1.2.0 (Gorgolewski et al., 2011; Gorgolewski et al., 2019).

Anatomical data preprocessing

The T1-weighted (T1w) image was corrected for intensity non-uniformity (INU) with N4BiasFieldCorrection (Tustison et al., 2010), distributed with ANTs 2.2.0 (Avants et al., 2008), and used as T1w-reference throughout the workflow. The T1w-reference was then skull-stripped with a Nipype implementation of the antsBrainExtraction.sh workflow (from ANTs), using OASIS30ANTs as target template. Brain tissue segmentation of cerebrospinal fluid (CSF), white-matter (WM) and gray-matter (GM) was performed on the brain-extracted T1w using fast (FSL 5.0.9; Zhang, Brady, and Smith 2001). Brain surfaces were reconstructed using recon-all (FreeSurfer 6.0.1; Dale, Fischl, and Sereno 1999), and the brain mask estimated previously was refined with a custom variation of the method to reconcile ANTs-derived and FreeSurfer-derived segmentations of the cortical gray-matter of Mindboggle (Klein et al. 2017). Volume-based spatial normalization to two standard spaces (MNI152NLin2009cAsym, MNI152NLin6Asym) was performed through nonlinear registration with antsRegistration (ANTs 2.2.0), using brain-extracted versions of both T1w reference and the T1w template. The following templates were selected for spatial normalization: ICBM 152 Nonlinear Asymmetrical template version 2009c (Fonov et al., 2009, TemplateFlow ID: MNI152NLin2009cAsym), FSL's MNI ICBM 152 non-linear 6th Generation Asymmetric Average Brain Stereotaxic Registration Model (Evans et al., 2012, TemplateFlow ID: MNI152NLin6Asym).

Functional data preprocessing

For each of the 4 BOLD runs found per subject (across all tasks and sessions), the following preprocessing was performed. First, a reference volume and its skull-stripped version were generated using a custom methodology of fMRIPrep. The BOLD reference was then co-registered to the T1w reference using `bbregister` (FreeSurfer) which implements boundary-based registration (Greve and Fischl, 2009). Co-registration was configured with nine degrees of freedom to account for distortions remaining in the BOLD reference. Head-motion parameters with respect to the BOLD reference (transformation matrices, and six corresponding rotation and translation parameters) are estimated before any spatiotemporal filtering using `mcflirt` (FSL 5.0.9, Jenkinson et al., 2002). BOLD runs were slice-time corrected using `3dTshift` from AFNI 20160207 (Cox and Hyde, 1997). The BOLD time-series were resampled to surfaces on the following spaces: `fsaverage5`. The BOLD time-series (including slice-timing correction when applied) were resampled onto their original, native space by applying a single, composite transform to correct for head-motion and susceptibility distortions. These resampled BOLD time-series will be referred to as preprocessed BOLD in original space, or just preprocessed BOLD. The BOLD time-series were resampled into several standard spaces, correspondingly generating the following spatially-normalized, preprocessed BOLD runs: `MNI152Nlin2009cAsym`, `MNI152Nlin6Asym`. First, a reference volume and its skull-stripped version were generated using a custom methodology of fMRIPrep. Automatic removal of motion artifacts using independent component analysis (ICA-AROMA, Pruim et al., 2015) was performed on the preprocessed BOLD on MNI space time-series after removal of non-steady state volumes and spatial smoothing with an isotropic, Gaussian kernel of 6mm FWHM (full-width half-maximum). Corresponding “non-aggressively” denoised runs were produced after such smoothing. Additionally, the “aggressive” noise-regressors were collected and placed in the corresponding confounds file. Several confounding time-series were calculated based on the preprocessed BOLD: framewise displacement (FD), DVARS and three region-wise global signals. FD and DVARS are calculated for each functional run, both using their implementations in Nipype (following the definitions by Power et al., 2014). The three global signals are extracted within the CSF, the WM, and the whole-brain masks. Additionally, a set of physiological

regressors were extracted to allow for component-based noise correction (CompCor, Behzadi et al., 2007). Principal components are estimated after high-pass filtering the preprocessed BOLD time-series (using a discrete cosine filter with 128s cut-off) for the two CompCor variants: temporal (tCompCor) and anatomical (aCompCor). tCompCor components are then calculated from the top 5% variable voxels within a mask covering the subcortical regions. This subcortical mask is obtained by heavily eroding the brain mask, which ensures it does not include cortical GM regions. For aCompCor, components are calculated within the intersection of the aforementioned mask and the union of CSF and WM masks calculated in T1w space, after their projection to the native space of each functional run (using the inverse BOLD-to-T1w transformation). Components are also calculated separately within the WM and CSF masks. For each CompCor decomposition, the k components with the largest singular values are retained, such that the retained components' time series are sufficient to explain 50 percent of variance across the nuisance mask (CSF, WM, combined, or temporal). The remaining components are dropped from consideration. The head-motion estimates calculated in the correction step were also placed within the corresponding confounds file. The confound time series derived from head motion estimates and global signals were expanded with the inclusion of temporal derivatives and quadratic terms for each (Satterthwaite et al., 2013). Frames that exceeded a threshold of 0.5 mm FD or 1.5 standardised DVARS were annotated as motion outliers. All resamplings can be performed with a single interpolation step by composing all the pertinent transformations (i.e. head-motion transform matrices, susceptibility distortion correction when available, and co-registrations to anatomical and output spaces). Gridded (volumetric) resamplings were performed using `antsApplyTransforms` (ANTs), configured with Lanczos interpolation to minimize the smoothing effects of other kernels (Lanczos, 1964). Non-gridded (surface) resamplings were performed using `mri_vol2surf` (FreeSurfer).

Many internal operations of fMRIPrep use Nilearn 0.5.2 (Abraham et al., 2014), mostly within the functional processing workflow. For more details of the pipeline, see the section corresponding to workflows in fMRIPrep's documentation.

Statistical analysis

The fMRI data were analysed with `bidspm` (Gau et al., 2022) using statistical parametric mapping (SPM12 - 7771; Wellcome Center for Neuroimaging, London, UK; <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) using MATLAB (R2017a) on a unix computer (Ubuntu 18.04.6 LTS). The analysis code is available on Github (https://github.com/Remi-Gau/olfactory_fmri_blind).

The input data were the preprocessed BOLD images in MNI152Nlin2009cAsym space. To select the best model for each region of interest (see below) we performed a Bayesian model selection using the MACS toolbox (Soch & Allefeld, 2018; Soch et al., 2016). All models included, for both tasks, one regressor for each of our 4 experimental conditions for (stimuli [almond VS eucalyptus] by nostril side [left, right]), 2 response regressor (one regressor for each button), as well as 6 realignment parameters regressors (translations along x, y, z, and rotations along x, y, z). Models distinguished themselves by the HRF basis set used for convolution (HRF canonical VS HRF + derivative VS HRF + derivative + dispersion), the inclusion of extra confounds (no extra confounds VS confounding signal extracted from the cerebrospinal fluids and white matter) and, the inclusion of scrubbing regressors (no outlier removal VS with outlier removal).

For all models, we performed at the subject level a mass univariate analysis with a linear regression at each voxel of the brain, using generalized least squares with a global FAST model to account for temporal auto-correlation (Corbin et al., 2018) and a drift fit with discrete cosine transform basis (128 seconds cut-off). Image intensity scaling was done run-wide before statistical modeling such that the mean image would have a mean intracerebral intensity of 100. We modeled the fMRI experiment in a block design with regressors entered into the run-specific design matrix. The onsets of our conditions were convolved with the HRF basis used for that model.

The Bayesian model selection showed that a model using the canonical HRF, with no additional confounding regressors and no scrubbing explained data best for olfactory regions whereas a model using the canonical HRF, with tissue confounds and no scrubbing explained was more adapted for visual regions. The second model was used when performing whole brain analysis.

Whole brain analysis

For each participant we calculated the following contrasts: [identification task (Almond+Eucalyptus) > odorless], [localization task (Left nostril + Right nostril) > odorless] and [identification task + localization task > odorless]. The individual contrast images were then entered into a random-effect analysis at the group level. For each contrast and each group, a one-sample *t*-test was used to compare each voxel across the participants to determine if activation during a condition was significant. Therefore, six one-sample *t*-tests (three contrasts by two groups) were performed. Regarding comparisons between groups our aim was to compare brain activation in regions of interest (ROI) defined *a priori*. However, we also considered it of interest to show significant areas coming out from whole brain analysis. To this purpose a two-sample *t*-test between sighted and blind subjects were performed for each contrast. Unless specified otherwise, activations were significant at $p < 0.05$ corrected for multiple comparisons at a cluster level (FWE, using a cluster forming threshold of $p < 0.001$ at the voxel level).

Region of interest analysis

Several structurally defined regions of interest (ROI) were selected *a priori* based on their implication in chemosensory processing and the well-known occipital areas recruitment among blind individuals by cross-modal plasticity (Frasnelli et al, 2011; Kupers & Ptito, 2014; Voss et al., 2010; Zhang et al., 2019). Brain areas known to be involved in olfactory processing (Gottfried 2006; Torske et al., 2022) and intranasal trigeminal processing (Albrecht et al., 2010; Boyle et al., 2007; Frasnelli et al., 2012) were built within WFU_PickAtlas v.3.0.5.b software based on the Automated Anatomical Labeling (AAL) atlas. These ROIs included piriform [Brodmann 34], entorhinal [Brodmann 28], orbitofrontal, and insular cortices, as well as anterior cingulate cortex (ACC), hippocampus, amygdala, intraparietal sulcus, midbrain, and thalamus, bilaterally. Occipital ROIs included V1, V2, V3, hV4 and hMT+ and were built using the probabilistic visual topographic atlas (Wang et al., 2015).

In each of these ROIs, we calculated for each condition the mean estimate of the percent signal change of each group using the SPM Marsbar toolbox (Brett et al., 2002, version 0.44, <https://github.com/marsbar-toolbox/marsbar>). Because non-homocedasticity was observed in

many of these values (ratio F of variance, $p < 0.05$) we performed a Mann–Whitney test in order to determine whether the magnitude of the mean activation between groups was significantly different (Bonferroni-corrected $p < 0.05$) in each task.

4.3. Results

4.3.1. Behavioral results

Fig. 1. shows the behavioral results acquired during the fMRI session. As can be seen, blind and sighted individuals identified the odor stimuli equally well ($F(1, 30) = 0.936$, $p = 0.341$), with no significant effect of *fMRI run* ($F(1, 30) = 1.532$, $p = 0.225$) or odors ($F(1, 30) = 3.669$, $p = 0.065$). Both groups gave a proportion of correct answers above chance level (blind $M = 1.656$, $p = 0.004$; sighted $M = 1.039$, $p = 0.003$). In the localization task, blind and sighted individuals performed in the same manner ($F(1, 30) = 2.402$, $p = 0.132$), without any effect of *run* ($F(1, 30) = 0.804$, $p = 0.377$) or nostrils stimulated ($F(1, 30) = 0.169$, $p = 0.684$). The proportion of correct answers given by blind and sighted individuals were not different from chance level (blind $M = 0.148$, $p = 0.179$; sighted $M = 0.266$, $p = 0.119$).

Fig. 1 shows that pleasantness (A) and intensity (B) ratings of the odors did not differ between blind and sighted individuals (pleasantness $p = 0.334$; intensity $p = 0.093$). The ANOVA revealed no *group* by *odorant* interaction (pleasantness $p = 0.147$; intensity $p = 0.098$), or odor effect on pleasantness ratings ($p = 0.623$). However, in both groups, the odor of eucalyptus was judged as more intense compared to the odor of almond ($p = 0.001$, $\eta^2 = 0.496$).

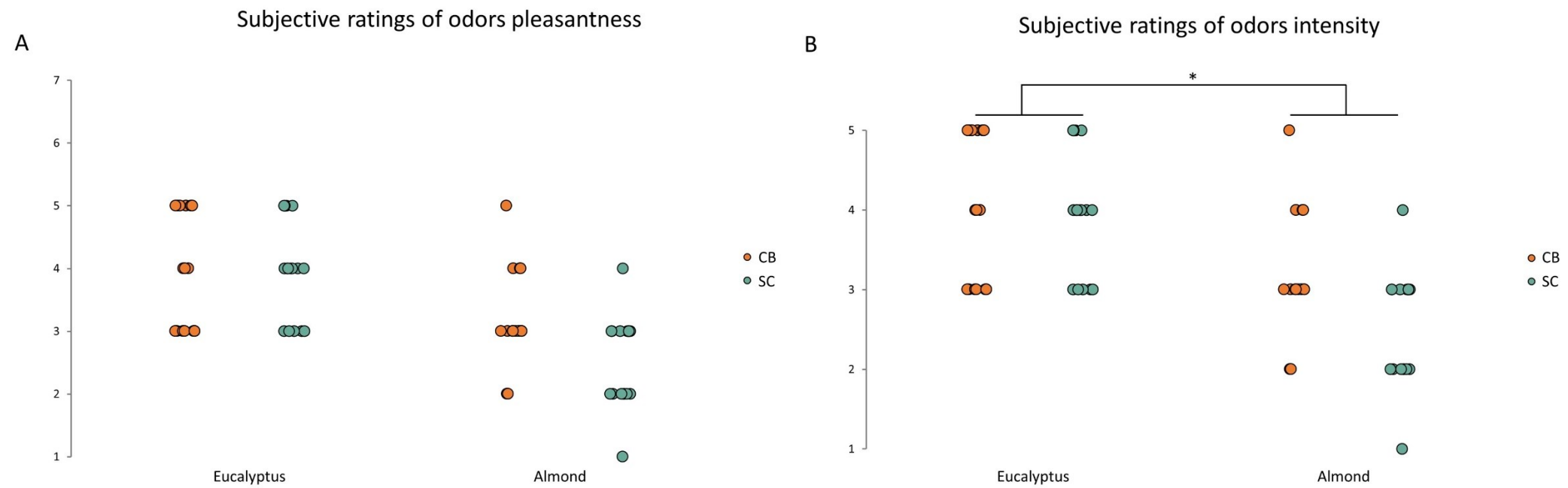


Figure 1

Subjective ratings of odors in each group (orange for congenitally blind individuals (CB) and green for sighted controls (SC)). Panel A displays the pleasantness ratings obtained for eucalyptus odor (CB: $M = 5.50$, $SD = 1.32$; SC: $M = 5.69$, $SD = 1.30$) and almond odor (CB: $M = 6.13$, $SD = 0.89$; SC: $M = 5.38$, $SD = 1.26$). Panel B displays the intensity ratings obtained for eucalyptus odor (CB: $M = 3.94$, $SD = 0.93$; SC: $M = 3.94$, $SD = 0.77$) and almond odor (CB: $M = 3.19$, $SD = 0.75$; SC: $M = 2.50$, $SD = 0.73$).

4.3.2. Functional imaging results

Main effects related to odors

Whole brain analyses group analysis

Activation maps resulting from odorous conditions compared to odorless condition [identification task + localization task > odorless] were first examined in each group. As reported in Table 2, only sighted individuals showed significantly stronger BOLD responses related to odors. More specifically, odorous conditions elicited activations in the left inferior frontal gyrus (triangular part), the left inferior parietal gyrus and an area extending from the left posterior orbitofrontal gyrus to the left temporal pole.

Analysis of between-group contrasts

Whole brain analysis

A between-group comparison showed that left middle frontal gyrus was more activated in sighted individuals than in blind participants while the right fusiform gyrus was significantly more activated in blind individuals compared to sighted (Table 2).

ROI analysis

The two groups showed significant difference in the level of activation in six out of the 16 ROIs examined. The congenital blind group showed significantly higher activation than the sighted group in regions normally involved in visual processing such as V2, V3 and hV4, while stronger activations were found in the hippocampus, entorhinal cortex, and ACC in the sighted group.

Table 2

Whole brain analysis—brain regions significantly more activated in odorous conditions [Identification task + Localization task > odorless] in each group independently and between each other (congenital blind vs. sighted participants)

| Group/ Contrasts | Cerebral region cluster | Voxels | X | Y | Z | T score |
|-----------------------------|--|---------------|----------|----------|----------|----------------|
| CB | No significant cluster | | | | | |
| SC | L Anterior Orbitofrontal Gyrus | 35 | -30 | 24 | -24 | 5.49* |
| | L Inferior frontal gyrus (triangular part) | 108 | -54 | 30 | 24 | 5.30*** |
| | L Inferior parietal gyrus | 41 | -54 | -40 | 50 | 3.79** |
| CB > SC | R Fusiform Gyrus | 88 | 32 | -70 | -10 | 3.85* |
| SC > CB | L Middle Frontal gyrus | 41 | -30 | 44 | 26 | 5.78* |

*The reported cerebral regions were significant at *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$ or * $p < 0.05$ corrected for multiple comparisons at the cluster level (FWE). Coordinates (x, y, z) are those of the local maxima of the cluster expressed according to the Montreal Neurological Institute space (MNI). CB (congenital blind); SC (sighted controls); L (left); R (right).*

Identification task

Whole brain group analysis

In the sighted group, the identification task elicited significant activations in the left inferior frontal gyrus and the right caudate nucleus. The congenital blind group, however, showed no significant brain activation related to the identification task (Table 3).

Analysis of between-group contrasts

Whole brain analysis

Between-group comparisons did not show any significant brain activation related to the identification task (Table 3).

ROI analysis

The Mann-Whitney tests used to compare the levels of activation of the two groups in each ROI revealed that the thalamus, the insula, the hippocampus, and the entorhinal cortex were

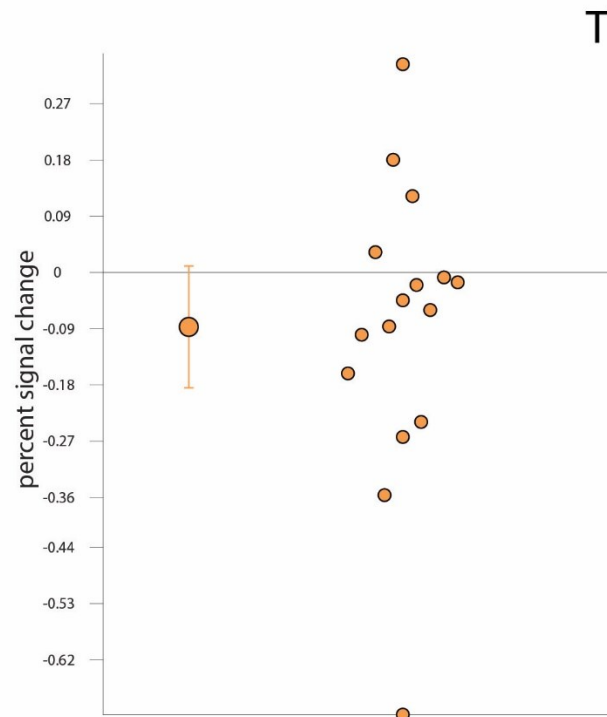
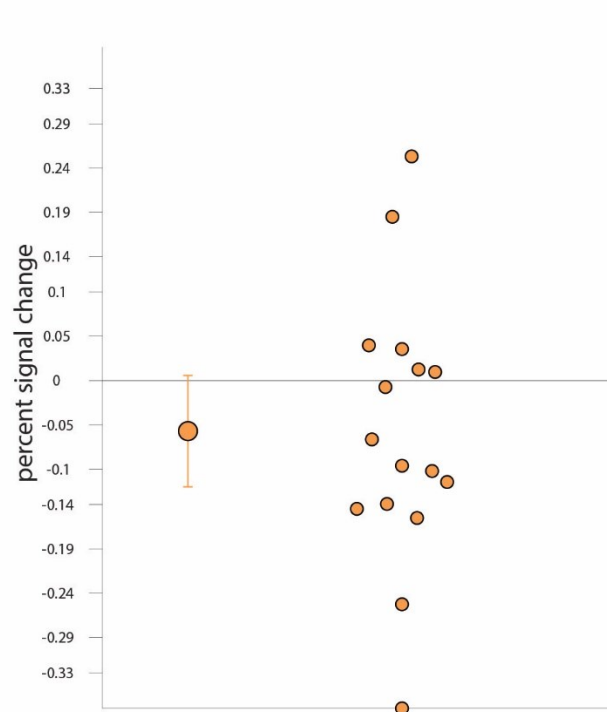
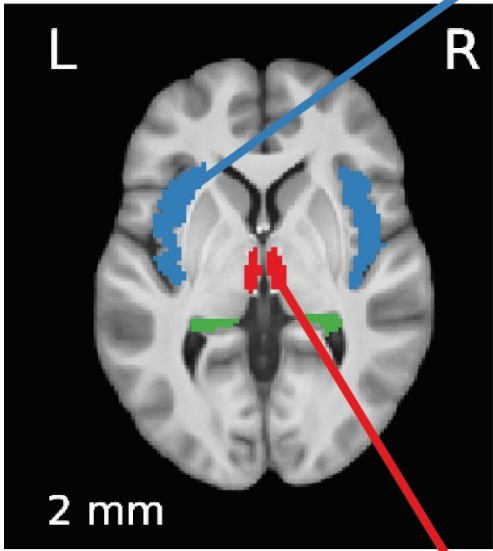
significantly more activated in the sighted group than in the congenital blind group (Fig 2). No significantly higher activation was found in any of the ROIs in the congenital blind group.

Table 3

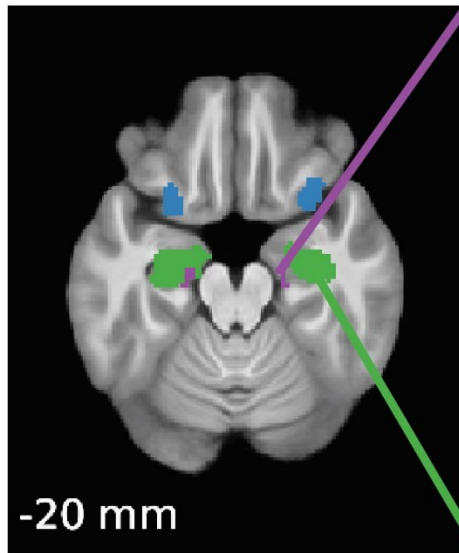
Whole brain analysis—brain regions significantly more activated in the identification task [Identification task > odorless] in each group independently and between each other (congenital blind vs. sighted participants)

| Group/ Contrasts | Cerebral region cluster | Voxels | X | Y | Z | T score |
|-----------------------------|---|---------------|----------|----------|----------|----------------|
| CB | No significant cluster | | | | | |
| SC | L Inferior frontal gyrus (triangular part) | 65 | -4 | 20 | 26 | 5.69*** |
| | R Caudate nucleus | 36 | 8 | 2 | 6 | 5.58* |
| CB > SC | No significant cluster | | | | | |
| SC > CB | No significant cluster | | | | | |

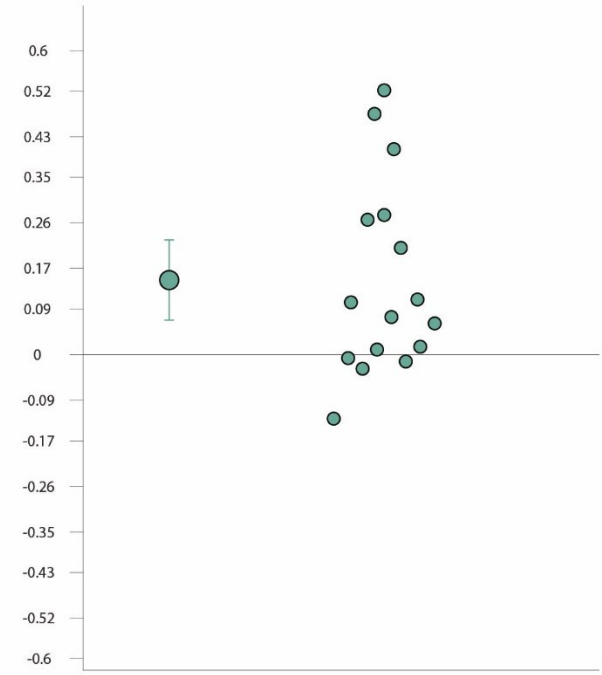
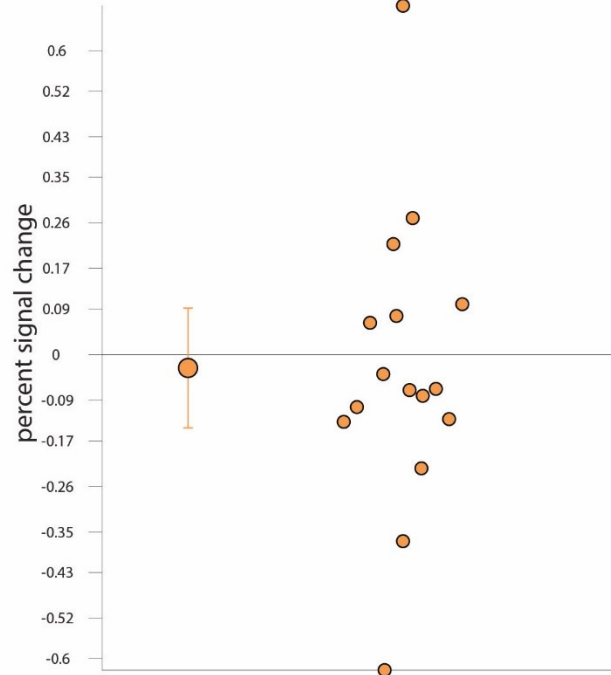
*All reported cerebral regions were significant at *** $p < 0.001$ or * $p < 0.05$ corrected for multiple comparisons at the cluster level (FWE). Coordinates (x, y, z) are those of the local maxima of the cluster expressed according to the Montreal Neurological Institute space (MNI). CB (congenital blind); SC (sighted controls); L (left); R (right).*



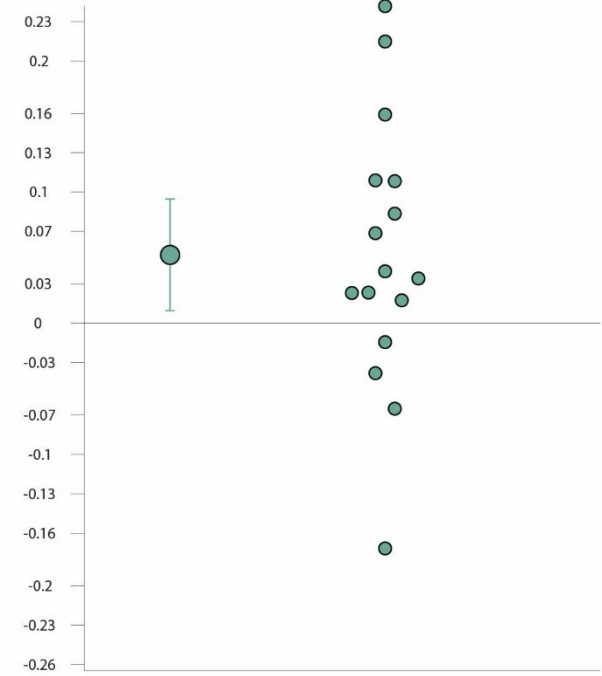
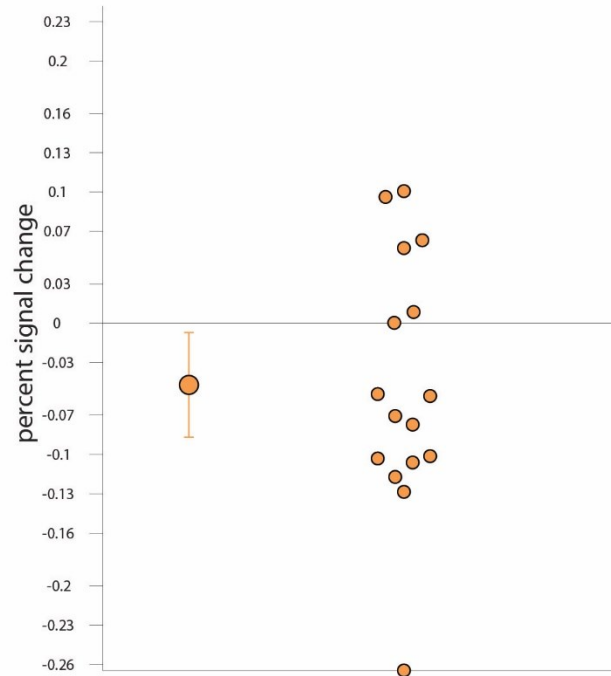
● CB
● SC



Entorhinal



Hippocampus



● CB
● SC

Figure 2

Regions of interest where CB and SC show significantly different level of activation for the identification task. The graphs show the percentage of signal change in activation for each subjects in the four ROIs with a significant difference between CB and SC. The dots with the bars represent the mean percent signal change in activation in each group and error bars the standard deviation.

Localization task

Whole brain group analysis

The brain activation statistical map resulting from the localization task allowed to identify two significantly more activated clusters located in the occipital cortex of the blind group (Table 4). No significant activation related to the localization task was found among sighted individuals.

Analysis of between-group contrasts

Whole brain analysis

The between group comparison for the localization task confirmed that the occipital cortex, including parts of the inferior and middle occipital gyri, was overall more activated in congenital blind than in sighted subjects (Table 4). No significantly higher activation was found among sighted individuals.

ROI analysis

When directly comparing functional activation between sighted individuals and congenital blind subjects in pre-defined ROIs during the localization task, statistically significant differences can be found in the occipital cortex. More specifically, congenital blind individuals showed, compared to sighted participants, higher activation of V2, V3, hV4 and hMT+ (Fig 3). No significantly higher activation was found in any of the ROIs in the sighted group.

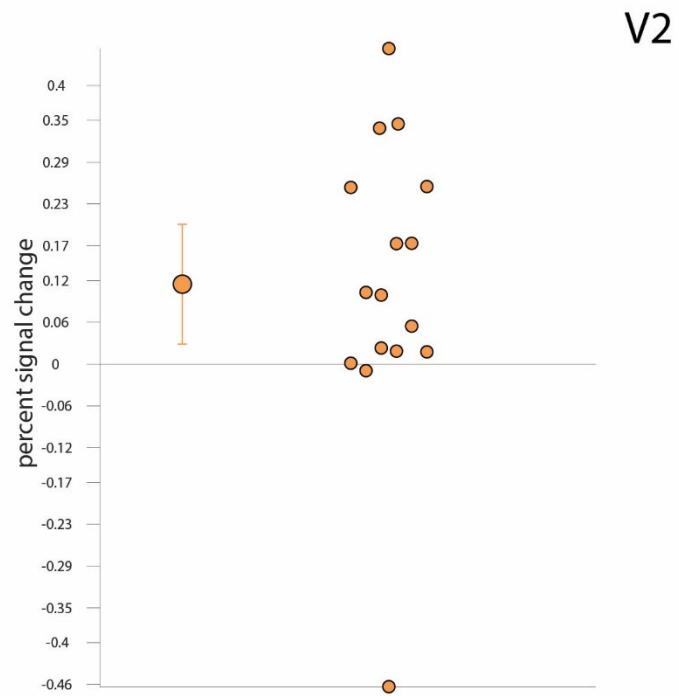
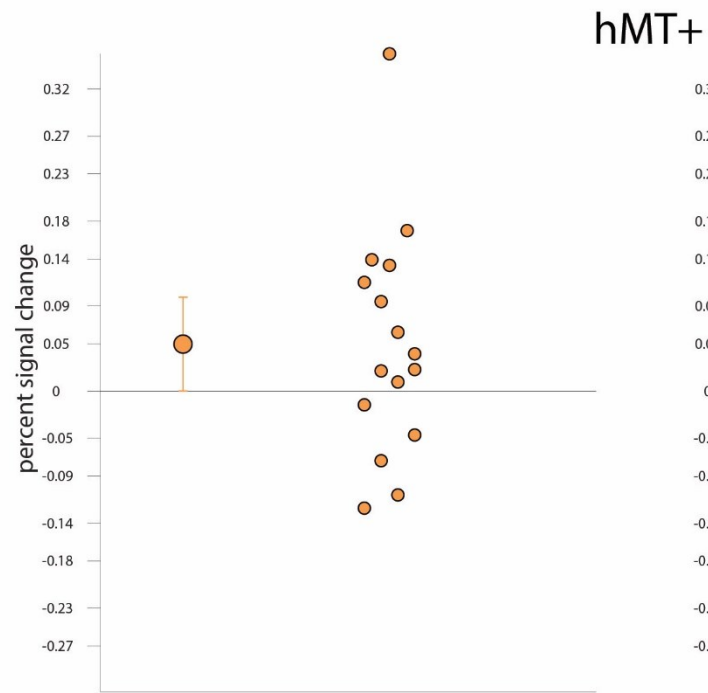
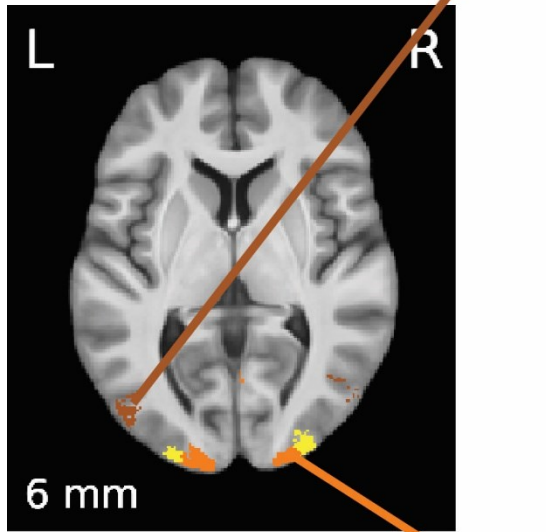
Table 4

Whole brain analysis—brain regions significantly more activated in the localization task [Localization task > odorless] in each group independently and between each other (congenital blind vs. sighted participants)

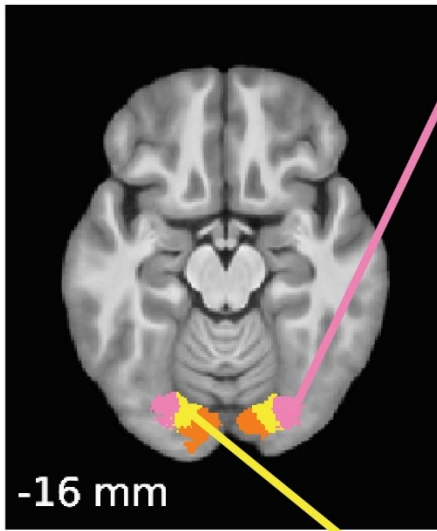
| Group/ | Cerebral region cluster | Voxels | X | Y | Z | T score |
|------------------|--------------------------------|---------------|----------|----------|----------|----------------|
| Contrasts | | | | | | |
| CB | L Middle occipital gyrus | 48 | -24 | -78 | 26 | 6.05** |
| | L Middle occipital gyrus | 60 | -34 | -94 | 18 | 5.35*** |
| SC | No significant cluster | | | | | |

| | | | | | | |
|-------------------|----------------------------|-----|-----|-----|----|---------|
| CB > SC | L Middle occipital gyrus | 377 | -24 | -88 | 2 | 5.65*** |
| | R Inferior occipital gyrus | 101 | 54 | -72 | -4 | 4.91*** |
| SC > CB | No significant cluster | | | | | |

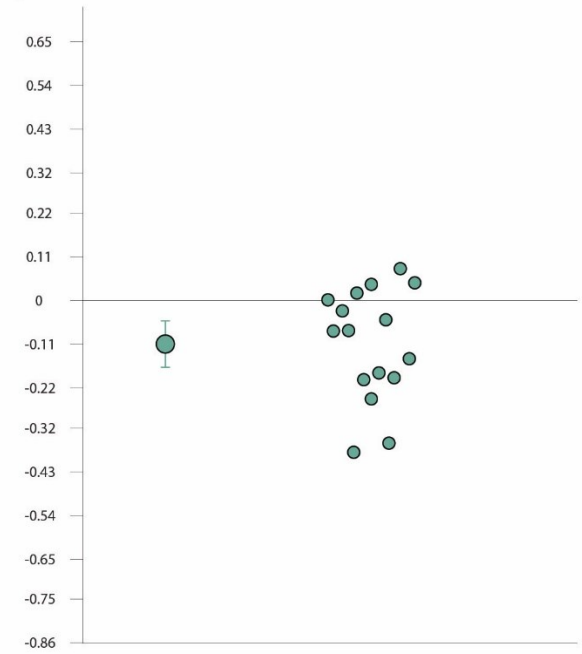
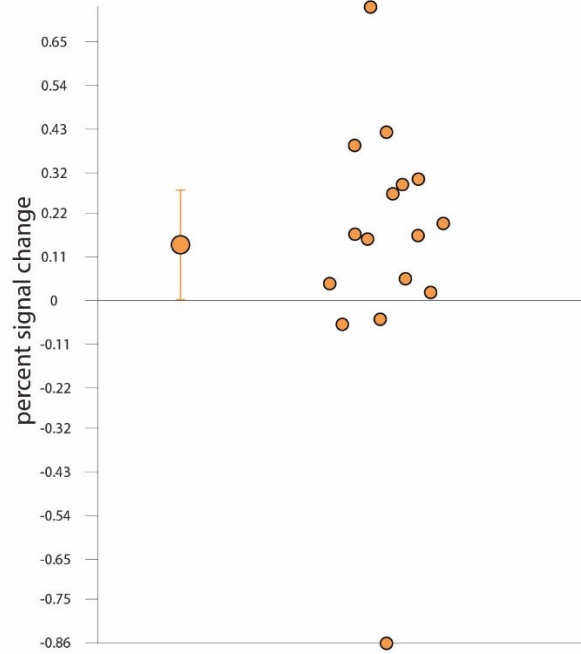
*All reported cerebral regions were significant at *** $p < 0.001$ or ** $p < 0.01$ corrected for multiple comparisons at the cluster level (FWE). Coordinates (x, y, z) are those of the local maxima of the cluster expressed according to the Montreal Neurological Institute space (MNI). CB (congenital blind); SC (sighted controls); L (left); R (right).*



● CB
● SC



hV4



CB
SC

V3

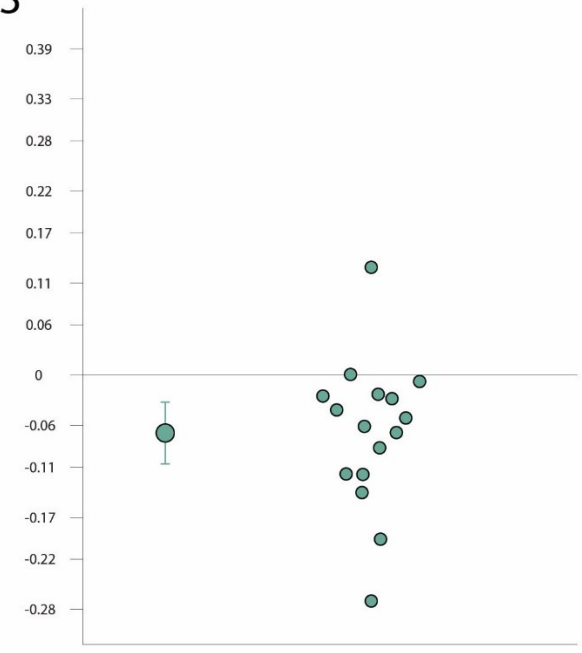
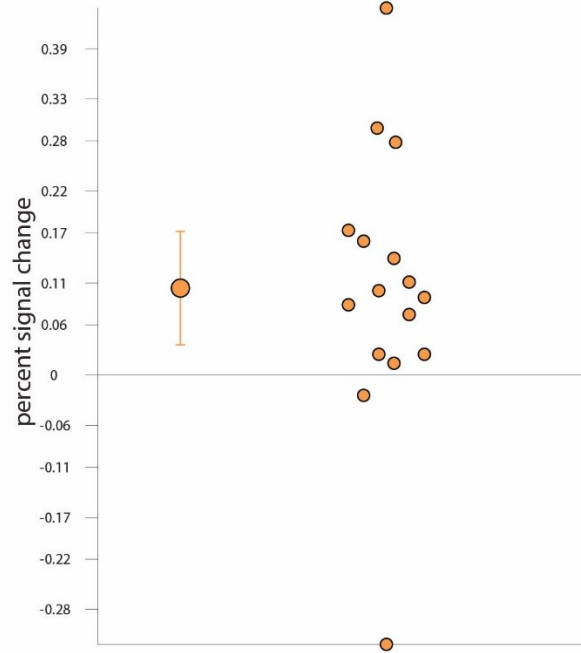


Figure 3

Regions of interest where CB and SC show significantly different level of activation for the localization task. The graphs show the percentage of signal change in activation for each subjects in the four ROIs with a significant difference between CB and SC. The dots with the bars represent the mean percent signal change in activation in each group and error bars the standard deviation.

4.4. Discussion

In the present study, we found that cerebral regions implicated in the processing of chemosensory objects can undergo significant functional changes due to visual deprivation. Our results are in line with previous reports portraying enhanced activation in occipital regions in response to odorants in blind subjects compared to sighted (Kupers et al., 2011; Renier et al., 2013). Moreover, despite similar performances between our groups in the two chemosensory tasks (i.e. identification and localization), the different levels of activation found in occipital areas and other brain regions brings new evidence that brain plasticity occurring in the absence of vision subserved different type of chemosensory processing.

By contrasting BOLD signals recorded when sighted and congenitally blind individuals selectively attended to the identity of an odor or the nostril stimulated, we identified specific occipital subregions in CB that were significantly more activated than their sighted counterparts only during the localization task. In other words, CB recruit their occipital lobe when processing spatial information conveyed by the trigeminal component of mixed odorants. Interestingly, the brain activity found among CB during the localization task are in regions that are known to show preference for visuospatial processing in sighted subjects (Haxby et al., 1991; Sunaert et al., 1999). More precisely, localization of the nostril stimulated by chemosensory stimuli in CB is shown here, at a whole brain level, to map onto specialized subregions/clusters mainly located in the dorsal stream; the middle occipital gyrus cluster (which includes parts of the cuneus). Moreover, ROI analysis provided additional evidence of the recruitment of dorsal occipital stream regions during the localization task, as the hMT+ gets more activated in the CB group than the sighted one. Because these regions have been extensively documented as subserving visuo-spatial/motion abilities in sighted individuals (Haxby et al., 1991; Sunaert et al., 1999), our results suggest that they might maintain their functional role in CB for the processing of a preserved modality, in this case olfactory-trigeminal sensation. There is accumulated evidence of the involvement of the occipital dorsal stream in blind individuals for spatial/motion processing in tactile and auditory modalities (for a literature review and meta-analysis see Zhang et al., 2019). However, to our knowledge, it is the first time that specific dorsal stream

regions of CB have been shown to be implicated for the extraction of spatial component of mixed odorants.

Unfortunately, our results did not provide evidence in favor of a specific functional ventral stream in the occipital cortex of CB designated for the processing of odor identity. The fact that no occipital regions showed stronger activation for CB compared to sighted individuals during the processing of odorant identity in our study is not surprising in light with earlier results (Renier et al. (2013)). Using four odors (2 fruits, 2 flowers) in two olfactory tasks, namely odor categorization and odor discrimination, the authors did not find task-related activation patterns; they solely found a main effect related to odor processing (odor vs. odorless conditions) in occipital regions. Two possible reasons for the absence of stronger occipital activations in blind individuals during specific olfactory task can be put forward. First, it was shown in several neuroimaging studies (Kjelvi et al., 2012; Qureshy et al., 2000), sighted individuals might recruit their visual cortex during specific olfactory tasks such odor discrimination and identification. In accordance with these findings, some authors have documented a visual/occipital network modulated by olfactory function in sighted individuals (Karunanayaka et al, 2014; Reichert et al., 2018). Therefore, the absence of stronger occipital activation during specific olfactory processing among blind individuals might be due to a similar level of activations in occipital regions between sighted and blind individuals. The reason behind the implication of occipital regions in sighted individuals during olfactory processing is still unknown. However, it has been suggested that during attempted identification of a smell, sighted individuals might visualize the potential source of the odor (Jadauji et al., 2012). Thus, one might speculate whether subjects scoring lower on olfactory behavioral tests recruited the occipital network for visualization of the odor source less than individuals achieving higher scores. In line with this last speculation figures the results of Renier et al. (2013) who found that the level of activity in occipital cortex of early blind and sighted individuals was positively related with olfactory performances. Here, in our study, sighted and blind individuals performed equally well the identification task in the scan, and presented similar olfactory function/performances on the Sniffin' Stick subtests. According to this hypothesis, it is possible that we did not find stronger occipital activity among blind individuals during the identification task because sighted individuals also solicited their

visual cortex to accomplish the task equally well. The second possible reason for this absence of group difference is that the occipital cortex of CB subjects is more likely recruited when high order perceptual processes are involved (Bavelier et Neville, 2002; Frasnelli et al., 2011). The identification task used in our study might not have been difficult enough to engage occipital recruitment among blind individuals. In the other hand, our localization task was more difficult and therefore was subject to engage occipital regions.

Another interesting result from our study is that we did not provide evidence of intramodal plasticity, neither in primary or secondary olfactory cortex of CB subjects. Indeed, we found stronger brain activities among sighted individuals during the identification task in regions known to be involved in olfactory processing, such the entorhinal cortex and the hippocampus. As the entorhinal cortex directly relay to the hippocampus – a structure involved in olfactory imagery (Plailly et al., 2011) and suggested to be a site of cross-modal visual and semantic facilitation in odor perception (Cerf-Ducastel & Murphy, 2006; Gottfried & Dolan, 2003), one may speculate that the increased entorhinal-hippocampal activity found in our sighted group is the result of a stronger evocation of odor-induced mental imagery due to prior visual experience.

Although demonstrating interesting results, our study could have been improved by using an order of tasks and stimuli pseudo-randomized and counterbalanced across subjects. Even if we did not observe an effect of odors/nostrils or runs on subject's performance during the scan session, it remains difficult to rule out any possible order effects in our results. For that reason, combined with the performance of subject for the localization task (which was not above chance level), we decided to not directly contrast both tasks together. Also, although very thoroughly matched, our study comprised small sample groups. Therefore, it is possible that individual variations might influence our results and reduced the statistical power needed to detect the effects of interest. However, parts of our results are in line with previous reports obtained in the neuroimaging (Kupers et al., 2011; Renier et al., 2013) and behavioral (Sorokowska et al., 2019) domains. Therefore, we are confident that even with small groups of participants, which are common with clinical population studies, our results are robust.

In conclusion, the present study revealed that brain responses underlying the processing of different attributes of chemosensory objects differs according to visual status. In particular, we have shown that the spatial processing of mixed trigeminal-olfactory stimuli in CB is performed in specific occipital regions known to process, in sighted individuals, the spatial attributes of visual inputs. However, no superior occipital activity has been observed among CB during the processing of the identity of the same chemosensory objects. Such results may suggest that the deafferented visual system of blind individuals undergoes selective changes to process specific attributes of a same odorant.

References

- Abraham, A., Pedregosa, F., Eickenberg, M., Gervais, P., Mueller, A., Kossaifi, J., ... & Varoquaux, G. (2014). Machine learning for neuroimaging with scikit-learn. *Frontiers in Neuroinformatics*, 14. <https://doi.org/10.3389/fninf.2014.00014>
- Albrecht, J., Kopietz, R., Frasnelli, J., Wiesmann, M., Hummel, T., & Lundström, J. N. (2010). The neuronal correlates of intranasal trigeminal function—an ALE meta-analysis of human functional brain imaging data. *Brain Research Reviews*, 62(2), 183-196. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.11.001>
- Amedi, A., Raz, N., Azulay, H., Malach, R., & Zohary, E. (2010). Cortical activity during tactile exploration of objects in blind and sighted humans. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 28(2), 143-156. <https://doi.org/10.3233/RNN-2010-0497>
- Avants, B. B., Epstein, C. L., Grossman, M., & Gee, J. C. (2008). Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Medical Image Analysis*, 12(1), 26-41. <https://doi.org/10.1016/j.media.2007.06.004>
- Bavelier, D., & Neville, H. J. (2002). Cross-modal plasticity: where and how?. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(6), 443-452. <https://doi.org/10.1038/nrn848>
- Behzadi, Y., Restom, K., Liou, J., & Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage*, 37(1), 90-101. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.042>
- Boyle, J. A., Heinke, M., Gerber, J., Frasnelli, J., & Hummel, T. (2007). Cerebral activation to intranasal chemosensory trigeminal stimulation. *Chemical Senses*, 32(4), 343-353. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjm004>
- Brett, M., Anton, J. L., Valabregue, R., & Poline, J. B. (2002, June). Region of interest analysis using an SPM toolbox. In *8th international conference on functional mapping of the human brain*. Available on CD-ROM in NeuroImage Vol. 16, No. 2, p. 497.

- Burton, H., Snyder, A. Z., Conturo, T. E., Akbudak, E., Ollinger, J. M., & Raichle, M. E. (2002). Adaptive changes in early and late blind: a fMRI study of Braille reading. *Journal of Neurophysiology*, *87*(1), 589-607. <https://doi.org/10.1152/jn.00285.2001>
- Cerf-Ducastel, B., & Murphy, C. (2006). Neural substrates of cross-modal olfactory recognition memory: an fMRI study. *NeuroImage*, *31*(1), 386-396. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.009>
- Collignon, O., Vandewalle, G., Voss, P., Albouy, G., Charbonneau, G., Lassonde, M., & Lepore, F. (2011). Functional specialization for auditory-spatial processing in the occipital cortex of congenitally blind humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(11), 4435-4440. <https://doi.org/10.1073/pnas.1013928108>
- Corbin, N., Todd, N., Friston, K. J., & Callaghan, M. F. (2018). Accurate modeling of temporal correlations in rapidly sampled fMRI time series. *Human Brain Mapping*, *39*(10), 3884-3897. <https://doi.org/10.1002/hbm.24218>
- Cox, R. W., & Hyde, J. S. (1997). Software tools for analysis and visualization of fMRI data. *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo*, *10*(4-5), 171-178. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1492\(199706/08\)10:4/5<171::AID-NBM453>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1492(199706/08)10:4/5<171::AID-NBM453>3.0.CO;2-L)
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage*, *9*(2), 179-194. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>
- Dormal, G., & Collignon, O. (2011). Functional selectivity in sensory-deprived cortices. *Journal of Neurophysiology*, *105*(6), 2627-2630. <https://doi.org/10.1152/jn.00109.2011>
- Doty, R. L., Shaman, P., & Dann, M. (1984). Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & Behavior*, *32*(3), 489-502. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(84\)90269-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(84)90269-5)
- Esteban, O., Blair, R., Markiewicz, C. J., Berleant, S. L., Moodie, C., Ma, F., Isik, A. I., Erramuzpe, A., Kent, J. D., Goncalves, M., DuPre, E., Sitek, K. R., Gomez, D. E. P., Lurie, D. J., Ye, Z., Salo,

- T., Valabregue, R., Amlien, I. K., Liem, F., ... Gorgolewski, K. J. (2019). fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI (1.4.0). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.2851559>
- Esteban, O., Markiewicz, C. J., Blair, R. W., Moodie, C. A., Isik, A. I., Erramuzpe, A., ... & Gorgolewski, K. J. (2019). fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nature Methods*, *16*(1), 111-116. <https://doi.org/10.1038/s41592-018-0235-4>
- Evans, A. C., Janke, A. L., Collins, D. L., & Baillet, S. (2012). Brain templates and atlases. *NeuroImage*, *62*(2), 911-922. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.024>
- Fonov, V. S., Evans, A. C., McKinstry, R. C., Almlie, C. R., & Collins, D. L. (2009). Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *NeuroImage*, *47*, S102. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(09\)70884-5](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(09)70884-5).
- Frasnelli, J., Charbonneau, G., Collignon, O., & Lepore, F. (2009). Odor localization and sniffing. *Chemical Senses*, *34*(2), 139-144. <http://doi.org/10.1093/chemse/bjn068>
- Frasnelli, J., Collignon, O., Voss, P., & Lepore, F. (2011). Crossmodal plasticity in sensory loss. *Progress in Brain Research*, *191*, 233-249. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53752-2.00002-3>
- Frasnelli, J., Hummel, T., Berg, J., Huang, G., & Doty, R. L. (2011). Intranasal localizability of odorants: influence of stimulus volume. *Chemical Senses*, *36*(4), 405-410. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjr001>
- Frasnelli, J., La Buissonnière Ariza, V., Collignon, O., & Lepore, F. (2010). Localisation of unilateral nasal stimuli across sensory systems. *Neuroscience Letters*, *478*(2), 102–106. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.04.074>
- Frasnelli, J., Lundström, J. N., Schöpf, V., Negoias, S., Hummel, T., & Lepore, F. (2012). Dual processing streams in chemosensory perception. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*, 288. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00288>

- Gau, R., Barilari, M., Battal, C., Rezk, M., Collignon, O., Gurtubay, A., Falagiarda, F., MacLean, M., Cerpelloni, F., Shahzad, I., Nunes, M., Caron-Guyon, J., Chouinard-Leclaire, C., Yang, Y., & Mattioni, S. (2022). bidspm (3.0.0). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7439035>
- Gorgolewski, K., Burns, C. D., Madison, C., Clark, D., Halchenko, Y. O., Waskom, M. L., & Ghosh, S. S. (2011). Nipype: a flexible, lightweight and extensible neuroimaging data processing framework in python. *Frontiers in Neuroinformatics*, 5, 13. <https://doi.org/10.3389/fninf.2011.00013>
- Gorgolewski, K. J., Esteban, O., Markiewicz, C. J., Ziegler, E., Ellis, D.G., Jarecka, D., Notter, M. P., Johnson, H., Burns, C., Manhães-Savio, A., Hamalainen, C., Yvernault, B., Salo, T., Goncalves, M., Jordan, K., Waskom, M., Wong, J., Modat, M., Loney, F., ... Ghosh, S. (2019). nipy/nipype: 1.2.0 (1.2.0). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.2685428>
- Gottfried, J. A. (2006). Smell: central nervous processing. *Taste and Smell*, 63, 44-69. <https://doi.org/10.1159/000093750>
- Gottfried, J. A., & Dolan, R. J. (2003). The nose smells what the eye sees: crossmodal visual facilitation of human olfactory perception. *Neuron*, 39(2), 375-386. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00392-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00392-1)
- Greve, D. N., & Fischl, B. (2009). Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *NeuroImage*, 48(1), 63-72. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.060>
- Haxby, J. V., Grady, C. L., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mishkin, M., Carson, R. E., ... & Rapoport, S. I. (1991). Dissociation of object and spatial visual processing pathways in human extrastriate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(5), 1621-1625. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.5.1621>
- Jadavji, J. B., Djordjevic, J., Lundström, J. N., & Pack, C. C. (2012). Modulation of olfactory perception by visual cortex stimulation. *Journal of Neuroscience*, 32(9), 3095-3100. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6022-11.2012>

- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., & Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*, *17*(2), 825-841. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1132>
- Karunanayaka, P., Eslinger, P. J., Wang, J. L., Weitekamp, C. W., Molitoris, S., Gates, K. M., ... & Yang, Q. X. (2014). Networks involved in olfaction and their dynamics using independent component analysis and unified structural equation modeling. *Human Brain Mapping*, *35*(5), 2055-2072. <https://doi.org/10.1002/hbm.22312>
- Kjelvik, G., Evensmoen, H. R., Brezova, V., & Håberg, A. K. (2012). The human brain representation of odor identification. *Journal of Neurophysiology*, *108*(2), 645-657. <https://doi.org/10.1152/jn.01036.2010>
- Kleemann, A. M., Albrecht, J., Schöpf, V., Haegler, K., Kopietz, R., Hempel, J. M., ... & Wiesmann, M. (2009). Trigeminal perception is necessary to localize odors. *Physiology & Behavior*, *97*(3-4), 401-405. <http://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.03.013>
- Klein, A., Ghosh, S. S., Bao, F. S., Giard, J., Häme, Y., Stavsky, E., ... & Keshavan, A. (2017). Mindboggling morphometry of human brains. *PLoS Computational Biology*, *13*(2), e1005350. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005350>
- Kobal, G., Van Toller, S., & Hummel, T. (1989). Is there directional smelling?. *Experientia*, *45*, 130-132. <https://doi.org/10.1007/BF01954845>
- Kravitz, D. J., Saleem, K. S., Baker, C. I., & Mishkin, M. (2011). A new neural framework for visuospatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*, *12*(4), 217-230. <https://doi.org/10.1038/nrn3008>
- Kupers, R., Beaulieu-Lefebvre, M., Schneider, F. C., Kassuba, T., Paulson, O. B., Siebner, H. R., & Ptito, M. (2011). Neural correlates of olfactory processing in congenital blindness. *Neuropsychologia*, *49*(7), 2037-2044. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.033>

- Kupers, R., & Ptito, M. (2014). Compensatory plasticity and cross-modal reorganization following early visual deprivation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *41*, 36-52. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.08.001>
- Laska, M., Distel, H., & Hudson, R. (1997). Trigeminal perception of odorant quality in congenitally anosmic subjects. *Chemical Senses*, *22*(4), 447-456. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.4.447>
- Lanczos, C. (1964). Evaluation of noisy data. *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics, Series B: Numerical Analysis*, *1*(1), 76-85. <https://doi.org/10.1137/0701007>.
- Lomber, S. G., Meredith, M. A., & Kral, A. (2010). Cross-modal plasticity in specific auditory cortices underlies visual compensations in the deaf. *Nature Neuroscience*, *13*(11), 1421-1427. <https://doi.org/10.1038/nn.2653>
- Manescu, S., Chouinard-Leclaire, C., Collignon, O., Lepore, F., & Frasnelli, J. (2021). Enhanced odorant localization abilities in congenitally blind but not in late-blind individuals. *Chemical Senses*, *46*. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa073>
- Mattioni, S., Rezk, M., Battal, C., Bottini, R., Cuculiza Mendoza, K. E., Oosterhof, N. N., & Collignon, O. (2020). Categorical representation from sound and sight in the ventral occipito-temporal cortex of sighted and blind. *elife*, *9*, e50732. <https://doi.org/10.7554/eLife.50732>
- Pietrini, P., Furey, M. L., Ricciardi, E., Gobbi, M. I., Wu, W. H. C., Cohen, L., ... & Haxby, J. V. (2004). Beyond sensory images: Object-based representation in the human ventral pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(15), 5658-5663. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400707101>
- Plailly, J., Delon-Martin, C., & Royet, J. P. (2012). Experience induces functional reorganization in brain regions involved in odor imagery in perfumers. *Human Brain Mapping*, *33*(1), 224-234. <https://doi.org/10.1002/hbm.21207>
- Power, J. D., Mitra, A., Laumann, T. O., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2014). Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *NeuroImage*, *84*, 320-341. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.048>

- Pruim, R. H., Mennes, M., van Rooij, D., Llera, A., Buitelaar, J. K., & Beckmann, C. F. (2015). ICA-AROMA: A robust ICA-based strategy for removing motion artifacts from fMRI data. *NeuroImage*, *112*, 267-277. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.02.064>
- Qureshy, A., Kawashima, R., Imran, M. B., Sugiura, M., Goto, R., Okada, K., ... & Fukuda, H. (2000). Functional mapping of human brain in olfactory processing: a PET study. *Journal of Neurophysiology*, *84*(3), 1656-1666. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.3.1656>
- Reich, L., Szwed, M., Cohen, L., & Amedi, A. (2011). A ventral visual stream reading center independent of visual experience. *Current Biology*, *21*(5), 363-368. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.01.040>
- Reichert, J. L., Postma, E. M., Smeets, P. A., Boek, W. M., de Graaf, K., Schöpf, V., & Boesveldt, S. (2018). Severity of olfactory deficits is reflected in functional brain networks—An fMRI study. *Human Brain Mapping*, *39*(8), 3166-3177. <https://doi.org/10.1002/hbm.24067>
- Renier, L., Cuevas, I., Grandin, C. B., Dricot, L., Plaza, P., Lerens, E., ... & De Volder, A. G. (2013). Right occipital cortex activation correlates with superior odor processing performance in the early blind. *PLoS One*, *8*(8), e71907. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071907>
- Ricciardi, E., Bonino, D., Pellegrini, S., & Pietrini, P. (2014). Mind the blind brain to understand the sighted one! Is there a supramodal cortical functional architecture?. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *41*, 64-77. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.10.006>
- Ricciardi, E., Vanello, N., Sani, L., Gentili, C., Scilingo, E. P., Landini, L., ... & Pietrini, P. (2007). The effect of visual experience on the development of functional architecture in hMT+. *Cerebral Cortex*, *17*(12), 2933-2939. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm018>
- Royet, J. P., Koenig, O., Gregoire, M. C., Cinotti, L., Lavenne, F., Bars, D. L., ... & Froment, J. C. (1999). Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odors. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *11*(1), 94-109. <https://doi.org/10.1162/089892999563166>
- Satterthwaite, T. D., Elliott, M. A., Gerraty, R. T., Ruparel, K., Loughhead, J., Calkins, M. E., ... & Wolf, D. H. (2013). An improved framework for confound regression and filtering for control

of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *NeuroImage*, 64, 240-256. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.08.052>

Soch, J., & Allefeld, C. (2018). MACS—a new SPM toolbox for model assessment, comparison and selection. *Journal of Neuroscience Methods*, 306, 19-31. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.05.017>

Soch, J., Haynes, J. D., & Allefeld, C. (2016). How to avoid mismodelling in GLM-based fMRI data analysis: cross-validated Bayesian model selection. *NeuroImage*, 141, 469-489. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.07.047>

Sorokowska, A., Sorokowski, P., Karwowski, M., Larsson, M., & Hummel, T. (2019). Olfactory perception and blindness: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Research*, 83, 1595-1611. <https://doi.org/10.1007/s00426-018-1035-2>

Sunaert, S., Van Hecke, P., Marchal, G., & Orban, G. A. (1999). Motion-responsive regions of the human brain. *Experimental Brain Research*, 127, 355-370. <https://doi.org/10.1007/s002210050804>

Torske, A., Koch, K., Eickhoff, S., & Freiherr, J. (2022). Localizing the human brain response to olfactory stimulation: A meta-analytic approach. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 134, 104412. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.12.035>

Tustison, N. J., Avants, B. B., Cook, P. A., Zheng, Y., Egan, A., Yushkevich, P. A., & Gee, J. C. (2010). N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 29(6), 1310-1320. <https://doi.org/10.1109/TMI.2010.2046908>

Voss, P. (2019). Brain (re) organization following visual loss. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 10(1), e1468. <https://doi.org/10.1002/wcs.1468>

Voss, P., Collignon, O., Lassonde, M., & Lepore, F. (2010). Adaptation to sensory loss. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 1(3), 308-328. <https://doi.org/10.1002/wcs.13>

- Voss, P., Gougoux, F., Zatorre, R. J., Lassonde, M., & Lepore, F. (2008). Differential occipital responses in early-and late-blind individuals during a sound-source discrimination task. *NeuroImage*, *40*(2), 746-758. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.12.020>
- Wang, L., Mruczek, R. E., Arcaro, M. J., & Kastner, S. (2015). Probabilistic maps of visual topography in human cortex. *Cerebral Cortex*, *25*(10), 3911-3931. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu277>
- Zhang, Y., Brady, M., & Smith, S. (2001). Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *20*(1), 45-57. <https://doi.org/10.1109/42.906424>
- Zhang, C., Lee, T. M., Fu, Y., Ren, C., Chan, C. C., & Tao, Q. (2019). Properties of cross-modal occipital responses in early blindness: An ALE meta-analysis. *NeuroImage: Clinical*, *24*, 102041. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102041>

Supplementary materials



Supplementary Figure 1. Distribution of olfactory scores obtained between blind and controls participants on the Identification task, Threshold task, Discrimination task and olfactory memory task of the Sniffin' Sticks battery.

Chapitre 5 – Discussion générale

L'objectif général de cette thèse était d'enrichir notre compréhension actuelle à l'égard de l'impact de la cécité sur la perception chimiosensorielle, et ce, en s'intéressant plus particulièrement aux mécanismes cérébraux la sous-tendant. Pour y parvenir, nous avons réalisé deux études recourant à différentes techniques d'imagerie par résonance magnétique. En utilisant différentes mesures morphologiques, telles que la volumétrie, la densité corticale et l'épaisseur corticale, nous avons, dans la première étude de cette thèse, examiné auprès des individus atteints de cécité congénitale l'intégrité structurelle des régions impliquées dans le traitement olfactif. Dans la seconde étude, nous avons plutôt comparé le signal BOLD obtenu par l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle lorsque des participants voyants et non voyants accomplissaient des tâches recourant à des stimuli chimiosensoriels, et ce afin de déceler d'éventuels signes de plasticité cérébrale fonctionnelle. Dans le dernier chapitre de cette thèse, nous discuterons d'abord de la manière dont les principaux résultats issus de nos deux études peuvent être interprétés. Ensuite, nous détaillerons la façon dont ils contrastent avec de précédentes études afin de soulever certaines considérations méthodologiques pouvant être à l'origine de ces différences. Ultiment, cette discussion permettra d'orienter les recherches futures afin de répondre aux nombreuses questions qui demeurent en suspens.

5.1. Résultats et implications générales

Dans l'intention de discuter plus particulièrement de nos observations, et ce, à la lumière des données existantes dans la littérature, il convient, dans un premier temps, de rappeler sommairement les principaux résultats de nos deux études ainsi que les hypothèses ayant été précédemment émises. De façon générale, les résultats obtenus concordent avec les hypothèses initiales, démontrant ainsi la présence d'altérations cérébrales morphologiques importantes dans plusieurs régions du système olfactif des aveugles congénitaux (Étude 1), de même qu'une activité cérébrale sous-tendant une réorganisation fonctionnelle de type intermodal chez la personne non voyante (Étude 2). Cependant, des résultats partiellement et complètement contradictoires à nos hypothèses établies a priori ont également été obtenus.

Plus particulièrement, la taille réduite des bulbes olfactifs trouvés auprès des individus aveugles (Étude 1) était inattendue et constitue un résultat inconsistant avec la littérature (Rombaix et al., 2010). D'autre part, il était attendu que l'activité cérébrale induite par nos deux tâches chimiosensorielles (c.-à-d. identification et localisation) aurait été plus importante dans les structures olfactives et trigéminales de nos individus aveugles. Or, les niveaux d'activation retrouvés auprès de nos deux groupes de participants étaient comparables dans ces structures, ne permettant pas d'observer chez les individus non voyants une réorganisation fonctionnelle de type intramodale. De plus, quoique partiellement observé, il était attendu que les activations cérébrales associées à nos deux tâches chimiosensorielles auraient été cohérentes avec les principes de ségrégation fonctionnelle du cortex occipital. À ce propos, seule la tâche de localisation de stimuli chimiosensoriels (Étude 2) occasionnait une activation des régions comprises dans la voie dorsale (voie du Oû?). Enfin, ajoutons que l'ensemble des différences structurelles et fonctionnelles observées à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique ne s'accompagne pas de différences comportementales mesurables entre nos groupes de participants. Autrement dit, nos participants non voyants présentent des performances comparables à celles des individus voyants pour toutes les tâches accomplies d'une batterie olfactive standardisée (c.-à-d. la batterie Sniffin' Sticks) (Étude 1), de même que pour des tâches artisanales d'identification et de localisation de stimuli chimiosensoriels (Étude 2).

5.1.1. Interprétation de la réorganisation structurelle et fonctionnelle

Bulbe olfactif

Sachant que le volume des bulbes olfactifs est habituellement positivement corrélé avec la performance olfactive, et qu'une taille réduite des bulbes olfactifs est associée avec une diminution de la fonction olfactive chez les individus sains (Buschhüter et al. 2008; Huart et al. 2013a; Nguyen et al., 2016; Seubert et al., 2013a; Turetsky et al., 2000; Yousem et al., 1999), il aurait été attendu (Étude 1) que nos participants aveugles présentent des performances olfactives plus faibles que leurs pairs voyants. Cette hypothèse s'appuie, entre autres, par un nombre important d'études suggérant que les changements de volume des bulbes olfactifs seraient associés à des influences dites périphériques (pour une revue de littérature, voir : Huart

et al., 2013a), lesquelles auraient un impact mesurable sur la fonction olfactive. Autrement dit, l'observation d'une réduction de la taille des bulbes olfactifs serait le produit secondaire d'entrées périphériques altérées, et ce, en raison notamment de diverses conditions médicales, tels un trauma cérébral (Rombaux et al., 2006; Yousem et al., 1996, 1999), une inflammation des sinus (Rombaux et al., 2008), etc. Étonnamment, alors que nos participants aveugles présentaient une taille réduite de leurs bulbes olfactifs, leurs performances réalisées lors d'épreuves olfactives standardisées étaient comparables à celles obtenues par nos participants voyants, en plus d'être cohérentes avec les conclusions de la méta-analyse de Sorokowska (2019a). Bien qu'il nous soit impossible d'écarter hors de tout doute l'influence possible d'une altération du système olfactif périphérique chez nos participants aveugles puisqu'aucun examen particulier en ce sens n'a été réalisé, nos résultats ne semblent pas s'accorder avec l'hypothèse selon laquelle la taille réduite des bulbes olfactifs de nos participants aveugles serait le produit d'altérations périphériques. À notre avis, il semble plus probable que le volume des bulbes olfactifs des individus aveugles ayant participé à notre étude ait été modulé par (1) des complications durant le développement et (2) des influences dites d'origine centrale.

La première proposition selon laquelle l'origine de la taille réduite des bulbes olfactifs de nos individus non-voyants puisse être le résultat d'une complication quelconque durant le développement intra ou extra-utérin nous vient, d'une part des conditions médicales ayant causées la cécité chez nos participants non-voyants, et d'autre part, de l'étude de la pathogénèse du bulbe olfactif. Ainsi, il est possible de suggérer que l'intégrité du bulbe olfactif de nos participants aveugles ait été affectée tôt dans leur développement (c.-à-d. intra ou extra-utérin), et ce par de nombreuses causes, dont notamment une fragilité et une instabilité des vaisseaux sanguins irriguant les différents organes sensoriels. À cet égard, notons que les épisodes d'hyperoxie/hypoxie, tels qu'on les rencontre chez les individus nés prématurément, entraînent un déséquilibre du taux des facteurs de croissance vasculaire (p.ex. le VEGF - *Vascular endothelial growth factor*). Ce déséquilibre de l'expression du VEGF induit par les épisodes d'hyperoxie/hypoxie de l'enfant né prémature serait responsable de multiples dommages vasculaires et générerait des conditions médicales telles que la rétinopathie du prématuré (Hartnett, 2015). Ajoutons qu'un déséquilibre de l'expression du VEGF affecterait

également la vascularisation du bulbe olfactif, et par voie de conséquence, sa taille (Licht et al., 2010, 2015). Autrement dit, il est possible que le volume des bulbes olfactifs de nos participants voyants soit le produit d'un déséquilibre dans l'apport en oxygène lors de leur développement intra/extra-utérin. Enfin, il importe de souligner qu'une récente étude (Licht et al., 2023) ayant modifié l'expression du VEGF chez des souris a démontré que ces dernières présentaient un volume bulbaire significativement réduit comparativement aux souris contrôle. Bien que la majorité de la littérature actuelle supporte le lien positif entre le volume des bulbes olfactifs et la performance olfactive, il convient d'indiquer que cette association n'implique pas nécessairement que les bulbes olfactifs, à eux seuls, soient entièrement responsables de la fonction olfactive. Appuyant ce propos figure l'étude des souris venant d'être citée dans laquelle les souris à plus petits bulbes performaient olfactivement de manière comparable aux souris contrôles (Licht et al., 2023) et l'étude de Weiss et al. (2020) démontrant le fait que certains humains seraient en mesure de développer une fonction olfactive normale, et ce, sans la présence apparente de bulbes olfactifs. Ainsi, à la lumière de tels résultats, il est possible de prétendre que certains mécanismes compensatoires d'origine centrale puissent prendre place afin de supporter, autrement que par le biais de bulbes olfactifs de taille typique, un traitement olfactif dans la norme. Malgré que ces mécanismes chez l'humain soient, à notre connaissance, méconnus, il est tout de même possible d'extrapoler les mécanismes observés chez la souris dont l'expression du VEGF a été modifié. À ce propos, Licht et al. (2023) ont démontré que les projections axonales des récepteurs olfactifs atteignaient à la fois le bulbe olfactif de taille réduite, mais également les régions du cortex olfactif primaire. En d'autres termes, certains axones des récepteurs olfactifs outre-passaient le relais habituel du bulbe. Cette observation pourrait expliquer la raison pour laquelle les souris ayant des bulbes dont la taille correspondait à environ 10% de celle dite « normale » présentaient une activité du cortex piriforme sans différence particulière, et de ce fait des performances olfactives comparables aux souris contrôles (Licht et al., 2023).

La seconde explication concernant la présence de bulbes olfactifs de tailles réduites chez nos participants aveugles repose, pour sa part, sur la possibilité que l'intégrité de leurs bulbes aient pu être affectés par des influences dites centrales. À cet égard, de récentes études ont relevé

que certains processus descendants (« top-down ») pouvaient moduler le volume des bulbes olfactifs chez l'humain (Huart et al., 2013a; Hummel et al. 2013; Negoias et al., 2017). À ceci s'ajoute le fait que l'activité des bulbes olfactifs est non seulement affectée par les entrées sensorielles, mais également par des afférences de groupe de cellules en provenance de diverses structures cérébrales, dont le cortex olfactif primaire, l'amygdale et l'hippocampe (Ennis et Holy, 2015). Autrement dit, étant donné les afférences multiples qu'ils reçoivent et dont certaines proviennent de structures morphologiquement différentes (Étude 1), il est possible que la taille des bulbes olfactifs de nos participants aveugles s'en trouve affectée. D'ailleurs, des corrélations positives significatives entre la taille des bulbes olfactifs des aveugles et la densité de matière grise de certaines structures cérébrales ont été identifiées dans notre première étude.

En somme, retenons que nos résultats apparaissent indiquer qu'une privation visuelle survenant dès la naissance pourrait entraîner un volume bulbaire atypique, lequel n'apparaissant pas avoir d'incidence mesurable sur la fonction olfactive des individus atteints de cécité congénitale. Cependant, les raisons exactes sous-tendant nos résultats demeurent énigmatiques et plusieurs explications pourraient être à l'origine de nos observations. Néanmoins, les hypothèses d'une modulation volumétrique du bulbe olfactif par le biais d'influences d'origine centrale ainsi qu'en lien avec les conditions médicales ayant mené à la privation visuelle constituent, selon nous, les causes les plus probables.

Cortex orbitofrontal

Par ailleurs, nous avons trouvé que, comparativement aux individus voyants, les individus atteints de cécité démontrent, de manière bilatérale, une réduction de la densité de la matière grise dans le cortex orbitofrontal. À cet égard, rappelons que le cortex orbitofrontal reçoit des afférences cortico-corticales en provenance du cortex piriforme et qu'il s'agit d'une structure secondaire bien établie dans le traitement de l'information olfactive. Notamment, il a été démontré précédemment dans des études recourant à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle que cette structure était importante dans l'intégration sensorielle multimodale (Gottfried et Dolan, 2003), de même que pour l'encodage affectif et relatif à l'expérience vécue d'une odeur perçue (Anderson et al., 2003; Gottfried et al., 2002; Zou et al., 2016). De plus,

l'épaisseur corticale du cortex orbitofrontal serait, selon certains auteurs, positivement associée aux performances olfactives réalisées par des individus sains (Frasnelli et al., 2010; Seubert et al., 2013b). Bien que spéculatives, la réduction de densité de matière grise que nous avons identifiée dans les cortex orbitofrontaux gauche et droit de nos participants aveugles pourrait refléter, selon nous, les répercussions liées à une suppression de neurones et/ou synapses inutilisés dans ces régions. À notre avis, certains neurones/synapses pourraient être superflus dans ces régions, donc éventuellement éliminés, et ce en raison de deux possibilités.

Afin de mieux comprendre la première possibilité, il convient d'abord de réitérer le fait que le cortex occipital des aveugles congénitaux participe activement dans le traitement des modalités sensorielles préservées (voir section 1.2.2.). De plus, selon certains auteurs, privé de ses principales afférences, le cortex visuel des individus aveugles pourrait agir comme une aire multimodale de haut niveau qui serait en mesure de participer à des processus cognitifs exigeants (Büchel, 2003; Voss et al., 2010). Ainsi, la plus faible densité de matière grise trouvée dans le cortex orbitofrontal des aveugles congénitaux pourrait être explicable par le fait que les neurones/synapses soutenant les traitements olfactifs plus complexes situés dans le cortex orbitofrontal seraient en partie supprimés, puisque ce serait plutôt les neurones/synapses des régions occipitales qui participeraient à la réalisation de ce type de traitement. Soutenant cette première possibilité figure nos résultats (Étude 2) et ceux de Renier et al. (2013), tous deux issus de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. Plus particulièrement, nous avons démontré avec Renier et al. (2013) que les individus atteints de cécité congénitale recrutaient davantage que les individus voyants les régions occipitales de leur cerveau lorsqu'ils réalisaient des tâches olfactives.

La seconde explication, quant à elle, réside dans le fait que le cortex orbitofrontal des aveugles congénitaux pourrait ne pas agir comme un centre d'intégration multisensorielle, tel qu'il le fait pour les individus voyants lors, par exemple, d'une présentation bimodale olfactivo-visuelle congruente (Gottfried et Dolan, 2003). Bien que non confirmé chez l'humain, le cortex orbitofrontal des rongeurs et des primates reçoit des afférences en provenance du cortex olfactif primaire et des régions visuelles de haut niveau et comprend des populations de neurones étant répondant à des stimulations olfactives et visuelles (Öngür et Price, 2000; Rolls

et Baylis, 1994). Ainsi, il est possible d'imaginer que l'absence d'afférences en provenance des régions visuelles, et ce en raison d'une privation visuelle en bas âge, entraîne une composition neuronale du cortex orbitofrontal quelque peu différente chez les individus atteints de cécité congénitale, et du même coup, une exploitation moindre de cette région lors du traitement d'informations chimiosensorielles. À cet égard, nous avons montré (Étude 2) que les individus voyants présentaient des activations cérébrales significativement plus élevées dans les régions frontales lorsqu'ils réalisaient des tâches impliquant des stimuli odorants, alors qu'aucune activité significative dans ces régions n'a été observée chez les non voyants.

En résumé, la réduction de densité de matière grise observée dans le cortex orbitofrontal des individus aveugles pourrait être le produit conséquent d'une suppression des neurones/synapses présents dans cette structure et ce, en raison (1) du recrutement alternatif des neurones/synapses des régions occipitales dans le traitement de l'information olfactive et/ou (2) d'une carence d'intégrations multisensorielles de type olfactivo-visuelle.

Lobe temporal

Ensuite, les résultats de notre première étude dévoilent une augmentation de la densité de matière grise auprès des individus atteints de cécité congénitale, et ce, dans le pôle temporal gauche. Le lobe temporal représente une aire hautement interconnectée recevant des projections de l'amygdale, du cortex orbitofrontal, du cortex piriforme et de l'insula, structures qui à l'exception du cortex orbitofrontal, ne démontraient aucune altération morphologique chez l'aveugle (Étude 1). Notons que le pôle temporal joue un rôle dans l'assignation de réponses émotionnelles associées aux odeurs (Olson et al., 2007), de même que la reconnaissance d'odeurs (Jones-Gotman et Zatorre, 1993), indiquant ainsi l'importance de cette région pour la rétention des informations relatives aux odeurs. Or, dans notre étude, nous n'avons pas relevé de différence significative entre les individus voyants et non voyants en ce qui concerne les performances réalisées lors de notre tâche de mémoire olfactive, de même que leurs niveaux subjectifs de certitude face à leur mémoire olfactive et l'agréabilité des odeurs (Étude 1). De plus, les niveaux d'activité retrouvés dans cette structure étaient comparables entre les individus voyants et non voyants lors de la réalisation de tâches chimiosensorielles (Étude 2). Ainsi, à la lumière de nos résultats, de même qu'en regard à la

littérature scientifique actuellement disponible, il nous est difficile d'interpréter de manière satisfaisante l'implication comportementale ou fonctionnelle de la différence structurelle retrouvée dans le lobe temporal des individus non voyants.

Cortex cingulaire antérieur

Enfin, en comparaison avec leurs pairs voyants, les aveugles congénitaux inclus dans notre première étude démontraient une plus grande densité de matière grise au sein du cortex cingulaire antérieur. Cette structure est notamment connue pour répondre à l'agréabilité d'une odeur (De Araujo et al., 2005) ainsi que pour son rôle clé dans la mobilisation de l'attention (Botvinick, 2007; Pessoa, 2008). Bien que non évaluées au cours de notre étude, la présence d'une densité plus élevée au sein du cortex cingulaire antérieur pourrait expliquer, en partie, des impressions recueillies auprès d'aveugles. En guise d'exemple, Beaulieu-Lefebvre et al. (2011) ont relevé, par le biais d'un questionnaire, que les aveugles présentaient une conscience/attention olfactive plus élevée que leurs pairs voyants. Parallèlement, nos participants voyants (Étude 2) ont montré, comparativement aux individus non voyants, un niveau d'activité plus important dans cette structure lorsqu'ils traitaient des stimuli chimiosensoriels, et ce, indépendamment de la tâche accomplie. Puisque l'agréabilité des odeurs utilisées dans nos deux études a été évalué de manière comparable entre les groupes, il est possible que les différences d'activité cérébrales recueillies entre nos groupes sous-tendent des niveaux différents d'engagement attentionnel. À ce sujet, il est difficile d'écarter le fait que le focus attentionnel des individus voyants vis-à-vis les stimuli odorants n'ait pas été positivement affecté par certaines de nos procédures expérimentales, telles que le port d'un masque couvrant les yeux (Étude 1 et 2). En effet, en dépit qu'il s'agisse d'une procédure fréquente dans les études évaluant les performances olfactives des individus aveugles (Cuevas et al., 2010; Hamilton-Fletcher et al., 2018; Sorokowska, 2016) et que cela ne devrait pas affecter l'expérience olfactive (Arshamian et al., 2008), nul ne peut rejeter la possibilité que limiter les entrées visuelles chez l'individu voyant n'affecte pas le niveau d'attention accordée aux autres sens.

Cortex occipital

Alors que nos participants aveugles et voyants ont performé de manière comparable lors des tâches d'identification et de localisation dans le scanner, nous avons identifié que certaines régions spécifiques du cortex occipital des aveugles démontraient des niveaux d'activité significativement plus élevés que leurs pairs voyants, et ce, uniquement lorsqu'ils devaient déterminer laquelle de leurs narines avait reçu une stimulation odorante (c.-à-d. la tâche de localisation) (Étude 2). Autrement dit, nous avons démontré que les individus atteints de cécité congénitale recrutaient leur cortex occipital lorsqu'ils traitaient de l'information de nature spatiale – information découlant du traitement de la composante trigéminal des odeurs mixtes utilisées dans notre protocole expérimental. De manière intéressante, l'activité observée auprès des individus non voyants lors de la tâche de localisation se situe au sein de régions connues pour traiter préférentiellement l'information visuospatiale chez la personne voyante (Haxby et al., 1991; Sunaert et al., 1999). Plus particulièrement, les activités plus prononcées chez les individus non voyants se logeaient principalement dans des régions figurant dans la voie dorsale (voie du Où), dont l'air hMT+, une région responsable pour la détection du mouvement visuel chez la personne voyante (Beckers et Zeki, 1995; Théoret et al., 2002; Zihl et al., 1991). La présence d'activations significatives dans les régions de la voie dorsale chez l'individu non voyant lors de la localisation d'une odeur suggère que ces structures normalement visuelles conservent leur rôle fonctionnel chez l'aveugle et servent au traitement particulier d'informations en provenance des sens préservés. La littérature scientifique concernant la réorganisation cérébrale présente chez l'individu aveugle regorge d'évidences qui vont dans ce sens, notamment pour les modalités auditives et tactiles (pour une revue de littérature, voir Zhang et al., 2019). Toutefois, à notre connaissance, il s'agit de la première fois que des régions spécifiques de la voie dorsale sont démontrées comme participant à l'extraction de l'information spatiale en provenance d'une odeur mixte.

En raison des principes de ségrégation fonctionnelle conservés dans les régions occipitales des aveugles (Collignon et al., 2009; Dormal et Collignon, 2011; Voss et Zatorre, 2012), nous attendions que tout comme pour la tâche de localisation, la tâche d'identification des odeurs conduise à un recrutement particulier des régions occipitales, notamment des activités

localisées dans la voie ventrale (voie du Quoi). Malheureusement, nos résultats n'offrent pas d'évidences en faveur d'une participation significative de la voie ventrale du cortex occipital des aveugles lors du traitement de l'identité d'une odeur. L'absence d'un recrutement occipital significatif chez l'individu aveugle lors de la tâche d'identification peut s'expliquer, selon nous, par deux raisons.

D'une part, il est possible que les individus aveugles et voyants sollicitent de façon comparable leur cortex occipital lors de la réalisation d'une tâche d'identification olfactive. À cet égard, il a été précédemment démontré que le cortex occipital des individus voyants présentait une activité significative lorsque ceux-ci accomplissaient des tâches de discrimination et d'identification olfactives (Kjelvi et al., 2012; Qureshy et al., 2000). Qui plus est, le recrutement de différents réseaux fonctionnels, dont un impliquant des régions occipitales, a été rapporté à deux reprises lors de la réalisation de tâches olfactives chez la personne voyante (Karunanayaka et al., 2014; Reichert et al., 2018). Ainsi, il est possible d'émettre l'hypothèse qu'il existe chez les individus atteints de cécité congénitale une participation des régions occipitales lorsqu'ils traitent l'identité d'une odeur, mais que celle-ci n'est pas significativement différente de l'activité occipitale induite par cette même tâche chez les individus voyants.

Parallèlement à cette possibilité figure celle où la tâche d'identification effectuée dans le scanner n'était pas suffisamment complexe pour engager un recrutement des régions occipitales chez l'aveugle. En effet, le cortex occipital des aveugles congénitaux est plus à même d'être recruté lorsque ces derniers accomplissent des tâches nécessitant un traitement perceptuel de plus haut niveau (Bavelier et Neville, 2002; Frasnelli et al., 2011a). À cet égard, il est possible que, contrairement à la tâche d'identification, où le taux de réussite était significativement supérieur à celui de la chance, notre tâche de localisation ait été suffisamment complexe pour engager la participation des régions occipitales auprès de notre groupe d'aveugles. En revanche, il se peut également que la tâche de localisation ait été trop difficile pour déceler des différences de performances entre nos groupes. D'ailleurs, nous avons été surpris de constater que nos deux groupes de participants présentaient des performances comparables à celle du niveau de la chance, alors que nous avons précédemment démontré que les aveugles congénitaux performaient significativement mieux que leurs pairs voyants et

atteints de cécité tardive lors d'une tâche de localisation d'odeurs mixtes (Manescu et al., 2021).

En somme, l'activité relevée dans le cortex occipital des aveugles congénitaux lors de l'accomplissement d'une tâche de localisation chimiosensorielle permet d'appuyer que, comme pour les autres sens préservés chez l'individu privé de vision, les régions occipitales demeurent fonctionnelles et participent au traitement d'information non visuelle.

5.2. Comparaison des résultats issus de nos études avec la littérature actuelle

Tel que nous l'avons mentionné à quelques reprises au cours de la section précédente, plusieurs résultats issus des travaux de cette thèse ne s'harmonisent pas complètement avec la littérature scientifique actuellement disponible. Ainsi, cette section vise à relever ces principales discordances, de même que mentionner certaines raisons pouvant être à l'origine de la disparité entre nos résultats et ceux disponibles dans la littérature.

5.2.1. Étude de Rombaux et al. (2010)

Contrairement aux résultats rapportés par Rombaux et al. (2010), lesquels ayant trouvé que le volume des bulbes olfactifs des aveugles précoces était significativement plus élevé que celui des individus voyants, nous avons plutôt obtenu l'effet inverse; les aveugles congénitaux participant à notre première étude présentaient des bulbes olfactifs significativement plus petits que leurs pairs voyants. Au-delà de cette première différence entre nos résultats et ceux de Rombaux et al. (2010) figurent également les performances olfactives réalisées par nos groupes d'aveugles. Plus précisément, Rombaux et al. (2010) ont trouvé que les individus aveugles performaient mieux que les individus voyants lors d'une tâche d'identification d'odeurs. Ajoutons, toutefois, que la taille des bulbes dans leur étude n'était pas corrélée significativement avec les performances obtenues à la tâche d'identification. De notre côté, en utilisant une batterie olfactive standardisée (c.-à-d. le Sniffin' Sticks), nous n'avons point été en mesure de relever une différence de performances entre nos groupes d'aveugles congénitaux et

de voyants, et ce pour l'ensemble des sous-tests administrés (c.-à-d. seuil de détection d'odeurs, identification d'odeurs, discrimination d'odeurs et mémoire olfactive).

5.2.2. Étude de Kupers et al. (2011)

En ce qui concerne l'étude de Kupers et al. (2011), ils ont obtenu, auprès d'un groupe de sujets dits congénitaux (10 aveugles ayant perdu la vue dès la naissance et 1 aveugle ayant perdu la vue à 6 mois), des niveaux d'activation cérébrale plus élevés que leurs participants voyants lors d'une tâche de discrimination olfactive recourant à un stimulus purement olfactif (c.-à-d. PEA) et un stimulus mixte (c.-à-d. butanol). Plus précisément, ils ont observé qu'au cours de leur tâche les individus atteints de cécité présentaient des niveaux d'activation significatifs au sein de l'amygdale (droit), du cortex orbitofrontal (droit), de même que l'hippocampe (bilatérale). Ces résultats contrastent de façon notable avec nos résultats obtenus au cours de notre seconde étude, puisque les activations retrouvées au niveau de cortex orbitofrontal ainsi que de l'hippocampe étaient significativement plus élevées auprès de nos participants voyants plutôt qu'auprès de nos individus non voyants. Toutefois, soulignons que tout comme nous, Kupers et al. (2011) ont trouvé des activations dans les régions occipitales (V2), lesquelles étaient propres aux individus aveugles lorsque ces derniers accomplissaient leur tâche de discrimination olfactive.

5.2.3. Étude de Renier et al. (2013)

Bien que le protocole expérimental utilisé était définitivement différent de celui que nous avons employé (Étude 2), il convient de rapporter également l'étude de Renier et al. (2013) puisqu'avec l'étude de Kupers et al. (2011), elle constitue, à notre connaissance, la seule autre étude disponible contrastant des signaux BOLD entre des individus aveugles et voyants lors de la réalisation de tâches olfactives. À cet égard, le groupe de Renier et al. (2013) a trouvé une seule activation significative auprès de leurs groupes d'aveugles (8 aveugles congénitaux et 2 aveugles ayant perdu la vue avant l'âge de 2 ans) comparativement à leurs pairs voyants lors de la réalisation de tâches olfactives (c.-à-d. discrimination et catégorisation d'odeurs de fruits et de fleurs). L'activité plus importante chez les aveugles lors des tâches olfactives se situait dans le gyrus fusiforme (droit); une région n'ayant démontré aucune activité particulière auprès de nos

deux groupes de participants (Étude 2). D'autre part, ces mêmes participants ont réalisé des tâches comportementales évaluant leur capacité à discriminer, catégoriser et identifier des odeurs issues d'un coffret de 30 bouteilles contenant des granules odorantes microencapsulées de fruits, de fleurs, de plantes et d'éléments domestiques. Notons que leur groupe de participants aveugles affichait des performances significativement supérieures à celles réalisées par leurs pairs voyants, et ce, pour l'ensemble des tâches comportementales accomplies. De notre côté, comme indiqué précédemment, aucune différence significative n'a été observée sur nos mesures comportementales de la fonction olfactive auprès de notre groupe d'aveugles.

5.2.4. Choix des mesures utilisées

Mesures comportementales de la fonction olfactive

Dans un premier temps, il convient de souligner que les méthodes employées pour évaluer les performances olfactives sont différentes entre notre étude et celles de Rombaux et al. (2010) et Renier et al. (2013). Plus précisément, en recourant à l'utilisation de la batterie Sniffin' Sticks (Étude 1), nous souhaitons obtenir des résultats comportementaux issus d'une méthode standardisée et reproductible par tous. Or, bien que largement utilisée pour documenter les performances olfactives de groupes d'individus particuliers, la batterie Sniffin' Sticks demeure un outil conçu pour évaluer les dysfonctionnements olfactifs, notamment chez les individus présentant potentiellement des troubles olfactifs. Ainsi, en l'absence de trouble de la fonction olfactive, tel est le cas de nos participants aveugles et voyants, les performances obtenues aux différents sous-tests sont relativement élevées. De ce fait, il est possible qu'un effet plafond sous-tende les performances de nos participants, lequel atténuerait la possibilité de découvrir d'éventuelles différences entre nos groupes (Manescu et al., 2018). De leur côté, Rombaux et al. (2010) et Renier et al. (2013) ont eu recours à des tests olfactifs artisanaux peu détaillés rendant difficile la comparaison de leurs résultats avec d'autres études. Cependant, il importe d'indiquer que les performances moyennes obtenues par leurs groupes de participants (aveugles précoces et individus voyants) lors de leur tâche d'identification d'odeurs ne semblent pas, à l'opposé de notre étude, sous-tendre un effet plafond. D'ailleurs, une description plus détaillée de leur test pourrait mener ultimement au développement d'un outil intéressant pour l'appréciation de la

fonction olfactive normale, de même que l'hyperosmie. Enfin, l'utilisation telle qu'ils l'ont fait d'un test d'identification d'odeurs sans choix forcés pourrait expliquer, dans une certaine mesure, les résultats divergents obtenus entre nos études. À ce sujet, certaines précédentes études ayant évalué l'identification d'odeurs non indicée ont obtenu des performances supérieures auprès des aveugles comparativement à leurs pairs voyants (Cornell Kärnekull et al., 2016; Cuevas et al., 2009; Murphy et Cain, 1986; Renier et al., 2013). Or, bien qu'il s'agisse d'une méthode d'identification plus difficile que celle recourant à des choix forcés, certains auteurs soulignent la possibilité que les résultats obtenus avec une telle approche reflètent certes, les capacités d'identification d'odeurs, mais également des habiletés langagières, dont l'accessibilité aux concepts sémantiques (Larsson et al., 2004).

Mesures volumétriques du bulbe olfactif

Dans un second temps, il importe d'indiquer que les méthodes actuelles pour l'évaluation du volume des bulbes olfactifs reposent principalement sur la segmentation manuelle d'image T2, une méthode dispendieuse, notamment en matière de temps, puisqu'il faut en moyenne près de 10 à 15 minutes pour accomplir la délimitation des bulbes d'un seul participant (Desser et al., 2021). De plus, ajoutons que cette méthode nécessite une certaine expertise de la part des individus délimitant les contours de cette structure puisque la partie postérieure du bulbe peut parfois être difficilement mesurable, ce qui pourrait expliquer certaines différences entre les volumes obtenus par différents auteurs (Buschhüter et al., 2008; Duprez et Rombaux, 2009; Yousem et al., 1998). Outre ces problématiques, l'intensité du champ magnétique utilisé peut différer selon la disponibilité des appareils (p. ex. 1.5T ou 3T), de même que les séquences d'acquisition des images à partir desquelles les mesures sont effectuées (p. ex. l'épaisseur des coupes), offrant ainsi des qualités d'image quelque peu différentes. Ces éléments jumelés les uns aux autres rendent ainsi difficile la comparaison précise des mesures volumétriques des bulbes olfactifs entre les groupes de participants de différentes études. En raison de ces limites, il convient que les auteurs recourant à cette méthode détaillent de manière suffisante les paramètres d'acquisition, définissent sur quelles bases visuelles ils ont délimité les bulbes (notamment la partie postérieure), et ce, en plus d'effectuer des mesures volumétriques multiples (par un même évaluateur et d'autres évaluateurs) afin d'offrir des indices de

concordance. À cet égard, dans notre première étude, nous avons recouru à deux évaluateurs pour effectuer les mesures des bulbes olfactifs, dont un qui a mesuré à deux reprises le volume des bulbes de tous les participants, permettant ainsi de calculer des coefficients de fidélité entre nos mesures et démontrer l'objectivité de la démarche utilisée. De son côté, Rombaux et al. (2010) indique avoir recouru à deux évaluateurs ayant mesuré à deux reprises le volume des bulbes de ses participants, puis à un troisième dans les cas où les mesures récoltées différaient de plus de 10%. Cependant, aucune information concernant le degré de concordance entre les mesures effectuées n'est fournie par les auteurs, rendant ainsi difficile l'appréciation objective des volumes moyens calculés. De plus, soulignons que les volumes bulbaires moyens (gauche et droit) de leurs participants voyants étaient définitivement en deçà des valeurs normales des individus de moins de 45 ans indiquées par Buschhüter et al. (2008) (c.-à-d. sous le 10^e rang centile), suggérant ainsi deux possibilités qui ne peuvent être vérifiées; soit la délimitation de la partie postérieure des bulbes olfactifs diffère de celle utilisée par Buschhüter et al. (2008) et/ou, bien que peu probable, la composition de leur groupe contrôle différait de manière significative avec le reste de la population normosmique. Compte tenu des éléments évoqués précédemment, et ce, même si la méthode de segmentation manuelle des bulbes olfactifs est considérée comme une approche fiable et précise (Mueller et al., 2005; Yousem et al., 1997), il semble indispensable de consacrer davantage d'efforts pour le développement d'outils permettant d'uniformiser la procédure de segmentation de cette structure. À ce propos, des outils de segmentation semi-automatique (Joshi et al., 2020) et entièrement automatique (Estrada et al., 2021, Noothout et al., 2021) ont récemment été développés, mais une validation de ces derniers à plus grande échelle est encore nécessaire.

Mesures en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

Dans un troisième temps, il apparaît également nécessaire d'indiquer que l'acquisition de données olfactives via l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle peut être affectée par de nombreux facteurs, tant physiologiques que méthodologiques, tels que la respiration du participant, les artéfacts associés à la susceptibilité magnétique en raison de l'interface air-tissus à la base du crâne, la longueur de la stimulation olfactive ainsi que le taux d'échantillonnage de la séquence d'acquisition (Dilharreguy et al., 2003; Poellinger et al., 2001; Wang et al., 2014;

Yang et al., 1997). Plus particulièrement, les stimulations olfactives prolongées influencent la possibilité de déceler des activations au sein de certaines structures cérébrales, notamment le cortex piriforme et orbitofrontal, et ce, parce que les réponses de ces structures s'adaptent rapidement aux stimulations (c.-à-d. la diminution du signal BOLD en raison d'une habitude à la stimulation)(Li et al., 2006; Poellinger et al., 2001; Sobel et al., 2000). Ce phénomène conduit donc certains auteurs à employer différents types de designs (p. ex. par blocs ou événementiel), dont la durée de la présentation des stimuli odorants varie grandement. Notons à ce sujet que nous avons employé (Étude 2) un design par bloc dont la durée de la stimulation était de 16sec, alors que Renier et al. (2013) ont utilisé une durée de stimulation de 21sec, et que Kupers et al. (2011) ont plutôt opté pour un design événementiel dont la durée de stimulation était de 6sec. Selon Georgiopoulos et al. (2018), ces différences de durée des stimulations, jumelées à des taux d'échantillonnages plus ou moins rapides de la séquence d'acquisition (lesquels varient de 0.785sec à 2.95 sec entre nos études), impactent la visualisation d'activations cérébrales dans les régions olfactives. Qui plus est, l'approche utilisée pour la définition des régions d'intérêt étudiées peut également varier d'une étude à l'autre, allant d'une utilisation de masques sphériques établie à partir des coordonnées d'activation d'une autre étude (comme le cas de Kupers et al. (2011)) à une utilisation de masques basée sur des régions anatomiques et/ou fonctionnelles (comme le cas de notre Étude 2). Bien que chaque approche présente ses avantages et ses inconvénients, la correspondance pour une région partageant le même nom entre deux études est souvent loin d'être réellement la même. En somme, il n'existe malheureusement pas, à notre connaissance, un assortiment de décisions méthodologiques optimal lors de l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, rendant ainsi très complexe la comparaison des données issues de différentes études, puisque tant les designs employés que les paramètres d'acquisition, de même que la variabilité interindividuelle, pour ne nommer que ceux-ci, modulent les patrons d'activité cérébrale pouvant être recueillie.

Odorants utilisés

Enfin comme dernier aspect affectant potentiellement les résultats des différentes études et méritant d'être souligné est le choix des stimuli odorants utilisés. En effet, tel qu'abordé précédemment (voir section 1.3.3), la grande majorité des molécules que nous inhalons

présentent la particularité de stimuler de manière parallèle le système olfactif et le système trigéminal. Ainsi, dépendamment de l'objectif de recherche, l'utilisation de stimuli odorants ayant des propriétés particulières (c.-à-d. purement olfactive, purement trigéminal ou mixte) doit être réfléchi afin de maximiser les chances d'observer un résultat et/ou éviter les erreurs d'interprétations. À ce propos, prenons l'exemple de l'étude de Kupers et al. (2011). Dans leur design expérimental, ceux-ci ont utilisé un stimulus olfactif reconnu comme pur (PEA; Doty et al. 1978) de même qu'un stimulus mixte (butanol : Doty et al., 1978) pour leur tâche de discrimination olfactive dans le scanner. L'utilisation de deux types d'odorants ayant des compositions trigéminales différentes pose problème puisque les activations propres à ces deux stimuli ne sont pas contrastées entre elles, mais plutôt moyennées ensemble. Rappelons que le traitement simultané des composantes trigéminal et olfactive d'un mélange (ou un stimulus de nature mixte) occasionne une amplification de l'activité dans certaines régions cérébrales. Par conséquent, il est possible que les activations cérébrales lors de leur tâche de détection varient considérablement selon le stimulus présenté. Comparativement au PEA, le butanol induirait, d'une part, une activation des régions du système trigéminal, et d'autre part, des activations plus importantes au sein des régions du système olfactif. Ainsi, les activités cérébrales liées à la détection de ces deux stimuli, et ce, en raison du moyennage d'activation effectué, se trouvent être biaisées.

5.2.5. Choix de la composition des groupes étudiés

Composition du groupe contrôle

Dans un autre ordre d'idées, les performances olfactives ainsi que les mesures issues de la neuro-imagerie des différentes études sont difficilement comparables entre elles, et ce en raison, notamment, d'un problème inhérent à l'étude de la privation sensorielle chez l'humain. Plus précisément, du fait qu'il est éthiquement inapproprié d'induire une condition telle la cécité congénitale chez les humains, l'évaluation de l'impact de la privation sensorielle repose principalement sur des comparaisons interindividuelles, lesquelles sont hautement sensibles aux différences de chaque individu. Ainsi, afin de réduire la variabilité non désirée dans les mesures à l'étude, il est indispensable de sélectionner avec rigueur les individus composant le

groupe contrôle puisque ce groupe est généralement utilisé comme une mesure de référence. En d'autres termes, les différences significatives obtenues entre le groupe contrôle et le groupe composé d'aveugles se trouvent habituellement interprétées comme un effet dépendant de la privation visuelle. Or, il est nécessaire de se souvenir qu'il existe tout autant de différences individuelles que de compositions possibles d'un groupe contrôle, et qu'ultimement la composition finale du groupe contrôle influencera l'interprétation des résultats. En guise d'exemple, citons l'étude d'Alary et al. (2009) dans laquelle la performance d'un groupe d'aveugles au cours d'une tâche tactile a été comparée à celle de deux groupes d'individus voyants; un groupe composé d'individus ayant participé précédemment à une étude utilisant des tâches semblables (G1) et un groupe composé d'individus n'ayant jamais participé à aucune de leurs études (G2). Les individus atteints de cécité démontraient seulement des performances supérieures lorsque comparés à l'un des deux groupes de voyants, soit le groupe G2. Autrement dit, si un seul groupe contrôle avait été inclus dans leur étude, la performance des individus aveugles aurait été interprétée comme soit supérieure ou soit comparable à celles des voyants. En plus d'illustrer l'importance qu'occupe le groupe contrôle dans l'interprétation finale des résultats, cette étude permet de mettre de l'avant que certaines variables confondantes peuvent réduire (ou gonfler) les différences observées entre les groupes si elles ne sont pas prises en considération. Soulignons, à ce propos, que dans nos deux études (Étude 1 et 2), nous avons pris soin d'apparier minutieusement chaque individu atteint de cécité congénitale à un individu voyant comparable, et ce, non seulement en termes d'âge et de genre, mais également en ce qui concerne le niveau d'éducation, les habitudes liées à la consommation de tabac, ainsi qu'à la dominance manuelle – des variables potentiellement confondantes puisqu'elles ont préalablement été associées à la fonction olfactive et/ou à la taille des bulbes olfactifs (Fornazieri et al., 2019; Frye et al., 1990; Hummel et al., 1998; Orhan et al., 2012; Schriever et al., 2013; Zatorre and Jones-Gotman, 1990). Par conséquent, nous sommes persuadés que les mesures recueillies dans nos études incluent un faible niveau de variabilité interindividuelle non désirée (c.-à-d. issue de potentielles variables confondantes) et qu'elles ont permis de maximiser nos chances d'observer des différences directement associées à la privation visuelle.

Composition du groupe d'intérêt

Parallèlement à l'importance de sélectionner un groupe contrôle approprié, l'hétérogénéité retrouvée dans les groupes composés d'individus ayant perdu la vue peut également constituer un facteur confusionnel potentiel (Merabet et Pascual-Leone, 2010). Tel qu'évoqué dans la section 1.2.1, il existe de nombreuses différences entre les individus atteints de cécité congénitale et ceux ayant perdu la vue plus tardivement et pour cette raison, ils sont habituellement séparés en deux groupes distincts lorsqu'ils participent à des études. Cependant, ceci n'apparaît pas être le cas lorsqu'un individu perd précocement la vue. En effet, les individus perdant la vue quelque temps après la naissance sont généralement inclus dans le même groupe que les individus atteints de cécité congénitale. Ceci est notamment le cas pour les études de Rombaux et al. (2010), Kupers et al. (2011) et Renier et al. (2013). Jumelé au fait que la définition de ce que constitue une perte précoce de la vision varie grandement entre les études, il n'est pas surprenant de constater d'importante différence quant à la composition des groupes entre les études (Voss, 2013). Ajoutons que la cause et la durée de la privation contribuent également à l'hétérogénéité des groupes, rendant ainsi complexe la comparaison des études entre elles. Conscients des limites qu'entraînent un groupe hétérogène d'aveugles, nous avons, dans l'étude 1 et 2 de la présente thèse, décidé d'inclure seulement des individus atteints de cécité congénitale afin d'obtenir des résultats illustrant l'impact d'une absence d'expérience visuelle antérieure sur la fonction olfactive. Évidemment, opter pour une composition de groupe la plus homogène possible telle que nous l'avons fait réduit les critères d'inclusion et par conséquent, la taille de l'échantillon étudié.

Taille des échantillons étudiés

Bien que nos études 1 et 2 présentent une taille d'échantillon relativement élevée comparativement à la majorité des études d'imagerie structurelle et fonctionnelle réalisée auprès d'une population atteinte de privation visuelle, il est évident que la taille de nos groupes est considérée comme petite pour une majorité d'autres contextes dont les résultats sont basés sur des comparaisons interindividuelles. À l'exception de certaines études, la majorité des recherches utilisant la neuro-imagerie chez les individus atteints de cécité inclut moins 20

aveugles, et ce, notamment à cause de la rareté de la population atteinte d'une privation complète de la vue. Or, rappelons que statistiquement, de petites tailles d'échantillon peuvent empêcher de détecter une petite différence entre les groupes en raison d'une puissance statistique insuffisante. De ce fait, il apparaît difficile de pouvoir publier des effets nuls dans le domaine de la privation visuelle puisque l'absence d'effet observé pourrait refléter soit un manque de puissance statistique, soit une réelle absence de différence. Par conséquent, il est légitime de se demander si la littérature actuellement disponible dans le domaine de la privation visuelle n'est pas biaisée par une surreprésentation d'études démontrant les impacts de la cécité sur le cerveau et les comportements. Afin de contrer ce possible phénomène, il semble nécessaire que des efforts soient mis de l'avant pour publier des études comprenant des tailles de groupes plus élevées. Ceci pourrait notamment être concrétisé grâce à des collaborations entre chercheurs et le déploiement d'études sur des sites multiples. En dépit du fait que ce type d'étude implique un lot de défis, les bénéfices présumés par l'utilisation d'une taille d'échantillon plus large apparaissent, selon nous, suffisants pour compenser les possibles désagréments d'une telle approche.

5.3. Conclusions

En conclusion, cette thèse avait pour but d'évaluer la manière dont la privation de la vision dès la naissance pouvait moduler la perception chimiosensorielle. D'une part, nous avons montré que les individus atteints de cécité congénitale présentaient des altérations structurelles dans plusieurs régions impliquées dans le traitement olfactif (Étude 1). D'autre part, nous avons également montré que les régions normalement dédiées au traitement de l'information visuelle étaient sollicitées, chez les aveugles congénitaux, lors du traitement spatial de l'information chimiosensorielle (Étude 2). À notre connaissance, il s'agit de la première tentative visant à évaluer, au moyen de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, les corrélats neuronaux soutenant la localisation chimiosensorielle auprès d'une population privée de la vue. Il importe également de souligner que malgré l'ensemble des différences structurelles et fonctionnelles observées entre les individus voyants et non voyants au sein des travaux composant cette thèse, celles-ci n'apparaissent pas influencer de façon significative les

habiletés chimiosensorielles. Autrement dit, la perte de la vision dès la naissance entraîne des changements cérébraux importants qui ne semble avoir aucune incidence mesurable sur la capacité à détecter, identifier et localiser des odorants (Études 1 et 2). Bien que les résultats issus des travaux composant cette thèse aient contribué à l'avancement des connaissances concernant la façon dont le cerveau parvient à s'adapter à la privation visuelle, ils soulèvent d'importantes questions sur l'implication, notamment comportementale, de la neuroplasticité des systèmes chimiosensoriels étudiés. À cet égard, nous espérons que cette thèse servira de tremplin aux futures recherches qui tenteront de répondre aux questions qu'elle a soulevées.

5.4. Directions futures

Les études incluses dans cette thèse ont mené à l'obtention de résultats plus ou moins attendus, et ce, en fonction des données actuellement disponibles dans la littérature. Basés sur les résultats présentés dans cette thèse, nous croyons que la recherche future devrait orienter ses efforts dans trois directions différentes.

En premier lieu, il nous apparaît important de tenter de déterminer le rôle fonctionnel que détient le bulbe olfactif chez l'individu non voyant. La présence d'un volume réduit jumelé à des performances olfactives comparable entre les individus atteints de cécité congénitale et leurs pairs voyants suggère que l'intégrité de cette structure pourrait ne pas être aussi essentielle que ce que la littérature propose, du moins pour la personne privée de la vision. Ajoutons que des efforts doivent également être mis de l'avant afin de comprendre par quels mécanismes les altérations morphologiques trouvées dans notre première étude découlent. Des études conduites à ce propos permettraient, en autres, de confirmer ou infirmer les hypothèses que nous avons émises à ce sujet. Évidemment, les recherches qui tenteront de comprendre les implications fonctionnelles devront être sensibles aux limites de certains outils et méthodes utilisées (voir section 5.2.4. de la discussion).

En deuxième lieu, des recherches additionnelles sont nécessaires concernant l'évaluation des réponses cérébrales chez la personne non voyante lors du traitement de différents attributs chimiosensoriels. À cet égard, notre seconde étude comporte plusieurs limites qui se doivent d'être corrigées. Une réplique de notre deuxième étude dans laquelle un soin particulier est

accordé au contrebalancement des stimuli et à la diminution du niveau de difficulté de la tâche de localisation permettrait de consolider la validité de nos observations.

En troisième lieu, il pourrait être intéressant que la recherche future inclue des individus atteints de cécité tardive comme groupe additionnel, de même que des individus atteints d'une autre privation sensorielle, telle que la surdité. Ceci permettrait de constater si les effets que nous avons observés sont le résultat d'une absence complète de la vision ou plutôt consécutif à une privation sensorielle quelconque. De même, l'utilisation d'un groupe d'aveugles tardifs permettrait d'évaluer si la neuroplasticité se limite qu'aux individus n'ayant jamais eu accès à la vision, ou si elle varie selon la durée de la privation visuelle vécue.

Finalement, la recherche présentée dans cette thèse est de nature fondamentale et avait comme objectif d'augmenter notre compréhension sur les effets neuronaux et comportementaux consécutifs à la privation visuelle, et ce avec un focus particulier sur le traitement chimiosensoriel. Ainsi, les résultats présentés dans cette thèse n'apparaissent pas, selon nous, avoir une pertinence clinique directe. Cependant, l'amélioration de l'état des connaissances au sujet de la réorganisation cérébrale présente chez les individus atteints de cécité peut ultimement servir à la recherche clinique.   ce sujet, bien que les mécanismes de plasticité cérébrale puissent s'afficher, au premier degré, comme étant purement adaptatifs pour les individus atteints de cécité, ces mêmes modifications cérébrales, anatomiques et fonctionnelles, pourrait constituer une entrave pour la récupération de la vision. En effet, nul ne sait encore si les régions cérébrales normalement dédiées au traitement de la vision peuvent partiellement ou complètement se reconverter pour accueillir et traiter des entrées visuelles dans les cas de restauration de la vision. Sachant que plusieurs efforts sont actuellement déployés pour le développement de technologies permettant la restauration de la vision, la documentation exhaustive des changements cérébraux présents chez les individus atteints de cécité ne peut qu'aider à comprendre les freins potentiels d'une récupération optimale de la vision.

Références bibliographiques

- Alary, F., Duquette, M., Goldstein, R., Elaine Chapman, C., Voss, P., La Buissonnière-Ariza, V., & Lepore, F. (2009). Tactile acuity in the blind: a closer look reveals superiority over the sighted in some but not all cutaneous tasks. *Neuropsychologia*, *47*(10), 2037–2043. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.014>
- Al Aïn, S., Poupon, D., Héту, S., Mercier, N., Steffener, J., & Frasnelli, J. (2019). Smell training improves olfactory function and alters brain structure. *NeuroImage*, *189*, 45-54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.008>
- Albrecht, J., Kopietz, R., Frasnelli, J., Wiesmann, M., Hummel, T., & Lundström, J. N. (2010). The neuronal correlates of intranasal trigeminal function—an ALE meta-analysis of human functional brain imaging data. *Brain Research Reviews*, *62*(2), 183-196. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.11.001>
- Allison, A. (1954). The secondary olfactory areas in the human brain. *Journal of Anatomy*, *88*(4), 481-488.
- Amedi, A., Raz, N., Pianka, P., Malach, R., & Zohary, E. (2003). Early ‘visual’ cortex activation correlates with superior verbal memory performance in the blind. *Nature Neuroscience*, *6*(7), 758-766. <https://doi.org/10.1038/nn1072>
- Anderson, A. K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D. G., Glover, G., Gabrieli, J. D. E., & Sobel, N. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience*, *6*(2), 196-202. <https://doi.org/10.1038/nn1001>
- Arshamian, A., Olofsson, J. K., Jönsson, F. U., & Larsson, M. (2008). Sniff your way to clarity: The case of olfactory imagery. *Chemosensory Perception*, *1*(4), 242-246. <https://doi.org/10.1007/s12078-008-9035-z>

- Baines, Z. V., & Morris, E. R. (1987). Flavour/taste perception in thickened systems: the effect of guar gum above and below c. *Food Hydrocolloids*, 1(3), 197-205. [https://doi.org/10.1016/S0268-005X\(87\)80003-6](https://doi.org/10.1016/S0268-005X(87)80003-6)
- Banks, S. J., Sreenivasan, K. R., Weintraub, D. M., Baldock, D., Noback, M., Pierce, M. E., Frasnelli, J., James, J., Beall, E., Zhuang, X., Cordes, D., & Leger, G. C. (2016). Structural and functional MRI differences in master sommeliers: a pilot study on expertise in the brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, 414. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00414>
- Battal, C., Occelli, V., Bertonati, G., Falagiarda, F., & Collignon, O. (2020). General enhancement of spatial hearing in congenitally blind people. *Psychological Science*, 31(9), 1129–1139. <https://doi.org/10.1177/0956797620935584>
- Bavelier, D., & Neville, H. J. (2002). Cross-modal plasticity: where and how? *Nature Reviews Neuroscience*, 3(6), 443–452. <https://doi.org/10.1038/nrn848>
- Beaulieu-Lefebvre, M., Schneider, F. C., Kupers, R., & Ptito, M. (2011). Odor perception and odor awareness in congenital blindness. *Brain Research Bulletin*, 84(3), 206–209. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.12.014>.
- Beckers, G., & Zeki, S. (1995). The consequences of inactivating areas V1 and V5 on visual motion perception. *Brain*, 118(1), 49-60. <https://doi.org/10.1093/brain/118.1.49>
- Bensafi, M., Sobel, N., & Khan, R. M. (2007). Hedonic-specific activity in piriform cortex during odor imagery mimics that during odor perception. *Journal of Neurophysiology*, 98(6), 3254-3262. <https://doi.org/10.1152/jn.00349.2007>
- Bensafi, M., Iannilli, E., Gerber, J., & Hummel, T. (2008). Neural coding of stimulus concentration in the human olfactory and intranasal trigeminal systems. *Neuroscience*, 154(2), 832-838. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.03.079>
- Besser, G., Jobs, L., Liu, D. T., Mueller, C. A., & Renner, B. (2019). The Sniffin'sticks odor discrimination memory test: a rapid, easy-to-use, reusable procedure for testing olfactory memory. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 128(3), 227-232. <https://doi.org/10.1177/0003489418818189>

- Bitter, T., Brüderle, J., Gudziol, H., Burmeister, H. P., Gaser, C., & Guntinas-Lichius, O. (2010a). Gray and white matter reduction in hyposmic subjects—a voxel-based morphometry study. *Brain Research, 1347*, 42-47. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.06.003>
- Bitter, T., Gudziol, H., Burmeister, H. P., Mentzel, H. J., Guntinas-Lichius, O., & Gaser, C. (2010b). Anosmia leads to a loss of gray matter in cortical brain areas. *Chemical Senses, 35*(5), 407-415. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjq028>
- Boccuzzi, V. (1962). Ricerche sulla soglia olfattiva nei ciechi. *Bollettino Della Malattie Dell'orecchio, Della Gola E Del Naso, 80*, 445–467.
- Boonen, B., Startek, J.B., Talavera, K. (2017). Chemical Activation of Sensory TRP Channels. Dans D. Krautwurst (dir.) *Taste and Smell. Topics in Medicinal Chemistry*, (vol. 23, p. 73-113). Springer International Publishing.
- Borsook, D., DaSilva, A. F., Ploghaus, A., & Becerra, L. (2003). Specific and somatotopic functional magnetic resonance imaging activation in the trigeminal ganglion by brush and noxious heat. *Journal of Neuroscience, 23*(21), 7897-7903. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-21-07897.2003>
- Borsook, D., Burstein, R., & Becerra, L. (2004). Functional imaging of the human trigeminal system: opportunities for new insights into pain processing in health and disease. *Journal of Neurobiology, 61*(1), 107-125. <https://doi.org/10.1002/neu.20085>
- Borsook, D., Burstein, R., Moulton, E., & Becerra, L. (2006). Functional imaging of the trigeminal system: applications to migraine pathophysiology. *Headache: The Journal of Head and Face Pain, 46*, S32-S38. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00488.x>
- Botvinick, M. M. (2007). Conflict monitoring and decision making: reconciling two perspectives on anterior cingulate function. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 7*(4), 356-366. <https://doi.org/10.3758/CABN.7.4.356>
- Bouvet, J. F., Delaleu, J. C., & Holley, A. (1987). Olfactory receptor cell function is affected by trigeminal nerve activity. *Neuroscience Letters, 77*(2), 181-186. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(87\)90583-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(87)90583-0)

- Bouvet, J. F., Delaleu, J. C., & Holley, A. (1988). The activity of olfactory receptor cells is affected by acetylcholine and substance P. *Neuroscience Research*, 5(3), 214-223. [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(88\)90050-8](https://doi.org/10.1016/0168-0102(88)90050-8)
- Boyle, J. A., Heinke, M., Gerber, J., Frasnelli, J., & Hummel, T. (2007). Cerebral activation to intranasal chemosensory trigeminal stimulation. *Chemical Senses*, 32(4), 343-353. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjm004>
- Boyle, J. A., Frasnelli, J., Gerber, J., Heinke, M., & Hummel, T. (2007b). Cross-modal integration of intranasal stimuli: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience*, 149(1), 223-231. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.06.045>
- Breer, H., Fleischer, J., & Strotmann, J. (2017). Odorant Sensing. Dans A. Buettner (dir.), *Springer Handbook of Odor* (p. 71-72). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-26932-0>
- Bridge, H., Cowey, A., Ragge, N., & Watkins, K. (2009). Imaging studies in congenital anophthalmia reveal preservation of brain architecture in “visual” cortex. *Brain: A Journal of Neurology*, 132(Pt 12), 3467–3480. <https://doi.org/10.1093/brain/awp279>
- Brunjes, P. C., Illig, K. R., & Meyer, E. A. (2005). A field guide to the anterior olfactory nucleus (cortex). *Brain Research Reviews*, 50(2), 305-335. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2005.08.005>
- Burton, H., Sinclair, R. J., & McLaren, D. G. (2004). Cortical activity to vibrotactile stimulation: an fMRI study in blind and sighted individuals. *Human Brain Mapping*, 23(4), 210-228. <https://doi.org/10.1002/hbm.20064>
- Büchel, C. (2003). Cortical hierarchy turned on its head. *Nature Neuroscience*, 6(7), 657-658. <https://doi.org/10.1038/nn0703-657>
- Buschhüter, D., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Witt, M., Abolmaali, N. D., & Hummel, T. (2008). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *NeuroImage*, 42(2), 498-502. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.004>

- Bushdid, C., Magnasco, M. O., Vosshall, L. B., & Keller, A. (2014). Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science*, *343*(6177), 1370-1372. <https://doi.org/10.1126/science.1249168>
- Cain, W. S., & Murphy, C. L. (1980). Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation. *Nature*, *284*(5753), 255-257. <https://doi.org/10.1038/284255a0>
- Cain, W. S., & Turk, A. (1985). Smell of danger: an analysis of LP-gas odorization. *American Industrial Hygiene Association Journal*, *46*(3), 115-126. <https://doi.org/10.1080/15298668591394527>
- Carmichael, S. T., & Price, J. L. (1995). Sensory and premotor connections of the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, *363*(4), 642-664. <https://doi.org/10.1002/cne.903630409>
- Caterina, M. J., Schumacher, M. A., Tominaga, M., Rosen, T. A., Levine, J. D., & Julius, D. (1997). The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, *389*(6653), 816-824. <https://doi.org/10.1038/39807>
- Cerf-Ducastel, B., & Murphy, C. (2006). Neural substrates of cross-modal olfactory recognition memory: an fMRI study. *NeuroImage*, *31*(1), 386-396. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.009>
- Chen, C. C., England, S., Akopian, A. N., & Wood, J. N. (1998). A sensory neuron-specific, proton-gated ion channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *95*(17), 10240-10245. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.17.1024>
- Chen, C. R., Kachramanoglou, C., Li, D., Andrews, P., & Choi, D. (2014). Anatomy and cellular constituents of the human olfactory mucosa: A review. *Journal of Neurological surgery. Part B, Skull Base*, *75*(5), 293-300. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1361837>
- Cherubino, M., & Salis, B. (1957). Valutazione dell'acuita olfattiva nel cieco e nel sordomuto: Ulteriore contributo al sinergismo funzionale intersensorial. *Bollettino Della Malattie Dell'orecchio, Della Gola E Del Naso*, *75*, 239-251.

- Christensen, C. M. (1983). Effects of color on aroma, flavor and texture judgments of foods. *Journal of Food Science*, 48(3), 787-790. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.1983.tb14899.x>
- Cleland, T. A., & Linster, C. (2005). Computation in the olfactory system. *Chemical Senses*, 30(9), 801-813. <https://doi.org/10.1093/chemse/bji072>
- Cleland, T.A. & Linster C. (2019). Central olfactory structures. Dans R. L. Doty (dir.), *Handbook of Clinical Neurology – Smell and Taste* (3^e éd., vol. 164, p. 79-96). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00006-X>.
- Cohen, L. G., Celnik, P., Pascual-Leone, A., Corwell, B., Faiz, L., Dambrosia, J., Honda, M., Sadato, N., Gerloff, C., Catala, M., D., & Hallett, M. (1997). Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature*, 389(6647), 180-183. <https://doi.org/10.1038/38278>
- Collignon, O., Lassonde, M., Lepore, F., Bastien, D., & Veraart, C. (2007). Functional cerebral reorganization for auditory spatial processing and auditory substitution of vision in early blind subjects. *Cerebral Cortex*, 17(2), 457–465. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj162>
- Collignon, O., Voss, P., Lassonde, M., & Lepore, F. (2009). Cross-modal plasticity for the spatial processing of sounds in visually deprived subjects. *Experimental Brain Research*, 192(3), 343–358. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1553-z>
- Collignon, O., Vandewalle, G., Voss, P., Albouy, G., Charbonneau, G., Lassonde, M., & Lepore, F. (2011). Functional specialization for auditory–spatial processing in the occipital cortex of congenitally blind humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(11), 4435-4440. <https://doi.org/10.1073/pnas.1013928108>
- Çomoğlu, Ş, Orhan, K. S., Kocaman, S., Çelik, M., Keleş, N., & Değer, K. (2015). Olfactory function assessment of blind subjects using the Sniffin' Sticks Test. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 153(2), 286–290. <https://doi.org/10.1177/0194599815583975>.
- Cornell Kärnekull, S., Arshamian, A., Nilsson, M. E., & Larsson, M. (2016). From perception to metacognition: auditory and olfactory functions in early blind, late blind, and sighted individuals. *Frontiers in Psychology*, 7, 1450. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01450>

- Crosby, E. C. & Humphrey, T. (1941). Studies of the vertebrate telencephalon. II. The nuclear pattern of the anterior olfactory nucleus, tuberculum olfactorium and the amygdaloid complex in adult man. *Journal of Comparative Neurology*, 74(2), 309–352. <https://doi.org/10.1002/cne.900740209>
- Croy, I., Zehner, C., Larsson, M., Zucco, G. M., & Hummel, T. (2015). Test–retest reliability and validity of the sniffin'TOM Odor Memory Test. *Chemical Senses*, 40(3), 173-179. <https://doi.org/10.1093/chemse/bju069>
- Cuevas, I., Plaza, P., Rombaux, P., De Volder, A. G., & Renier, L. (2009). Odour discrimination and identification are improved in early blindness. *Neuropsychologia*, 47(14), 3079–3083. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.07.004>.
- Cuevas, I., Plaza, P., Rombaux, P., Collignon, O., De Volder, A., & Renier, L. (2010). Do people who became blind early in life develop a better sense of smell? A psychophysical study. *Journal of Visual Impairment & Blindness*, 104(6), 369–379.
- Cuevas, I., Plaza, P., Rombaux, P., Mouraux, A., Delbeke, J., Collignon, O., De Volder, A. G., & Renier, L. (2011). Chemosensory event-related potentials in early blind humans. *B-ent*, 7(1), 11-17.
- Daiber, P., Genovese, F., Schriever, V. A., Hummel, T., Möhrle, F., & Frings, S. (2013). Neuropeptide receptors provide a signalling pathway for trigeminal modulation of olfactory transduction. *European Journal of Neuroscience*, 37(4), 572-582. <https://doi.org/10.1111/ejn.12066>
- Dalton, P., Doolittle, N., Nagata, H., & Breslin, P. A. S. (2000). The merging of the senses: integration of subthreshold taste and smell. *Nature Neuroscience*, 3(5), 431-432. <https://doi.org/10.1038/74797>
- DaSilva, A. F., Becerra, L., Makris, N., Strassman, A. M., Gonzalez, R. G., Geatrakis, N., & Borsook, D. (2002). Somatotopic activation in the human trigeminal pain pathway. *Journal of Neuroscience*, 22(18), 8183-8192. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-18-08183.2002>

- Davis, R. G. (1981). The role of nonolfactory context cues in odor identification. *Perception & Psychophysics*, *30*(1), 83-89. <https://doi.org/10.3758/BF03206139>
- De Araujo, I. E., Rolls, E. T., Velazco, M. I., Margot, C., & Cayeux, I. (2005). Cognitive modulation of olfactory processing. *Neuron*, *46*(4), 671-679. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.04.021>
- Delon-Martin, C., Plailly, J., Fonlupt, P., Veyrac, A., & Royet, J. P. (2013). Perfumers' expertise induces structural reorganization in olfactory brain regions. *NeuroImage*, *68*, 55-62. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.044>
- Demattè, M. L., Sanabria, D., & Spence, C. (2009). Olfactory discrimination: when vision matters?. *Chemical Senses*, *34*(2), 103-109. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn055>
- Desser, D., Assunção, F., Yan, X., Alves, V., Fernandes, H. M., & Hummel, T. (2021). Automatic segmentation of the olfactory bulb. *Brain Sciences*, *11*(9), 1141. <https://doi.org/10.3390/brainsci11091141>
- Dilharreguy, B., Jones, R. A., & Moonen, C. T. (2003). Influence of fMRI data sampling on the temporal characterization of the hemodynamic response. *Neuroimage*, *19*(4), 1820-1828. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00289-1](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00289-1)
- Djordjevic, J., Zatorre, R. J., Petrides, M., Boyle, J. A., & Jones-Gotman, M. (2005). Functional neuroimaging of odor imagery. *NeuroImage*, *24*(3), 791-801. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.09.035>
- Dormal, G., & Collignon, O. (2011). Functional selectivity in sensory-deprived cortices. *Journal of Neurophysiology*, *105*(6), 2627-2630. <https://doi.org/10.1152/jn.00109.2011>
- Doty, R. L. (1995). *The Smell Identification Test™ Administration Manual*. Sensonics, Incorporated.
- Doty, R. L. (2009). The Olfactory System and Its Disorders. *Seminars in Neurology*, *29*(1), 74-81. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1124025>

- Doty, R. L., Brugger, W. E., Jurs, P. C., Orndorff, M. A., Snyder, P. J., & Lowry, L. D. (1978). Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiology & Behavior*, 20(2), 175-185. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(78\)90070-7](https://doi.org/10.1016/0031-9384(78)90070-7)
- Doty, R. L., Shaman, P., & Dann, M. (1984). Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & Behavior*, 32(3), 489-502. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(84\)90269-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(84)90269-5)
- Doty, R. L., Tourbier, I., Neff, J. K., Silas, J., Turetsky, B., Moberg, P., Kim, T., Pluta, J., French, J., Sharan, A. D., Sperling, M. J., Mirza, N., Risser, A., Baltuch, G., & Detre, J. A. (2018). Influences of temporal lobe epilepsy and temporal lobe resection on olfaction. *Journal of Neurology*, 265(7), 1654-1665. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8891-y>
- Duprez, T. P., & Rombaux, P. (2010). Imaging the olfactory tract (cranial nerve# 1). *European Journal of Radiology*, 74(2), 288-298. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.05.065>
- Elbert, T., Sterr, A., Rockstroh, B., Pantev, C., Müller, M. M., & Taub, E. (2002). Expansion of the tonotopic area in the auditory cortex of the blind. *Journal of Neuroscience*, 22(22), 9941-9944. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-22-09941.2002>
- Ennis, M., & Holy, T. E. (2015). Anatomy and neurobiology of the main and accessory olfactory bulbs. Dans R. L. Doty (dir.), *Handbook of Olfaction and Gustation* (3^e éd., p.157-182). <https://doi.org/10.1002/9781118971758.ch8>
- Estrada, S., Lu, R., Diers, K., Zeng, W., Ehses, P., Stöcker, T., Breteler, M. M., & Reuter, M. (2021). Automated olfactory bulb segmentation on high resolutional T2-weighted MRI. *NeuroImage*, 242, 118464. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118464>
- Feinsod, M., Bach-Y-Rita, P., & Madey, J. J. (1973). Somatosensory evoked responses: latency differences in blind and sighted persons. *Brain Research*, 60(1), 219-223. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(73\)90860-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(73)90860-3)

- Fieger, A., Röder, B., Teder-Sälejärvi, W., Hillyard, S. A., & Neville, H. J. (2006). Auditory spatial tuning in late-onset blindness in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *18*(2), 149–157. <https://doi.org/10.1162/089892906775783697>
- Finger, T. E., Getchell, M. L., Getchell, T. V., Kinnamon, J. C. (1990). Affector and effector functions of peptidergic innervation of the nasal cavity. Dans B.G. Green, J.R. Mason, M.R. Kare (dir.), *Chemical Senses: Irritation* (p. 1-20). Marcel Dekker.
- Finger, T. E., Böttger, B., Hansen, A., Anderson, K. T., Alimohammadi, H., & Silver, W. L. (2003). Solitary chemoreceptor cells in the nasal cavity serve as sentinels of respiration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(15), 8981-8986. <https://doi.org/10.1073/pnas.1531172100>
- Firestein, S. (2001). How the olfactory system makes sense of scents. *Nature*, *413*(6852), 211-218. <http://dx.doi.org/10.1038/35093026>
- Fornazieri, M. A., Doty, R. L., Bezerra, T. F. P., de Rezende Pinna, F., Costa, F. O., Voegels, R. L., & Silveira-Moriyama, L. (2019). Relationship of socioeconomic status to olfactory function. *Physiology & Behavior*, *198*, 84-89. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.10.011>
- Frasnelli, J., Schuster, B., & Hummel, T. (2007a). Interactions between olfaction and the trigeminal system: what can be learned from olfactory loss. *Cerebral Cortex*, *17*(10), 2268-2275. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl135>
- Frasnelli, J., Schuster, B., & Hummel, T. (2007b). Subjects with congenital anosmia have larger peripheral but similar central trigeminal responses. *Cerebral Cortex*, *17*(2), 370-377. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj154>
- Frasnelli, J., Charbonneau, G., Collignon, O., & Lepore, F. (2009). Odor localization and sniffing. *Chemical Senses*, *34*(2), 139-144. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn068>
- Frasnelli, J., Lundström, J. N., Boyle, J. A., Djordjevic, J., Zatorre, R. J., & Jones-Gotman, M. (2010). Neuroanatomical correlates of olfactory performance. *Experimental Brain Research*, *201*(1), 1-11. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-1999-7>

- Frasnelli, J., Collignon, O., Voss, P., & Lepore, F. (2011a). Crossmodal plasticity in sensory loss. *Progress in Brain Research*, *191*, 233–249. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53752-2.00002-3>
- Frasnelli, J., Albrecht, J., Bryant, B., & Lundström, J. N. (2011b). Perception of specific trigeminal chemosensory agonists. *Neuroscience*, *189*, 377-383. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.04.065>
- Frasnelli, J., Hummel, T., & Shusterman, D. (2014). Clinical Disorders of the Trigeminal System. Dans A. Welge-Luessen et T. Hummel (dir.), *Management of Smell and Taste Disorders : A practical Guide for Clinicians*, Thieme Medical Publishers.
- Freiherr, J. (2017). Cortical Olfactory Processing. Dans A. Buettner (dir.), *Springer Handbook of Odor* (p. 97–98). Springer International Publishing. http://doi.org/10.1007/978-3-319-26932-0_38
- Freiherr, J., Gordon, A. R., Alden, E. C., Ponting, A. L., Hernandez, M. F., Boesveldt, S., & Lundström, J. N. (2012). The 40-item monell extended sniffin'sticks identification test (MONEX-40). *Journal of Neuroscience Methods*, *205*(1), 10-16. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2011.12.004>
- Frye, R. E., Schwartz, B. S., & Doty, R. L. (1990). Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *Jama*, *263*(9), 1233-1236. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03440090067028>
- Fujimaru, T., & Lim, J. (2013). Effects of stimulus intensity on odor enhancement by taste. *Chemosensory Perception*, *6*(1), 1-7. <https://doi.org/10.1007/s12078-013-9140-5>
- Fyhn, M., Molden, S., Witter, M. P., Moser, E. I., & Moser, M. B. (2004). Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science*, *305*(5688), 1258-1264. <https://doi.org/10.1126/science.1099901>
- Gagnon, L., Kupers, R., Schneider, F. C., & Ptito, M. (2010). Tactile maze solving in congenitally blind individuals. *NeuroReport*, *21*(15), 989-992. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32833eaaf9>

- Geisler, M. W., & Murphy, C. (2000). Event-related brain potentials to attended and ignored olfactory and trigeminal stimuli. *International Journal of Psychophysiology*, *37*(3), 309-315. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(00\)00111-2](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(00)00111-2)
- Georgiopoulos, C., Witt, S. T., Haller, S., Dizdar, N., Zachrisson, H., Engström, M., & Larsson, E. M. (2018). Olfactory fMRI: implications of stimulation length and repetition time. *Chemical Senses*, *43*(6), 389-398. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjy025>
- Gerhold, K. A., & Bautista, D. M. (2009). Molecular and cellular mechanisms of trigeminal chemosensation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1170*(1), 184-189. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.03895.x>
- Getchell, M. L., Rafols, J. A., & Getchell, T. V. (1984). Histological and histochemical studies of the secretory components of the salamander olfactory mucosa: effects of isoproterenol and olfactory nerve section. *The Anatomical Record*, *208*(4), 553-565. <https://doi.org/10.1002/ar.1092080411>
- Glezer, I., & Malnic, B. (2019). Olfactory receptor function. Dans R. L. Doty (dir.), *Handbook of Clinical Neurology - Smell and Taste* (Vol. 164, p. 67-78). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00005-8>.
- Goldreich, D., & Kanics, I. M. (2003). Tactile acuity is enhanced in blindness. *The Journal of Neuroscience*, *23*(8), 3439–3445. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-08-03439.2003>
- Goodale, M. A., & Milner, A. D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosciences*, *15*(1), 20-25. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(92\)90344-8](https://doi.org/10.1016/0166-2236(92)90344-8)
- Goodale, M. A. (2008). Action without perception in human vision. *Cognitive Neuropsychology*, *25*(7-8), 891-919. <https://doi.org/10.1080/02643290801961984>
- Gottfried, J. A. (2007). What can an orbitofrontal cortex-endowed animal do with smells?. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1121*(1), 102-120. <https://doi.org/10.1196/annals.1401.018>

- Gottfried, J. A. (2010). Central mechanisms of odour object perception. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 628-641. <https://doi.org/10.1038/nrn2883>
- Gottfried, J. A., & Dolan, R. J. (2003). The nose smells what the eye sees: crossmodal visual facilitation of human olfactory perception. *Neuron*, 39(2), 375-386. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00392-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00392-1)
- Gottfried, J. A., Deichmann, R., Winston, J. S., & Dolan, R. J. (2002). Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, 22(24), 10819-10828. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-24-10819.2002>
- Gottfried, J. A., Smith, A. P., Rugg, M. D., & Dolan, R. J. (2004). Remembrance of odors past: human olfactory cortex in cross-modal recognition memory. *Neuron*, 42(4), 687-695. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(04\)00270-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(04)00270-3)
- Gougoux, F., Lepore, F., Lassonde, M., Voss, P., Zatorre, R. J., & Belin, P. (2004). Pitch discrimination in the early blind. *Nature*, 430(6997), 309. <https://doi.org/10.1038/430309a>
- Gougoux, F., Zatorre, R. J., Lassonde, M., Voss, P., & Lepore, F. (2005). A functional neuroimaging study of sound localization: visual cortex activity predicts performance in early-blind individuals. *PLoS Biology*, 3(2), e27. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030027>
- Green, B. G., Nachtigal, D., Hammond, S., & Lim, J. (2012). Enhancement of retronasal odors by taste. *Chemical Senses*, 37(1), 77-86. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjr068>
- Griesbach, H. (1899). Vergleichende Untersuchungen über die sinnesschaerfe Blinder und Sehender. *Archiv Für Die Gesamte Physiologie*, 74, 577-638.
- Güdücü, C., Oniz, A., Ikiz, A. O., & Ozgoren, M. (2016). Chemosensory function in congenitally blind or deaf teenagers. *Chemosensory Perception*, 9, 8-13. <https://doi.org/10.1007/s12078-015-9199-2>

- Haberly, L. B. (2001). Parallel-distributed processing in olfactory cortex: new insights from morphological and physiological analysis of neuronal circuitry. *Chemical Senses*, 26(5), 551-576. <https://doi.org/10.1093/chemse/26.5.551>
- Haehner, A., Mayer, A. M., Landis, B. N., Pournaras, I., Lill, K., Gudziol, V., & Hummel, T. (2009). High test–retest reliability of the extended version of the “Sniffin’Sticks” test. *Chemical Senses*, 34(8), 705-711. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp057>
- Haehner, A., Gruenewald, G., Dibenedetto, M., & Hummel, T. (2011). Responses to olfactory and intranasal trigeminal stimuli: relation to the respiratory cycle. *Neuroscience*, 175, 178-183. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.11.038>
- Halpern, B.P. (2009). Retronasal olfaction. Dans L.R. Squire (dir.), *Encyclopedia of Neuroscience* (p. 297-304). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01697-1>.
- Hamilton, R. H., Pascual-Leone, A., & Schlaug, G. (2004). Absolute pitch in blind musicians. *NeuroReport*, 15(5), 803-806. <https://doi.org/10.1097/00001756-200404090-00012>
- Hamilton-Fletcher, G., Pisanski, K., Reby, D., Stefańczyk, M., Ward, J., & Sorokowska, A. (2018). The role of visual experience in the emergence of cross-modal correspondences. *Cognition*, 175, 114–121. <https://doi.org/10.1016/J.COGNITION.2018.02.023>
- Harthoorn, L. F., Ruijschop, R. M., Weinbreck, F., Burgering, M. J., De Wijk, R. A., Ponne, C. T., & Bult, J. H. (2008). Effects of aroma–texture congruency within dairy custard on satiation and food intake. *Food Quality and Preference*, 19(7), 644-650. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2008.05.004>
- Hartnett, M. E. (2015). Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 122(1), 200-210. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.050>
- Haxby, J. V., Grady, C. L., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mishkin, M., Carson, R. E., Herscovitch, P., Schapiro, M. B., & Rapoport, S. I. (1991). Dissociation of object and spatial visual processing pathways in human extrastriate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(5), 1621-1625. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.5.1621>

- Hendee, W. R., & Morgan, C. J. (1984). Magnetic resonance imaging Part I—Physical principles. *Western Journal of Medicine*, *141*(4), 491-500.
- Hollowood, T. A., Linforth, R. S. T., & Taylor, A. J. (2002). The effect of viscosity on the perception of flavour. *Chemical Senses*, *27*(7), 583-591. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.7.583>
- Howard, J. D., Kahnt, T., & Gottfried, J. A. (2016). Converging prefrontal pathways support associative and perceptual features of conditioned stimuli. *Nature Communications*, *7*(1), 11546. <https://doi.org/10.1038/ncomms11546>
- Huart, C., Rombaux, P., & Hummel, T. (2013a). Plasticity of the human olfactory system: the olfactory bulb. *Molecules*, *18*(9), 11586-11600. <https://doi.org/10.3390/molecules180911586>
- Huart, C., Rombaux, P., Hummel, T., & Mouraux, A. (2013b). Clinical usefulness and feasibility of time-frequency analysis of chemosensory event-related potentials. *Rhinology*, *51*(3), 210-221. <https://doi.org/10.4193/Rhino13.007>
- Hummel, T., & Livermore, A. (2002). Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, *75*(5), 305-313. <https://doi.org/10.1007/s00420-002-0315-7>
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). 'Sniffin'sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, *22*(1), 39-52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>
- Hummel, T., Mohammadian, P., & Kobal, G. (1998). Handedness is a determining factor in lateralized olfactory discrimination. *Chemical Senses*, *23*(5), 541-544. <https://doi.org/10.1093/chemse/23.5.541>
- Hummel, T., Damm, M., Vent, J., Schmidt, M., Theissen, P., Larsson, M., & Klusmann, J. P. (2003a). Depth of olfactory sulcus and olfactory function. *Brain Research*, *975*(1-2), 85-89. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(03\)02589-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(03)02589-7)

- Hummel, T., Futschik, T., Frasnelli, J., & Hüttenbrink, K. B. (2003b). Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicology Letters*, *140*, 273-280. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(03\)00078-X](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(03)00078-X)
- Hummel, T., Doty, R. L., & Yousem, D. M. (2005). Functional MRI of intranasal chemosensory trigeminal activation. *Chemical Senses*, *30*(suppl_1), i205-i206. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh186>
- Hummel, T., & Kobal, G. (1992). Differences in human evoked potentials related to olfactory or trigeminal chemosensory activation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *84*(1), 84-89. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(92\)90070-R](https://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90070-R)
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. J. E. A. (2007). Normative data for the “Sniffin’Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *264*(3), 237-243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Hummel, T., Henkel, S., Negoias, S., Galván, J. R., Bogdanov, V., Hopp, P., Hallmeyer-Elgner, S., Gerber, J., Reuner, U., & Haehner, A. (2013). Olfactory bulb volume in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology*, *260*(4), 1004-1008. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6741-x>
- Hummel, T., Urbig, A., Huart, C., Duprez, T., & Rombaux, P. (2015). Volume of olfactory bulb and depth of olfactory sulcus in 378 consecutive patients with olfactory loss. *Journal of Neurology*, *262*(4), 1046-1051. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7691-x>
- Hummel, T., Whitcroft, K. L., Andrews, P., Altundag, A., Cinghi, C., Costanzo, R. M., Damm, M., Frasnelli, J., Gudziol, H., Gupta, N., Haehner, A., Holbrook, E., Hong, S. C., Hornung, D., Hüttenbrink, K. B., Kamel, R., Kobayashi, M., Konstantinidis, I., Landis, B. N., ... Welge-Luessen, A. (2017). Position Paper on Olfactory Dysfunction. *Rhinology. Supplement*, *54*(26). <https://doi.org/10.4193/Rhino16.248>

- Hudry, J., Perrin, F., Ryvlin, P., Mauguière, F., & Royet, J. P. (2003). Olfactory short-term memory and related amygdala recordings in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain*, *126*(8), 1851-1863. <https://doi.org/10.1093/brain/awg192>
- Hutmacher, F. (2019). Why is there so much more research on vision than on any other sensory modality?. *Frontiers in Psychology*, *10*, 2246. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02246>
- Iannilli, E., Del Gratta, C., Gerber, J. C., Romani, G. L., & Hummel, T. (2008). Trigeminal activation using chemical, electrical, and mechanical stimuli. *Pain*, *139*(2), 376-388. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.05.007>
- Ikemoto, S. (2007). Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens–olfactory tubercle complex. *Brain Research Reviews*, *56*(1), 27-78. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.004>
- Iversen, K. D., Ptito, M., Møller, P., & Kupers, R. (2015). Enhanced chemosensory detection of negative emotions in congenital blindness. *Neural Plasticity*, *2015*, 469750. <https://doi.org/10.1155/2015/469750>.
- Jessen, F., Feyen, L., Freymann, K., Tepest, R., Maier, W., Heun, R., Schild, H. H., & Scheef, L. (2006). Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiology of Aging*, *27*(12), 1751-1756. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.010>
- Jiang, A., Tian, J., Li, R., Liu, Y., Jiang, T., Qin, W., & Yu, C. (2015). Alterations of regional spontaneous brain activity and gray matter volume in the blind. *Neural Plasticity*, *2015*, 141950. <https://doi.org/10.1155/2015/141950>
- Jiang, H., Schuele, S., Rosenow, J., Zelano, C., Parvizi, J., Tao, J. X., Wu, W., & Gottfried, J. A. (2017). Theta oscillations rapidly convey odor-specific content in human piriform cortex. *Neuron*, *94*(1), 207-219. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.03.021>
- Jin, J., Zelano, C., Gottfried, J. A., & Mohanty, A. (2015). Human amygdala represents the complete spectrum of subjective valence. *Journal of Neuroscience*, *35*(45), 15145-15156. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2450-15.2015>

- Jones, B. (1975). Spatial perception in the blind. *British Journal of Psychology*, 66(4), 461-472. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1975.tb01481.x>
- Jones-Gotman, M. & Zatorre, R. J. (1993). Odor recognition memory in humans: role of right temporal and orbitofrontal regions. *Brain and Cognition*, 22(2), 182-198. <https://doi.org/10.1006/brcg.1993.1033>
- Joshi, A., Thaploo, D., Yan, X., Herrmann, T., Khabour, H. A., & Hummel, T. (2020). A novel technique for olfactory bulb measurements. *Plos one*, 15(12), e0243941. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243941>
- Kanwisher, N. (2010). Functional specificity in the human brain: a window into the functional architecture of the mind. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(25), 11163-11170. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005062107>
- Karunanayaka, P., Eslinger, P. J., Wang, J. L., Weitekamp, C. W., Molitoris, S., Gates, K. M., Molenaar, P. C. M., & Yang, Q. X. (2014). Networks involved in olfaction and their dynamics using independent component analysis and unified structural equation modeling. *Human Brain Mapping*, 35(5), 2055-2072. <https://doi.org/10.1002/hbm.22312>
- Kéïta, L., Frasnelli, J., La Buissonnière-Ariza, V., & Lepore, F. (2013). Response times and response accuracy for odor localization and identification. *Neuroscience*, 238, 82-86. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.02.018>
- Kjelvik, G., Evensmoen, H. R., Brezova, V., & Håberg, A. K. (2012). The human brain representation of odor identification. *Journal of Neurophysiology*, 108(2), 645-657. <https://doi.org/10.1152/jn.01036.2010>
- Knecht, M., & Hummel, T. (2004). Recording of the human electro-olfactogram. *Physiology & Behavior*, 83(1), 13-19. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.07.024>
- Kobal, G., & Hummel, C. (1988). Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 71(4), 241-250. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(88\)90023-8](https://doi.org/10.1016/0168-5597(88)90023-8)

- Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C. M., Seeber, H., Pauli, E., & Hummel, T. (2000). Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European Archives of Oto-rhino-laryngology*, *257*(4), 205-211. <https://doi.org/10.1007/s004050050223>
- Kobal, G., & Plattig, K. H. (1978). Objective olfactometry: methodological annotations for recording olfactory EEG-responses from the awake human. *EEG-EMG Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete*, *9*(3), 135-145.
- Kobal, G., Van Toller, S., & Hummel, T. (1989). Is there directional smelling?. *Experientia*, *45*(2), 130-132. <https://doi.org/10.1007/BF01954845>
- Koza, B. J., Cilmi, A., Dolese, M., & Zellner, D. A. (2005). Color enhances orthonasal olfactory intensity and reduces retronasal olfactory intensity. *Chemical Senses*, *30*(8), 643-649. <https://doi.org/10.1093/chemse/bji057>
- Kupers, R., Chebat, D. R., Madsen, K. H., Paulson, O. B., & Ptito, M. (2010). Neural correlates of virtual route recognition in congenital blindness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(28), 12716-12721. <https://doi.org/10.1073/pnas.1006199107>
- Kupers, R., Beaulieu-Lefebvre, M., Schneider, F. C., Kassuba, T., Paulson, O. B., Siebner, H. R., & Ptito, M. (2011). Neural correlates of olfactory processing in congenital blindness. *Neuropsychologia*, *49*(7), 2037-2044. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.033>
- Lapid, H., & Hummel, T. (2013). Recording odor-evoked response potentials at the human olfactory epithelium. *Chemical Senses*, *38*(1), 3-17. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjs073>
- Larsson, M., Nilsson, L. G., Olofsson, J. K., & Nordin, S. (2004). Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: Evidence from a population-based study. *Chemical Senses*, *29*(6), 547-554. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh059>

- Legge, G. E., Madison, C., Vaughn, B. N., Cheong, A. M. Y., & Miller, J. C. (2008). Retention of high tactile acuity throughout the life span in blindness. *Perception & Psychophysics*, *70*(8), 1471–1488. <https://doi.org/10.3758/PP.70.8.1471>
- Lei, H., Mooney, R., & Katz, L. C. (2006). Synaptic integration of olfactory information in mouse anterior olfactory nucleus. *Journal of Neuroscience*, *26*(46), 12023-12032. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2598-06.2006>
- Leporé, N., Voss, P., Lepore, F., Chou, Y. Y., Fortin, M., Gougoux, F., Lee, A. D., Brun, C., Lassonde, M., Madsen, S. K., Toga, A. W., & Thompson, P. M. (2010). Brain structure changes visualized in early-and late-onset blind subjects. *Neuroimage*, *49*(1), 134-140. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.07.048>
- Lessard, N., Paré, M., Lepore, F., & Lassonde, M. (1998). Early-blind human subjects localize sound sources better than sighted subjects. *Nature*, *395*(6699), 278–280. <https://doi.org/10.1038/26228>
- Lewald, J. (2002). Vertical sound localization in blind humans. *Neuropsychologia*, *40*(12), 1868–1872. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00071-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00071-4)
- Li, W., Luxenberg, E., Parrish, T., & Gottfried, J. A. (2006). Learning to smell the roses: experience-dependent neural plasticity in human piriform and orbitofrontal cortices. *Neuron*, *52*(6), 1097-1108. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.10.026>
- Licht, T., Eavri, R., Goshen, I., Shlomai, Y., Mizrahi, A., & Keshet, E. (2010). VEGF is required for dendritogenesis of newly born olfactory bulb interneurons. *Development*, *137*(2), 261-271. <https://doi.org/10.1242/dev.039636>
- Licht, T., & Keshet, E. (2015). The vascular niche in adult neurogenesis. *Mechanisms of Development*, *138*, 56-62. <https://doi.org/10.1016/j.mod.2015.06.001>
- Licht, T., Yunerman, M., Maor, I., Lawabny, N., Rokach, R. O., Shiff, I., Mizrahi, A., & Rokni, D. (2023). Adaptive olfactory circuitry restores function despite severe olfactory bulb degeneration. *Current Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.09.061>

- Lim, J., Fujimaru, T., & Linscott, T. D. (2014). The role of congruency in taste–odor interactions. *Food Quality and Preference*, *34*, 5-13. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2013.12.002>
- Livermore, A., Hummel, T., & Kobal, G. (1992). Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, *83*(3), 201-210. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(92\)90145-8](https://doi.org/10.1016/0013-4694(92)90145-8)
- Luck, S. J. (2014). *An introduction to the event-related potential technique*. MIT press.
- Luers, J. C., Mikolajczak, S., Hahn, M., Wittekindt, C., Beutner, D., Hüttenbrink, K. B., & Damm, M. (2014). Do the blinds smell better?. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *271*, 1933-1937. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2816-2>
- Mai, J. K., Majtanik, M., & Paxinos, G. (2015). *Atlas of the human brain*. Academic Press.
- Majchrzak, D., Eberhard, J., Kalas, B., & Wagner, K.-H. (2017). Do visually impaired people develop superior smell ability? *Perception*, *46*(10), 1171–1182. <https://doi.org/10.1177/0301006617717942>.
- Malnic, B., & Armelin-Correa, L. (2010). Neurogenesis in the olfactory epithelium. Dans H. Ulrich (dir.) *Perspectives of Stem Cells* (p. 35-45). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-90-481-3375-8>
- Malnic, B., Godfrey, P. A., & Buck, L. B. (2004). The human olfactory receptor gene family. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(8), 2584-2589. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307882100>
- Manescu, S., Poupon, D., Ballester, J., Abdi, H., Valentin, D., Lepore, F., & Frasnelli, J. (2018). Early-blind individuals show impaired performance in wine odor categorization. *Neuroscience*, *390*, 79-87. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.08.012>
- Manescu, S., Chouinard-Leclaire, C., Collignon, O., Lepore, F., & Frasnelli, J. (2021). Enhanced odorant localization abilities in congenitally blind but not in late-blind individuals. *Chemical Senses*, *46*. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa073>

- McKemy, D. D., Neuhausser, W. M., & Julius, D. (2002). Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*, *416*(6876), 52-58. <https://doi.org/10.1038/nature719>
- Merabet, L. B., & Pascual-Leone, A. (2010). Neural reorganization following sensory loss: the opportunity of change. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(1), 44-52. <https://doi.org/10.1038/nrn2758>
- Mestres, M., Moran, N., Jordan, A., & Buettner, A. (2005). Aroma release and retronasal perception during and after consumption of flavored whey protein gels with different textures. 1. in vivo release analysis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *53*(2), 403-409. <https://doi.org/10.1021/jf048596n>
- Mishkin, M., Ungerleider, L. G., & Macko, K. A. (1983). Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in Neurosciences*, *6*, 414-417. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(83\)90190-X](https://doi.org/10.1016/0166-2236(83)90190-X)
- Mori, K., Nagao, H., and Yoshihara, Y. (1999). The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information. *Science*, *286*, 711–715. <https://doi.org/10.1126/science.286.5440.711>
- Mouraux, A., Diukova, A., Lee, M. C., Wise, R. G., & Iannetti, G. D. (2011). A multisensory investigation of the functional significance of the “pain matrix”. *NeuroImage*, *54*(3), 2237-2249. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.084>
- Mueller, A., Rodewald, A., Reden, J., Gerber, J., von Kummer, R., & Hummel, T. (2005). Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *NeuroReport*, *16*(5), 475-478. <https://doi.org/10.1097/00001756-200504040-00011>
- Murdoch, B., & Roskams, A. J. (2007). Olfactory epithelium progenitors: insights from transgenic mice and in vitro biology. *Journal of Molecular Histology*, *38*(6), 581-599. <https://doi.org/10.1007/s10735-007-9141-2>
- Murphy, C., & Cain, W. S. (1986). Odor identification: The blind are better. *Physiology & Behavior*, *37*(1), 177–180. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(86\)90402-6](https://doi.org/10.1016/0031-9384(86)90402-6)

- Murphy, C., Morgan, C. D., Geisler, M. W., Wetter, S., Covington, J. W., Madowitz, M. D., Nordin, S., & Polich, J. M. (2000). Olfactory event-related potentials and aging: normative data. *International Journal of Psychophysiology*, *36*(2), 133-145. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(99\)00107-5](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(99)00107-5)
- Naveen, K. V., Srinivas, R., Nirmala, K. S., Nagarathna, R., Nagendra, H. R., & Telles, S. (1998). Differences between congenitally blind and normally sighted subjects in the P1 component of middle latency auditory evoked potentials. *Perceptual and Motor Skills*, *86*(3_suppl), 1192-1194. <https://doi.org/10.2466/pms.1998.86.3c.1192>
- Negoias, S., Pietsch, K., & Hummel, T. (2017). Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging and Behavior*, *11*(4), 998-1005. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9567-9>
- Nguyen, D. T., Rumeau, C., Gallet, P., & Jankowski, R. (2016). Olfactory exploration: State of the art. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, *133*(2), 113-118. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.038>
- Niemeyer, W., & Starlinger, I. (1981). Do the blind hear better? Investigations on auditory processing in congenital or early acquired blindness II. Central functions. *Audiology*, *20*(6), 510-515. <https://doi.org/10.3109/00206098109072719>
- Nobis, W. P., Schuele, S., Templer, J. W., Zhou, G., Lane, G., Rosenow, J. M., & Zelano, C. (2018). Amygdala-stimulation-induced apnea is attention and nasal-breathing dependent. *Annals of Neurology*, *83*(3), 460-471. <https://doi.org/10.1002/ana.25178>
- Nobis, W. P., Otárula, K. A. G., Templer, J. W., Gerard, E. E., VanHaerents, S., Lane, G., Zhou, G., Rosenow, J. M., Zelano, C., & Schuele, S. (2019). The effect of seizure spread to the amygdala on respiration and onset of ictal central apnea. *Journal of Neurosurgery*, *132*(5), 1313-1323. <https://doi.org/10.3171/2019.1.JNS183157>
- Noothout, J. M., Postma, E. M., Boesveldt, S., De Vos, B. D., Smeets, P. A., & Išgum, I. (2021). Automatic segmentation of the olfactory bulbs in MRI. Dans *Medical Imaging 2021: Image Processing* (Vol. 11596, p. 115961J). International Society for Optics and Photonics.

- Noppeney, U., Friston, K. J., Ashburner, J., Frackowiak, R., & Price, C. J. (2005). Early visual deprivation induces structural plasticity in gray and white matter. *Current Biology*, *15*(13), R488–R490. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.06.053>
- Occelli, V., Spence, C., & Zampini, M. (2013). Auditory, tactile, and audiotactile information processing following visual deprivation. *Psychological Bulletin*, *139*(1), 189–212. <https://doi.org/10.1037/a0028416>
- Öngür, D., & Price, J. L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral Cortex*, *10*(3), 206-219. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.206>
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin'Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *276*(3), 719-728. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1>
- Olson, I. R., Plotzker, A., & Ezzyat, Y. (2007). The enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain*, *130*(7), 1718-1731. <https://doi.org/10.1093/brain/awm052>
- Oniz, A., Erdogan, I., Bayazit, O., & Ozgoren, M. (2011). An examination of behavioral odor data in sensory disabled individuals. Dans *Frontiers in Neuroscience Conference Abstract: Human Chemosensation 2010* (Vol. 10). <https://doi.org/10.3389/conf.fnins.2011.85.00004>
- Orhan, K. S., Karabulut, B., Keleş, N., & Değer, K. (2012). Evaluation of factors concerning the olfaction using the Sniffin'Sticks test. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, *146*(2), 240-246. <https://doi.org/10.1177/0194599811425019>
- Österbauer, R. A., Matthews, P. M., Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Hansen, P. C., & Calvert, G. A. (2005). Color of scents: chromatic stimuli modulate odor responses in the human brain. *Journal of Neurophysiology*, *93*(6), 3434-3441. <https://doi.org/10.1152/jn.00555.2004>
- Pan, W.-J., Wu, G., Li, C.-X., Lin, F., Sun, J., & Lei, H. (2007). Progressive atrophy in the optic pathway and visual cortex of early blind Chinese adults: A voxel-based morphometry

- magnetic resonance imaging study. *NeuroImage*, 37(1), 212–220. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.014>
- Park, H.-J., Lee, J. D., Kim, E. Y., Park, B., Oh, M.-K., Lee, S., & Kim, J.-J. (2009). Morphological alterations in the congenital blind based on the analysis of cortical thickness and surface area. *NeuroImage*, 47(1), 98–106. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.076>
- Pascual-Leone, A., & Torres, F. (1993). Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain*, 116(1), 39-52. <https://doi.org/10.1093/brain/116.1.39>
- Pascual-Leone, A., Amedi, A., Fregni, F., & Merabet, L. B. (2005). The plastic human brain cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 28, 377-401. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144216>
- Pause, B. M., Sojka, B., Krauel, K., & Ferstl, R. (1996). The nature of the late positive complex within the olfactory event-related potential (OERP). *Psychophysiology*, 33(4), 376-384. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1996.tb01062.x>
- Pavani F, Bottari D. (2012). Visual Abilities in Individuals with Profound Deafness A Critical Review. Dans M. M. Murray et M. T. Wallace (dir.). *The Neural Bases of Multisensory Processes*. CRC Press/Taylor & Francis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92865/>
- Peng, P., Gu, H., Xiao, W., Si, L. F., Wang, J. F., Wang, S. K., Zhai, R.Y., & Wei, Y. X. (2013). A voxel-based morphometry study of anosmic patients. *The British Journal of Radiology*, 86(1032), 20130207. <https://doi.org/10.1259/bjr.20130207>
- Pereira, P. M. G., Insausti, R., Artacho-Pérula, E., Salmenperä, T., Kälviäinen, R., & Pitkänen, A. (2005). MR volumetric analysis of the piriform cortex and cortical amygdala in drug-refractory temporal lobe epilepsy. *American Journal of Neuroradiology*, 26(2), 319-332.
- Pessoa, L. (2008). On the relationship between emotion and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(2), 148-158. <https://doi.org/10.1038/nrn2317>

- Pinto, J. M. (2011). Olfaction. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 8(1), 46-52. <https://doi.org/10.1513/pats.201005-035RN>
- Plailly, J., Howard, J. D., Gitelman, D. R., & Gottfried, J. A. (2008). Attention to odor modulates thalamocortical connectivity in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 28(20), 5257-5267. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5607-07.2008>
- Poellinger, A., Thomas, R., Lio, P., Lee, A., Makris, N., Rosen, B. R., & Kwong, K. K. (2001). Activation and habituation in olfaction—an fMRI study. *NeuroImage*, 13(4), 547-560. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0713>
- Porter, J., Anand, T., Johnson, B., Khan, R. M., & Sobel, N. (2005). Brain mechanisms for extracting spatial information from smell. *Neuron*, 47(4), 581-592. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.06.028>
- Porter, J., Craven, B., Khan, R. M., Chang, S. J., Kang, I., Judkewitz, B., Volpe, J., Settles, G., & Sobel, N. (2007). Mechanisms of scent-tracking in humans. *Nature Neuroscience*, 10(1), 27-29. <https://doi.org/10.1038/nn1819>
- Price, J. L. (2008). Multisensory convergence in the orbital and ventrolateral prefrontal cortex. *Chemosensory Perception*, 1(2), 103-109. <https://doi.org/10.1007/s12078-008-9013-5>
- Ptito, M., Schneider, F. C. G., Paulson, O. B., & Kupers, R. (2008). Alterations of the visual pathways in congenital blindness. *Experimental Brain Research*, 187(1), 41-49. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1273-4>
- Qureshy, A., Kawashima, R., Imran, M. B., Sugiura, M., Goto, R., Okada, K., Inoue, K., Itoh, M., Schormann, T., Zilles, K., & Fukuda, H. (2000). Functional mapping of human brain in olfactory processing: a PET study. *Journal of Neurophysiology*, 84(3), 1656-1666. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.3.1656>
- Reichert, J. L., Postma, E. M., Smeets, P. A., Boek, W. M., de Graaf, K., Schöpf, V., & Boesveldt, S. (2018). Severity of olfactory deficits is reflected in functional brain networks—An fMRI study. *Human Brain Mapping*, 39(8), 3166-3177. <https://doi.org/10.1002/hbm.24067>

- Renier, L., Cuevas, I., Grandin, C., Dricot, L., Plaza, P., Lerens, E., et al. (2013). Right occipital cortex activation correlates with superior odor processing performance in the early blind. *PLoS One* 8:e71907. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071907>
- Ressler, K. J., Sullivan, S. L., & Buck, L. B. (1994). Information coding in the olfactory system: evidence for a stereotyped and highly organized epitope map in the olfactory bulb. *Cell*, 79(7), 1245-1255. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90015-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90015-9)
- Rice, C. E. (1969). Perceptual enhancement in the early blind?. *The Psychological Record*, 19, 1-14. <https://doi.org/10.1007/BF03393822>
- Röder, B., Rösler, F., Hennighausen, E., & Näcker, F. (1996). Event-related potentials during auditory and somatosensory discrimination in sighted and blind human subjects. *Cognitive Brain Research*, 4(2), 77-93. [https://doi.org/10.1016/0926-6410\(96\)00024-9](https://doi.org/10.1016/0926-6410(96)00024-9)
- 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(6740), 162–166. <https://doi.org/10.1038/22106>
- Rolls, E. T., & Baylis, L. L. (1994). Gustatory, olfactory, and visual convergence within the primate orbitofrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 14(9), 5437-5452. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-09-05437.1994>
- Rolls, E. T., Kringelbach, M. L., & De Araujo, I. E. (2003). Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *European Journal of Neuroscience*, 18(3), 695-703. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02779.x>
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., & Hummel, T. (2006). Retronasal and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with posttraumatic loss of smell. *The Laryngoscope*, 116(6), 901-905. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000217533.60311.e7>
- Rombaux, P., Potier, H., Bertrand, B., Duprez, T., & Hummel, T. (2008). Olfactory bulb volume in patients with sinonasal disease. *American Journal of Rhinology*, 22(6), 598-601. <https://doi.org/10.2500/ajr.2008.22.3237>

- Rombaux, P., Huart, C., De Volder, A. G., Cuevas, I., Renier, L., Duprez, T., & Grandin, C. (2010). Increased olfactory bulb volume and olfactory function in early blind subjects. *NeuroReport*, 21(17), 1069-1073. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32833fcb8a>
- Rombaux, P., Collet, S., Huart, C. (2013). Assessment of Olfactory Function. Dans: Önerci, T. (éds) *Nasal Physiology and Pathophysiology of Nasal Disorders*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-37250-6_30
- Royet, J. P., Hudry, J., Zald, D. H., Godinot, D., Grégoire, M. C., Lavenne, F., Costes, N. & Holley, A. (2001). Functional neuroanatomy of different olfactory judgments. *NeuroImage*, 13(3), 506-519. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0704>
- Royet, J. P., Plailly, J., Delon-Martin, C., Kareken, D. A., & Segebarth, C. (2003). fMRI of emotional responses to odors: influence of hedonic valence and judgment, handedness, and gender. *NeuroImage*, 20(2), 713-728. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00388-4](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00388-4)
- Royet, J. P., Morin-Audebrand, L., Cerf-Ducastel, B., Haase, L., Issanchou, S., Murphy, C., Fonlupt, P., Sulmont-Rossé, C., & Plailly, J. (2011). True and false recognition memories of odors induce distinct neural signatures. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5, 65. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00065>
- Sahin-Yilmaz, A., & Naclerio, R. M. (2011). Anatomy and Physiology of the Upper Airway. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 8(1), 31-39. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.201007-050RN>
- Sakai, N., Imada, S., Saito, S., Kobayakawa, T., & Deguchi, Y. (2005). The effect of visual images on perception of odors. *Chemical Senses*, 30(suppl_1), i244-i245. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh205>
- Schaefer, M. L., Böttger, B., Silver, W. L., & Finger, T. E. (2002). Trigeminal collaterals in the nasal epithelium and olfactory bulb: a potential route for direct modulation of olfactory information by trigeminal stimuli. *Journal of Comparative Neurology*, 444(3), 221-226. <https://doi.org/10.1002/cne.10143>

- Schriever, V. A., Reither, N., Gerber, J., Iannilli, E., & Hummel, T. (2013). Olfactory bulb volume in smokers. *Experimental Brain Research*, 225, 153-157. <https://doi.org/10.1007/s00221-012-3356-5>
- Schwenn, O., Hundorf, I., Moll, B., Pitz, S., & Mann, W. J. (2002). Do blind persons have a better sense of smell than normal sighted people?. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 219(9), 649-654. <https://doi.org/10.1055/s-2002-35167>
- Seo, H. S., & Hummel, T. (2011). Auditory–olfactory integration: congruent or pleasant sounds amplify odor pleasantness. *Chemical Senses*, 36(3), 301-309. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjq129>
- Seo, H. S., & Hummel, T. (2017). Cross-modal integration in olfactory perception. Dans A. Buettner (dir.), *Springer Handbook of Odor* (p. 115-116). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-26932-0_47
- Seo, H. S., Buschhüter, D., & Hummel, T. (2008). Contextual influences on the relationship between familiarity and hedonicity of odors. *Journal of Food Science*, 73(6), S273-S278. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2008.00818.x>
- Seo, H. S., Arshamian, A., Schemmer, K., Scheer, I., Sander, T., Ritter, G., & Hummel, T. (2010). Cross-modal integration between odors and abstract symbols. *Neuroscience Letters*, 478(3), 175-178. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.05.011>
- Seo, H. S., Lohse, F., Lockett, C. R., & Hummel, T. (2014). Congruent sound can modulate odor pleasantness. *Chemical Senses*, 39(3), 215-228. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt070>
- Seubert, J., Freiherr, J., Frasnelli, J., Hummel, T., & Lundström, J. N. (2013). Orbitofrontal cortex and olfactory bulb volume predict distinct aspects of olfactory performance in healthy subjects. *Cerebral Cortex*, 23(10), 2448-2456. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs230>
- Seubert, J., Freiherr, J., Djordjevic, J., & Lundström, J. N. (2013b). Statistical localization of human olfactory cortex. *Neuroimage*, 66, 333-342. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.030>

- Shankar, M., Simons, C., Shiv, B., McClure, S., Levitan, C., & Spence, C. (2010). An expectations-based approach to explaining the cross-modal influence of color on orthonasal olfactory identification: the influence of the degree of discrepancy. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 72(7), 1981-1993. <https://doi.org/10.3758/APP.72.7.1981>
- Shepherd, G. M. (1972). Synaptic organization of the mammalian olfactory bulb. *Physiological Reviews*, 52(4), 864-917. <https://doi.org/10.1152/physrev.1972.52.4.864>
- Sicard, G. & Holley, A. (1984). Receptor cell responses to odorants: similarities and differences among odorants. *Brain Research*, 292(2), 283-296. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(84\)90764-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)90764-9)
- Smith, R. S., Doty, R. L., Burlingame, G. K., & McKeown, D. A. (1993). Smell and taste function in the visually impaired. *Perception & Psychophysics*, 54(5), 649-655. <https://doi.org/10.3758/BF03211788>.
- Sobel, N., Prabhakaran, V., Zhao, Z. U. O., Desmond, J. E., Glover, G. H., Sullivan, E. V., & Gabrieli, J. D. (2000). Time course of odorant-induced activation in the human primary olfactory cortex. *Journal of Neurophysiology*, 83(1), 537-551. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.83.1.537>
- Sorokowska, A. (2016). Olfactory performance in a large sample of early-blind and late-blind individuals. *Chemical Senses*, 41(8), 703-709. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw081>
- Sorokowska, A., & Karwowski, M. (2017). No sensory compensation for olfactory memory: differences between blind and sighted people. *Frontiers in Psychology*, 8, 2127. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.02127>
- Sorokowska, A., & Oleszkiewicz, A. (2022). Free and cued identification of individual odorants in blind and sighted individuals. *Journal of Sensory Studies*, 37(1), e12711. <https://doi.org/10.1111/joss.12711>
- Sorokowska, A., Albrecht, E., Haehner, A., & Hummel, T. (2015). Extended version of the “Sniffin’Sticks” identification test: Test–retest reliability and validity. *Journal of Neuroscience Methods*, 243, 111-114. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.01.034>

- Sorokowska, A., Sorokowski, P., Karwowski, M., Larsson, M., & Hummel, T. (2019a). Olfactory perception and blindness: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Research*, *83*, 1595-1611. <https://doi.org/10.1007/s00426-018-1035-2>
- Sorokowska, A., Oleszkiewicz, A., Stefańczyk, M., Płachetka, J., Dudojć, O., Ziembik, K., Chabin, D., & Hummel, T. (2019b). Odor lateralization and spatial localization: Null effects of blindness. *Attention, Perception, & Psychophysics*, *81*, 2078-2087. <https://doi.org/10.3758/s13414-019-01717-4>
- Stevenson, R. J., & Oaten, M. (2008). The effect of appropriate and inappropriate stimulus color on odor discrimination. *Perception & Psychophysics*, *70*(4), 640-646. <https://doi.org/10.3758/PP.70.4.640>
- Strotmann, J., Wanner, I., Krieger, J., Raming, K., & Breer, H. (1992). Expression of odorant receptors in spatially restricted subsets of chemosensory neurones. *NeuroReport: An International Journal for the Rapid Communication of Research in Neuroscience*, *3*(12), 1053–1056. <https://doi.org/10.1097/00001756-199212000-00005>
- Sunaert, S., Van Hecke, P., Marchal, G., & Orban, G. A. (1999). Motion-responsive regions of the human brain. *Experimental Brain Research*, *127*, 355-370. <https://doi.org/10.1007/s002210050804>
- Suzuki, W. A., Miller, E. K., & Desimone, R. (1997). Object and place memory in the macaque entorhinal cortex. *Journal of Neurophysiology*, *78*(2), 1062-1081. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.78.2.1062>
- Théoret, H., Kobayashi, M., Ganis, G., Di Capua, P., & Pascual-Leone, A. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation of human area MT/V5 disrupts perception and storage of the motion aftereffect. *Neuropsychologia*, *40*(13), 2280-2287. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00112-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00112-4)
- Thuerauf, N., Kaegler, M., Dietz, R., Barocka, A., & Kopal, G. (1999). Dose-dependent stereoselective activation of the trigeminal sensory system by nicotine in man. *Psychopharmacology*, *142*(3), 236-243. <https://doi.org/10.1007/s002130050885>

- Thürauf, N., Günther, M., Pauli, E., & Kopal, G. (2002). Sensitivity of the negative mucosal potential to the trigeminal target stimulus CO₂. *Brain Research*, *942*(1-2), 79-86. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)02697-5](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)02697-5)
- Toga, A. W., & Thompson, P. M. (2002). Maps of the brain. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, *265*(2), 37-53. <https://doi.org/10.1002/ar.1057>
- Turetsky, B. I., Moberg, P. J., Yousem, D. M., Doty, R. L., Arnold, S. E., & Gur, R. E. (2000). Reduced olfactory bulb volume in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *157*(5), 828-830. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.5.828>
- van Riel, D., Verdijk, R., & Kuiken, T. (2015). The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *The Journal of Pathology*, *235*(2), 277-287. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/path.4461>
- Veraart, C., De Volder, A. G., Wanet-Defalque, M. C., Bol, A., Michel, C., & 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 Research*, *510*(1), 115-121. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90735-T](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90735-T)
- Visschers, R. W., Jacobs, M. A., Frasnelli, J., Hummel, T., Burgering, M., & Boelrijk, A. E. (2006). Cross-modality of texture and aroma perception is independent of orthonasal or retronasal stimulation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *54*(15), 5509-5515.
- Voss, P. (2013). Sensitive and critical periods in visual sensory deprivation. *Frontiers in Psychology*, *4*, 664. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00664>
- Voss, P., & Zatorre, R. J. (2012). Organization and reorganization of sensory-deprived cortex. *Current Biology*, *22*(5), R168-R173. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.01.030>
- Voss, P., & Zatorre, R. J. (2015). Early visual deprivation changes cortical anatomical covariance in dorsal-stream structures. *NeuroImage*, *108*, 194-202. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.12.063>

- Voss, P., Lassonde, M., Gougoux, F., Fortin, M., Guillemot, J.-P., & Lepore, F. (2004). Early- and late-onset blind individuals show supra-normal auditory abilities in far-space. *Current Biology*, *14*(19), 1734–1738. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.09.051>
- Voss, P., Collignon, O., Lassonde, M., & Lepore, F. (2010). Adaptation to sensory loss. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, *1*(3), 308-328. <https://doi.org/10.1002/wcs.13>
- Voss, P., Lepore, F., Gougoux, F., & Zatorre, R. J. (2011). Relevance of spectral cues for auditory spatial processing in the occipital cortex of the blind. *Frontiers in Psychology*, *2*, 48. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00048>
- Wabnegger, A., Schlintl, C., Höfler, C., Gremsl, A., & Schienle, A. (2019). Altered grey matter volume in ‘super smellers’. *Brain Imaging and Behavior*, *13*(6), 1726-1732. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-0008-9>
- Waldmann, R., Champigny, G., Bassilana, F., Heurteaux, C., & Lazdunski, M. (1997). A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. *Nature*, *386*(6621), 173-177. <https://doi.org/10.1038/386173a0>
- Walker, H.K. (1990). Chapter 59. Cranial Nerve I: The Olfactory Nerve. Dans H.K. Walker, W.D. Hall et J.W. Hurst (dir.), *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* (3^e éd., p. 305-307). Butterworths.
- Wanet-Defalque, M. C., Veraart, C., De Volder, A., Metz, R., Michel, C., Doms, G., & Goffinet, A. (1988). High metabolic activity in the visual cortex of early blind human subjects. *Brain Research*, *446*(2), 369-373. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)90896-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)90896-7)
- Wang, J., Sun, X., & Yang, Q. X. (2014). Methods for olfactory fMRI studies: implication of respiration. *Human Brain Mapping*, *35*(8), 3616-3624. <https://doi.org/10.1002/hbm.22425>
- Weiss, T., Soroka, T., Gorodisky, L., Shushan, S., Snitz, K., Weissgross, R., Furman-Haran, E., Dhollander, T., & Sobel, N. (2020). Human olfaction without apparent olfactory bulbs. *Neuron*, *105*(1), 35-45. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.10.006>

- Winston, J. S., Gottfried, J. A., Kilner, J. M., & Dolan, R. J. (2005). Integrated neural representations of odor intensity and affective valence in human amygdala. *Journal of Neuroscience*, *25*(39), 8903-8907. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1569-05.2005>
- Wysocki, C. J., Cowart, B. J., & Radil, T. (2003). Nasal trigeminal chemosensitivity across the adult life span. *Perception & Psychophysics*, *65*(1), 115-122. <https://doi.org/10.3758/BF03194788>
- Yang, Q. X., Dardzinski, B. J., Li, S., Eslinger, P. J., & Smith, M. B. (1997). Multi-gradient echo with susceptibility inhomogeneity compensation (MGESIC): demonstration of fMRI in the olfactory cortex at 3.0 T. *Magnetic Resonance in Medicine*, *37*(3), 331-335. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910370304>
- Yao, L., Pinto, J. M., Yi, X., Li, L., Peng, P., & Wei, Y. (2014). Gray matter volume reduction of olfactory cortices in patients with idiopathic olfactory loss. *Chemical Senses*, *39*(9), 755-760. <https://doi.org/10.1093/chemse/bju047>
- Young, B., O'Dowd, G., Woodford, P., & Wheater, P. R. (2015). *Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater* (3^e éd.). De Boeck supérieur.
- Yousem, D. M., Geckle, R. J., Bilker, W. B., McKeown, D. A., & Doty, R. L. (1996). Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. *American Journal of Neuroradiology*, *17*(6), 1171-1179.
- Yousem, D. M., Williams, S. C., Howard, R. O., Andrew, C., Simmons, A., Allin, M., Geckle, R. J., Suskind, D., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., & Doty, R. L. (1997). Functional MR imaging during odor stimulation: preliminary data. *Radiology*, *204*(3), 833-838. <https://doi.org/10.1148/radiology.204.3.9280268>
- Yousem, D. M., Geckle, R. J., Bilker, W. B., & Doty, R. L. (1998). Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes: normative data across decades a. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *855*(1), 546-555. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10624.x>
- Yousem, D. M., Geckle, R. J., Bilker, W. B., Kroger, H., & Doty, R. L. (1999). Posttraumatic smell loss: relationship of psychophysical tests and volumes of the olfactory bulbs and tracts and

the temporal lobes. *Academic Radiology*, 6(5), 264-272. [https://doi.org/10.1016/S1076-6332\(99\)80449-8](https://doi.org/10.1016/S1076-6332(99)80449-8)

Zald, D. H., & Pardo, J. V. (1997). Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(8), 4119-4124. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.8.4119>

Zald, D. H., & Pardo, J. V. (2000). Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *International Journal of Psychophysiology*, 36(2), 165-181. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(99\)00110-5](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(99)00110-5)

Zatorre, R. J., & Jones-Gotman, M. (1990). Right-nostril advantage for discrimination of odors. *Perception & Psychophysics*, 47(6), 526-531. <https://doi.org/10.3758/BF03203105>

Zatorre, R. J., Jones-Gotman, M., Evans, A. C., & Meyer, E. (1992). Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature*, 360(6402), 339-340. <https://doi.org/10.1038/360339a0>

Zeki, S. M. (1978). Functional specialisation in the visual cortex of the rhesus monkey. *Nature*, 274(5670), 423-428. <https://doi.org/10.1038/274423a0>

Zelano, C., Bensafi, M., Porter, J., Mainland, J., Johnson, B., Bremner, E., Telles, C., Khan, R., & Sobel, N. (2005). Attentional modulation in human primary olfactory cortex. *Nature Neuroscience*, 8(1), 114-120. <https://doi.org/10.1038/nn1368>

Zelano, C., Montag, J., Johnson, B., Khan, R., & Sobel, N. (2007). Dissociated representations of irritation and valence in human primary olfactory cortex. *Journal of Neurophysiology*, 97(3), 1969-1976. <https://doi.org/10.1152/jn.01122.2006>

Zelano, C., Montag, J., Khan, R., & Sobel, N. (2009). A specialized odor memory buffer in primary olfactory cortex. *PloS one*, 4(3), e4965. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004965>

Zelano, C., Mohanty, A., & Gottfried, J. A. (2011). Olfactory predictive codes and stimulus templates in piriform cortex. *Neuron*, 72(1), 178-187. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.08.010>

- Zelano, C., Jiang, H., Zhou, G., Arora, N., Schuele, S., Rosenow, J., & Gottfried, J. A. (2016). Nasal respiration entrains human limbic oscillations and modulates cognitive function. *Journal of Neuroscience*, *36*(49), 12448-12467. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2586-16.2016>
- Zellner, D. A. (2013). Color–odor interactions: A review and model. *Chemosensory Perception*, *6*(4), 155-169. <https://doi.org/10.1007/s12078-013-9154-z>
- Zellner, D. A., & Kautz, M. A. (1990). Color affects perceived odor intensity. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *16*(2), 391-397. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.16.2.391>
- Zellner, D. A., & Whitten, L. A. (1999). The effect of color intensity and appropriateness on color-induced odor enhancement. *The American journal of psychology*, *112*(4), 585. <https://doi.org/10.2307/1423652>
- Zellner, D. A., Bartoli, A. M., & Eckard, R. (1991). Influence of color on odor identification and liking ratings. *The American Journal of Psychology*, *104*(4), 547-561. <https://doi.org/10.2307/1422940>
- Zhang, C., Lee, T. M., Fu, Y., Ren, C., Chan, C. C., & Tao, Q. (2019). Properties of cross-modal occipital responses in early blindness: An ALE meta-analysis. *NeuroImage: Clinical*, *24*, 102041. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102041>
- Zhou, G., Lane, G., Cooper, S. L., Kahnt, T., & Zelano, C. (2019). Characterizing functional pathways of the human olfactory system. *Elife*, *8*, e47177. <https://doi.org/10.7554/eLife.47177>
- Zihl, J., Von Cramon, D., Mai, N., & Schmid, C. H. (1991). Disturbance of movement vision after bilateral posterior brain damage: Further evidence and follow up observations. *Brain*, *114*(5), 2235-2252. <https://doi.org/10.1093/brain/114.5.2235>
- Zilles, K., & Amunts, K. (2012). Chapter 23 - Architecture of the cerebral cortex. Dans J.K. Mai & G. Paxinos (dir.) *The human nervous system* (p. 836-895). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374236-0.10023-9>

- Zou, L. Q., van Hartevelt, T. J., Kringelbach, M. L., Cheung, E. F., & Chan, R. C. (2016). The neural mechanism of hedonic processing and judgment of pleasant odors: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Neuropsychology*, 30(8), 970. <https://doi.org/10.1037/neu0000292>
- Zozulya, S., Echeverri, F., & Nguyen, T. (2001). The human olfactory receptor repertoire. *Genome Biology*, 2(6), RESEARCH0018. <https://doi.org/10.1186/gb-2001-2-6-research0018>
- Zwiers, M. P., Van Opstal, A. J., & Cruysberg, J. R. (2001). A spatial hearing deficit in early-blind humans. *The Journal of Neuroscience*, 21(9), RC142: 1–5. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-09-j0002.2001>

Annexe - Enhanced odorant localization abilities in congenitally blind but not in late-blind individuals

Manescu, S., Chouinard-Leclaire, C., Collignon, O., Lepore, F., & Frasnelli, J. (2021). Enhanced odorant localization abilities in congenitally blind but not in late-blind individuals. *Chemical Senses*, 46.

Abstract

Although often considered a nondominant sense for spatial perception, chemosensory perception can be used to localize the source of an event and potentially help us navigate through our environment. Would blind people who lack the dominant spatial sense—vision—develop enhanced spatial chemosensation or suffer from the lack of visual calibration on spatial chemosensory perception? To investigate this question, we tested odorant localization abilities across nostrils in blind people compared to sighted controls and if the time of vision loss onset modulates those abilities. We observed that congenitally blind individuals (10 subjects) outperformed sighted (20 subjects) and late-blind subjects (10 subjects) in a binhinal localization task using mixed olfactory-trigeminal stimuli. This advantage in congenitally blind people was selective to olfactory localization but not observed for odorant detection or identification. We, therefore, showed that congenital blindness but not blindness acquired late in life is linked to enhanced localization of chemosensory stimuli across nostrils, most probably of the trigeminal component. In addition to previous studies highlighting enhanced localization abilities in auditory and tactile modalities, our current results extend such enhanced abilities to chemosensory localization.

Keywords: congenitally blind, late blind, odor localization, sensory compensation, trigeminal function

Introduction

In humans, vision typically provides the most reliable information for the processing of spatial information (Alais and Burr 2004; Charbonneau et al. 2013). The prominent role of vision for space perception may, therefore, prevent individuals who are lacking visual experience from developing normal spatial skills in the remaining senses (Voss et al. 2004; Collignon et al. 2009; Heller and Ballesteros 2016). Indeed, vision may be necessary to calibrate auditory or tactile spatial perception, at least for some specific abilities, as it was shown that congenitally blind people may be impaired in specific auditory or tactile spatial tasks (Zwiers et al. 2001; Lewald 2002; Gori et al. 2010, 2014). Alternatively, some have suggested that greater weight is put on the sensory estimates obtained from the remaining senses in the absence of vision, which would trigger enhanced reliability in perceiving nonvisual spatial cues due to experience-dependent compensatory plasticity in perceptual networks (Voss et al. 2010; Heller and Ballesteros 2016; Voss 2016; Battal et al. 2019). Interestingly, the presence of these compensatory mechanisms appears to be strongly dependant on the onset time of visual deprivation (Bavelier and Neville 2002; Voss et al. 2013). Contrary to congenital blindness or blindness acquired during the first few years of life (i.e., early blindness), late-onset blindness typically gives rise to lower behavioral compensatory mechanisms (Dormal et al. 2016; for a review, see Voss et al. 2013).

Although they rely extensively on touch and audition to interact with their environment (Burton 2003), blind individuals also pay attention to other nonvisual cues, including odor cues. One may, therefore, postulate that chemosensation has an enhanced ecological value for blind individuals as olfactory stimuli provide them with crucial information about their environment (e.g., evaluation of the quality of food). In particular, olfaction may serve to locate objects and landmarks in navigation, providing useful points of reference and, thus, contributing to spatial cognition (Koutsoklenis and Papadopoulos 2011). However, only a few studies evaluated the sense of smell in blind individuals (e.g., (Murphy and Cain 1986; Beaulieu-Lefebvre et al. 2011; Kupers et al. 2011; Gagnon et al. 2014; Cornell Kärnekull et al. 2016) and did not find any superiority of blind individuals compared to sighted in olfactory tasks, such as odor detection

thresholds, olfactory discrimination, and free or cued odor identification abilities (for a systematic review, see Sorokowska et al. 2019).

Chemosensory localization is based on stimulation of the trigeminal system and can be assessed by measuring the ability to determine if an odor is administered in the right or left nostril. Humans are not able to localize pure odorants, which stimulate the sense of smell exclusively and can only localize odorants that additionally stimulate the intranasal trigeminal system (Frasnelli et al. 2009; Kleemann et al. 2009; Frasnelli et al. 2010; Wise et al. 2012). As the trigeminal system is sensitive to irritant information and helps to discern between different chemical components (i.e., burning sensation from capsaicin in chilli peppers and cooling sensation from menthol in peppermint), we can hypothesize that this system could be, for adaptive reasons, specially developed in blind subjects compared to sighted individuals. For example, compared to sighted individuals, blind individuals might rely more on chemosensory information to protect their safety (i.e., detect the source of smoke in the case of a fire to retrieve to safety) and navigate in their environment. Only one recent study compared the ability to localize distant chemosensory stimuli between sighted and blind individuals but did not find evidence of any group differences (Sorokowska et al. 2019). Unfortunately, the authors did not report or differentiate the onset of the visual deprivation of their blind participants. Since an earlier onset of blindness is associated with better performances in nonvisual tasks (Gougoux et al. 2004) compared to later onset, mixing early and late-blind individuals could have masked any potential effect of blindness.

Therefore, the goal of the present study was to evaluate the ability to localize odorants across nostrils in congenitally and late-blind individuals. We hypothesized that congenitally blind individuals, but not late-blind individuals, outperform sighted controls on an odorant localization task. We additionally investigated differences in odorant detection and odorant identification tasks in order to see if blindness selectively alters spatial chemosensation or, alternatively, produces a generalized alteration of olfactory functions.

Experimental procedures

Participants

We included a total of 20 blind individuals. Of them, 10 were considered congenitally blind (CB; age mean [M] = 41, standard deviation (SD) = 14, range 21–62 years, 2 women) and 10 late-blind (LB; age M = 56, SD = 10, range 38–66 years, 7 women). Due to the significant age difference between the 2 groups, we established 2 separate control groups of subjects with normal vision: 1 for the congenitally blind (10 individuals; CB-C; age M = 41, SD = 14, range 23–58 years, 2 women) and 1 for the late blind (10 individuals; LB-C; age M = 56, SD = 9, range 37–63 years, 7 women), to match each blind individual, respectively, in terms of age, gender, and smoking habits. Within CB, all participants were born blind, and half of them had faint light perception in at least one of their eyes but never experienced pattern vision and never used their vision to recognize objects or navigate within their environment. Within LB, 2 out of 10 individuals had faint light perception in at least 1 of their eyes but also without functional use. An independent-samples (2-tailed) t -test was conducted to compare blindness duration across our 2 groups. The duration of blindness was slightly greater for the CB group (M = 41, SD = 14) compared to the LB group (M = 28, SD = 15), but the group difference was not statistically significant ($t(18) = 2.02, P = 0.059$). Further detailed description about both blind groups can be found in Supplementary Table 1). All participants declared that they did not suffer from any medical condition that could affect their sense of smell at the time of the testing. Participants were instructed not to eat or drink anything besides water 1 h prior to the experiment. As depicted in Supplementary Figure 1, all participants had normal olfactory function as ascertained by means of the Sniffin' Sticks identification test (Hummel et al. 1997, 2007). A 1-way ANOVA did not suggest a difference between any of the groups with regards to their average scores $F(3, 36) = 2.06, P = 0.12, \eta_{\text{partial}}^2 = 0.15$).

Before taking part in the study, subjects gave their written informed consent, and our study complies with the Declaration of Helsinki for Medical Research Involving Human Subjects. After completion, they received a \$40 monetary compensation for their participation, as well as

reimbursement of their travel expenses. The ethics board of the Center for Interdisciplinary Research in Rehabilitation of Greater Montreal (CRIR) approved this study [CRIR-584-0211].

Chemosensory evaluation

Odorants

We evaluated participants' ability to localize odorants and to control for unspecific effects and also to identify and detect odorants. For odorant localization and identification, we used 2 mixed olfactory-trigeminal stimuli, that is, substances that stimulate both the olfactory and the trigeminal system (Doty et al. 1978; Viana 2011). Specifically, we used almond (benzaldehyde, almond odor with a burning/tingling sensation; Sigma-Aldrich) and eucalyptus (eucalyptol, eucalyptus odors with a cooling sensation; Galenova). Furthermore, for odorant detection, we used unrelated odorants related to edible objects, namely strawberry (strawberry aroma, Frey & Lau) and parmesan (parmesan cheese aroma).

Stimulator

Odorants were delivered with an adapted computer-controlled air compressor (IBB), which was used in past studies for the administration of time-controlled air pulses (Frasnelli et al. 2010; La Buissonnière-Ariza et al. 2012). The odorants were presented via a 6-channel air compressor. It delivered air puffs of 2.5 L/min per channel as ascertained by a flow meter (Cole Parmer). A valve control unit directed air into the air compressor via polyurethane tubing with 8.0 mm outer diameter and an inner diameter of 4.8 mm (Fre-Thane 85A, Freelin-Wade). From the air compressor, polyurethane tubes were connected to bottles containing the odorants. Specifically, cotton balls were placed in 50-mL amber bottles and soaked with 10 mL of the respective odorant in neat concentrations. For odorant localization and identification, 6 tubes were connected to six 60-mL glass bottles containing the odorants: 2 bottles filled with almond, 2 bottles filled with eucalyptus, and 2 empty control bottles (Figure 1). From the 6 bottles, 3 polyurethane tubes were directly connected to the left nostril and the other 3 polyurethane tubes were connected to the right nostril. For the detection task, 3 tubes were connected to three 30-mL glass bottles containing the odorants: strawberry, parmesan, and 1 empty control bottle.

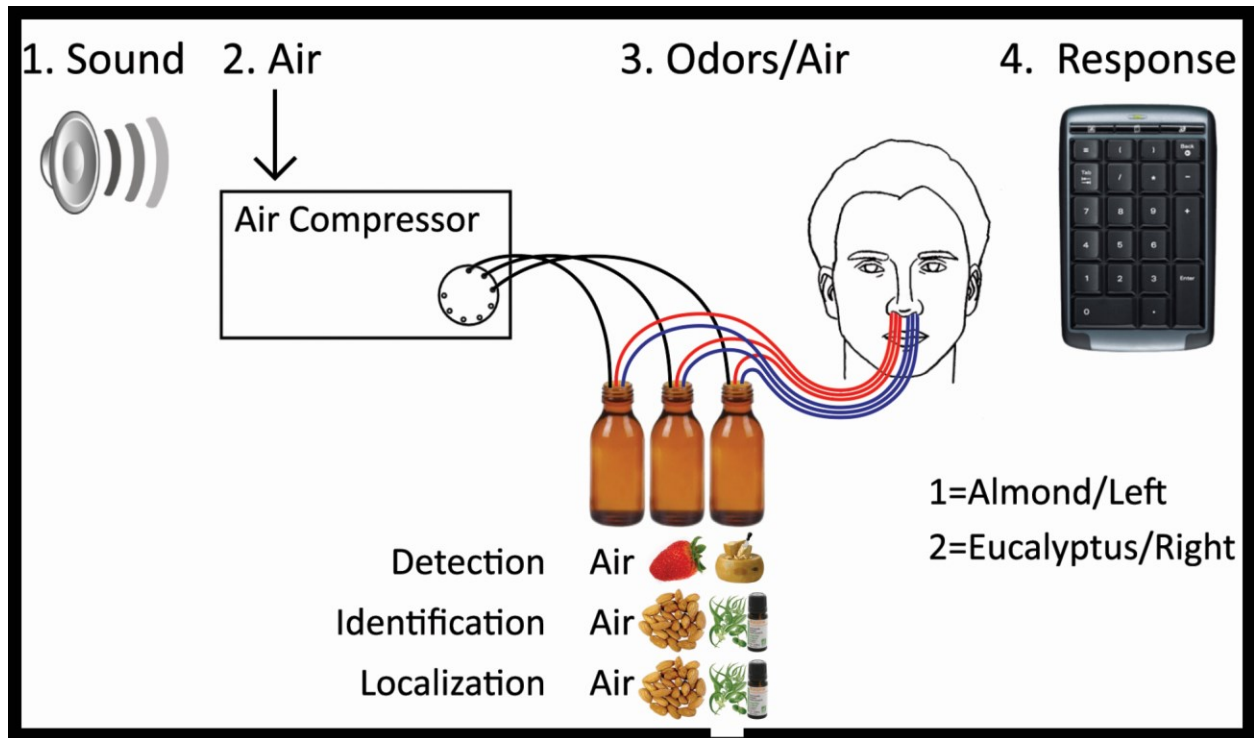


Figure 1. Schematic view of the protocol.

To administer the odorants, an air stream was sent to the compressor, which delivered an air puff into 1 of the 4 odor-containing bottles and/or into the 2 control bottles for the identification and localization tasks or 1 of the 2 odorant-containing bottles and/or into the control bottle for the detection task. During the interstimulus interval, no air was delivered. The Presentation software (Neurobehavioral Systems, Inc) was used to deliver odorants, as well as to record participants' responses and reaction times.

Tasks and procedures

To test odorant localization, participants were placed in front of the computer on a comfortable chair with their chin on a chin rest in a ventilated testing booth. They were instructed to press one of 2 buttons on a keyboard if they smelled an odor in their left nostril and the other button if they smelled an odor in their right nostril, independent of the identity of the odorant (almond or eucalyptus). Participants were asked to respond as fast and accurately as they could. Two seconds before stimulation, a sound was emitted indicating that an odorant would be

administered. This allowed participants to stop breathing during odorant delivery. Odorants (eucalyptus or almond, 500 ms, 2.5 L/min) were delivered to one nostril (randomly chosen per trial), while the other nostril received an equivalent odor-free air puff. The interstimulus interval was set at 40 s to avoid habituation (Hummel and Kobal 1999). Each odorant was presented 16 times to each nostril, divided into 2 blocks with a 5-min break between blocks. We recorded response accuracy (% of total stimuli) and response time (in milliseconds) for correct stimuli.

We carried out 2 additional tasks to control for unspecific effects of blindness on olfactory processing. First, we measured participants' ability to identify the odorants used in the main task. In this task, conditions were identical as in the localization task, with the exception that participants had been instructed to press one button if they smelled almond and the other button if they smelled eucalyptus, independent of the stimulated nostril (left or right). Participants were asked to respond as fast and accurately as they could. We again recorded response accuracy (% of total stimuli) and response time for correct responses (milliseconds).

Second, we assessed participants' ability to detect odorants. For the odorant detection task, the same conditions as above applied with the following exceptions: stimuli (strawberry, parmesan, and odorless control condition) were delivered to both nostrils simultaneously; each stimulus was presented 15 times. Participants were asked to press on a button as soon as they smelled an odorant and refrain from pressing it if they did not smell anything. To avoid habituation, the interstimulus interval was set at 30 s. We again recorded response accuracy (% of total stimuli) and response time for correct responses (milliseconds)

Each participant completed practice trials before the start of each task to familiarize them with the protocol. The detection task was always administered first, followed by the identification task and then the localization task. The whole experiment took around 3 h from start to finish.

Data and statistical analysis

We investigated each variable (response accuracy and response times) for outliers beyond a z-score of 3.29 using the median absolute deviation method (Leys et al. 2013; Tabachnick and Fidell 2013). In 2.9% of trials, we observed outliers and set their value to 3.29 (Tabachnick and Fidell 2013).

In tasks such as the ones we used, there is a possibility of criterion shifts or speed/accuracy trade-offs (Spence et al. 2001; Röder et al. 2007). To account for this, we computed inverse efficiency scores (IES), which combine response time and accuracy rate into one measure (Townsend and Ashby 1978, 1983) and can, therefore, be considered as “corrected reaction times.” As suggested by some authors (Townsend and Ashby 1978, 1983; Bruyer and Brysbaert 2011), we first evidenced the correlations between response time and accuracy rate of each variable (Supplementary Table 2) and then we divided response times by accuracy rates for each task separately (a higher value indicates worse performance). Accuracy and reaction time are illustrated in Supplementary Figures 2–4.

We conducted 2 sets of analyses to evaluate performance differences among our 4 groups of participants. First, we compared each blind group (CB or LB) with their respective control group on localization, identification, and detection. To do so, we conducted a separate 2-way ANOVA for each task (localization, identification, and detection), with IES as dependent variable and *odor* (2 levels: localization and identification: almond and eucalyptus; detection: strawberry and parmesan) as within-subject factors. Furthermore, we used *group* as between-subject factors (2 levels: CB and CB-C or LB and LB-C).

Second, in order to detect any effects of blindness onset, we directly compared CB and LB. Since both groups were not equivalent in terms of age, we used the scores of their respective control groups to generate standardized scores. Specifically, for each variable, we subtracted each data point in the blind group (CB or LB) from the average and divided the result by the SD of the respective control group (CB-C or LB-C). In doing so, every CB or LB participant had a z-score for both accuracy rate, and response time from which we could derive IES; we did this for each task (localization, identification, detection). We then again conducted 2-way ANOVAs for localization, identification and detection, separately, with *group* (2 levels: CB and LB) as between-subject factors and *odor* (2 levels: localization and identification: almond, eucalyptus; detection: strawberry, parmesan) as within-subject factors.

If F values were significant, we used t -tests with Bonferroni correction for post hoc comparisons. The significance level for all statistics was fixed at $p < 0.05$. All analyses were conducted with SPSS Statistics 25 (IBM, Corp, Armonk, NY).

Results

Odorant localization

The 2-way ANOVAs revealed a significant main effect of *group* for CB ($F(1, 18) = 7.011, p = 0.016, \eta_{\text{partial}}^2 = 0.280$) but not for LB ($p = 0.566, \eta_{\text{partial}}^2 = 0.019$). Post hoc tests showed that CB ($M = 2435$ ms, $SD = 1340$) were significantly more efficient at localizing odors than their sighted counterparts ($M = 4292$ ms, $SD = 2420$). We did not observe any significant effect of *odor* (CB: $p = 0.240, \eta_{\text{partial}}^2 = 0.076$, LB: $p = 0.218, \eta_{\text{partial}}^2 = 0.083$), nor any interaction between *odor* and *group* (CB: $p = 0.051, \eta_{\text{partial}}^2 = 0.195$, LB: $p = 0.463, \eta_{\text{partial}}^2 = 0.030$).

As a second step, we directly compared CB and LB. The 2-way ANOVA revealed a significant effect of *group* ($F(1, 18) = 4.665, p = 0.045, \eta_{\text{partial}}^2 = 0.206$); post hoc tests showed that CB ($M = -0.73, SD = 0.61$) were more efficient than LB ($M = 0.37, SD = 1.64$) at localizing the odors. Again, there was no interaction between *odor* and *group* ($p = 0.622, \eta_{\text{partial}}^2 = 0.014$). However, we found an effect of *odor* ($F(1, 18) = 9.649, p = 0.006, \eta_{\text{partial}}^2 = 0.349$). Post hoc tests showed that both blind participant groups were more efficient in localizing eucalyptus ($M = -0.53, SD = 1.21$) than almond ($M = 0.18, SD = 1.46$) (Figure 2).

IE scores obtained in the odorant localization task (blue for almond and orange for eucalyptus). Panel A displays the results obtained by congenital blind individuals (almond: $M = 2681.88, SD = 1284.83$; eucalyptus: $M = 2188.49, SD = 1649.44$) and their matched sighted counterparts (almond: $M = 3360.41, SD = 2183.12$; eucalyptus: $M = 5224.10, SD = 2658.49$). Panel B displays the results obtained by late-blind individuals (almond: $M = 3724.30, SD = 2565.03$; eucalyptus: $M = 4658.13, SD = 4045.63$) and their matched sighted counterparts (almond: $M = 3040.57, SD = 1862.84$; eucalyptus: $M = 4443.46, SD = 2947.03$). Panel C displays the standardized IE scores of blind individuals generated by their respective control groups (CB:

almond: $M = -0.31$, $SD = 0.59$; eucalyptus: $M = -1.14$, $SD = 0.62$; LB: almond: $M = 0.56$, $SD = 1.68$; eucalyptus: $M = 0.07$, $SD = 1.37$).

Localization task

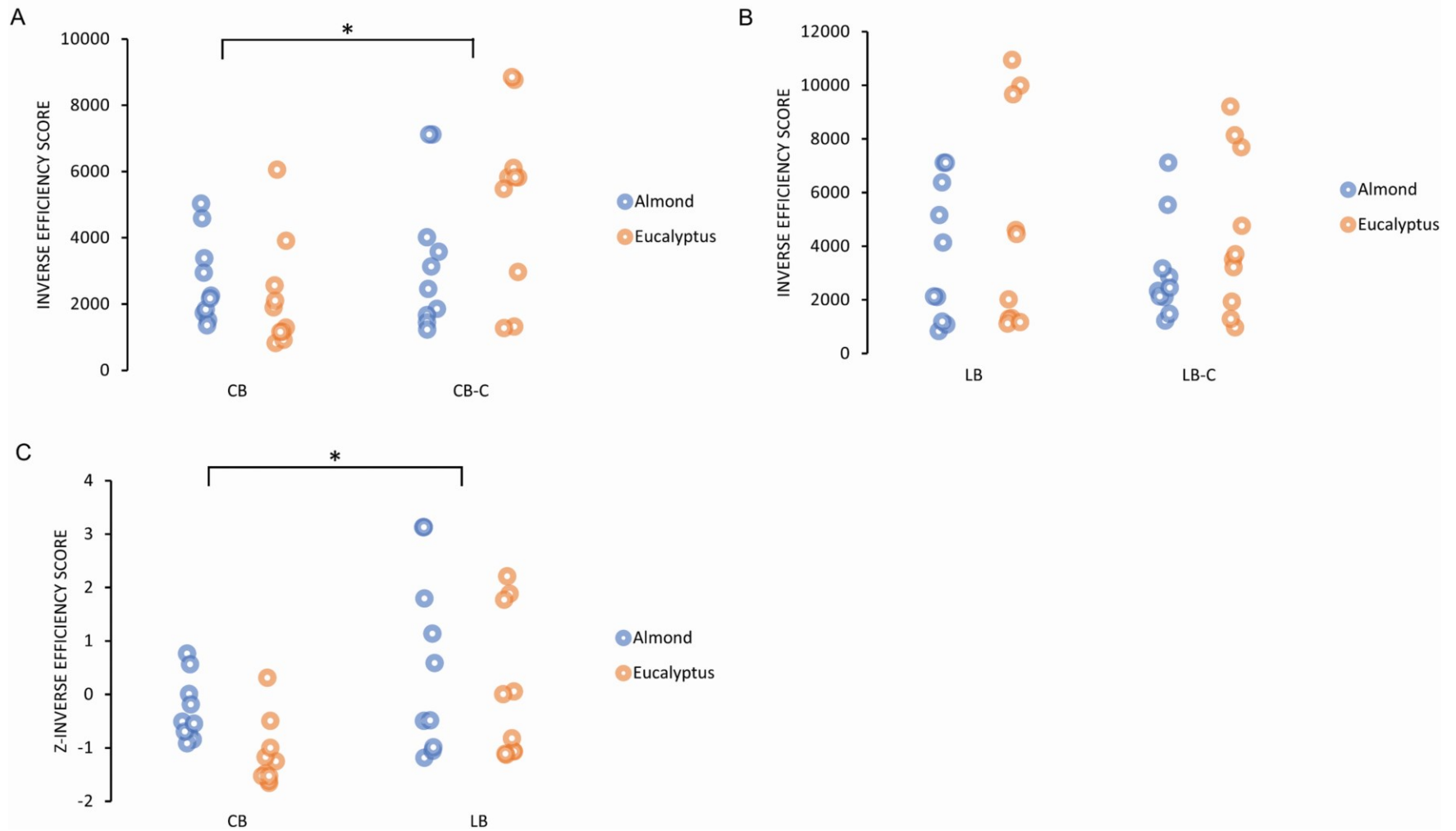


Figure 2. IE scores obtained in the odorant localization task (blue for almond and orange for eucalyptus). Panel A displays the results obtained by congenitally blind individuals (almond: $M = 2681.88$, $SD = 1284.83$; eucalyptus: $M = 2188.49$, $SD = 1649.44$) and their

matched sighted counterparts (almond: $M = 3360.41$, $SD = 2183.12$; eucalyptus: $M = 5224.10$, $SD = 2658.49$). Panel B displays the results obtained by late-blind individuals (almond: $M = 3724.30$, $SD = 2565.03$; eucalyptus: $M = 4658.13$, $SD = 4045.63$) and their matched sighted counterparts (almond: $M = 3040.57$, $SD = 1862.84$; eucalyptus: $M = 4443.46$, $SD = 2947.03$). Panel C displays the standardized IE scores of blind individuals generated by their respective control groups (CB: almond: $M = -0.31$, $SD = 0.59$; eucalyptus: $M = -1.14$, $SD = 0.62$; LB: almond: $M = 0.56$, $SD = 1.68$; eucalyptus: $M = 0.07$, $SD = 1.37$).

Odorant identification

We conducted 2-way ANOVAs to evaluate the participants' ability to identify odors. As shown in Figure 3, we did not find any effects of *group* (CB: $p = 0.928$, $\eta_{\text{partial}}^2 = 0.000$; LB: $p = 0.263$, $\eta_{\text{partial}}^2 = 0.069$), *odor* (CB: $p = 0.586$, $\eta_{\text{partial}}^2 = 0.017$; LB: $p = 0.886$, $\eta_{\text{partial}}^2 = 0.001$) or interaction between *group* and *odor* (CB: $p = 0.864$, $\eta_{\text{partial}}^2 = 0.002$; LB: $p = 0.545$, $\eta_{\text{partial}}^2 = 0.021$). When directly comparing CB and LB, we again found no effect of *group* ($p = 0.268$, $\eta_{\text{partial}}^2 = 0.068$), *odor* ($p = 0.504$, $\eta_{\text{partial}}^2 = 0.025$), nor an interaction between *odor* and *group* ($p = 0.350$, $\eta_{\text{partial}}^2 = 0.049$).

IE scores obtained in the odorant identification task (blue for almond and orange for eucalyptus). Panel A displays the results obtained by congenital blind individuals (almond: $M = 1757.50$, $SD = 769.89$; eucalyptus: $M = 1671.44$, $SD = 669.07$) and their matched sighted counterparts (almond: $M = 1639.58$, $SD = 654.21$; eucalyptus: $M = 1535.39$, $SD = 630.14$). Panel B displays the results obtained by late-blind individuals (almond: $M = 1862.13$, $SD = 854.12$; eucalyptus: $M = 2025.25$, $SD = 788.88$) and their matched sighted counterparts (almond: $M = 1735.08$, $SD = 536.04$; eucalyptus: $M = 1806.24$, $SD = 581.25$). Panel C displays the standardized IE scores of blind individuals generated by their respective control groups (CB: almond: $M = 0.18$, $SD = 1.18$; eucalyptus: $M = 0.22$, $SD = 1.06$; LB: almond: $M = 0.24$, $SD = 1.59$; eucalyptus: $M = 0.38$, $SD = 1.36$).

Identification task

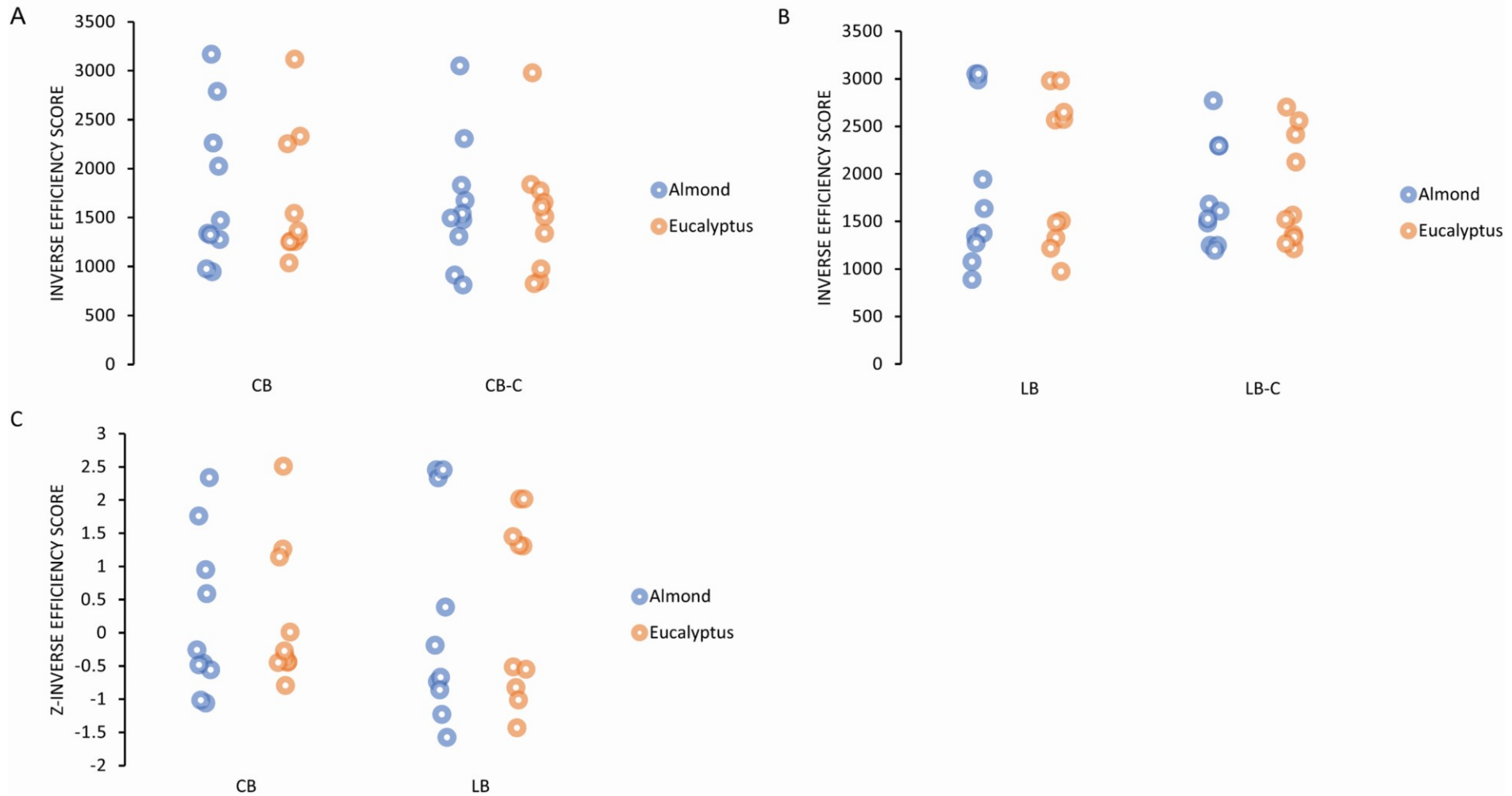


Figure 3. IE scores obtained in the odorant identification task (blue for almond and orange for eucalyptus). Panel A displays the results obtained by congenitally blind individuals (almond: $M = 1757.50$, $SD = 769.89$; eucalyptus: $M = 1671.44$, $SD = 669.07$) and their

matched sighted counterparts (almond: $M = 1639.58$, $SD = 654.21$; eucalyptus: $M = 1535.39$, $SD = 630.14$). Panel B displays the results obtained by late-blind individuals (almond: $M = 1862.13$, $SD = 854.12$; eucalyptus: $M = 2025.25$, $SD = 788.88$) and their matched sighted counterparts (almond: $M = 1735.08$, $SD = 536.04$; eucalyptus: $M = 1806.24$, $SD = 581.25$). Panel C displays the standardized IE scores of blind individuals generated by their respective control groups (CB: almond: $M = 0.18$, $SD = 1.18$; eucalyptus: $M = 0.22$, $SD = 1.06$; LB: almond: $M = 0.24$, $SD = 1.59$; eucalyptus: $M = 0.38$, $SD = 1.36$).

Odorant detection

With regards to odor detection, we did not observe any effect of *group* (CB: $p = 0.243$, $\eta_{\text{partial}}^2 = 0.075$; LB: $p = 0.907$, $\eta_{\text{partial}}^2 = 0.001$), *odor* (CB groups: $p = 0.200$, $\eta_{\text{partial}}^2 = 0.090$; LB groups: $p = 0.277$, $\eta_{\text{partial}}^2 = 0.065$), nor any interaction (CB: $p = 0.279$, $\eta_{\text{partial}}^2 = 0.065$; LB: $p = 0.405$, $\eta_{\text{partial}}^2 = 0.039$).

When directly comparing CB and LB, we did not observe any effect of *group* ($p = 0.201$, $\eta_{\text{partial}}^2 = 0.089$), nor an interaction between *odor* and *group* ($p = 0.201$, $\eta_{\text{partial}}^2 = 0.089$). However, we observed an effect *odor* ($F(1, 18) = 4.858$, $p = 0.041$, $\eta_{\text{partial}}^2 = 0.213$); post hoc tests showed that both blind participant groups were more efficient to detect parmesan ($M = -0.30$, $SD = 0.39$) than strawberry ($M = 0.07$, $SD = 0.96$) (Figure 4).

Detection task

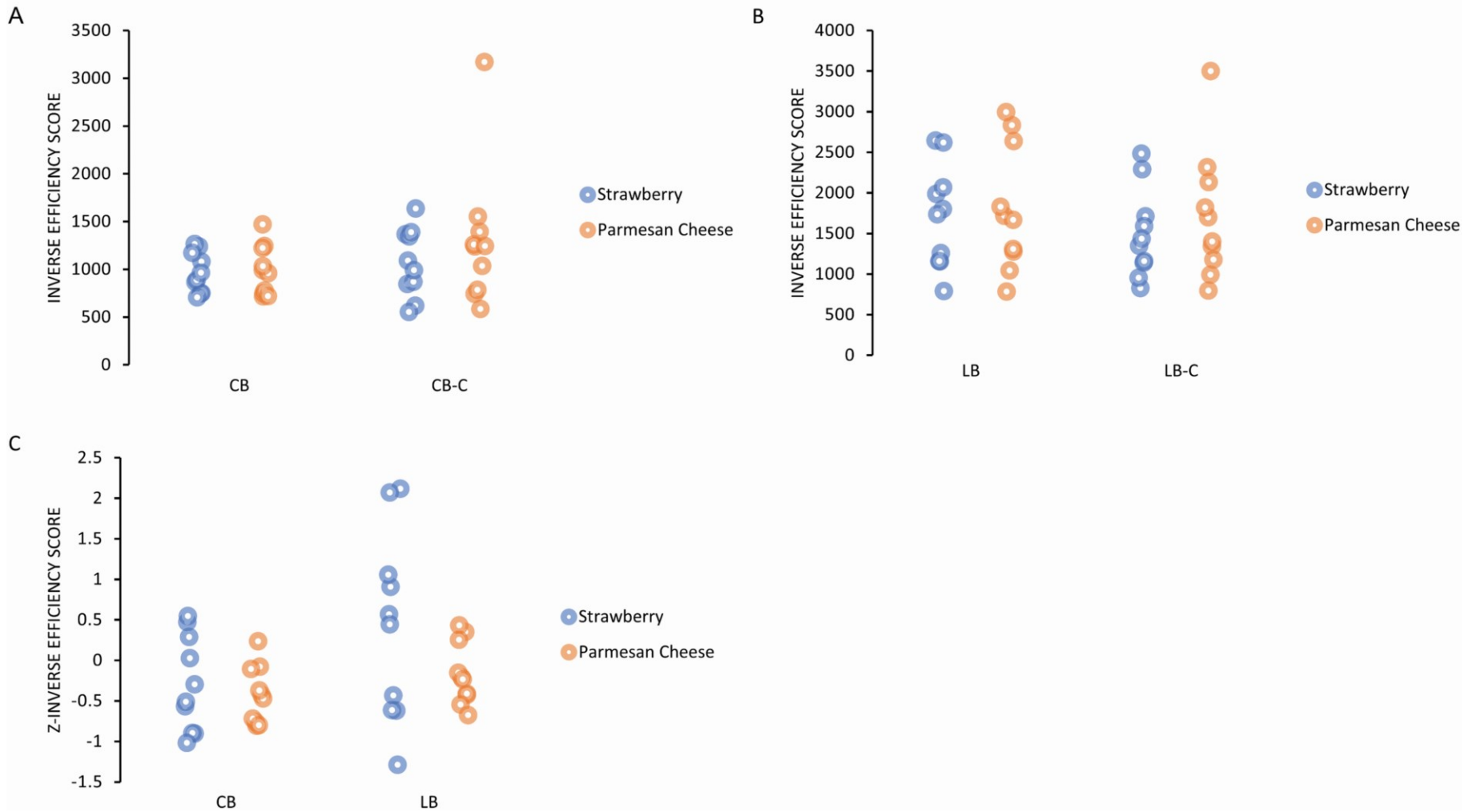


Figure 4. IE scores obtained in the odorant detection task (blue for strawberry and orange for parmesan cheese). Panel A displays the results obtained by congenitally blind individuals (strawberry: $M = 967.90$, $SD = 210.30$; parmesan cheese: $M = 988.09$, $SD = 259.09$)

and their matched sighted counterparts (strawberry: $M = 1070.00$, $SD = 357.57$; parmesan cheese: $M = 1300.42$, $SD = 725.73$). Panel B displays the results obtained by late-blind individuals (strawberry: $M = 1722.27$, $SD = 630.24$; parmesan cheese: $M = 1809.19$, $SD = 770.72$) and their matched sighted counterparts (strawberry: $M = 1493.51$, $SD = 544.28$; parmesan cheese: $M = 1717.39$, $SD = 790.65$). Panel C displays the standardized IE scores of blind individuals generated by their respective control groups (CB: strawberry: $M = -0.29$, $SD = 0.59$; parmesan cheese: $M = -0.43$, $SD = 0.36$; LB: strawberry: $M = 0.42$, $SD = 1.16$; parmesan cheese: $M = -0.16$, $SD = 0.39$).

Discussion

In the present study, we found that congenitally blind individuals are more efficient at extracting spatial information from chemosensory stimuli compared to late-blind individuals and sighted controls. More specifically, while all participants showed comparable performances in odor detection and identification, congenitally blind participants exhibited a selective improvement in localizing mixed trigeminal-olfactory odorants across nostrils over late-blind individuals, even when the age effect was accounted for.

Our results are in line with previous reports portraying enhanced localization abilities among congenitally, but not late-blind, individuals when soliciting auditory (Lessard et al. 1998; Röder et al. 1999; Voss et al. 2004; Collignon et al. 2006) and tactile (Van Boven et al. 2000; Goldreich and Kanics 2003) modalities. This enhanced ability could result from a training effect. More specifically, visual deprivations may lead to an increase in the recruitment of remaining healthy senses (here, chemosensory processing) and, thus, indirectly train them. In fact, training can improve chemosensory localization (Porter et al. 2007; Negoias et al. 2013) in sighted individuals. In blindness, such behavioral adjustments may relate to brain plasticity of the chemosensory systems. Although odorant localization is primarily based on the activation of the intranasal trigeminal system (Frasnelli et al. 2009; Kleemann et al. 2009; Frasnelli et al. 2010; Wise et al. 2012), according to the olfactory spatial hypothesis of Jacobs (2012), the size of the olfactory bulb may reflect the ability to decode and map patterns of odorants for the purpose of spatial navigation. Early blind individuals do indeed have larger olfactory bulbs (Rombaux et al. 2010), and congenitally blind individuals recruit the olfactory cortex more strongly (Kupers et al. 2011) than sighted controls. This raises the hypothesis that the cerebral regions implicated in the processing of chemosensory objects can undergo significant changes due to visual deprivation and may be involved in odor localization.

Beyond intramodal plasticity, there is ample evidence that the occipital cortex of blind individuals activates when localizing stimuli in the remaining senses (Collignon et al. 2011, 2009; Dormal et al. 2012) and that such crossmodal recruitment may relate to performance (Gougoux et al. 2005). More particularly, localizing objects with the remaining senses selectively recruit

regions of the right dorsal stream in blind people, areas known to process visuo-spatial information in the sighted. These results support the idea that crossmodal plasticity is constrained by the intrinsic computational bias of the deprived visual regions (Collignon et al. 2009, 2012; Heimler et al. 2015). However, whether the location of chemosensory information also preferentially recruits occipital regions typically assigned to visuo-spatial processing remains to be investigated.

In line with previous findings (Cuevas et al. 2010; Beaulieu-Lefebvre et al. 2011; Luers et al. 2014; Çomoğlu et al. 2015; Guducu et al. 2016; Sorokowska 2016; Majchrzak et al. 2017; Sorokowska and Karwowski 2017), we found no significant difference in olfactory performance between blind and sighted individuals on odor detection and identification tasks. It is, therefore, possible that the selective improvement of congenitally blind individuals for chemosensory localization reveals a selective pressure to further develop such spatial skills for coping with visual deprivation in daily life, potentially in relation to the dominant role vision typically plays in spatial processing and navigation. Perceptual enhancement in blind individuals should, therefore, not be considered as an automatic and general perceptual process but as a compensatory mechanism emerging depending on specific cognitive pressure created by the lack of vision early in life. The fact that such compensation does not emerge in late-blind people points toward the fact that such mechanisms interact with the developmental stage of the individual. Thus, our results support the importance of considering the age of onset of vision loss when doing research on compensatory mechanisms. Compared to the recent study conducted by Sorokowska et al. (2019) where no supraperformances of chemosensory localization and lateralization were found in blind individuals, we evaluated 2 distinct groups of blind participants (i.e., congenitally vs. late blind). Consequently, our results highlight the importance of a sensitive period for the enhancement of odor localization abilities among visually deprived individuals. Moreover, it might be possible that this selective pressure solely enhances trigeminal rather than olfactory sensitivity among congenital blind individuals. In order to test this hypothesis, future studies should investigate pure trigeminal stimuli, such as the odorless carbon dioxide (Cain and Murphy 1980) alone and in combination with pure olfactory stimuli. By independently modulating the concentrations of both components, it will

be possible to determine individual thresholds (i.e., trigeminal sensitivity) and use subthreshold and suprathreshold concentrations to dissociate the trigeminal from the nontrigeminal effects in an intranasal localization task. The findings of our study suggest that there is likely no compensation effect on olfactory functions in general, but some specific chemosensory abilities, such as intranasal localization of odorants, may benefit from early onset of blindness.

The better performance of congenitally blind individuals could be explained by 2 different mechanisms. First, the effect may be purely trigeminal. For example, it is conceivable that congenitally blind individuals have a lower somatosensory threshold (Van Boven et al. 2000; Goldreich and Kanics 2003; Alary et al. 2009) and that this extends to sensations from the nasal mucosa. This would imply that congenitally blind individuals have a better ability to extract trigeminal information from the mixed olfactory/trigeminal stimuli we used; this improved ability may be linked to somatosensory thresholds, which may be evaluated in future studies. A second possibility is that congenitally blind individuals are able to localize the olfactory component of the mixed olfactory-trigeminal stimuli in contrast to controls. In fact, there are publications that suggest that some individuals are indeed able to localize pure olfactory stimuli (Von Békésy 1964; Porter et al. 2005). Future studies could evaluate this ability in congenitally blind individuals.

A few limitations should be noted. First, our study comprised small groups of participants and it is possible that individual variations might influence our results. However, our group scores obtained with the Sniffin' Stick battery are coherent with the results of the meta-analysis of Sorokowska et al. (2018). Moreover, the absence of differences between groups for our own tasks of identification and detection is in line with the conclusions of this precedent meta-analysis. Therefore, we are confident that even with small groups of participants, which are common with clinical population studies, our results are robust. Second, it has already been said that the lack of differences between blind individuals and sighted ones on olfactory tasks might be due to the lack of sensitivity of the Sniffin' Sticks, which is commonly used for the examination of an olfactory deficit. Here, in addition to the Sniffin' Stick identification task, we used 3 new ways of evaluating olfactory abilities (i.e., detection, identification, and localization of odors). Our findings for the detection and identification tasks are coherent with previous

studies in the domain and suggest that only olfactory localization abilities are enhanced in congenitally blind individuals but not the more traditionally assessed tasks, such as odor identification and/or detection. However, it remains unclear if the level of difficulty of our tasks, for which the detection and identification were performed better than the localization task, can explain the absence of difference between groups. Future studies should modulate odor threshold concentrations in their olfactory protocol in order to increase the difficulty of their tasks and avoid the ceiling effect. Last, the precise anatomic and physiologic mechanisms underlying our results are not yet clear. Relating odor detection, identification, and localization to magnetic resonance imaging (MRI) volumetric measures or functional imaging assessments (e.g., positron emission tomography and functional MRI) of the primary and secondary olfactory regions and visual cortices will also help to discern whether there is a structural or physiological component to the observed psychophysical results.

In summary, the findings of the present study suggest that the trigeminal component of chemosensory objects is processed differently among blind individuals, that is, congenitally blind individuals are better at localizing olfactory-trigeminal objects than late-blind subjects. Future neuroimaging studies could provide a better understanding of the underlying mechanisms of the current findings (i.e., the brain reorganization of congenitally blind individuals that contributes to the enhancement of trigeminal processing of chemosensory stimuli).

References

- Alary, F., Duquette, M., Goldstein, R., Chapman, C. E., Voss, P., La Buissonnière-Ariza, V., & Lepore, F. (2009). Tactile acuity in the blind: a closer look reveals superiority over the sighted in some but not all cutaneous tasks. *Neuropsychologia*, *47*(10), 2037-2043.
- Bavelier, D. & Neville, H. J. (2002). Cross-modal plasticity: Where and how? *Nat. Rev. Neurosci.*, *3*(6), 443–452. <http://doi.org/10.1038/nrn848>
- Battal, C., Occelli, V., Bertonati, G., Falagiarda, F., & Collignon, O. (2019). Ubiquitous enhancement of spatial hearing in congenitally blind people. <https://doi.org/10.31234/osf.io/veh7t>
- Beaulieu-Lefebvre, M., Schneider, F. C., Kupers, R., & Ptito, M. (2011). Odor perception and odor awareness in congenital blindness. *Brain Res. Bull.*, *84*(3), 206–209. <http://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.12.014>
- Burton, H. (2003). Visual cortex activity in early and late blind people. *J. Neurosci.*, *23*(10), 4005–4011.
- Cain, W. S., & Murphy, C. L. (1980). Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation. *Nature*, *284*(5753), 255-257.
- Collignon, O., Renier, L., Bruyer, R., Tranduy, D., & Veraart, C. (2006). Improved selective and divided spatial attention in early blind subjects. *Brain Res.*, *1075*(1), 175-182. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.12.079>
- Çomoğlu, Ş., Orhan, K. S., Kocaman, S. Ü., Çelik, M., Keleş, N., & Değer, K. (2015). Olfactory Function Assessment of Blind Subjects Using the Sniffin Sticks Test. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, *153*(2), 286–290. <http://doi.org/10.1177/0194599815583975>
- Cornell Kärnekull, S., Arshamian, A., Nilsson, M. E., & Larsson, M. (2016). From perception to metacognition: auditory and olfactory functions in early blind, late blind, and sighted individuals. *Front. Psychol.*, *7*, 1450.

- Cuevas, I., Plaza, P., Rombaux, P., Collignon, O., De Volder, A., & Renier, L. (2010). Do People Who Became Blind Early in Life Develop a Better Sense of Smell? A Psychophysical Study. *J. Vis. Impair. Blind.*, *104*(6), 369–379.
- Dormal, V., Crollen, V., Baumans, C., Lepore, F., & Collignon, O. (2016). Early but not late blindness leads to enhanced arithmetic and working memory abilities. *Cortex*, *83*, 212–221. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.07.016>
- Doty, R. L., Brugger, W. E., Jurs, P. C., Orndorff, M. A., Snyder, P. J., & Lowry, L. D. (1978). Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol. Behav.*, *20*(2), 175–185. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(78\)90070-7](https://doi.org/10.1016/0031-9384(78)90070-7)
- Frasnelli, J., Charbonneau, G., Collignon, O., & Lepore, F. (2009). Odor localization and sniffing. *Chem. Senses*, *34*(2), 139–144. <http://doi.org/10.1093/chemse/bjn068>
- Frasnelli, J., Collignon, O., Voss, P., & Lepore, F. (2011). Crossmodal plasticity in sensory loss. *Prog. Brain Res.*, *191*, 233–249. <http://doi.org/10.1016/B978-0-444-53752-2.00002-3>
- Frasnelli, J., La Buissonnière Ariza, V., Collignon, O., & Lepore, F. (2010). Localisation of unilateral nasal stimuli across sensory systems. *Neurosci. Lett.*, *478*(2), 102–106. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.04.074>
- Frasnelli, J., Lundström, J. N., Schöpf, V., Negoias, S., Hummel, T., & Lepore, F. (2012). Dual processing streams in chemosensory perception. *Front. Hum. Neurosci.*, *6*, 288. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00288>
- Frasnelli, J., & Manescu, S. (2017). The Intranasal Trigeminal System. In Buettner, A. (Ed.), *Springer Handbook of Odor* (pp. 113–114). Cham: Springer International.
- Frasnelli, J., Schuster, B., & Hummel, T. (2007). Subjects with congenital anosmia have larger peripheral but similar central trigeminal responses. *Cereb. Cortex*, *17*(2), 370–377. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhj154>

- Goldreich, D., & Kanics, I. M. (2003). Tactile acuity is enhanced in blindness. *J. Neurosci.*, *23*(8), 3439–3445. <http://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32802b70f8>
- Gori, M., Sandini, G., Martinoli, C., & Burr, D. C. (2014). Impairment of auditory spatial localization in congenitally blind human subjects. *Brain*, *137*(1), 288-293. <https://doi.org/10.1093/brain/awt311>
- Gori, M., Sandini, G., Martinoli, C., & Burr, D. (2010). Poor haptic orientation discrimination in nonsighted children may reflect disruption of cross-sensory calibration. *Curr. Biol.*, *20*(3), 223-225. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.11.069>
- Guducu, C., Oniz, A., Ikiz, A. O., & Ozgoren, M. (2016). Chemosensory Function in Congenitally Blind or Deaf Teenagers. *Chemosens. Percept.*, *9*(1), 8–13. <http://doi.org/10.1007/s12078-015-9199-2>
- Heller M., Ballesteros S. (2016) Visually-Impaired Touch. In Prescott T., Ahissar E., Izhikevich E. (Eds.), *Scholarpedia of Touch* (pp.387-397). Paris: Atlantis Press.
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, *264*(3), 237–243. <http://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., Kobal, G., & Hummel, T. (1997). "Sniffin' Sticks": Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem. Senses*, *22*, 39–52.
- Jacobs, L. F. (2012). From chemotaxis to the cognitive map: The function of olfaction. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, *109*, 10693–10700. <http://doi.org/10.1073/pnas.1201880109>
- Jacobs, L. F., Arter, J., Cook, A., & Sulloway, F. J. (2015). Olfactory orientation and navigation in humans. *PLoS ONE*, *10*(6). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0129387>

- Kéïta, L., Frasnelli, J., La Buissonnière-Ariza, V., & Lepore, F. (2013). Response times and response accuracy for odor localization and identification. *Neurosci.*, *238*, 82–86. <http://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2013.02.018>
- Kleemann, A. M., Albrecht, J., Schöpf, V., Haegler, K., Kopietz, R., Hempel, J. M., ... Wiesmann, M. (2009). Physiology & Behavior Trigeminal perception is necessary to localize odors. *Physiol. Behav.*, *97*(3–4), 401–405. <http://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.03.013>
- Koutsoklenis, A., & Papadopoulos, K. (2011). Olfactory Cues Used for Wayfinding in Urban Environments by Individuals. *J. Vis. Impair. Blind.*, *105*(November), 692–702.
- Kupers, R., Beaulieu-Lefebvre, M., Schneider, F., Kassuba, T., Paulson, O., Siebner, H. R., & Ptito, M. (2011). Neural correlates of olfactory processing in congenital blindness. *Neuropsychologia*, *49*(7), 2037–2044. <http://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2011.03.033>
- Kupers, R., & Ptito, M. (2011). Insights from darkness. what the study of blindness has taught us about brain structure and function. *Prog. Brain Res.*, *192*, 17–31. <http://doi.org/10.1016/B978-0-444-53355-5.00002-6>
- La Buissonnière-Ariza, V., Frasnelli, J., Collignon, O., & Lepore, F. (2012). Neuroscience Letters Olfactory priming leads to faster sound localization. *Neurosci. Lett.*, *506*(2), 188–192. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.11.002>
- Lessard, N., Pare, M., Lepore, F., & Lassonde, M. (1998). Early blind human subjects localise sound sources better than sighted subjects. *Nature*, *395*(September), 278–280.
- Lewald, J. (2002). Vertical sound localization in blind humans. *Neuropsychologia*, *40*(12), 1868–1872. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00071-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00071-4)
- Leys, C., Ley, C., Klein, O., Bernard, P., & Licata, L. (2013). Detecting outliers: Do not use standard deviation around the mean, use absolute deviation around the median. *J. Exp. Soc. Psychol.*, *49*(4), 764–766. <https://doi.org/10.1016/j.jesp.2013.03.013>

- Luers, J. C., Mikolajczak, S., Hahn, M., Wittekindt, C., Beutner, D., Hüttenbrink, K. B., & Damm, M. (2014). Do the blinds smell better? *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, *271*(7), 1933–1937. <http://doi.org/10.1007/s00405-013-2816-2>
- Majchrzak, D., Eberhard, J., Kalas, B., & Wagner, K. H. (2017). Do Visually Impaired People Develop Superior Smell Ability? *Perception*, *46*(10), 1171–1182. <http://doi.org/10.1177/0301006617717942>
- Millar, S. (1994). *Understanding and Representing Space Theory and Evidence from Studies with Blind and Sighted Children*. Oxford University Press.
- Murphy, C., & Cain, W. S. (1986). Odor identification: The blind are better. *Physiol. Behav.*, *37*(1), 177-180.
- Negoias, S., Aszmann, O., Croy, I., & Hummel, T. (2013). Localization of odors can be learned. *Chem. Senses*, *38*(7), 553–562. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt026>
- Porter, J., Anand, T., Johnson, B., Khan, R. M., & Sobel, N. (2005). Brain mechanisms for extracting spatial information from smell. *Neuron*, *47*(4), 581-592.
- Porter, J., Craven, B., Khan, R. M., Chang, S. J., Kang, I., Judkewitz, B., ... Sobel, N. (2007). Mechanisms of scent-tracking in humans. *Nat. Neurosci.*, *10*(1), 27–29. <http://doi.org/10.1038/nn1819>
- Röder, B., Kusmierik, A., Spence, C., & Schicke, T. (2007). Developmental vision determines the reference frame for the multisensory control of action. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, *104*(11), 4753-4758. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607158104>
- 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*(6740), 162–166. <http://doi.org/10.1038/22106>
- Rombaux, P., Huart, C., De Volder, A. G., Cuevas, I., Renier, L., Duprez, T., & Grandin, C. (2010). Increased olfactory bulb volume and olfactory function in early blind subjects. *Neuroreport*, *21*(17), 1069–1073. <http://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32833fcb8a>

- Rosenbluth, R., Grossman, E. S., & Kaitz, M. (2000). Performance of early-blind and sighted children on olfactory tasks. *Perception, 29*(1), 101–110. <http://doi.org/10.1068/p3001>
- Sorokowska, A. (2016). Olfactory Performance in a Large Sample of Early-Blind and Late-Blind Individuals. *Chem. Senses, 41*(8), 703–709. <http://doi.org/10.1093/chemse/bjw081>
- Sorokowska, A., & Karwowski, M. (2017). No sensory compensation for olfactory memory: Differences between blind and sighted people. *Front. Psychol., 8*, 2127. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.02127>
- Sorokowska, A., Oleszkiewicz, A., Stefańczyk, M., Płachetka, J., Dudojć, O., Ziembik, K., ... & Hummel, T. (2019). Odor lateralization and spatial localization: Null effects of blindness. *Atten. Percept. Psycho., 1-10*. <https://doi.org/10.3758/s13414-019-01717-4>
- Sorokowska, A., Sorokowski, P., Karwowski, M., Larsson, M., & Hummel, T. (2018). Olfactory perception and blindness: a systematic review and meta- analysis. *Psychol. Res., 1-17*. <http://doi.org/10.1007/s00426-018-1035-2>
- Spence, C., Shore, D. I., Gazzaniga, M. S., Soto-Faraco, S., & Kingstone, A. (2001). Failure to remap visuotactile space across the midline in the split-brain. *Can. J. Exp. Psychol., 55*(2), 133. <https://doi.org/10.1037/h0087360>
- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2013). *Using multivariate statistics*. Boston: Pearson Education
- Townsend, J. T., & Ashby, F. G. (1978). Methods of modeling capacity in simple processing systems. In J. Castellan & F. Restle (Eds.), *Cognitive theory (Vol. 3, pp. 200–239)*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Townsend, J. T., & Ashby, F. G. (1983). *Stochastic modeling of elementary psychological processes*. Cambridge, MA: Cambridge University Press.
- Van Boven, R. W., Hamilton, R. H., Kauffman, T., Keenan, J. P., & Pascual-Leone, A. (2000). Tactile spatial resolution in blind braille readers. *Neurology, 54*(12), 2230–6. <http://doi.org/10.1212/WNL.54.12.2230>

- Viana, F. (2011). Chemosensory properties of the trigeminal system. *ACS Chem. Neurosci.*, 2(1), 38-50. <https://doi.org/10.1021/cn100102c>
- Von Békésy, G. (1964). Olfactory analogue to directional hearing. *J. Appl. Physiol.*, 19(3), 369-373.
- Voss, P. (2016). Auditory Spatial Perception without Vision. *Front. Psychol.*, 07, 1960. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01960>
- Voss, P., Collignon, O., Lassonde, M., & Lepore, F. (2010). Adaptation to sensory loss. *Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci.*, 1(3), 308–328. <http://doi.org/10.1002/wcs.13>
- Voss, P., Lassonde, M., Gougoux, F., Fortin, M., Guillemot, J.-P., & Lepore, F. (2004). Early- and Late-Onset Blind Individuals Show Supra-Normal Auditory Abilities in Far-Space. *Curr. Biol.*, 14(19), 1734–1738. <http://doi.org/10.1016/J.CUB.2004.09.051>
- Voss, P. (2013). Sensitive and critical periods in visual sensory deprivation. *Front. Psychol.*, 4, 664. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00664>
- Wise, P. M., Wysocki, C. J., & Lundström, J. N. (2012). Stimulus selection for intranasal sensory isolation: eugenol is an irritant. *Chem. Senses*, 37(6), 509-514. <http://doi.org/10.1093/chemse/bjs002>
- Zwiers, M., Van Opstal, A., & Cruysberg, J. (2001). Two-dimensional sound-localization behavior of early-blind humans. *Exp. Brain Res.*, 140(2), 206-222. <https://doi.org/10.1007/s002210100800>

Supplementary materials

Supplementary Table 1

Characteristics of blind participants

| Participants | Age (years) | Sex | Smoking | Residual visual perception | Onset (years) | Cause of blindness |
|---------------------|------------------------|------------|----------------|---|--------------------------|------------------------------------|
| CB1 | 50 | M | No | Diffuse light | 0 | Retinopathy of prematurity |
| CB2 | 62 | M | No | Diffuse light | 0 | Congenital cataracts |
| CB3 | 31 | F | Yes | No | 0 | Detached retina |
| CB4 | 43 | M | No | No | 0 | Detached retina |
| CB5 | 45 | M | No | No | 0 | Retinopathy of prematurity |
| CB6 | 23 | M | No | Diffuse light | 0 | Microphthalmia |
| CB7 | 21 | M | Yes | No | 0 | Protein C deficiency |
| CB8 | 46 | M | No | Diffuse light | 0 | Leber's congenital amaurosis |
| CB9 | 30 | M | No | Diffuse light | 0 | Retinopathy of prematurity |
| CB10 | 61 | F | No | No | 0 | Retinopathy of prematurity |
| LB1 | 38 | F | No | No | 16 | Glaucoma, aniridia |
| LB2 | 66 | M | No | No | 48 | Optic nerve atrophy |

| | | | | | | |
|------|----|---|-----|----|----|----------------------------|
| LB3 | 63 | F | No | No | 51 | Steven-Johnson syndrom |
| LB4 | 49 | F | No | No | 6 | Glaucoma, cataract |
| LB5 | 40 | M | No | No | 11 | Glaucoma |
| LB6 | 61 | F | No | No | 11 | Unknown |
| LB7 | 57 | M | No | No | 43 | Diabetes |
| LB8 | 65 | F | No | No | 23 | Glaucoma, optic neuropathy |
| LB9 | 60 | F | No | No | 50 | Retinitis pigmentosa |
| LB10 | 58 | F | Yes | No | 19 | Glaucoma, aniridia |

Supplementary Table 2

Correlations between reaction time and accuracy rate of each odor for each task. Pearson correlation coefficients (r) and associated p values are shown.

| Tasks | Odors | Correlations |
|----------------|-----------------|-------------------------|
| Localization | Almond | $r = -0.366, p = 0.020$ |
| | Eucalyptus | $r = -0.313, p = 0.049$ |
| Identification | Almond | $r = -0.407, p = 0.009$ |
| | Eucalyptus | $r = -0.378, p = 0.016$ |
| Detection | Strawberry | $r = -0.283, p = 0.077$ |
| | Parmesan cheese | $r = -0.521, p = 0.001$ |

Supplementary Figure 5

Sniffin' Sticks Identification task

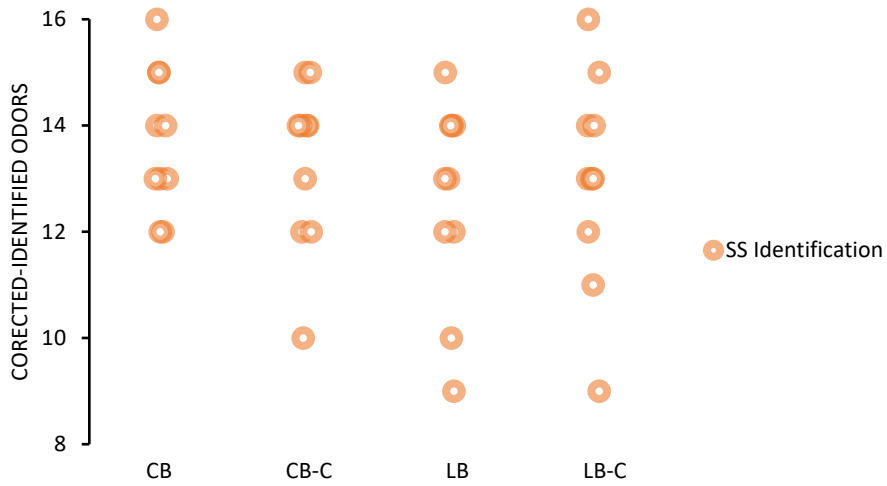


Fig. 5. Total of correctly identified odors obtained for the Sniffin' Sticks identification test (CB: $M = 13.70$, $SD = 1.34$; CB-C: $M = 13.30$, $SD = 1.57$; LB: $M = 12.60$, $SD = 1.90$, LB-C: $M = 13.00$, $SD = 2.00$).

Supplementary Figure 6

Localization task

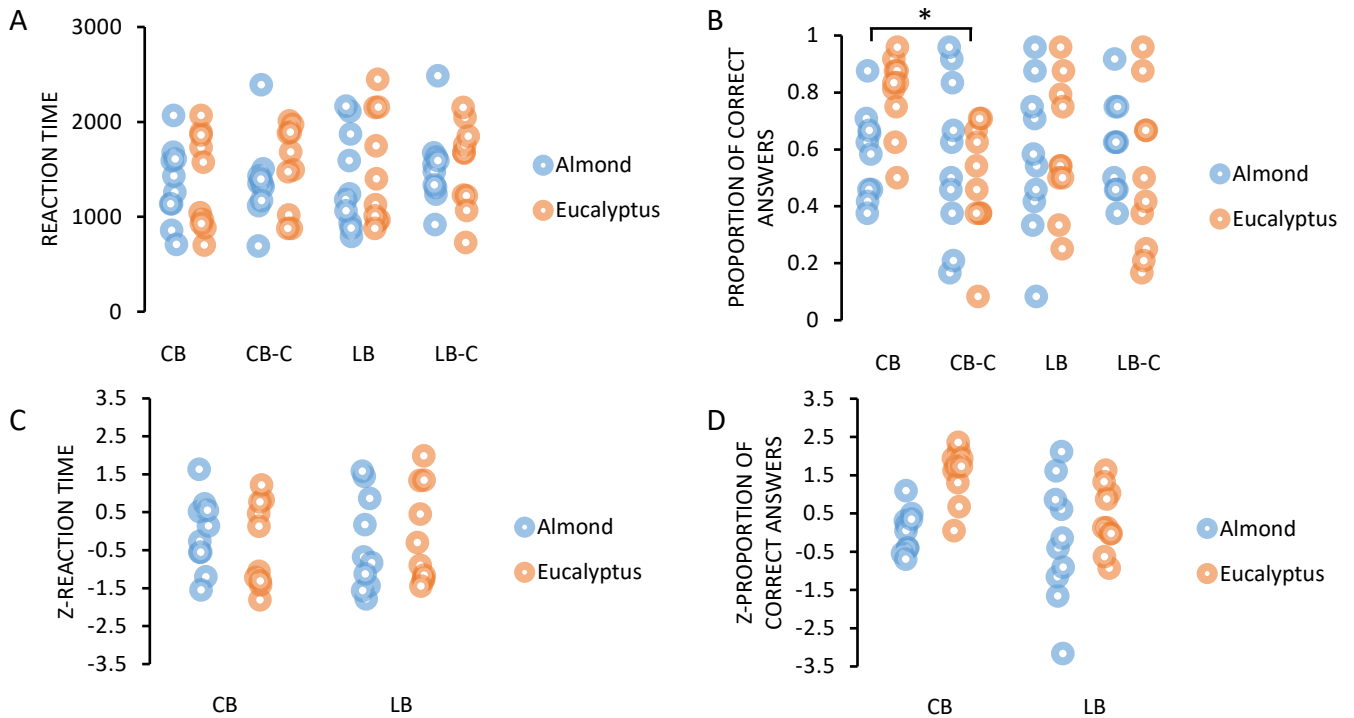


Fig. 6. Reaction time and proportion of correct answers obtained in the odorant localization task (blue for almond, orange for eucalyptus). Panel A displays reaction times for all groups of participants (CB: almond : $M = 1347.56$, $SD = 408.77$, eucalyptus: $M = 1365.13$, $SD = 507.00$; CB-C: almond : $M = 1371.94$, $SD = 426.24$, eucalyptus: $M = 1519.05$, $SD = 449.67$ [main effect of *group* n.s.: $p = .611$, $\eta_{\text{partial}}^2 = .015$]; LB: almond : $M = 1384.19$, $SD = 515.42$, eucalyptus: $M = 1483.61$, $SD = 594.57$; LB-C: almond: $M = 1521.56$, $SD = 407.82$, eucalyptus: $M = 1540.20$, $SD = 458.67$ [main effect of *group* n.s.: $p = .644$, $\eta_{\text{partial}}^2 = .012$]). Panel B displays proportion of correct answers for all groups of participants (CB: almond : $M = 0.58$, $SD = 0.16$, eucalyptus: $M = 0.80$, $SD = 0.14$; CB-C: almond : $M = 0.57$, $SD = 0.28$, eucalyptus: $M = 0.49$, $SD = 0.20$ [significant main effect of *group* ($F(1, 18) = 5.903$, $p = .026$, $\eta_{\text{partial}}^2 = .247$); LB: almond : $M = 0.57$, $SD = 0.26$, eucalyptus: $M = 0.60$, $SD = 0.23$; LB-C: almond: $M = 0.61$, $SD = 0.17$, eucalyptus: $M = 0.51$, $SD = 0.28$ [main effect of *group* n.s.: $p = .717$, $\eta_{\text{partial}}^2 = .007$]). Panel C and D display the standardized reaction time (C) (CB: almond : $M = -0.06$, $SD = 0.96$, eucalyptus: $M = -0.34$, $SD = 1.13$; LB: almond : $M = -0.34$, $SD = 1.26$, eucalyptus: $M = -0.12$, $SD = 1.30$ [main effect of *group* n.s.: $p =$

.951, $\eta_{\text{partial}}^2 = .001$]) and proportion of correction answers (D) (CB: almond : $M = 0.04$, $SD = 0.56$, eucalyptus: $M = 1.54$, $SD = 0.70$; LB: almond : $M = -0.23$, $SD = 1.59$, eucalyptus: $M = 0.35$, $SD = 0.84$ [main effect of *group* n.s.: $p = .062$, $\eta_{\text{partial}}^2 = .180$]) of blind individuals generated by their respective control groups.

Supplementary Figure 7

Identification task

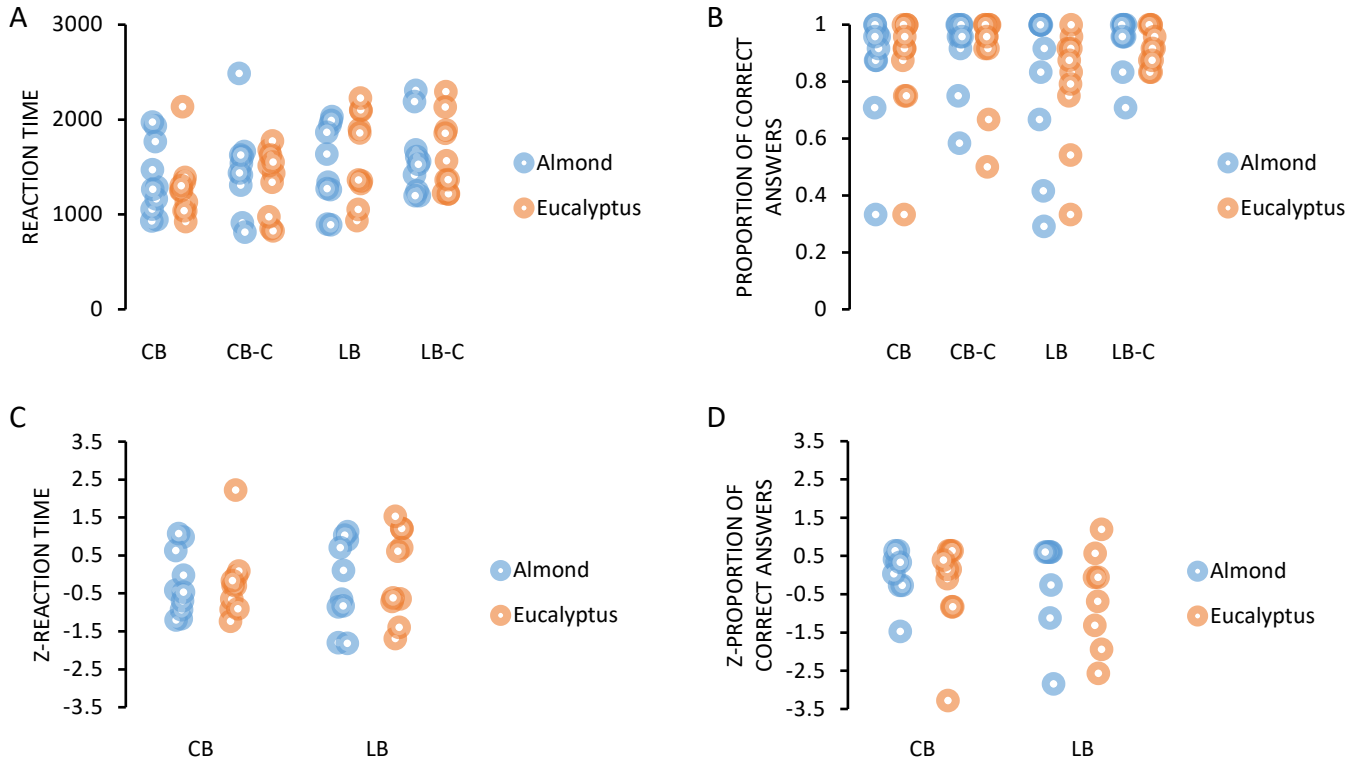


Fig. 7. Reaction time and proportion of correct answers obtained in the odorant identification task (blue for almond, orange for eucalyptus). Panel A displays reaction times for all groups of participants (CB: almond : $M = 1380.00$, $SD = 391.72$, eucalyptus: $M = 1281.12$, $SD = 336.03$; CB-C: almond : $M = 1481.07$, $SD = 458.19$, eucalyptus: $M = 1357.32$, $SD = 350.19$ [main effect of *group* n.s.: $p = .546$, $\eta_{\text{partial}}^2 = .021$]; LB: almond : $M = 1512.46$, $SD = 439.34$, eucalyptus: $M = 1620.20$, $SD = 468.62$; LB-C: almond: $M = 1592.73$, $SD = 386.45$, eucalyptus: $M = 1612.19$, $SD = 402.34$ [main effect of *group* n.s.: $p = .839$, $\eta_{\text{partial}}^2 = .002$]). Panel B displays proportion of correct answers for all groups of participants (CB: almond : $M = 0.86$, $SD = 0.20$, eucalyptus: $M = 0.85$, $SD = 0.20$; CB-C: almond : $M = 0.91$, $SD = 0.14$, eucalyptus: $M = 0.89$, $SD = 0.17$ [main effect of *group* n.s.: $p = .545$, $\eta_{\text{partial}}^2 = .021$]; LB: almond : $M = 0.81$, $SD = 0.27$, eucalyptus: $M = 0.79$, $SD = 0.21$; LB-C: almond: $M = 0.94$, $SD = 0.10$, eucalyptus: $M = 0.92$, $SD = 0.07$ [main effect of *group* n.s.: $p = .107$, $\eta_{\text{partial}}^2 = .138$]). Panel C and D display the standardized reaction time (C) (CB: almond : $M = -0.22$, $SD = 0.85$, eucalyptus: $M = -0.22$, $SD = 0.96$; LB: almond : $M = -0.21$, $SD =$

1.14, eucalyptus: $M = 0.02$, $SD = 1.16$ [main effect of *group* n.s.: $p = .919$, $\eta_{\text{partial}}^2 = .001$]) and proportion of correction answers (D) (CB: almond : $M = -0.38$, $SD = 1.48$, eucalyptus: $M = -0.24$, $SD = 1.20$; LB: almond : $M = -1.34$, $SD = 2.75$, eucalyptus: $M = -1.94$, $SD = 3.11$ [main effect of *group* n.s.: $p = .149$, $\eta_{\text{partial}}^2 = .112$]) of blind individuals generated by their respective control groups.

Supplementary Figure 8

Detection task

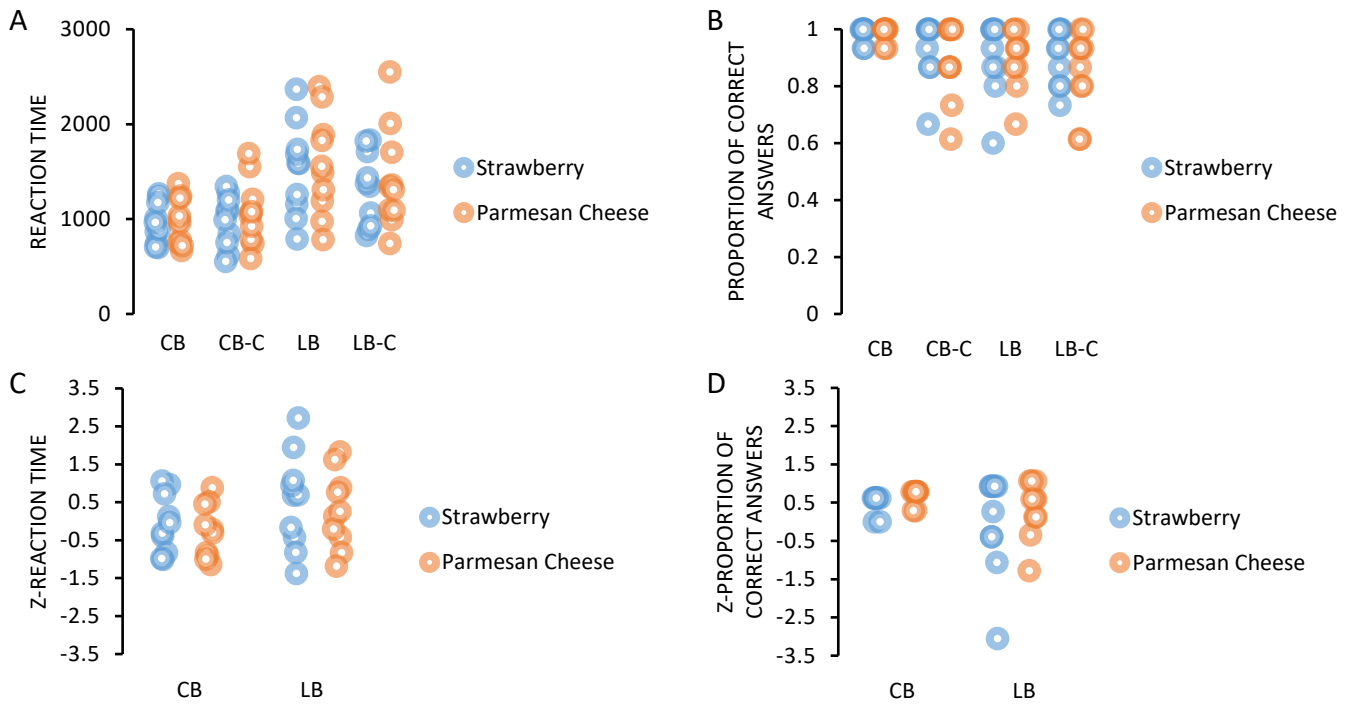


Fig. 8. Reaction time and proportion of correct answers obtained in the odorant detection task (blue for strawberry, orange for parmesan cheese). Panel A displays reaction times for all groups of participants (CB: strawberry : $M = 955.70$, $SD = 213.41$, parmesan cheese: $M = 973.50$, $SD = 246.12$; CB-C: strawberry : $M = 976.29$, $SD = 273.73$, parmesan cheese: $M = 1067.20$, $SD = 347.09$ [main effect of *group* n.s.: $p = .632$, $\eta_{\text{partial}}^2 = .013$]; LB: strawberry : $M = 1523.87$, $SD = 482.65$, parmesan cheese: $M = 1570.16$, $SD = 532.99$; LB-C: strawberry: $M = 1323.15$, $SD = 384.32$, parmesan cheese: $M = 1419.61$, $SD = 535.15$ [main effect of *group* n.s.: $p = .399$, $\eta_{\text{partial}}^2 = .040$]). Panel B displays proportion of correct answers for all groups of participants (CB: strawberry : $M = 0.99$, $SD = 0.03$, parmesan cheese: $M = 0.99$, $SD = 0.03$; CB-C: strawberry : $M = 0.93$, $SD = 0.11$, parmesan cheese: $M = 0.89$, $SD = 0.13$ [main effect of *group* n.s.: $p = .052$, $\eta_{\text{partial}}^2 = .194$]; LB: strawberry : $M = 0.91$, $SD = 0.13$, parmesan cheese: $M = 0.90$, $SD = 0.11$; LB-C: strawberry: $M = 0.91$, $SD = 0.10$, parmesan cheese: $M = 0.85$, $SD = 0.14$ [main effect of *group* n.s.: $p = .587$, $\eta_{\text{partial}}^2 = .017$]). Panel C and D display the standardized reaction time (C) (CB: strawberry : $M = -0.08$, $SD = 0.78$, parmesan cheese: $M = -0.27$, $SD = 0.71$; LB: strawberry : $M = 0.52$, $SD = 1.26$,

parmesan cheese: $M = 0.28$, $SD = 1.00$ [main effect of *group* n.s.: $p = .181$, $\eta_{\text{partial}}^2 = .097$]) and proportion of correction answers (D) (CB: strawberry : $M = 0.49$, $SD = 0.26$, parmesan cheese: $M = 0.68$, $SD = 0.21$; LB: strawberry : $M = -0.00$, $SD = 1.30$, parmesan cheese: $M = 0.35$, $SD = 0.74$ [main effect of *group* n.s.: $p = .134$, $\eta_{\text{partial}}^2 = .120$]) of blind individuals generated by their respective control groups.