

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

ÉTUDE DE L'ORGANISATION FONCTIONNELLE DES AIRES CORTICALES
DITES VISUELLES AVEC UN MODÈLE DE CÉCITÉ :
THÉORIE, MÉTHODE ET APPLICATION

THÈSE
PRÉSENTÉE
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR
AUDREY DOUALOT

MAI 2020

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.10-2015). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Le développement est justement cette capacité qu'ont les humains de transformer les contraintes en ressources, le reçu en conçu, le subi en assumé. Le développement chez des adultes au travail est inséparable de la construction de leur expérience, puissante et fragile en même temps.

P. Pastré, *La didactique professionnelle*, p. 6

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont jalonné mon parcours. Ces rencontres qu'elles soient porteuses d'ouverture, d'humanité, de joie ou d'obstacles ont toute contribué à un plus haut niveau de développement.

Je remercie mon directeur de thèse, Dave Saint-Amour qui, en m'ouvrant les portes de son laboratoire, et par la liberté qu'il m'a laissée, m'a permis de rendre concret ce projet, de le mener à bon port et de rencontrer des collègues que j'ai eu beaucoup de plaisir à côtoyer. Je remercie mon co-directeur de thèse, André Achim pour sa disponibilité, la qualité de son écoute, sa gentillesse et sa curiosité scientifique inspirante. Je remercie Olivier Collignon qui, en m'offrant d'être stagiaire dans son laboratoire à Trento, en Italie, m'a permis d'amorcer ce passionnant sujet de thèse.

Je remercie sincèrement les chercheur.e.s qui ont contribué à ma formation de chercheure par des échanges fructueux, par l'expérience, au sein de leur laboratoire respectif, d'une émulation scientifique : Mme Maryvonne Merri, M. Louis Baron, M. Étienne Harnad, Mme Rushen Shi, M. Sylvain Baillet, M. Nathan Weisz, M. Paul Khayat.

Je remercie les membres de mon jury de thèse, Messieurs Christophe Grova, Patrice Voss et Steve Masson d'avoir accepté de participer à l'évaluation de ma thèse et d'avoir contribué à bonifier ce travail par leurs expertises.

Je remercie chaleureusement mes collègues de laboratoire à l'UQAM et en particulier Diana, Louis et Chloé pour de féconds échanges et leur amitié ainsi que Claudia, Mathieu S., Anthony, Kevin et Sarah.

Sur le plan administratif, je suis reconnaissante à Madame Élisabeth Le Dez et Madame Lucie Pesant au bureau des cycles supérieurs du département de psychologie, pour leur support et la qualité de leurs interactions.

Avec une infinie tendresse, et toute ma reconnaissance pour leur amour, leur soutien indéfectible, leurs conseils éclairés, leurs mots bienveillants, leur présence à mes côtés, je remercie du fond du cœur ma Maman et mon frère, mon mari et notre Soleil d'Amour, Teï. Je vous aime.

Je remercie affectueusement ma Marraine et ses enfants pour leur soutien bienveillant, ainsi que mes filleul.e.s, les membres de ma famille, les cousin.es de Bretagne pour leurs pensées d'encouragement.

Je remercie vivement mes ami.es du Québec, des Antilles, de France et d'ailleurs pour la chaleur que me confère leur amitié, pour leurs encouragements. Je remercie en particulier Chantal avec qui j'ai cheminé, pour son soutien et son écoute, Hajer pour ses conseils et sa bienveillance, Jean-Paul pour son apport technique, Claude pour son accompagnement. J'ai également une pensée reconnaissante à l'égard de Ghislaine et de Jacqueline.

À ma grand-mère maternelle

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	viii
LISTE DES FIGURES DANS LES ANNEXES.....	x
LISTE DES TABLEAUX.....	xii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES.....	xiii
RÉSUMÉ	xv
ABSTRACT.....	xvii
CHAPITRE I	
Introduction générale	1
1.1 Problématique.....	1
1.2 Recension des écrits	3
1.2.1 Étude de l'organisation des fonctions cérébrales.....	3
1.2.2 La cécité comme modèle	5
1.2.3 Les techniques d'imagerie et d'électrophysiologie cérébrales	10
1.3 Objectifs de la thèse.....	19
1.4 Présentation des études.....	20
1.4.1 Article 1	20
1.4.2 Article 2	21
1.4.3 Article 3	22
CHAPITRE II	
Article 1 - A polarity alignment method for group-averaging of event-related neural signals at source level in meg beamforming applications	24
2.1 Abstract	24
2.2 Introduction	25

2.3	Methods	27
2.3.1	Dataset.....	27
2.3.2	LCMV source reconstruction.....	27
2.3.3	Alignment method	28
2.3.4	Rectifying method.....	28
2.3.5	Signal detection.....	29
2.4	Results	29
2.5	Discussion	30
2.6	Acknowledgment.....	31
2.7	References	32

CHAPITRE III

Article 2 - Patterns of hemispheric dominance for the processing of lateralized sounds in occipital and ventro-temporal areas of sighted and blind individuals	37
--	----

3.1	Abstract	38
3.2	Introduction	38
3.3	Methods	40
3.3.1	Participants.....	40
3.3.2	Stimulus, material and procedure	41
3.3.3	MEG recording and data processing.....	42
3.3.4	Source analysis.....	43
3.4	Results	45
3.4.1	Power maps of activation to peripheral sounds in cortical visual areas ..	46
3.4.2	Time course responses to peripheral sounds in cortical visual areas.....	46
3.5	Discussion	49
3.6	References	54

CHAPITRE IV

Article 3 - Towards a new theoretical account of blindness neuroplasticity	67
--	----

4.1	Abstract	67
4.2	A scalable conceptualization of blindness neuroplasticity.....	68
4.3	Methodological limitation in the study of blindness neuroplasticity	71
4.4	Towards a unified framework for the study of blindness neuroplasticity: an oscillatory perspective	75

4.5	Conclusion.....	79
4.6	References	80
CHAPITRE V		
	Discussion générale	88
5.1	Résumé des études.....	88
5.2	Discussion	91
5.2.1	Aspects méthodologiques	93
5.2.2	Aspects fonctionnels	99
5.3	Limites et perspectives	102
	CONCLUSION.....	107
ANNEXE A		
	Influence of network topology on oscillations dynamics: a computational account	108
ANNEXE B		
	Can we identify brain anatomy from neural activity?	121
	RÉFÉRENCES	127

LISTE DES FIGURES

Figure	Page
1.1 Relation entre le signal EEG et le signal MEG	13
1.2 Origine du signal MEG	14
1.3 Illustration de l'idée principale derrière le beamforming	17
1.4 Résolution spatiale et temporelle de la TMS par rapport aux autres techniques	19
1.5 Présentation des articles de la thèse	23
2.1 Aligned waveforms displayed for the group of 12 subjects for the condition Heschl Left – Auditory Right.....	34
2.2 Baseline corrected rectified waveforms displayed for the group of 12 subjects for the condition Heschl – Left – Auditory Right	35
3.1 MEG responses to lateralized sound stimulation (AL-AR) in auditory cortex (Heschl and Temporal superior) of EB (A), LB (B) and Sighted individuals (C).....	58
3.2 MEG responses to lateralized sound stimulation (AL-AR) in calcarine, cuneus, lingual, mid-occipital, occipital inferior, occipital superior and fusiform area of EB (A), LB (B) and Sighted individuals (C)	59
3.3 Between-group comparisons. Source locations exhibiting uncorrected significant p values in “visual” areas for the difference AL-AR.....	61

3.4	Contralateral and ipsilateral response time courses to auditory stimulations in visual areas within each group.....	63
3.5	Comparison of the difference between contralateral and ipsilateral response averaged across both hemispheres and subjects, in early blind compared to sighted individuals.....	64
4.1	Cycles of theoretical developments in blindness neuroplasticity.....	87
5.1	Réseau hiérarchique typique composé de trois aires corticales.....	95

LISTE DES FIGURES DANS LES ANNEXES

Figure	Page
A.1 Effect of the amount of injected step of dc current on an intrinsically bursting cell	110
A.2 Effect of the sensitivity of the recovery variable u (parameter b).....	111
A.3 Effect of the after-spike reset value of the membrane potential v (parameter c).....	112
A.4 Different spiking patterns generated varying the parameters of the Izhikevich model	113
A.5 All excitatory networks and effect of the strength of external input to the network for two different types of excitatory cells	114
A.6 A network of chattering cells	115
A.7 All inhibitory fast spiking network	116
A.8 Mixed network composed of diverse excitatory cell types and inhibitory cell types.....	117
A.9 Effect of random suppression of connections in the network composed of a mixed of excitatory and inhibitory cells	118
A.10 Effect of changing the design of the connectivity matrix.....	119
A.11 Effect of connections between clusters of excitatory cells, clusters of inhibitory cells and mixed clusters	120

B.1 Brain activation reconstructed from the same MEG signals but two distinct brain anatomies.....	124
B.2 A) Plausibility of each brain anatomy (model) being compared as assessed by the free energy criterion. B) Correlation between the model evidence and the brain volume	125

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
2.1 Averaged p values obtained from PC1 signal detection for group size from 12 down to 2 under the Alignment (ALIGN) and the Rectifying (RECT) methods.....	36
3.1 Source locations exhibiting significant auditory activation in each group (AL-AR; uncorrected p values).....	60
3.2 Between group comparisons. Source locations exhibiting uncorrected significant p values in “visual” areas for the difference AL-AR.....	62
3.3 Results of the interaction hemisphere x stimulus per group in each ROI ...	65
3.4 Results of the interaction hemisphere x stimulus per each pair of groups in each ROI.....	66

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

Termes en français

ACP	Analyse en composantes principales
CGM	Corps genouillé médian
DSCr	Débit sanguin cérébral régional
ECoG	Électrocorticographie
EEG	Électroencéphalographie
Ex.	Par exemple
GABA	acide γ -aminobutyrique
INM	Institut neurologique de Montréal
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
MEG	Magnétoencéphalographie
PCL	Potentiel de champ local
PPSE	Potentiel post-synaptique excitateur
PPSI	Potentiel post-synaptique inhibiteur
TEP	Tomographie par émission de positons
SMT	Stimulation magnétique transcrânienne

Termes en anglais

A1	Primary auditory cortex
AL	Auditory left
AR	Auditory right
BOLD	Blood-oxygen-level dependent
CTC	Communication through coherence
DCM	Dynamic causal modelling
LFP	Local field Potential
EB	Early blind
EMF	Electro-magnetic field
ERP/F	Event-related potential / field
fMRI	functional magnetic resonance imaging
HL	Heschl left
hMT+	Human visual motion area

HR	Heschl right
HRTF	Head-related transfer function
QBIN	Quebec bio-imaging network
LB	Late blind
LCMV	Linearly constrained minimum variance
MI	Mutual information
MNE	Minimum norm estimate
MNI	Montreal neurological institute
MNN	Minimum Norm
MSP	Multiple Sparse Priors
MRI	Magnetic Resonance Imaging
PAC	Phase amplitude coupling
PCA	Principal component analysis
PET	Positron emission tomography
PTE	Phase-transfer entropy
SI	Sighted
SVD	Singular value decomposition
ROI	Region of interest
TMS	Transcranial magnetic stimulation
SPM	Statistical parametric mapping
V1	Primary visual cortex

Terme en italien

CIMeC	Centro interdipartimentale mente/cervello
-------	---

RÉSUMÉ

L'analyse des fonctions cognitives selon une approche de réseaux complexes suggère qu'une même aire cérébrale peut endosser de multiples fonctions. Traditionnellement, la cécité a été utilisée comme modèle pour mieux comprendre l'organisation fonctionnelle cérébrale et les capacités d'adaptation du cerveau. Le présent travail vise à établir un cadre théorique, méthodologique et expérimental permettant de revisiter l'hypothèse de neuroplasticité associée à la cécité. La thèse inclut trois articles. L'étude méthodologique développe une technique permettant d'améliorer l'observation spatio-temporelle des réponses cérébrales enregistrées avec la magnétoencéphalographie (MEG) par une approche basée sur des senseurs virtuels de beamforming. L'application d'outils de détection du signal montre que la technique permet de détecter avec un degré de signification élevé des réponses du cortex auditif primaire suite à des stimulations provenant de la droite ou de la gauche dans le plan horizontal. L'étude expérimentale applique cette technique à un ensemble de données MEG enregistré auprès d'aveugles précoces, d'aveugles tardifs et de voyants lors de la réalisation d'une tâche de localisation de sons périphériques dans l'espace. Sur la base d'un découpage en sept régions typiquement associées au système visuel couvrant l'ensemble du cortex occipital et l'aire fusiforme, les résultats montrent pour la première fois, dans le cadre d'une même étude, que les voyants comme les aveugles utilisent différentes régions du système visuel dans une tâche de localisation de sons périphériques. Par ailleurs, ces réponses hétéromodales semblent respecter une organisation topographique pour le traitement du son similaire à ce qui a été mis en évidence pour les stimuli visuels dans les aires extra-striées et extra-occipitales étudiées. Finalement, l'étude théorique invite à revisiter ce qu'est la neuroplasticité d'un point de vue épistémologique : (1) en revisitant la dynamique des développements conceptuels successifs proposés pour expliquer l'organisation fonctionnelle cérébrale sur la base de la cécité, (2) en montrant comment les méthodologies d'imagerie et d'électrophysiologie généralement utilisées dans l'étude de la cécité limitent les interprétations que l'on peut faire des différences fonctionnelles entre les aveugles et les voyants et vont même à l'encontre des résultats des études menées spécifiquement chez les voyants, et (3) en intégrant les changements tout récents qu'impose le passage à un paradigme de réseaux complexes. Elle propose de structurer l'étude de la neuroplasticité dans un cadre méthodologique porté par l'analyse des oscillations cérébrales afin de comprendre les mécanismes spécifiques – topographie, connectivité, excitation/inhibition, directionnalité des flux – qui sous-tendent l'émergence d'une même fonction cognitive chez les aveugles et les voyants.

Mots clés : Organisation fonctionnelle cérébrale, aires visuelles, cécité, neuroplasticité, magnétoencéphalographie, électrophysiologie, beamforming, oscillations cérébrales, localisation auditive spatiale, détection du signal, épistémologie.

ABSTRACT

The analysis of cognitive functions according to a complex network approach suggests that the same brain area can assume multiple functions. Traditionally, blindness has been used as a model to better understand the functional organization of the brain along with its adaptive capacity. The present work aims to establish a theoretical, methodological and experimental framework to revisit the neuroplasticity hypothesis associated with blindness. The thesis includes three articles. The methodological study develops a technique to improve the spatio-temporal observation of brain responses recorded with the magnetoencephalography (MEG) by an approach based on virtual beamforming sensors. The application of signal detection tools shows that the technique can detect with a high degree of significance responses of the primary auditory cortex following stimulation from the right or left in the horizontal plane. The experimental study applies this technique to a set of MEG data recorded with early blind, late blind and sighted individuals when performing a task of locating peripheral sounds in space. On the basis of a division into seven regions typically associated with the visual system covering the entire occipital cortex and fusiform area, the results show for the first time, in the same study, that both sighted and blind subjects use different regions of the visual system in a peripheral sound location task. Moreover, these heteromodal responses seem to respect a topographic organization for sound processing similar to what has been demonstrated for visual stimuli in extra-striated and extra-occipital areas studied. Finally, the theoretical study invites to revisit what is neuroplasticity from an epistemological point of view: (1) by revisiting the dynamics of the successive conceptual developments proposed to explain the cerebral functional organization using a blindness model, (2) by showing how the imaging and electrophysiology methodologies generally used in the study of blindness limit the interpretations that can be made of the functional differences between blinds and sighted individuals and even contradict the results of cross-modal studies specifically designed for sighted individuals, and (3) by incorporating changes required to move to a complex networks paradigm. It proposes to structure the study of neuroplasticity in a methodological framework carried by the analysis of brain oscillations in order to understand the specific mechanisms – topography, connectivity, excitation / inhibition, flow directionality – which underlie the emergence of the same cognitive function in the blind and sighted.

Keywords: Cerebral functional organization, visual areas, blindness, neuroplasticity, magnetoencephalography, electrophysiology, beamforming, brain oscillations, spatial auditory localization, signal detection, epistemology.

CHAPITRE I

INTRODUCTION GÉNÉRALE

1.1 Problématique

L'analyse des fonctions cognitives cérébrales a connu de profonds changements ces deux dernières décennies avec l'introduction de méthodes de réseaux complexes (Buzsaki, 2006; Bressler et Menon, 2010; Sporns, 2011). Ce nouvel apport a posé les bases de questions de recherche originales se focalisant davantage sur les propriétés topographiques globales du système cérébral et sa dynamique temporelle d'ensemble que sur des activations statiques de régions isolées. Les résultats des études qui en découlent jettent un tout nouvel éclairage sur le lien existant entre les régions cérébrales et les fonctions cognitives. Les points déterminants qu'il en ressort sont qu'une même région cérébrale participe généralement à un très grand nombre de tâches cognitives différentes ; qu'une fonction est prise en charge par un ensemble de régions cérébrales qui agissent en réseau ; qu'une région cérébrale peut endosser différents rôles fonctionnels selon la structure de la coalition neuronale à laquelle elle prend part (Cabeza et Nyberg, 2000; Anderson, Kinnison, et Pessoa, 2013). Ces résultats remettent fondamentalement en question le paradigme conventionnel de spécialisation cérébrale des aires visuelles.

De façon remarquable, des régions cérébrales telles que les aires primaires sensorielles, qui sous le paradigme de spécialisation fonctionnelle étaient considérées

comme unimodales – dédiées au traitement d’une unique modalité sensorielle – ont été associées au traitement de plusieurs modalités sensorielles (Ghazanfar et Schroeder, 2006; Murray *et al.*, 2016).

Ces changements profonds relatifs à la conception que l’on a de l’organisation fonctionnelle cérébrale invitent nécessairement à poser un nouveau regard sur les études recourant à des groupes contrôles dont l’activité cérébrale est censée refléter cette nouvelle norme. Les études portant sur la cécité sont en cela un modèle à considérer, et le concept de neuroplasticité fonctionnelle qui leur est associé, un concept important à revisiter.

Au cours des dernières décennies, la plasticité intermodale comparant des groupes d’aveugles à des groupes de voyants, a été fréquemment étudiée à l’aide d’approches basées sur des méthodes de neuroimagerie fonctionnelle telles que la TEP, l’IRMf, l’EEG et la MEG et des approches de lésion virtuelle avec la SMT. En très grande majorité, ces études ont souligné le rôle fonctionnel des activations des voies visuelles chez les aveugles lors de traitements hétéromodaux tout en soulignant l’absence de telles détections ou en minimisant leur rôle fonctionnel chez les voyants. Comment donc expliquer ce qui apparaît comme un écart entre ce que montrent les études de la cécité et ce que rapportent les études portant spécifiquement sur les voyants?

L’hypothèse que pose cette thèse est que cet écart est dû à des considérations paradigmatiques et méthodologiques.

L’adoption de méthodes d’investigation permettant d’observer l’activité cérébrale dans son aspect dynamique, distribué et interconnecté amène à une remise en question des différences fonctionnelles que l’on pensait exister entre les aveugles et

les voyants et invite à poser un regard neuf sur la façon dont la neuroplasticité fonctionnelle de la cécité doit être investiguée.

1.2 Recension des écrits

1.2.1 Étude de l'organisation des fonctions cérébrales

Les paradigmes

Le cerveau est classiquement conçu comme un système hiérarchisé, distribué et spécialisé. Selon ce modèle, le traitement sensoriel des stimuli de l'environnement est opéré grâce à des récepteurs sensoriels situés en périphérie du système nerveux qui alimentent des aires primaires corticales unisensorielles. À une étape subséquente du traitement, ces aires envoient leur information à des régions dites secondaires intégrant d'autres caractéristiques de la stimulation. Et, ultimement, des aires multimodales – connectées aux aires de plus bas niveau par des boucles de rétroaction (Felleman et Van Essen, 1991) – intègrent l'information en provenance de l'ensemble des modalités sensorielles.

Ce paradigme de spécialisation de l'organisation cérébrale est remis en question ces dernières décennies par l'émergence d'un paradigme de réseaux complexes qui amène à considérer le cerveau comme système dynamique complexe composé d'éléments neuronaux en interaction locale et à distance (Bassett et Sporns, 2017). Ces développements ont été rendus possibles par l'apport d'outils théoriques et méthodologiques issus du champ des systèmes complexes ainsi que par des avancées majeures dans les techniques d'observation, d'analyse et de modélisation des données massives provenant des enregistrements spatio-temporels de l'activité cérébrale. Il en résulte une discipline nouvelle, la neuroscience des réseaux (Bassett et Sporns, 2017) qui contribue à caractériser les structures et les fonctions cérébrales selon une

approche intégrée et qui renouvelle en profondeur les questions relatives à l'organisation fonctionnelle cérébrale.

Au niveau du traitement sensoriel, plus spécifiquement, la mise en évidence d'activations multimodales dans les régions primaires corticales suggère en effet que l'organisation des fonctions cérébrales n'est pas spécialisée par modalité (Ghazanfar et Schroeder, 2006; Murray *et al.*, 2016). Chez l'humain, en particulier, de nombreuses études portant sur des personnes nées avec une privation sensorielle rapporte des réponses cérébrales à une stimulation hétéromodale dans les aires déafférentées (Amedi, Merabet, Bermpohl, et Pascual-Leone, 2005). De telles réponses sont également constatées chez des personnes privées temporairement de la vue pendant plusieurs jours (Pascual-Leone et Hamilton, 2001; Lazzouni, Voss, et Lepore, 2012) mais aussi lors d'une privation très brève voire en absence d'une telle privation (Raij *et al.*, 2010; McDonald, Stormer, Martinez, Feng, et Hillyard, 2013; Feng, Stormer, Martinez, McDonald, et Hillyard, 2014; Brang *et al.*, 2015; Campus, Sandini, Concetta Morrone, et Gori, 2017). Certaines études suggèrent même l'existence de cartes topographiques indépendantes de la modalité sensorielle dans les régions sensorielles primaires (Brang *et al.*, 2015; Campus *et al.*, 2017).

Ces résultats appuient les récentes hypothèses de *réutilisation neuronale* (par ex. Dehaene, 2007; Anderson, 2010; 2014) qui proposent un modèle d'organisation fonctionnelle cérébrale radicalement différent du paradigme classique de spécialisation. Les hypothèses de *recyclage neuronal* (Dehaene, 2007; Dehaene et Cohen, 2007) et de *redéploiement massif* (Anderson, 2010; 2014) posent en effet deux grands principes : (1) des circuits neuronaux individuels peuvent être mis à la disposition d'une diversité de fonctions cognitives ; (2) ce processus est contraint par les opérations intrinsèques locales du circuit. La première hypothèse permet plus spécifiquement de comprendre comment l'acquisition de nouveaux objets culturels tels que la lecture trouve une niche neurobiologique au sein de réseaux cérébraux

suffisamment flexibles et ayant un rôle relativement proche. La seconde, prenant en considération l'âge phylogénétique d'une aire cérébrale, propose que les aires les plus anciennes sont susceptibles de manifester une plus grande diversité fonctionnelle et par ailleurs, que les fonctions les plus récentes reposent sur des réseaux cérébraux plus étendus. Dans un cas comme dans l'autre, ces hypothèses sous-tendent que, pour un circuit neuronal, l'acquisition d'un nouvel usage n'est pas subordonnée à des circonstances traumatiques ou à une privation sensorielle.

Les approches chez le sujet humain

Historiquement, l'approche neuropsychologique s'est attachée à découvrir le siège neural des fonctions cognitives par le biais d'observations menées auprès de patients présentant des lésions cérébrales. Jusqu'au milieu du XX^{ème} siècle, le site des lésions était mis en évidence par le biais d'autopsies post-mortem, cependant l'avènement à partir des années 1980 des techniques d'imagerie du cerveau a permis de rendre cette observation accessible du vivant du patient (Houdé, Mazoyer, et Tzourio-Mazoyer, 2010).

Dans la sphère clinique comme dans la sphère de la recherche, l'introduction de ces nouveaux instruments a profondément renouvelé l'étude des fonctions cognitives. Leur apparition a été comparée aux révolutions qu'ont constitué en leur temps l'avènement du microscope et du télescope (Posner, 1993). Les études neuropsychologiques de patients cérébrolésés ont pu être complétées par les observations menées chez les sujets sains; renseignant ainsi conjointement sur les régions à la fois nécessaires et suffisantes à la réalisation d'une tâche.

1.2.2 La cécité comme modèle

Les modèles de privation sensorielle causée par des atteintes périphériques telles que dans la cécité et la surdité représentent une alternative au modèle lésionnel adopt e

classiquement en neuropsychologie. L'absence de traumatisme neurologique offre un cadre privilégié pour observer les impacts structurels et fonctionnels associés à la perte d'un sens et, le cas échéant, leurs conséquences délétères ou compensatoires.

Depuis les travaux de Hubel et Wiesel dans les années 1950-1960, la cécité est devenue un modèle classique pour l'étude des modifications survenant dans un système cérébral déafférenté (Wiesel et Hubel, 1963, 1965). Le rôle primordial de la vision dans la mise en oeuvre des interactions avec l'environnement, l'acquisition des connaissances, et par conséquent la construction des représentations du monde fait de la cécité un objet d'étude particulièrement important. Elle offre un outil unique pour examiner les caractéristiques structurelles associées à l'absence de vision et le degré de spécialisation fonctionnelle des aires visuelles.

Structures anatomiques

La recherche sur le cerveau des personnes qui sont devenues aveugles très tôt lors de leur développement – les aveugles précoces – a fourni ces dernières années de nombreuses informations sur la façon dont l'absence de vision affecte la neuroarchitecture des voies visuelles. Elle montre que des modifications ont lieu depuis le niveau cellulaire jusqu'au niveau d'organisation structurelle le plus global.

Au niveau physiologique, des études rapportent des modifications affectant la régulation des neurotransmetteurs. La cécité a été en effet associée à une augmentation des niveaux de glutamate et de glutamine ainsi qu'une diminution de la concentration en GABA dans le cortex visuel (Weaver, Richards, Saenz, Petropoulos, et Fine, 2013; Coullon, Emir, Fine, Watkins, et Bridge, 2015). Au niveau métabolique, des études pionnières réalisées dans les années 1990 avaient mis en évidence dans des tâches auditives, des tâches tactiles et au repos, une élévation du métabolisme du glucose et des flux sanguins régionaux dans le cortex occipital des

aveugles précoces par rapport aux voyants ayant les yeux fermés (Wanet-Defalque *et al.*, 1988; Veraart *et al.*, 1990; De Volder *et al.*, 1997).

Chez les voyants, la fonction visuelle occupe une place prépondérante avec près de 55% du cortex qui lui est consacré – contre moins de 5% pour le traitement auditif et un peu plus de 10% pour le traitement somatosensoriel (Felleman et Van Essen, 1991). Les changements dans la cécité précoce affecteraient de façon significative plus de 25% du cortex (Fine et Park, 2018).

Au niveau anatomique, il a été montré que la matière blanche et la matière grise présentent des altérations (Noppeney, Friston, Ashburner, Frackowiak, et Price, 2005; Lepore *et al.*, 2010). La cécité précoce d'origine périphérique a été associée à une diminution significative de la densité des voies visuelles sous-corticales se traduisant notamment par une atrophie du nerf optique et du tractus géniculocortical (Shimony *et al.*, 2006; Shu, Li, Li, Yu, et Jiang, 2009). Cependant, les voies de la substance blanche cortico-corticales semblent être très peu affectées par la privation visuelle (Bock et Fine, 2014), bien qu'une diminution des connexions entre le cortex occipital et le cortex temporal ait été mise en évidence (Ptito, Schneider, Paulson, et Kupers, 2008).

Fonctions

Chez les aveugles précoces, les voies corticales visuelles ont été associées à une très large diversité de fonctions cognitives, certaines essentiellement sensorielles, d'autres de plus haut niveau de traitement (Bedny, 2017; Fine et Park, 2018). Ces résultats ont été mis en évidence avec différents outils d'imagerie et d'électrophysiologie cérébrale qui seront présentés plus en détail dans la section suivante.

Les premières études réalisées en ce sens portaient sur l'analyse des fonctions sensorielles. De façon remarquable, elles ont mis en évidence l'existence de réponses cérébrales suite à des stimulations auditives et tactiles dans le cortex occipital d'aveugles précoces. Uhl et collègues ont par exemple montré en utilisant une tâche tactile, une lente variation de courant continu affectant les réponses des aires postérieures des aveugles (Uhl, Franzen, Lindinger, Lang, et Deecke, 1991) tandis que Kujala *et al.* (1992) ont rapporté, en utilisant une tâche auditive de localisation, des potentiels évoqués également davantage postérieurs chez les aveugles précoces que chez les voyants (Kujala, Alho, Paavilainen, Summala, et Näätänen, 1992). Leclerc *et al.* (2000) ont par ailleurs rapporté, également avec l'électroencéphalographie (EEG), la présence de composantes occipitales ayant des pics d'activation dès les 100 premières millisecondes suivant la stimulation auditive chez les aveugles, mais pas chez les voyants (Leclerc, Saint-Amour, Lavoie, Lassonde, et Lepore, 2000). Ces résultats ont été confortés par un grand nombre d'études utilisant une large gamme de stimuli auditifs et tactiles et divers outils d'imagerie et d'électrophysiologie (par ex. Roder, Rosler, Hennighausen, et Nacker, 1996; Roder *et al.*, 1999; Sadato, Pascual-Leone, Grafman, Ibanez, *et al.*, 1996; Gougoux, Zatorre, Lassonde, Voss, et Lepore, 2005; Klinge, Eippert, Roder, et Buchel, 2010; Collignon *et al.*, 2011; Ptito *et al.*, 2012; Schepers, Hipp, Schneider, Roder, et Engel, 2012; Collignon *et al.*, 2013; Ioannides *et al.*, 2013; Weeks *et al.*, 2000).

De façon tout aussi remarquable, des études ont mis en évidence que l'organisation fonctionnelle de ces réponses hétéromodales était fortement similaire à celle existant chez les voyants pour le traitement de stimuli visuels. Des régions visuelles intervenant chez les voyants dans le traitement de la forme d'un objet, voie du « quoi », et celles impliquées dans le traitement du mouvement et de la localisation, voie du « où », sont sollicitées chez les aveugles respectivement dans le traitement de la forme et des déplacements de l'objet tactile ou auditif (Gougoux *et al.*, 2005;

Poirier *et al.*, 2006; Ricciardi *et al.*, 2007; Mahon, Anzellotti, Schwarzbach, Zampini, et Caramazza, 2009; Ptito, Matteau, Gjedde, et Kupers, 2009; Renier *et al.*, 2010; Collignon *et al.*, 2011; Wolbers, Zahorik, et Giudice, 2011; He *et al.*, 2013; Peelen *et al.*, 2013).

Finalement, de plus en plus d'observations suggèrent qu'une grande partie des voies visuelles corticales des aveugles participent également à des fonctions cognitives supérieures abstraites et symboliques telles que dans le traitement du langage. Elles sont actives chez les aveugles congénitaux dans diverses tâches linguistiques comme la lecture de mots et de phrases en Braille (Uhl *et al.*, 1991; Cohen *et al.*, 1997; Burton *et al.*, 2002; Burton, Sinclair, et Agato, 2012; Sadato, Pascual-Leone, Grafman, Ibañez, *et al.*, 1996). Elles répondent également aux phrases parlées écoutées, aux décisions d'ordre sémantique et phonologique (Roder, Stock, Bien, Neville, et Rosler, 2002; Burton, Diamond, et McDermott, 2003; Amedi, Floel, Knecht, Zohary, et Cohen, 2004; Burton *et al.*, 2012; Roder, Rosler, et Neville, 2000). Par ailleurs, elles ont été associées à l'exécution de tâches de mémoire (Amedi, Raz, Pianka, Malach, et Zohary, 2003; Park *et al.*, 2011) et d'arithmétique (Kanjlia, Lane, Feigenson, et Bedny, 2016; Amalric, Denghien, et Dehaene, 2018; Crollen *et al.*, 2019).

La cécité survenant tardivement dans le développement de l'individu est moins bien documentée. Son étude présente par ailleurs plusieurs défis. Il s'agit d'une population bien plus hétérogène que celle des aveugles précoces, avec une forte variabilité dans l'âge de survenue de la cécité et par conséquent dans la durée écoulée depuis le début de la cécité lorsque l'étude est menée. Sur le plan structurel, les modifications corticales des aveugles tardifs sont moins généralisées que celles des aveugles précoces et semblent moins robustes. Des études montrent des baisses de volume de la matière blanche dans le cortex occipital principalement circonscrites au cortex visuel primaire dans les deux hémisphères (Lepore *et al.*, 2010) et lorsque la cécité

survient avant l'adolescence, une diminution de l'épaisseur corticale (Li *et al.*, 2017). Sur le plan fonctionnel, avec l'EEG, Fieger *et al.* (2006) ne montraient aucune différence dans la distribution des réponses évoquées à la suite de stimulations auditives chez les aveugles tardifs et les voyants (Fieger, Röder, Teder-Sälejärvi, Hillyard, et Neville, 2006). Plus récemment, avec la même technique, Amadeo *et al.* (2019) ont montré dans une tâche de bissection spatiale auditive que l'activation des aires visuelles associée était plus forte chez les aveugles récents que chez les personnes aveugles depuis plus longtemps. Cette activation présentait de plus un biais controlatéral similaire à ce qui avait été observé chez des voyants dans une étude précédente (Campus *et al.*, 2017; Amadeo, Campus, et Gori, 2019).

1.2.3 Les techniques d'imagerie et d'électrophysiologie cérébrales

Les techniques couramment utilisées chez l'humain pour observer l'activité cérébrale de façon peu invasive peuvent être classées selon un axe de résolution spatiale et un axe de résolution temporelle. Elles sont présentées plus en détails ci-dessous.

TEP et IRMf

L'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) est un outil d'investigation de premier plan dans le champ des neurosciences cognitives. À son avènement dans les années 1990, elle a rapidement détrôné la tomographie par émission de positons (TEP) qui était depuis le milieu des années 1980, la technique de cartographie des fonctions cérébrales de référence (Mazoyer, 2010a). Bien que les deux techniques permettent d'observer l'activation de voxels cérébraux à l'échelle du millimètre cube, l'attrait particulier pour l'IRMf provient du fait qu'elle est la moins invasive des deux.

L'IRMf enregistre les fluctuations du signal hémodynamique (BOLD signal) en s'appuyant sur le constat que les neurones engagés dans une tâche cognitive

augmentent leur consommation d'énergie fournie par l'oxygène du sang. Ces variations reflètent le lien entre l'activité électrique des neurones, le débit sanguin et la consommation d'énergie. Lors de la réalisation d'une tâche cognitive, la réponse hémodynamique apparaît entre 1 à 3 secondes plus tard. La TEP permet quant à elle d'enregistrer différents types de réponses cérébrales : les signaux neurochimiques, directement liés à l'activité synaptique, qui permettent d'observer la cinétique des activités de neurotransmission aux synapses, les réponses métaboliques, observables grâce aux traceurs du métabolisme du glucose ou de l'oxygène, les réponses hémodynamiques qui sont enregistrées par estimation du débit sanguin cérébral régional (DSCr) grâce à des molécules radioactives préalablement injectées au sujet. Les images acquises représentent des durées d'enregistrement qui varient d'environ 90 secondes pour les signaux hémodynamiques à plusieurs dizaines de minutes pour les réponses métaboliques. L'enregistrement des réponses neurochimiques en un temps limité présente quant à lui un défi de taille. Les enregistrements d'IRMf comme les enregistrements hémodynamiques et métaboliques de la TEP fournissent donc une mesure indirecte de l'activité neuronale. Le déroulement temporel de leurs enregistrements est par ailleurs beaucoup plus lent que le rythme des décharges neuronales (Mazoyer, 2010a, 2010b).

EEG et MEG

À l'autre extrémité de l'axe temporel, se trouvent les techniques d'électroencéphalographie (EEG) et de magnétoencéphalographie (MEG). L'EEG, la plus ancienne des deux techniques a été utilisée pour la première fois dans les années 1920 par un médecin allemand, Hans Berger, qui cherchait à mettre en évidence des traces d'activité électrique dans le cerveau. Les premiers enregistrements de MEG sont apparus dans les années 1970. Le principe de base de ces techniques consiste à enregistrer les corrélats électromagnétiques de l'activité neuronale. Très utilisée en clinique et en recherche, l'EEG mesure l'activité électrique des neurones avec des

électrodes apposées sur le cuir chevelu. Plutôt utilisée en recherche, la MEG enregistre l'induction magnétique découlant de cette activité électrique avec des magnétomètres situés proches du cuir chevelu.

Spécifiquement, le signal EEG et le signal MEG enregistrent les variations dans ce que l'on nomme le « potentiel de champ local » (PCL; LFP en anglais) (Fig. 1.1). Cela correspond localement à l'activité de centaines de milliers de cellules. D'un point de vue neurophysiologique, le mécanisme est le suivant : lorsqu'un neurone est excité ou inhibé par d'autres cellules situées proches ou à distance, des potentiels postsynaptiques excitateurs (PPSE) ou inhibiteurs (PPSI) qui respectivement dépolarisent ou hyperpolarisent de façon transitoire la membrane apicale, sont générés dans son arbre dendritique. Les premiers favorisent la génération de potentiels d'action tandis que les seconds les empêchent. La dépolarisation par exemple se caractérise dans le milieu extracellulaire par une plus grande négativité au niveau des dendrites apicales qu'au niveau du corps cellulaire et des dendrites basales. Cette différence de potentiel conduit à la génération de courants électriques entre ces deux pôles. Ceux passant par le tronc dendritique sont appelés courants primaires; ceux générés à l'extérieur de la cellule par un principe de conservation des charges électriques sont dits secondaires ou volumiques. L'EEG serait plus sensible à ces courants secondaires que la MEG.

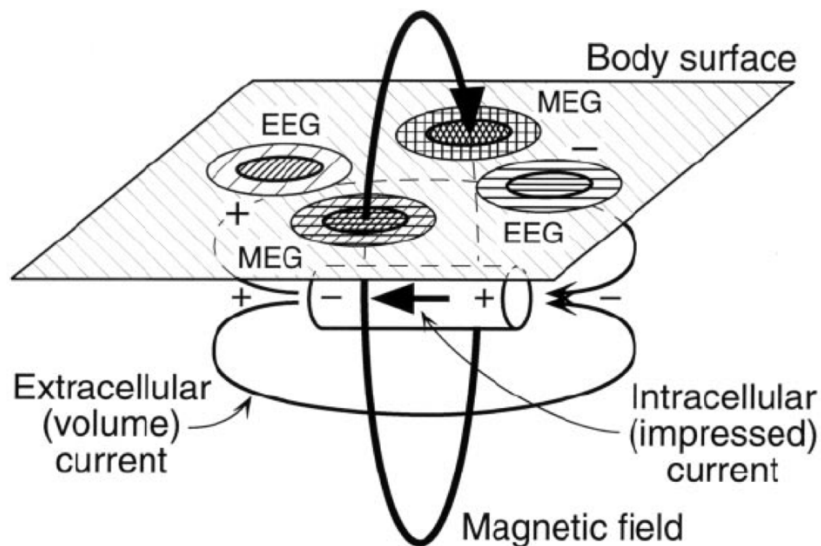


Figure 1.1 : Relation entre le signal EEG et le signal MEG (Vrba et Robinson, 2001)

L'ordre de grandeur de cette activité électrique étant infime, de l'ordre du microvolt, le PCL reflèterait essentiellement les potentiels postsynaptiques des cellules pyramidales dont les dendrites apicales se projettent directement sous la surface corticale. La durée prolongée des potentiels postsynaptiques, le positionnement et l'orientation des dendrites apicales perpendiculairement au cortex permettraient d'enregistrer de façon optimale l'activité synchronisée d'un très grand nombre de cellules situées localement. La MEG enregistre principalement l'activité des cellules situées dans les sulci (Fig. 1.2) dont le positionnement tangentiel à la surface du crâne permet un enregistrement plus optimal des inductions magnétiques (Niedermeyer et Lopes da Silva, 2005; Kirschstein et Köhling, 2009; Hansen, Kringelbach, et Salmelin, 2010; Baillet, 2017). Le signal EEG/MEG étant directement corrélé au PCL, il permet d'observer l'activité neuronale avec une exceptionnelle résolution temporelle, à la milliseconde près. Cependant le fait qu'une multitude de configurations d'activation neuronale puissent donner lieu au signal enregistré au

niveau du cuir chevelu, la MEG et l'EEG offrent une moins bonne résolution spatiale que la TEP et l'IRMf.

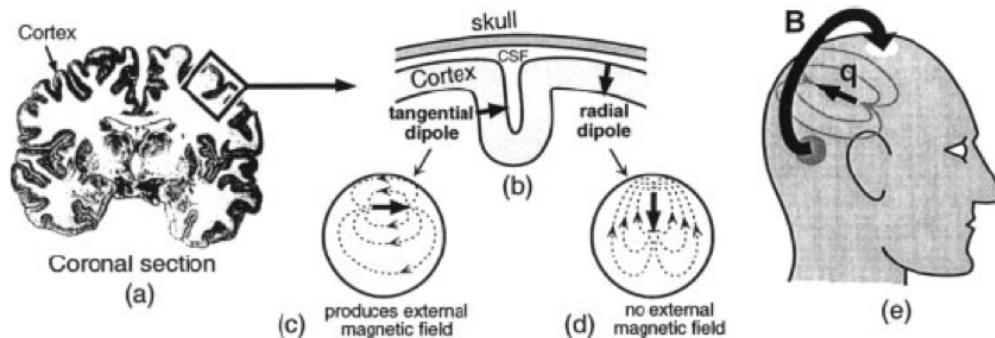


Figure 1.2 : Origine du signal MEG (Vrba et Robinson, 2001)

Le recours à des techniques de modélisation permet cependant de procéder à une « reconstruction » de l'activité cérébrale engagée dans une tâche cognitive. Hormis une première catégorie de méthodes dite d'ajustement dipolaire (*dipole fitting*) nécessitant de préciser a priori le nombre de sources actives, deux grandes approches dites d'imagerie sont utilisées. La première approche basée sur un modèle de sources distribuées, estime de façon simultanée l'activation des sources cérébrales en inversant l'équation suivante :

$$D=LS+E$$

D représente l'activité cérébrale spatio-temporelle enregistrée par les électrodes de l'EEG ou les capteurs MEG; L représente la matrice de gain, c'est-à-dire l'activité de chaque source cérébrale enregistrée à chaque électrode ou capteur MEG; S représente l'activité temporelle de ces sources cérébrales; E représente le bruit s'immiscant dans les enregistrements. La résolution de cette équation indéterminée – le nombre de sources cérébrales potentiellement activées étant bien plus grand que le nombre

d'enregistreurs EEG ou MEG – nécessite de recourir à diverses techniques mathématiques permettant de contraindre le problème en limitant le nombre de solutions possibles (Baillet, Mosher, et Leahy, 2001; Sekihara et Nagarajan, 2015).

La deuxième grande catégorie d'approches est celle de filtre spatial (par ex. Van Veen, Van Drongelen, Yuchtman, et Suzuki, 1997; Vrba et Robinson, 2000; Sekihara et Nagarajan, 2015) dont la technique la plus populaire est le *beamformer adaptatif* (Fig. 1.3). Sa simplicité d'implémentation, sa sensibilité, sa robustesse et la non-nécessité de connaître a priori l'emplacement des sources cérébrales en font une approche très utilisée en neurosciences cognitives (Cheyne et Papanicolaou, 2017). Chaque senseur/électrode enregistrant l'activité cumulée d'une multitude de sources cérébrales, le filtrage spatial consiste à ne laisser passer que l'activité de la source cérébrale d'intérêt tout en minimisant la contribution des autres sources d'activité. L'activité de la source ainsi reconstruite correspond à une somme pondérée des signaux enregistrés à chaque senseur/électrode et est donnée par l'équation suivante :

$$S(r,t) = W^T(r)Y(t)$$

$S(r,t)$ représente au temps t la magnitude de la source au point r d'une grille modélisant les différentes sources cérébrales; W est une matrice exprimant les poids du beamforming pour le point r , l'exposant T exprimant la transposée; $Y(t)$ représente les données enregistrées par les senseurs/électrodes au temps t .

Pour rendre compte de l'orientation des sources dans l'ensemble des directions de l'espace, W de dimension $(n \times 3)$ où n représente le nombre de senseurs/électrodes, peut s'écrire selon une approche dite de type vecteur, comme un ensemble de trois vecteurs $[w_x(r), w_y(r), w_z(r)]$. La source estimée est rendue par le vecteur $S(r,t) = [s_x(r,t), s_y(r,t), s_z(r,t)]^T$.

La capacité du filtre spatial à minimiser les contributions des autres sources est assurée par l'ajout d'une contrainte qui peut s'exprimer de la façon suivante :

$$W^T(r)L(r)=I$$

Où L représente la matrice de gain de dimension $(n \times 3)$ permettant d'exprimer chaque source dans l'espace des senseurs/électrodes et I représente la matrice identité de dimension (3×3) avec n représentant le nombre de senseurs/électrodes.

On obtient les poids du filtre W en résolvant le problème d'optimisation suivant :

$$W(r) = \underset{W(r)}{\operatorname{argmin}} \operatorname{tr}[W^T(r) R W(r)], \text{ soumis à la contrainte } W^T(r)L(r)=I$$

R représentant ici la matrice de covariance des données.

Le filtre spatial qui est estimé séparément pour chaque source de la grille est dit adaptatif car il dépend des données par la matrice de covariance des enregistrements EEG/MEG (Sekihara et Nagarajan, 2015).

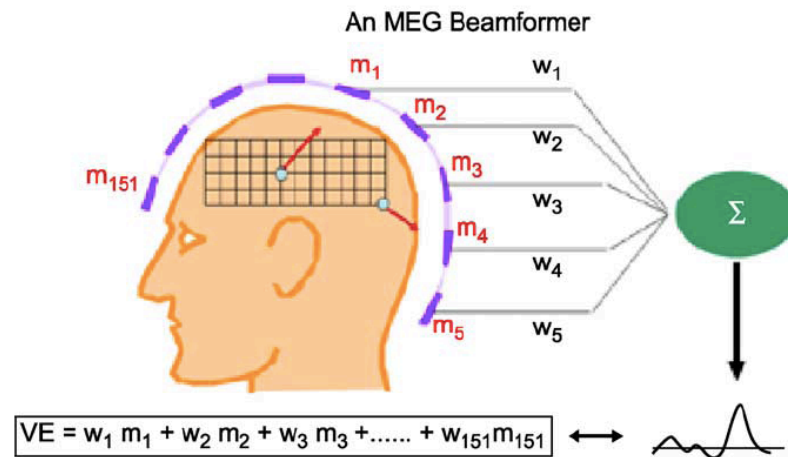


Figure 1.3 : Illustration de l'idée principale derrière le beamforming (D. Cheyne, Université de Toronto dans Hillebrand et Barnes, 2005).

Ces deux approches peuvent être vues comme deux méthodes d'estimation linéaire de l'activité des sources cérébrales qui diffèrent dans leur façon de déterminer comment les sources autres que la source d'intérêt se reflète dans l'activité des enregistrements (Cheyne et Papanicolaou, 2017).

SMT

La stimulation magnétique transcrânienne (SMT), apparue dans les années 1990, est une technique très utilisée dans le champ des neurosciences cognitives. Elle est utilisée pour sa capacité à établir des liens de causalité entre des fonctions cognitives et des sites cérébraux. L'outil composé d'une bobine agit en provoquant des dysfonctionnements transitoires de l'activité des aires cérébrales par l'induction locale d'un puissant champ magnétique susceptible de modifier le rythme des décharges neuronales dans le cortex sous-jacent (Fig. 1.4). La SMT induit donc du

« bruit » dans les processus cérébraux (Hallett, 2000; Pascual-Leone, Walsh, et Rothwell, 2000; Walsh et Cowey, 2000).

Du point de vue physiologique, il a été montré que la SMT agit sur le cortex en activant à la fois des neurones excitateurs et des neurones inhibiteurs (Narayana, Salinas, Boop, Wheless, et Papanicolaou, 2017). Lorsque la SMT est appliquée à forte intensité au niveau du cortex visuel par exemple, elle induit une excitation corticale qui se traduit par la perception de phosphènes (sensations lumineuses). Lorsque la SMT est appliquée à faible intensité sur la zone correspondant au cortex moteur, elle entraîne une stimulation des neurones inhibiteurs résultant en une inhibition de l'activité en cours (Narayana *et al.*, 2017). Les conséquences neurophysiologiques des impulsions réalisées avec la SMT sont complexes et semblent dépendre de nombreux facteurs parmi lesquels : l'intensité de l'induction magnétique et le nombre d'impulsions appliquées, la région corticale stimulée, le fait que cette-ci soit au repos ou en train de contribuer à la réalisation d'une tâche, le ratio entre le nombre de neurones excitateurs et le nombre de neurones inhibiteurs présent dans cette région cérébrale (Narayana *et al.*, 2017). Il est aussi montré que le champ magnétique produit par la SMT n'est pas focalisé. Des changements synaptiques induits au niveau d'un site focal impactent des régions situés à des sites distants potentiellement connectés à cette région cérébrale (Paus *et al.*, 1997).

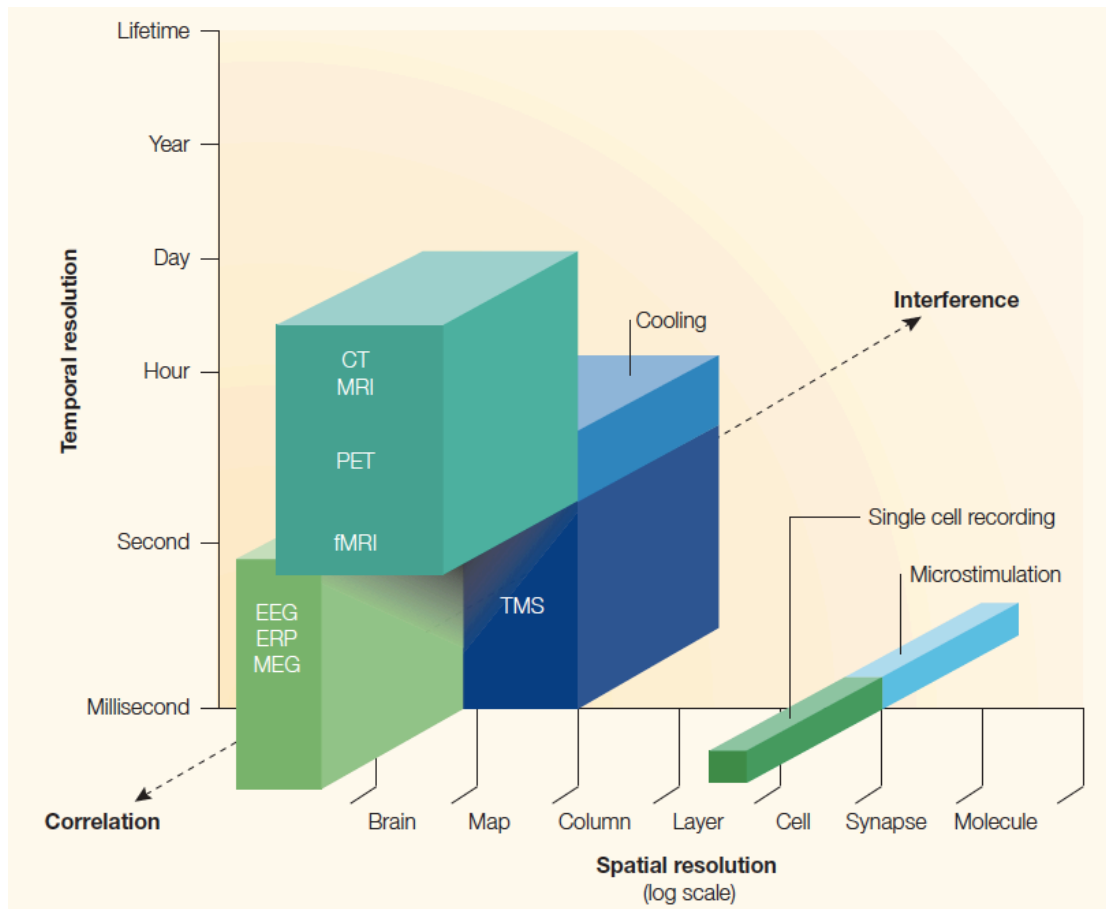


Figure 1.4 : Résolution spatiale et temporelle de la TMS par rapport aux autres technique (Walsh et Cowey, 2000).

1.3 Objectifs de la thèse

Cette thèse contribue à établir un cadre conceptuel et méthodologique permettant l'observation de l'organisation fonctionnelle des aires visuelles corticales avec un modèle de cécité.

1.4 Présentation des études

1.4.1 Article 1

Le premier article présente un développement méthodologique relatif à l'approche *beamforming* de reconstruction de sources basée sur des senseurs virtuels. Les senseurs virtuels permettent de reconstruire le décours temporel de l'activité de différentes régions cérébrales d'intérêt avec une excellente résolution temporelle et une bonne résolution spatiale. L'utilisation de tels senseurs virtuels comporte cependant un défi méthodologique pour la comparaison de signaux d'activité de plusieurs individus. Faute d'un modèle précis de l'orientation locale des sources corticales, la reconstruction du signal cérébral d'une source donnée passe par la modélisation de trois dipôles de courant équivalents orthogonaux dont il n'est retenu que l'activation partagée. Cette activation partagée est obtenue en procédant à une décomposition en valeurs singulières dont on retient la première composante principale. Elle fournit la magnitude, la direction et l'orientation du dipôle résultant à cet endroit. Le recours à la décomposition en valeurs singulières assigne cependant une polarité aléatoire à l'orientation de la source et par conséquent au signal qui lui est associé. À l'échelle d'un groupe d'individus, cela conduit à une non-homogénéité des polarités des signaux qui détériore la moyenne du groupe. Cet article présente une méthode d'alignement de la polarité permettant de préserver la forme du signal issue d'une source donnée en forçant l'orientation du dipôle de courant équivalent de chaque sujet à corrélérer positivement avec l'orientation préférée du groupe. Il pose l'hypothèse que cette méthode d'alignement préservera la moyenne du groupe et qu'elle sera au moins aussi efficace qu'une méthode consistant en prendre la valeur absolue du signal.

1.4.2 Article 2

L'article 2 présente une application de la méthode proposée dans l'article 1 dans une tâche de localisation spatiale du son où des aveugles précoces et tardifs ainsi que des voyants sont comparés. L'audition, chez les personnes aveugles, joue en effet un rôle de premier plan dans la perception spatiale de l'environnement (Hatwell, 2003). Pour acquérir de l'information sur l'environnement à distance, un voyant mobilise de façon prépondérante le sens visuel. Cette modalité lui fournit une diversité de signaux sensoriels qui ne peuvent être apportés ni par la perception tactile qui opère essentiellement dans l'espace proche, ni par l'audition qui fournit une information inégalement fiable dans les trois dimensions de l'espace. Chez la personne aveugle, la modalité auditive est cependant celle qui sera la plus utile pour la représentation de l'environnement lointain (Hatwell, 2003). L'observation des aires occipitales des aveugles lors du traitement de stimuli auditifs, réalisée essentiellement avec des techniques d'imagerie telles que l'IRMf et la TEP ou à partir des enregistrements de surface des techniques d'électrophysiologie, montrent qu'elles répondent à de telles stimulations. Toutefois, chez les voyants, des réponses du système visuel à des stimulations auditives ont également été rapportées dans les études intermodales (Raij *et al.*, 2010; McDonald *et al.*, 2013; Feng *et al.*, 2014; Brang *et al.*, 2015; Campus *et al.*, 2017). Des études récentes démontrent même que le cortex visuel des voyants présente des réponses hémisphériques sensibles à l'hémi-espace de présentation du stimulus auditif (Brang *et al.*, 2015; Campus *et al.*, 2017). Ces études suggèrent que les aires visuelles conserveraient une organisation topographique pour la localisation des sons dans l'espace (Brang *et al.*, 2015; Campus *et al.*, 2017). Cet article pose l'hypothèse que l'utilisation d'un design expérimental basé sur la MEG, la reconstruction de sources avec des senseurs virtuels, et l'application de la méthode d'alignement de la polarité exposée dans l'article 1, permettra de détecter conjointement des réponses des aires visuelles des aveugles mais aussi des voyants dans une tâche de localisation de sons périphériques. Par ailleurs, il pose l'hypothèse

que les réponses hémisphériques présentent une sensibilité à l'hémi-espace de présentation du stimulus auditif similaire à celle du stimulus visuel.

1.4.3 Article 3

L'article 3 présente un développement théorique sur le concept de neuroplasticité fonctionnelle dans la cécité. L'étude de la cécité est tantôt vue comme une fenêtre ouverte sur les mécanismes de neuroplasticité cérébrale (par ex. Collignon, Voss, Lassonde, et Lepore, 2009; Fine et Park, 2018) tantôt vue comme une fenêtre ouverte sur l'organisation cérébrale standard (par ex. Pascual-Leone et Hamilton, 2001; Ricciardi, Bonino, Pellegrini, et Pietrini, 2014). L'accent étant mis dans un cas sur les différences entre les aveugles et les voyants et dans l'autre cas sur les mécanismes qu'ils ont en commun. Comment et pourquoi s'opère le passage de l'une à l'autre position théorique? L'article pose l'hypothèse de l'influence des paradigmes d'organisation cérébrale sous-jacents et des outils et méthodes employées. Sous l'impulsion des méthodes d'investigation basées sur les réseaux dynamiques, il revisite le concept de neuroplasticité de la cécité en mettant en lumière la dynamique des développements théoriques passés et en appelant à un cadre unifié d'investigation.

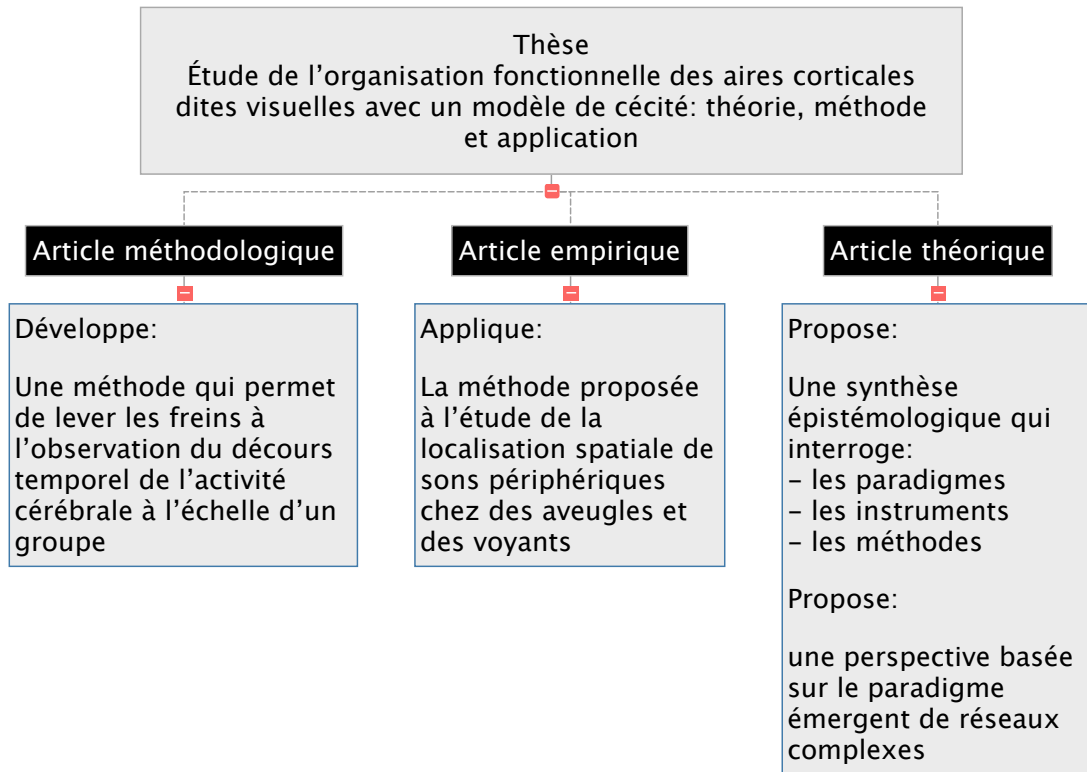


Figure 1.5 : Présentation des articles de la thèse

CHAPITRE II

ARTICLE 1 - A POLARITY ALIGNMENT METHOD FOR GROUP- AVERAGING OF EVENT-RELATED NEURAL SIGNALS AT SOURCE LEVEL IN MEG BEAMFORMING APPLICATIONS

Doualot, A. ¹ and Achim, A. ¹

¹ Département de psychologie, Université du Québec à Montréal, Québec, Canada

2.1 Abstract

Waveforms reconstructed at source level with a beamforming approach suffer from polarity indeterminacy. Consequently, direct group averaging has so far not been an option. An alignment method to impose common polarity across subjects is proposed and compared in terms of signal detection with the alternative of averaging rectified (i.e. absolute value) waveforms. Using MEG, its ability to enable signal detection in the primary auditory cortex in a spatial auditory detection task is assessed and compared to signal rectification for different group sizes providing increasing signal-to-noise ratios. Although both methods were comparable in signal detection capacity, the alignment method offers the advantage of preserving signal polarity in group averages.

2.2 Introduction

Event-related potential/field (ERP/F) monitoring is a widely-used method in clinical and cognitive neuroscience research that typically depicts a sequence of positive and negative voltage deflections thought to reflect the timing of information processing of a set of underlying brain generators. Such activity can be observed at a very high temporal resolution from electroencephalography (EEG) or magnetoencephalography (MEG) scalp-level recordings. These recordings suffer however from a poor spatial resolution as they represent the activity of tens of thousands of neurons spatially unconfined. To understand how the neural circuitry of the brain shapes the cognitive process under investigation, one may be interested in reconstructing the brain sources responsible for generating this activity.

Beamformer approaches are commonly used for source reconstruction (van Veen et al., 1997; Vrba and Robinson, 2000; Hillebrand and Barnes, 2005; Sekihara and Nagarajan, 2015; Hincapié et al., 2017; Jobst et al., 2018). Requiring little user interaction, their implementation is relatively simple and does not necessitate the number of active sources to be defined a priori. Beamformer techniques can be thought of as spatial filters applied to EEG/MEG data that extract signals originating at some specific location in the brain. The activity of this particular spatial location is referred to as the beamformer output and results from a linear combination of the measured signals. It is computed independently at each location of interest in a three-dimensional model.

The source orientation that determines the polarity of the signal waveform may be derived through different approaches. Vector-type beamformers, as the linearly constrained minimum variance beamforming (LCMV), computes the beamformer for three co-localized orthogonal dipole orientations (Van Veen et al., 1997) per brain location, thus providing a multidimensional representation of the source activity at

any given location. To acknowledge that any brain location holds (at most) one dipole and to proceed to inter-subject comparisons of source waveforms, the source orientation can be obtained for each subject as the first component from the singular value decomposition (SVD) of the three orthogonal components. In scalar-type approaches such as the Synthetic Aperture Magnetometry (SAM) (Vrba and Robinson, 2000), beamformer weights depend both on the location and the orientation of the source, the source orientation being determined through a grid-search that optimizes the source power at each location. These typical methods, however, assign random polarities to the source orientation. Consequently, when no accurate anatomical information is available to set a unique source orientation to each brain position, this results in inhomogeneous polarities of the corresponding signal waveforms across subjects that precludes group averaging.

A proposed solution (e.g. Cheyne, 2006) consists in rectifying the brain signals, i.e by taking the absolute value of the waveforms before averaging. This approach however loses the natural deflections in the signal waveforms. Alternatively, another approach consists in forcing the polarity of the signal into a single direction at a given time sample (Jobst et al., 2018). This later approach however, being made directly at the level of the source waveforms, potentially generates a bias toward false detection of significant signal by forcing across subject polarity alignment at the chosen time sample even with pure noise.

Here we propose a very simple method that consistently preserves the shape of the signal waveforms in group averages by operating at the level of the computations of the current dipole orientations. It consists in forcing the source orientation of each subject to correlate positively with the group preferred orientation obtained via a singular value decomposition.

We compare this alignment method to the rectifying method adopting a signal detection approach (Achim, 1995) on a dataset of auditory localization. This procedure compares the efficiency of both methods at detecting a coherent pattern of activity across individual brain waveforms reconstructed with a beamforming LCMV algorithm bilaterally in the primary auditory cortex.

2.3 Methods

2.3.1 Dataset

This paper is based on MEG recordings data from 12 blindfolded adult subjects with normal hearing and no history of neurological psychiatric illness. The task aimed at discriminating as fast and accurately as possible the location of a sound delivered left (-45°) or right ($+45^\circ$) in azimuth plane, with 150 trials per side overall. Answers were given through a response keypad device. Auditory stimuli were white noise bursts (16bit, sampling rate 44,1KHz) of 100ms (rise/fall time of 5ms), 3D virtualized using a head-related transfer function (HRTF) replicating the acoustic effects of the head and ears of an average listener (NRE 3d, A-Volute, Douai, France). The auditory stimuli were delivered randomly fifty times to each side with random interstimulus interval between 1250 and 1700 ms within three blocks of five minutes. The whole testing involved binaural listening. All participants gave written informed consent for procedures that were vetted by the appropriate ethics committee.

2.3.2 LCMV source reconstruction

A LCMV beamforming algorithm (Van Veen et al., 1997) implemented in Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011) was used to estimate the point exhibiting the maximum power in the primary auditory cortex (Heschl) following the auditory stimulation. A common spatial filter was applied separately to the two experimental conditions (left and right stimulations). The covariance matrix was derived from 30 Hz low-passed

signal spreading from -100 ms to 150 ms from stimulus onset without baseline correction; a regularization factor of 15% was applied. Individual canonical cortical anatomy was obtained from the affine transformation of a Montreal Neurological Institute (MNI)- template brain based on each subject's digitized head shape. Individual source-reconstruction grids were aligned in MNI-space.

For each subject, a unique virtual sensor corresponding to the point of the source model exhibiting the maximum power over the three co-localized dipoles in the auditory cortex was obtained for a period of 150 ms after stimulus onset. This reconstruction provided the three components x-, y-, z- of the single source vector at the location of interest. The "preferred orientation" of each subject is obtained by proceeding to a SVD over these three orthogonal components. It corresponds to the singular vector associated to the greater singular value.

2.3.3 Alignment method

The polarities of each individual source being arbitrary, the source orientations from the various subjects are submitted to another SVD which provides the best common orientation, although again with a randomly determined polarity. This provides the preferred polarity for the group. Subjects' orientations correlating negatively with this group preferred orientation are sign-inverted, as are the polarity of their associated waveforms. The resulting waveforms of each participant in one condition are depicted in Fig. 2.1 along with their mean.

2.3.4 Rectifying method

The rectifying procedure was applied to individual averaged signals by taking their absolute value at all time points (resulting waveforms for one condition in Fig. 2.2).

2.3.5 Signal detection

Signal detection was effected by the PC1 method (Achim, 1995). It consists in first identifying the waveform pattern common to various averaged waveforms, i.e. their first principal component, irrespective of the polarity expressed in any individual average. Then, to determine whether the set of individual averages share this pattern with consistent polarity, the associated factor scores are submitted to a Student t-test to decide if the mean score differs from zero.

Signal detection was applied to the [0 – 150] ms post-stimulus part of signals. To ensure that no signal is detected when there is only noise, baseline-correction consisting in removing from the signal the mean amplitude of the [-100 0] ms pre-stimulus period was made. For the rectifying procedure, the absolute value was taken before proceeding to this baseline-correction.

The sensitivity of both the rectifying and alignment procedures was assessed for increasing signal-to-noise ratio of the group averages by varying sample size from 2 to 12 subjects. For samples less than 12, all possible arrangements of 2 to 11 individuals among 12 were considered, each providing a p value summarizing the detection of a signal within the group. Over the various subsets of same size, the p values were transformed to $-\ln(p)$ for averaging and the average was back transformed to p for reporting.

2.4 Results

The results indicate that both procedures consistently detect signal within the group of 12 individuals whatever the stimulus condition (Table 2.1). Depending on the condition, one method might provide a slightly smaller (more significant) averaged p value than the other one without systematic observable trend. Table 2.1 also presents how varying grand average signal-to-noise ratios, expressed by different sample sizes,

affects the signal detection depending on the procedure used. As could be anticipated, the bigger the group is, the more significant the averaged p value is, regardless of the method. Generally, for the present set of evoked responses, below 4 subjects, signal was hardly detected within a group. This threshold could however be higher depending on the condition.

2.5 Discussion

The aim of the present report was to compare, at varying signal-to-noise ratios, a polarity alignment method that preserves the alternation of peaks and troughs to the rectification method that makes all deflexions positive.

The results indicate that the alignment method proposed here allows detection of signal within a group as reliably as does the rectifying method. The small difference in their respective sensitivities across conditions (stimulus or hemisphere) may be attributed to varying signal or noise features.

Crucially, the alignment method described here is simple and can be easily integrated to beamformers source reconstruction. It homogenizes the orientations of current dipoles at a given brain location across subjects when no anatomical information is available.

Beamforming approaches are widely used in cognitive neurosciences for their simplicity, sensitivity and robustness (Cheyne and Papanicolaou, 2017). Generally, the source orientation is estimated from the data adopting either a scalar-type or vector-type approach (Sekihara and Nagarajan, 2015). Scalar beamformers as Synthetic Aperture Magnetometry (SAM) (Vrba and Robinson, 2000) compute the “optimal” current direction using a nonlinear search but the true polarity of the source remains unknown. Vector-type beamformers compute linearly the weights of the

filter either in an integrated manner as a 3-D vector (van Veen et al., 1997) or as three individual filters (Huang et al., 2004). The orientation of the source results from a singular value decomposition that reduces three co-localized orientations into a single dipole of optimal orientation but of arbitrary polarity.

When available, anatomical constraints may be used to determine a priori the orientation of the sources (for e.g. Hillebrand and Barnes, 2003). As MEG mainly records the activity of cells located in the sulci tangent to the surface of the skull (Hansen, Kringelbach, and Salmelin, 2010; Baillet, 2017), a reasonable anatomical constraint would consist, using MEG, in selecting an orientation perpendicular to the cortical surface, pointing in the direction from cortical layer 1 to 6. It was shown however that the localization accuracy of such anatomically-constrained beamformer quickly deteriorates in case of even small errors in the orientation and location constraints (Hillebrand and Barnes, 2003).

The alignment method proposed here is a simple tool that enables the comparisons of brain signals at group-level while achieving the high spatio-temporal resolution attainable with beamforming algorithms particularly when no anatomical information is available. Crucially, it appears that the rectifying method is not anymore the compromise that needs to be accepted to control for the randomly assigned polarities resulting from the SVD. The alignment method can detect the signal as well as the rectifying procedure, while preserving the shape of the group average.

2.6 Acknowledgment

The authors thank Dr. Olivier Collignon for providing the MEG data.

2.7 References

- Achim, A. (1995). Signal detection in averaged evoked potentials: Monte Carlo comparison of the sensitivity of different methods. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 96(6), 574-584.
- Baillet, S. (2017). Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging. *Nature neuroscience*, 20(3), 327.
- Cheyne, D., Bakhtazad, L., & Gaetz, W. (2006). Spatiotemporal mapping of cortical activity accompanying voluntary movements using an event-related beamforming approach. *Human brain mapping*, 27(3), 213-229.
- Cheyne, D. O., & Papanicolaou, A. C. (2017). Magnetoencephalography and magnetic source imaging. In A. Papanicolaou (Ed.), *The Oxford Handbook of Functional Brain Imaging in Neuropsychology and Cognitive Neurosciences* (p. 13 - 42): Oxford University Press.
- Hansen, P., Kringelbach, M., & Salmelin, R. (2010). *MEG: an introduction to methods*: Oxford university press.
- Hillebrand, A., & Barnes, G. R. (2003). The use of anatomical constraints with MEG beamformers. *Neuroimage*, 20(4), 2302-2313.
- Hillebrand, A., & Barnes, G. R. (2005). Beamformer analysis of MEG data. *International review of neurobiology*, 68, 149-171.
- Hincapié, A.-S., Kujala, J., Mattout, J., Pascarella, A., Daligault, S., Delpuech, C., . . . Jerbi, K. (2017). The impact of MEG source reconstruction method on source-space connectivity estimation: a comparison between minimum-norm solution and beamforming. *Neuroimage*, 156, 29-42.
- Huang, M. X., Shih, J. J., Lee, R. R., Harrington, D. L., Thoma, R. J., Weisend, M. P., . . . Martin, K. (2004). Commonalities and differences among vectorized beamformers in electromagnetic source imaging. *Brain topography*, 16(3), 139-158.
- Jobst, C., Ferrari, P., Isabella, S., & Cheyne, D. (2018). BrainWave: a matlab toolbox for beamformer source analysis of MEG data. *Frontiers in neuroscience*, 12, 587.

- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J. M. (2011). FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational intelligence and neuroscience*, 2011.
- Sekihara, K., & Nagarajan, S. S. (2015). *Electromagnetic Brain Mapping - A Bayesian Perspective*: Springer.
- Van Veen, B. D., Van Drongelen, W., Yuchtman, M., & Suzuki, A. (1997). Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, 44(9), 867-880.
- Vrba, J., & Robinson, S. E. (2000). Linearly constrained minimum variance beamformers, synthetic aperture magnetometry, and MUSIC in MEG applications. *IEEE Conference Record of the 34th Asilomar Conference on Signals, Systems and Computers*, 1, 313-317.

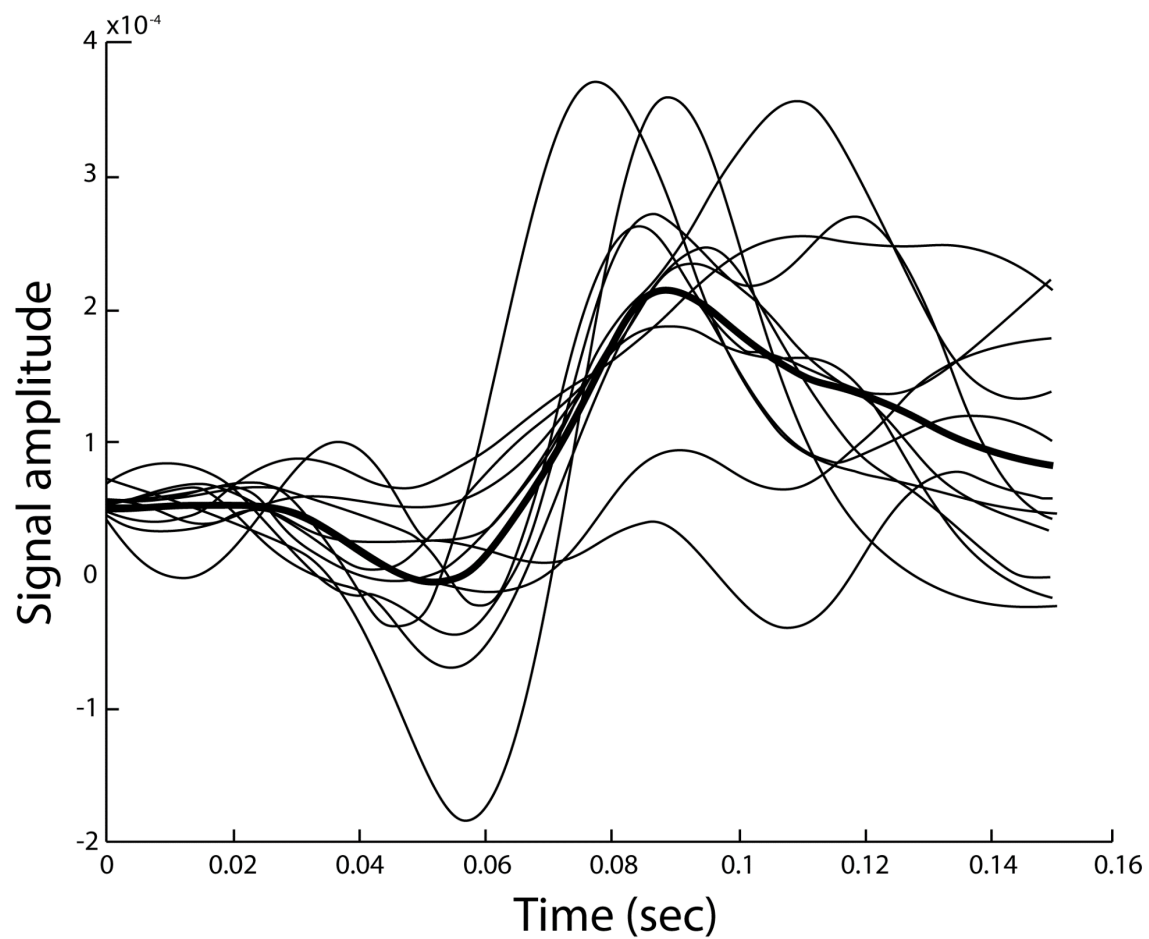


Figure 2.1: Aligned waveforms displayed for the group of 12 subjects for the condition Heschl Left – Auditory Right. Group average in heavier line.

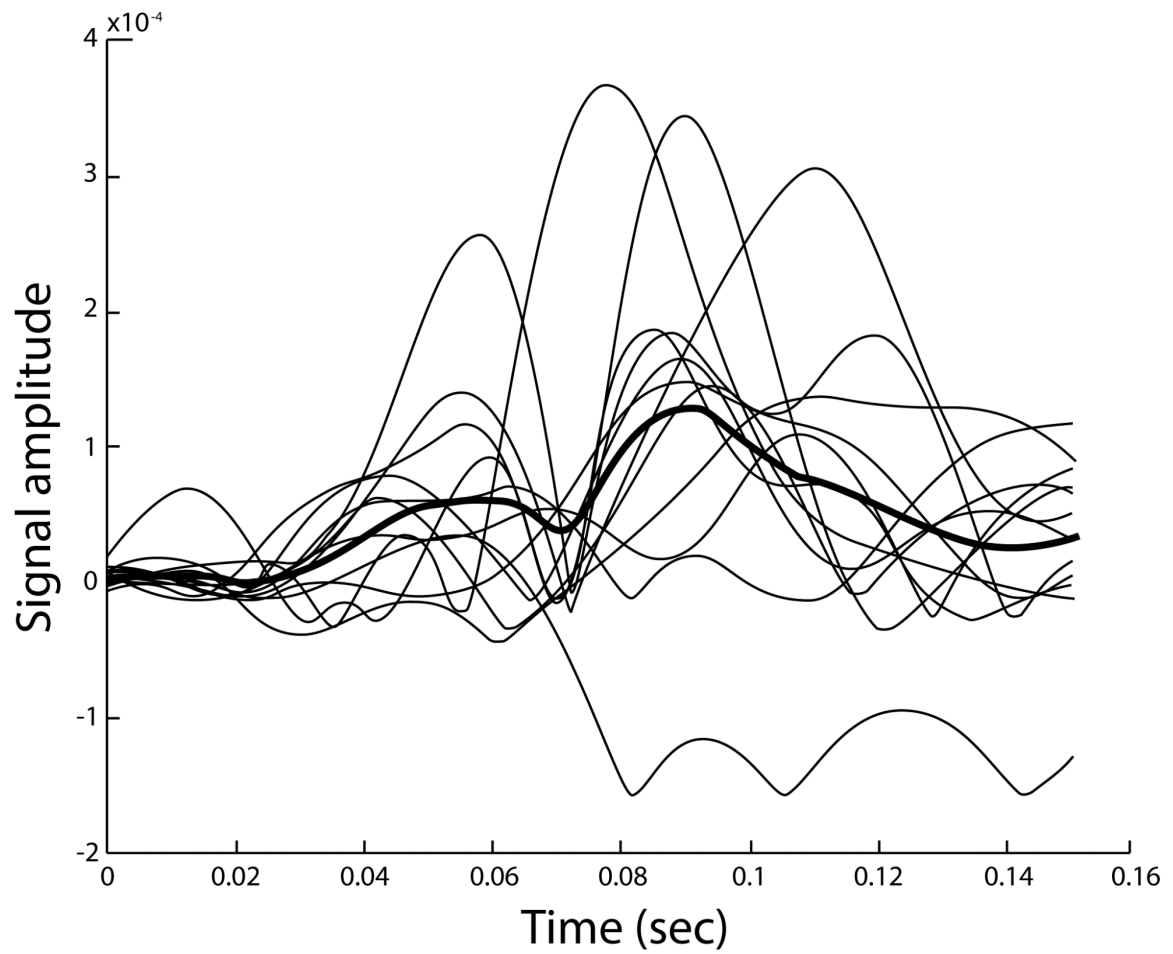


Figure 2.2: Baseline corrected rectified waveforms displayed for the group of 12 subjects for the condition Heschl Left – Auditory Right. Group average in heavier line.

Table 2.1: Averaged p values (in bold when $<.05$) obtained from PC1 signal detection for group size from 12 down to 2 under the Alignment (ALIGN) and the Rectifying (RECT) methods. Legend: HL (Heschl Left); HR (Heschl Right) AL (Auditory Left stimulation); AR (Auditory Right stimulation).

Group size	HL - AL		HR - AL		HR - AR		HL - AR	
	ALIGN	RECT	ALIGN	RECT	ALIGN	RECT	ALIGN	RECT
12	0.004	0.008	0.002	0.001	0.017	0.001	0.00006	0.003
11	0.006	0.012	0.003	0.002	0.024	0.002	0.0001	0.004
10	0.009	0.018	0.005	0.004	0.034	0.003	0.0002	0.005
9	0.015	0.026	0.007	0.006	0.047	0.005	0.0005	0.008
8	0.024	0.036	0.011	0.010	0.064	0.009	0.001	0.012
7	0.038	0.050	0.018	0.016	0.085	0.015	0.002	0.018
6	0.059	0.066	0.030	0.026	0.111	0.027	0.005	0.028
5	0.090	0.089	0.048	0.041	0.144	0.049	0.010	0.044
4	0.132	0.121	0.080	0.066	0.184	0.088	0.025	0.072
3	0.182	0.167	0.134	0.112	0.233	0.158	0.064	0.121
2	0.254	0.243	0.233	0.186	0.295	0.242	0.160	0.209

CHAPITRE III

ARTICLE 2 - PATTERNS OF HEMISPHERIC DOMINANCE FOR THE PROCESSING OF LATERALIZED SOUNDS IN OCCIPITAL AND VENTRO-TEMPORAL AREAS OF SIGHTED AND BLIND INDIVIDUALS

Audrey Doualot¹, Dave Saint-Amour¹, André Achim¹, Paul Khayat^{2,3}, Nathan Weisz^{4,5}, Franco Lepore⁶, Olivier Collignon^{4,7}

¹ Département de psychologie, Université du Québec à Montréal, Québec, Canada

² McGill Vision Research Unit, Department of Ophthalmology, McGill University, Montreal, QC, Canada

³ École d'Optométrie, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

⁴ CIMEC – Center for Mind/Brain Sciences, University of Trento, Mattarello, TN, Italy

⁵ Centre for Cognitive Neuroscience, University of Salzburg, Salzburg 5020, Austria

⁶ Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition (CERNEC), Département de Psychologie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

⁷ Institute of Psychology (IPSY) and Institute of Neuroscience (IONS), Université Catholique de Louvain (UCL), Belgium

3.1 Abstract

Early brain areas in the visual pathway map the visual field in a very precisely organized manner. This topographic organization tends to decrease in higher-level areas. Contralateral preference is a marker of spatial organization that can be used to assess how sensitive a cortical area is to the hemifield of visual stimulation. Previous studies in sighted and blind individuals reported that the spatial processing of sounds also recruits areas in the visual pathway. These findings pave the way to understand how the functional architecture of the visual pathway is programmed to process other sensory modalities independently of vision experience. Here we investigated whether the already known patterns of hemispheric preference for visual input generalize to sound processing independently of vision experience. We used magnetoencephalography to track the time course of the hemispheric responses of an extended map of occipital and ventro-temporal areas in sighted, late and early blind individuals during the processing of lateralized sounds. We show that this processing reliably recruits lower- and higher-level visual areas in all three groups. Moreover, the patterns of hemispheric preference suggest that auditory responses in these cortical visual areas may be mediated by the same spatial map as those known for visual processing.

3.2 Introduction

Vision plays a fundamental role in the perception of space. Nearby and remotely, it supplies a large variety of information for objects localization in a way that cannot be fulfilled neither by the tactile modality that operates only in the immediately surrounding space, nor by audition which resolution in three-dimensional space – especially the vertical plane – is less precise.

Blind people however rely heavily on sound processing to explore the spatial properties of their distant environment. Several studies suggest that intensive use of auditory information in the blinds may endow greater performances in sound localization in peripheral space (Lessard et al., 1998; Röder et al., 1999; Voss et al., 2004). Electrophysiological and imaging evidence, accumulated over the years in early blinds, commonly associated these increased abilities with the recruitment of visual brain areas. They suggest furthermore that this recruitment functionally corresponds to that exhibited during the processing of visual spatial information. Studies of late blind individuals have received in comparison much less attention; they however also provide evidence for the recruitment of occipital areas during the spatial processing of sounds (for review, Collignon et al., 2009a; Voss, 2019).

Concurrently, recent findings highlight that blindness is not a prerequisite for such recruitment of cortical visual areas during the spatial localization of sounds (Brang et al., 2015; Campus et al., 2017). They even suggest that visual brain areas may play a pivotal role in the perception of auditory space in sighted individuals. Using electrocorticographic (ECoG) recordings, Brang et al. (2015) reported contralateral responses in the calcarine as early as 30 ms after the onset of peripheral sounds. More recently, Campus et al. (2017) evidenced with EEG strong contralateral responses in occipital areas with respect to the location of the auditory stimulus in each hemispace in a spatial localization task. These findings suggest that visual and auditory responses in cortical visual areas may be mediated by the same spatial map. Sensory spatial processing may fundamentally involve visual areas in a way that is modality-independent.

Visual inputs from the left and right hemifields are predominantly processed in the contralateral hemisphere. This contralateral bias is very strong in the primary visual cortex but can be found also higher in the visual hierarchy (fusiform gyrus, infero-temporal areas, lateral occipital area, hMT+) (Grill-Spector et al., 1998; Dukelow et

al.,2001; Huk et al., 2002; Niemeier et al., 2005; Hemond et al., 2007). Globally, however, from lower- to higher-level areas, the dominance of contralateral responses tends to weaken while ipsilateral responses strengthen (Grill-Spector et al., 1998; Tootell et al., 1998; Jack et al., 2007). We therefore investigated such patterns of sensitivity to the position of the stimulus during the processing of lateralized sounds in occipital and fusiform areas. We hypothesized that the auditory spatial processing would consistently elicit a contralateral bias in the primary visual cortex and in ventro-posterior visual areas as fusiform and inferior occipital areas while the difference between contralateral and ipsilateral responses would be reduced elsewhere. We hypothesized that this pattern would be found consistently, independently of vision deprivation, i.e in sighted as well as early and late blind individuals, though possibly at different magnitudes.

To explore this question, we used magnetoencephalography (MEG) to track the time course of the hemispheric responses in different visual brain areas to lateralized auditory stimulation in sighted, early and late blind individuals. While previous studies reported contralateral responses to peripheral sounds at early latencies in occipital areas of sighted participants, to our knowledge this is the first time that the time course of neuronal activity is being investigated at brain source level in a study comparing conjunctly sighted, early and late blind individuals.

3.3 Methods

3.3.1 Participants

Ten early blind (EB) participants (mean age 41.3 ± 10.4 years, range 27–56 years; 3 females; 9 right-handed and 1 ambidextrous), eight late blind (LB) participants (mean age 44.25 ± 10.04 years, range 29–58 years; 3 females; 5 right-handed, 2 left-handed

and 1 ambidextrous) and twelve sighted participants (mean age 47.25 ± 11.86 years, range 33–70 years; 8 females; 8 right-handed) took part in this study.

All participants were eyes closed and blindfolded during the entire experiment. None of the early blind subjects had experienced functional vision allowing pattern recognition or visually guided behavior. All late blind subjects had experienced normal functional vision. At the time of testing, all blind subjects were either totally blind or had only rudimentary sensitivity for brightness differences but no pattern vision. In all blind participants, blindness was attributed to peripheral deficits. All participants had normal hearing and had no history of neurological or psychiatric illness. All participants gave written informed consent for procedures that were vetted by the appropriate ethics committee.

3.3.2 Stimulus, material and procedure

This study is part of a broad experiment where stimuli involving different sensory modalities (auditory, tactile, audio-tactile) were presented to the participants. Here we report the effect of spatial auditory stimulation only. Participants were asked to locate as accurately and as fast as possible auditory stimuli delivered - 45° (Auditory Left – AL condition) or $+45^\circ$ (Auditory Right – AR condition) in the azimuth plane. They responded through a response keypads device (LUMItouch, Photon Control Inc) pressing a button located to their right with their right thumb for a sound perceived to their right and a button located to their left with their left thumb for a sound perceived to their left. Stimuli were delivered randomly 50 times to the left and 50 times to the right (random inter-stimulus interval from 1250 to 1700 ms) within 3 blocks of 5 minutes comprising the different sensory stimulations.

Auditory stimuli were white noise bursts (16-bit, sampling rate 44.1 KHz) of 100 ms (5 ms rise/fall time). Virtual 3D sources were synthesized using a head-related transfer function (HRTF) replicating the acoustic effects of the head and ears of an

average listener (NRE 3d, A-Volute, Douai, France). The whole testing involved binaural listening. Sound loudness was first individually adjusted at comfort level in the best ear of each subject. Subjects were then asked to adjust the sound's loudness in the other ear until they perceived the same sound intensity as in the “best” ear, so that the sound was perceived as coming from the center when delivered to both ears. This normalization procedure accounted for usual asymmetries in the sensitivity of the ears inducing left or right deviation for central sounds.

Practice trials were given to ensure that the task was well understood. The MEG experiment started after a training phase. Participants could take pauses between blocks to prevent fatigue throughout the MEG acquisition.

3.3.3 MEG recording and data processing

MEG data were recorded continuously using a 275-channel whole-head system (Omega 2000, CTF Systems Inc.) in a magnetically shielded room. Head positions relative to the MEG sensors were controlled continuously within blocks using coils placed at nasion, left and right preauricular fiducial points. The acquisition sampling rate was 1200 Hz.

Continuous data were segmented into epochs of 1300 ms, from 400 ms before stimulus onset to 900 ms after, before being down-sampled to 500 Hz. Artifact rejection was performed manually by inspection of trials and channels with Fieldtrip artifact rejection functions. Individual canonical cortical anatomy was obtained from the affine transformation of a Montreal Neurological Institute (MNI) template brain, based on each subject's digitized head shape. All data analyses were performed in Matlab (MathWorks) using custom scripts and the open source Matlab toolbox Fieldtrip (<http://www.ru.nl/fcdonders/fieldtrip>; Oostenveld et al., 2011) incorporating custom additions by CIMeC MEG Lab. Three outliers (one in each group) were removed before proceeding to subsequent source analyses.

3.3.4 Source analysis

Source activity was estimated using LCMV beamforming algorithm (Van Veen et al., 1997). Whole-brain map (2982 points; 1cm-regular grid in MNI coordinates) of mean power activity was first assessed for a time window of 170 ms after stimulus onset. Then virtual sensors providing the time course of the brain activity at 7 ROIs per hemisphere were computed. In both procedures, neural activities of all individuals were aligned in MNI-space. For each individual subject, a common spatial filter built from the covariance matrix of both conditions AR and AL pooled together was subsequently applied to each condition separately. A regularization factor of 15% was applied.

To estimate the whole-brain activity over the 170 ms post-stimulus period, the covariance matrix was computed from 30 Hz low-passed data spreading from 170 ms before stimulus onset to 170 ms after, baseline-corrected for the pre-stimulus period (-170 to 0 ms).

For each source, both the baseline pre-stimulus power and the post-stimulus power were reconstructed using this covariance matrix. The relative change in power after stimulus onset was computed as the difference in power between each time period, divided by the baseline power.

Within-group paired t-tests were conducted to compare the power of the sources elicited by the AL and AR conditions at each source location. Between-group independent t-tests were conducted to compare pairs of groups (EB and Sighted; LB and Sighted; EB and Sighted) on the difference AL – AR at each source location.

To track the time-course of hemispheric activations to auditory-driven lateralized stimulations in the visual cortex, virtual sensors were computed for 7 regions of interest (ROIs) comprising striate, occipital extrastriate and ventro-temporal areas

(i.e., calcarine, cuneus, occipital inferior, mid occipital, occipital superior, fusiform and lingual) in both left and right hemispheres.

Within each ROI, the individual source with maximum power over its three orthogonal components in a 200 ms period following stimulus onset when both AL and AR conditions were pooled together was selected to represent the ROI. The time courses of these virtual sensors were obtained by projecting the MEG data trials onto the three-dimensional beamforming spatial filters. The dominant direction of activation of each ROI in each participant was computed as the first singular value dipole orientation vector. This procedure however assigns it an arbitrary and unpredictable polarity that determines the polarity of the associated waveform. Consequently, a polarity alignment procedure (Doualot and Achim, manuscript in preparation) was applied across subjects for each ROI to prevent group average deterioration.

Reconstructed signals were then baseline corrected and normalized for a 200 ms pre-stimulus period in that ROI. For subsequent analysis, we only kept segments of signal from stimulus onset to 170 ms post-stimulus.

A signal detection procedure based on waveform principal components (Achim, 1995) was applied to virtual sensors within groups to identify consistent patterns of brain activity or brain activity differences in each ROI. Principal components are used to reduce the evoked magnetic field (EMF) waveforms to one factor score per subject, which is analyzed by an F test. Signal is detected within group when the average EMFs of the participants expresses their common first principal component with consistent polarity. To control for the number of ROIs involved, initial common tests are applied to the concatenated waveforms of all ROIs. When the statistical test is significant, we proceed with descriptive statistical tests applied to the waveforms of each ROI to localize the effect globally detected. Signal detection on difference

waveforms or difference of differences allowed analysis of all two-level factor effects, hemisphere, stimulus location and eventually group, and of their interactions.

Statistical detection of between-groups differences was performed using a parametric approach (PCDVp; Achim, 2001) based on Haig and Gordon's (1995) projection onto centroids difference vectors. PCDVp detects whether the mean waveform of one group differs from the mean waveform of the other group by projecting each individual waveform onto the difference of the centroids (i.e. difference of means) waveforms, excluding each case waveform in turn from its group. When the single waveform is closer to the mean waveform of own group, the projected value is positive while it is negative if it is closer to the mean waveform of the other group. The next step consists in proceeding to the statistical comparison of the means of the distributions of the projected values of each group using a Student t-test. Since this was shown by Achim to produce more false alarms than the nominal alpha level, a parametric procedure follows where this t-statistic is ranked against a distribution of values obtained by proceeding to 1000 random permutations of group memberships. The p values reported for between group effects are thus ranks out of 1001 and do not come with an F or a t value. Again, for each subject we concatenated the waveforms of each ROI end to end, and proceeded with PCDVp on these individual concatenated segments. When significant, we proceeded with descriptive statistical tests applied to each ROI separately. Group difference detection was also applied to difference waveforms or difference of differences to test interactions of group with the two-level factors of hemisphere or stimulus location or with their interaction.

3.4 Results

Consistent with the patterns of lateralization in the auditory cortex (Woldorff et al., 1999), the peripheral sounds elicited in the primary auditory and temporal superior

areas stronger responses for the contralateral than the ipsilateral hemi-space. This expected pattern was consistent across the three groups (Fig. 3.1).

3.4.1 Power maps of activation to peripheral sounds in cortical visual areas

While the focus of this study was on the time course of the hemispheric responses of visual cortical areas rather than on power maps of activation lacking temporal resolution, we report here that differences between contralateral and ipsilateral activations could be observed in these maps. We found differences expressed bilaterally in the fusiform area. There, stronger responses to contralateral stimuli were found in both hemispheres in sighted and early blind individuals. In late blinds, the contralateral responses exceeded the ipsilateral one only in the left hemisphere. Hemispheric preferences in only one hemisphere were also observed in other areas. The left hemisphere exhibited a preference for the contralateral stimuli in mid-occipital and lingual areas of late blind individuals, and in the inferior occipital areas of both groups of blind subjects. The right hemisphere exhibited a preference for the contralateral stimuli in mid-occipital areas of early blind and sighted individuals. Finally, preferences for ipsilateral stimuli were observed in the left hemisphere in mid-occipital areas of sighted individuals (Fig. 3.2, Table 3.1; uncorrected p values). The between-group comparisons highlighted a higher contralateral bias in blinds compared to sighted individuals in left mid-occipital area. This bias was stronger in late blinds compared to early blinds. Finally, in the left fusiform area, the contralateral bias was stronger in sighted compared to late blind individuals (Fig. 3.3, Table 3.2; uncorrected p values). None of those results however survived the corrections for multiple comparisons.

3.4.2 Time course responses to peripheral sounds in cortical visual areas

Beyond power maps of activation, we tracked and compared within and across groups the time course of the hemispheric responses of cortical visual areas to peripheral

auditory stimulations using LCMV virtual sensors and signal detection analysis (Achim, 1995; 2001) sensitive both to amplitude and pattern differences.

Within-group analysis

The tests performed for each group on the data concatenated end to end by ROI show for the three groups that their general mean was significantly different from zero (Sighted: $F(1,11)=26.9$, $p=0.0003$; EB: $F(1,9)=29.17$, $p=0.0004$; LB: $F(1,7)=38.4$, $p=0.0005$), indicating that each group expresses response to auditory stimuli at least somewhere in so called visual areas. Moreover, significant interactions between hemisphere and stimulus were evidenced for the three groups (Sighted: $F(1,11)=24.9$, $p=0.0004$; EB: $F(1,9)=14.9$, $p=0.004$; LB: $F(1,7)=21.9$, $p=0.002$), indicating that each group expresses a difference between contralateral and ipsilateral processing at least somewhere in these cortical areas. In addition, LB exhibited a significant main effect of the stimulus ($F(1,7)=7.3$, $p=0.03$) averaged over the two hemispheres, across all seven ROIs concatenated. No global effect of hemisphere (on the average of AR and AL) was found in any of the three groups.

The detailed results for each ROI are summarized in Table 3.3. Significant interactions between hemisphere and stimulus (i.e. contralateral-ipsilateral differences averages over stimuli and hemispheres) were found for the three groups in the fusiform and superior occipital areas. The interaction was significant in inferior occipital areas in sighted only; in lingual areas in blinds only; in the cuneus in both early blind and sighted individuals. Note that, in inferior occipital areas, although the interaction did not reach significance in either group of blinds individually, it became significant in the analysis involving both groups (EB, LB: $F(1,17)=6.48$, $p=0.021$). In mid-occipital areas, the interaction did not reach significance in any of the three groups; however a trend could be observed (Sighted: $F(1,11)=4.64$, $p=0.054>0.05$; EB: $F(1,9)=2.76$, $p=0.13>0.05$; LB: $F(1,7)=4.96$, $p=0.06>0.05$). Unexpectedly

however, no significant hemisphere by stimulus interaction was found in the calcarine in any of the three groups (Sighted: $F(1,11)=1.11$, $p=0.3>0.05$; EB: $F(1,9)=1.64$, $p=0.2>0.05$; LB: $F(1,7)=4.24$, $p=0.08>0.05$).

We further localized by simple paired-t tests the nature of the corresponding hemispheric preference in those ROI exhibiting significant hemisphere by stimulus interaction along with the corresponding individual time samples (Fig. 3.4).

As expected, in sighted subjects, contralateral responses exceed ipsilateral ones in the fusiform areas (time intervals in milliseconds: Sighted: [0 12], [32 52], [68 126], [158 170]) and in inferior occipital areas (~ 40 ms, [62 88], ~150 ms). On the other hand, strengthened ipsilateral responses were observed in superior occipital areas (Sighted: [96 134], ~170 ms) and in the cuneus (Sighted: [92 132]).

Similarly, in both groups of blinds, a contralateral bias was observed in fusiform areas (EB: [64 130]; LB: [62 130], [148 166]) while enhanced ipsilateral responses were found in superior occipital areas (EB: [28 46], [128 170]; LB: [122 150]). In the cuneus, however, no specific bias was observed in the late blinds but a contralateral bias was evidenced in the early blinds (EB: [130 164]). There was also an enhanced contralateral response in lingual areas for both groups of blind individuals (EB: [128 170]; LB: [57 76], [144 150]).

Besides the hemisphere by stimulus interaction of primary interest, a main effect of the stimulus, averaged over both hemispheres, was found for LB only, in mid-occipital area ($F(1,7)= 9.05$, $p=0.02$) and lingual area ($F(1,7)=18.37$, $p=0.004$). Analyses of pairs of groups exhibit that such a significant main effect of the stimulus is also present for each pair of group in mid-occipital and lingual areas (mid-occipital : EB-Sighted, $F(1,21)=6.96$, $p=0.015$; LB-Sighted, $F(1,19)=8.42$, $p=0.009$; EB-LB, $F(1,17)=11.23$, $p=0.004$; lingual area: EB-Sighted, $F(1,21)=4.82$, $p=0.04$; LB-Sighted,

$F(1,19)=16.87$, $p=0.0006$; EB-LB, $F(1,17)=6.84$, $p=0.018$), without trends for Stimulus by Group interactions (mid-occipital : EB-Sighted, $p=0.69>0.05$; LB-Sighted, $p=0.9>0.05$; EB-LB, $p=0.49>0.05$; lingual area: EB-Sighted, $p=0.29>0.05$; LB-Sighted, $p=0.13>0.05$; EB-LB, $p=0.24>0.05$), suggesting that the effect may be similarly present in all three groups.

Between-group analysis

The between-groups analysis performed on the data concatenated end to end over ROIs showed no significant effect involving group in any pair of groups. The interactions hemisphere x stimulus, averaged over the pairs of groups, were highly significant (EB-Sighted, $F(1,21)=41.5$, $p<0.00001$; LB-Sighted, $F(1,19)=67.4$, $p<0.00001$; EB-LB, $F(1,17)=40.9$, $p=0.00001$) along with the grand means (EB-Sighted, $F(1,21)=54.0$, $p<0.00001$; LB-Sighted, $F(1,19)=54.6$, $p<0.00001$; EB-LB, $F(1,17)=73.9$, $p<0.00001$). A significant main effect of the stimulus was also found for the three pairs of groups (EB-Sighted, $F(1,21)=7.3$, $p=0.013$; LB-Sighted, $F(1,19)=13.4$, $p=0.002$; EB-LB, $F(1,17)=17.4$, $p=0.0006$).

Although none of the three-pairwise group x hemisphere x stimulus interactions was significant when all ROIs were concatenated, which was our safeguard against multiple testing, we nevertheless mention that analyses made separately per ROI exhibited that this interaction was significant in mid-occipital and superior occipital areas between EB and sighted individuals (mid-occipital: $p=0.02$; superior occipital: $p=0.041$) (Fig. 3.5; Table 3.4).

3.5 Discussion

We used MEG to investigate auditory-driven responses jointly in visual cortical areas of early blind, late blind and sighted individuals. Remarkably, we exhibit for the first

time, to our knowledge, a wide map of the time courses of the cortical responses in those so-called visual areas in different conditions of visual experience. We show that the processing of peripheral sounds reliably recruits lower- and higher-level visual areas in sighted and blind individuals. While the recruitment of extrastriate visual cortices in auditory tasks was reported in blinds (for e.g Collignon et al., 2009a; Voss, 2019) and in sighted subjects (Poirier et al., 2005; McDonald et al., 2013; Feng et al., 2014), evidence for the recruitment of primary visual areas is scarcer in sighted subjects. Remarkably, our results show reliable auditory responses at the earliest step of visual cortical processing independently of vision deprivation.

We further asked whether evoked magnetic field in primary and higher-level cortical visual areas were selective to the spatial position of sound in a similar way to that known for visual inputs, i.e. predominant processing of contralateral stimuli in primary visual cortices and areas of the ventral pathway (fusiform, inferior occipital areas) concurrently to a lowering of the hemispheric preference as receptive fields become larger. The preference for contralateral visual stimuli in striate cortex being very strong, we had hypothesized similar bias in the calcarine for auditory spatialized stimulations. Unexpectedly, the three groups exhibited no difference between contralateral and ipsilateral responses in the calcarine. This appears in contradiction with the results of Brang et al. (2015) conducted in sighted subjects. Recording from electrodes implanted deeply in the primary visual cortex of two patients with intractable epilepsy, they observed with a very high signal-to-noise ratio that the anterior portion of the calcarine – that processes peripheral visual stimuli – exhibits a preference for contralateral peripheral sounds. In fact, in comparison to ECoG, MEG that we used here, presents poorer spatial resolution. It is also less sensitive to deep sources than to superficial ones (Baillet, 2017). Therefore, it is very likely that we may have failed to detect the activity generated deeper in the calcarine of our participants.

Remarkably, however, upper in the cortical visual pathway we found as expected at multiple levels of the processing hierarchy, patterns of hemispheric preference that were similar to those highlighted in vision studies. As previously reported for visual peripheral stimuli (Hemond et al., 2007), our study revealed in the visual ventral pathway an early contralateral auditory preference in the fusiform gyrus and inferior occipital areas. The contralateral preference in the fusiform gyrus for the spatial processing of sound was massive in the three groups.

Several studies highlighted the activation of the fusiform area in auditory task (Weeks et al., 2000; Lewis et al., 2004; Arnaud et al., 2013; Diaconescu et al., 2013; Lewald et al., 2013; Schall et al., 2013; McDonald et al., 2013; Bedny et al., 2015; Dormal et al., 2018). Its functional activation had been well documented in visual processing such as face perception (Kanwisher et al., 1997; Kanwisher & Yovel, 2006), object recognition (Grill-Spector et al., 2001) and reading (Cohen et al., 2000) along with its preference for contralateral stimuli (Hemond et al., 2007). In auditory experiments, previous ERP studies had reported an auditory-evoked contralateral occipital activation (ACOP) elicited in the ventral region of the visual cortex of sighted individuals (McDonald et al., 2013; Feng et al., 2014). Using electrophysiological recordings to investigate the pattern of activity evoked by peripheral sounds, McDonald et al. (2013) reported that salient sounds elicit a late broad positive event-related brain potential (ERP) labeled ACOP that starts approximately 200 ms after stimulus onset for a period extending between 250 and 300 ms thereafter. The generators of this late ERP component were identified by dipole-fitting in the fusiform and neighboring cortical areas. It was however subsequently shown that ACOP is contextually dependent (Matusz et al., 2016). Here, using virtual sensors we observed at source-level the time-course of the responses of these ventral visual areas over a period starting earlier from stimulus onset. The results evidence at very early latencies in sighted as well as in blind individuals strong contralateral responses to peripheral sounds in the fusiform area. Such contralateral preferences were also found

in inferior occipital areas in sighted individuals and in blinds when both groups were considered altogether.

In more dorsal occipital areas such as superior occipital and mid-occipital areas, we observed as expected strengthened ipsilateral responses in the three groups. In the cuneus, different patterns of hemispheric preference were found across groups. Ipsilateral responses were strengthened in sighted and late blind individuals: they were significantly stronger compared to contralateral ones around 100 ms in sighted subjects while they were as strong as contralateral ones in late blinds. In early blinds, however, contralateral responses were stronger than ipsilateral ones around 150 ms.

Altogether, these findings suggest that similar cortical visual areas subtend the perception of space both in sighted and blind individuals in a way that is consistent with a supramodal organisation (Ricciardi et al., 2014). Differences, however, may appear across groups in the time intervals of hemispheric preference in some areas.

This study refines our knowledge of the involvement of visual cortical areas in sighted and late blind individuals for the processing of auditory space that was less documented. Previous studies have reported in sighted and late blind individuals early responses of cortical visual areas for the spatial localization of sounds (Campus et al., 2017; Amadeo et al., 2019). These studies, however, lack the spatial resolution we could obtain here. Campus and colleagues (2017) compared occipital responses elicited by a temporal and a spatial auditory bisection tasks. Both tasks consisted in delivering three consecutive auditory stimuli: the first and the last stimuli were spatially separated by subject's midline, the second stimulus was either closer in time (temporal task) or closer in space (spatial task) to one of the two others. Based on power maps of activation averaged over selected time windows, their results indicate at source-level that, compared to the temporal task, the spatial bisection task elicited a greater contralateral activation for the second sound in the time interval between 50

and 90 ms following stimulus onset. In a subsequent study, Amadeo et al. (2019) analyzed scalp topographies of late blind individuals performing the same auditory bisection task. Their evidence, in this case at scalp level, that individuals who had been blind for a shorter period exhibited also during the spatial task strong contralateral responses of cortical visual cortices. The strength of this bias happened to decrease with increased blindness duration.

The methodology that we used here provides a finer resolution for understanding the spatial and temporal dynamics of the response to peripheral sounds. The combined approach based on virtual sensor and signal detection analysis enables to evidence homologies not only in the topographic localization of the recruited visual areas but mainly in the content of these responses exemplified here in common patterns of hemispheric preference regarding the spatial position of the stimulus. The observations reported here moreover suggest that such an approach enables to circumvent methodological gaps. Previous studies comparing sighted to blind individuals made tremendous use of fMRI contrasts resulting in minimizing potential early activation in the primary visual cortex of sighted subjects along with low temporal precision. In the other hand, previous electrophysiological studies comparing subjects from these populations mainly focused on scalp level observations that lack spatial resolution. Our approach thus provides a reconciled view regarding the involvement of cortical “visual” areas in auditory spatial processing from earlier to higher-level areas and across different conditions of visual experience.

3.6 References

- Achim, A. (1995). Signal detection in averaged evoked potentials: Monte Carlo comparison of the sensitivity of different methods. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 96(6), 574-584.
- Achim, A. (2001). Statistical detection of between-group differences in event-related potentials. *Clinical Neurophysiology*, 112(6), 1023-1034.
- Amadeo, M.B., Campus, C., & Gori, M. (2019). Impact of years of blindness on neural circuits underlying auditory spatial representation. *Neuroimage*, 191, 140-149.
- Arnaud, L., Sato, M., Menard, L., & Gracco, V. L. (2013). Repetition suppression for speech processing in the associative occipital and parietal cortex of congenitally blind adults. *PLoS One*, 8(5), e64553.
- Baillet, S. (2017). Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging. *Nature neuroscience*, 20(3), 327.
- Bedny, M., Richardson, H., & Saxe, R. (2015). “Visual” cortex responds to spoken language in blind children. *Journal of Neuroscience*, 35(33), 11674-11681.
- Brang, D., Towle, V. L., Suzuki, S., Hillyard, S. A., Di Tusa, S., Dai, Z., ... & Grabowecky, M. (2015). Peripheral sounds rapidly activate visual cortex: evidence from electrocorticography. *Journal of neurophysiology*, 114(5), 3023-3028.
- Campus, C., Sandini, G., Morrone, M. C., & Gori, M. (2017). Spatial localization of sound elicits early responses from occipital visual cortex in humans. *Scientific reports*, 7(1), 1-12.
- Cohen, L., Dehaene, S., Naccache, L., Lehéricy, S., Dehaene-Lambertz, G., Hénaff, M.-A., & Michel, F. (2000). The visual word form area: Spatial and temporal characterization of an initial stage of reading in normal subjects and posterior split-brain patients. *Brain*, 123(2), 291-307.
- 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.
- Diaconescu, A. O., Hasher, L., & McIntosh, A. R. (2013). Visual dominance and multisensory integration changes with age. *Neuroimage*, 65, 152-166.

- Dormal, G., Pelland, M., Rezk, M., Yakobov, E., Lepore, F., & Collignon, O. (2018). Functional preference for object sounds and voices in the brain of early blind and sighted individuals. *Journal of cognitive neuroscience*, *30*(1), 86-106.
- Dukelow, S. P., DeSouza, J. F. X., Culham, J. C., van den Berg, A. V., Menon, R. S., & Vilis, T. (2001). Distinguishing subregions of the human MT+ complex using visual fields and pursuit eye movements. *Journal of Neurophysiology*, *86*(4), 1991-2000.
- Feng, W., Störmer, V. S., Martinez, A., McDonald, J. J., & Hillyard, S. A. (2014). Sounds activate visual cortex and improve visual discrimination. *Journal of Neuroscience*, *34*(29), 9817-9824.
- Grill-Spector, K., Kushnir, T., Hendler, T., Edelman, S., Itzchak, Y., & Malach, R. (1998). A sequence of object-processing stages revealed by fMRI in the human occipital lobe. *Human brain mapping*, *6*(4), 316-328.
- Grill-Spector, K., Kourtzi, Z., & Kanwisher, N. (2001). The lateral occipital complex and its role in object recognition. *Vision research*, *41*(10-11), 1409-1422.
- Hemond, C. C., Kanwisher, N. G., & De Beeck, H. P. O. (2007). A preference for contralateral stimuli in human object-and face-selective cortex. *PLoS one*, *2*(6).
- Haig, A. R., & Gordon, E. (1995). Projection onto centroids difference vectors: a new approach to determine between group topographical differences, applied to P3 amplitude in Schizophrenia. *Brain topography*, *8*(1), 67-73.
- Huk, A. C., Dougherty, R. F., & Heeger, D. J. (2002). Retinotopy and functional subdivision of human areas MT and MST. *Journal of Neuroscience*, *22*(16), 7195-7205.
- Jack, A. I., Patel, G. H., Astafiev, S. V., Snyder, A. Z., Akbudak, E., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2007). Changing human visual field organization from early visual to extra-occipital cortex. *PLoS One*, *2*(5).
- Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *Journal of Neuroscience*, *17*(11), 4302-4311.
- Kanwisher, N., & Yovel, G. (2006). The fusiform face area: a cortical region specialized for the perception of faces. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *361*(1476), 2109-2128.

- Lessard, N., Pare, M., Lepore, F., & Lassonde, M. (1998). Early-blind human subjects localize sound sources better than sighted subjects. *Nature*, *395*(6699), 278-280.
- Lewald, J., & Getzmann, S. (2013). Ventral and dorsal visual pathways support auditory motion processing in the blind: evidence from electrical neuroimaging. *European Journal of Neuroscience*, *38*(8), 3201-3209.
- Lewis, J. W., Wightman, F. L., Brefczynski, J. A., Phinney, R. E., Binder, J. R., & DeYoe, E. A. (2004). Human brain regions involved in recognizing environmental sounds. *Cerebral cortex*, *14*(9), 1008-1021.
- Matusz, P. J., Retsa, C., & Murray, M. M. (2016). The context-contingent nature of cross-modal activations of the visual cortex. *Neuroimage*, *125*, 996-1004.
- McDonald, J. J., Störmer, V. S., Martinez, A., Feng, W., & Hillyard, S. A. (2013). Salient sounds activate human visual cortex automatically. *Journal of Neuroscience*, *33*(21), 9194-9201.
- Niemeier, M., Goltz, H. C., Kuchinad, A., Tweed, D. B., & Vilis, T. (2005). A contralateral preference in the lateral occipital area: sensory and attentional mechanisms. *Cerebral Cortex*, *15*(3), 325-331.
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J. M. (2011). FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational intelligence and neuroscience*, *2011*.
- Poirier, C., Collignon, O., DeVolder, A. G., Renier, L., Vanlierde, A., Tranduy, D., & Scheiber, C. (2005). Specific activation of the V5 brain area by auditory motion processing: an fMRI study. *Cognitive Brain Research*, *25*(3), 650-658.
- 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.
- Roder, B., Teder-Salejarvi, W., Sterr, A., Rosler, F., Hillyard, S. A., & Neville, H. J. (1999). Improved auditory spatial tuning in blind humans. *Nature*, *400*(6740), 162-166.
- Schall, S., Kiebel, S., Maess, B., & von Kriegstein, K. (2013). Early auditory sensory processing of voices is facilitated by visual mechanisms. *Neuroimage*.

- Tootell, R. B. H., Mendola, J. D., Hadjikhani, N. K., Liu, A. K., & Dale, A. M. (1998). The representation of the ipsilateral visual field in human cerebral cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *95*(3), 818-824.
- Van Veen, B. D., Van Drongelen, W., Yuchtman, M., & Suzuki, A. (1997). Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, *44*(9), 867-880.
- Voss, P., Lassonde, M., Gougoux, F., Fortin, M., Guillemot, J. P., & Lepore, F. (2004). Early-and late-onset blind individuals show supra-normal auditory abilities in far-space. *Current Biology*, *14*(19), 1734-1738.
- Voss, P. (2019). Brain (re) organization following visual loss. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, *10*(1), 1939-5078.
- Weeks, R., Horwitz, B., Aziz-Sultan, A., Tian, B., Wessinger, C. M., Cohen, L. G., ... & Rauschecker, J. P. (2000). A positron emission tomographic study of auditory localization in the congenitally blind. *Journal of Neuroscience*, *20*(7), 2664-2672.
- Woldorff, M. G., Tempelmann, C., Fell, J., Tegeler, C., Gaschler-Markefski, B., Hinrichs, H., ... & Scheich, H. (1999). Lateralized auditory spatial perception and the contralaterality of cortical processing as studied with functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. *Human brain mapping*, *7*(1), 49-66.

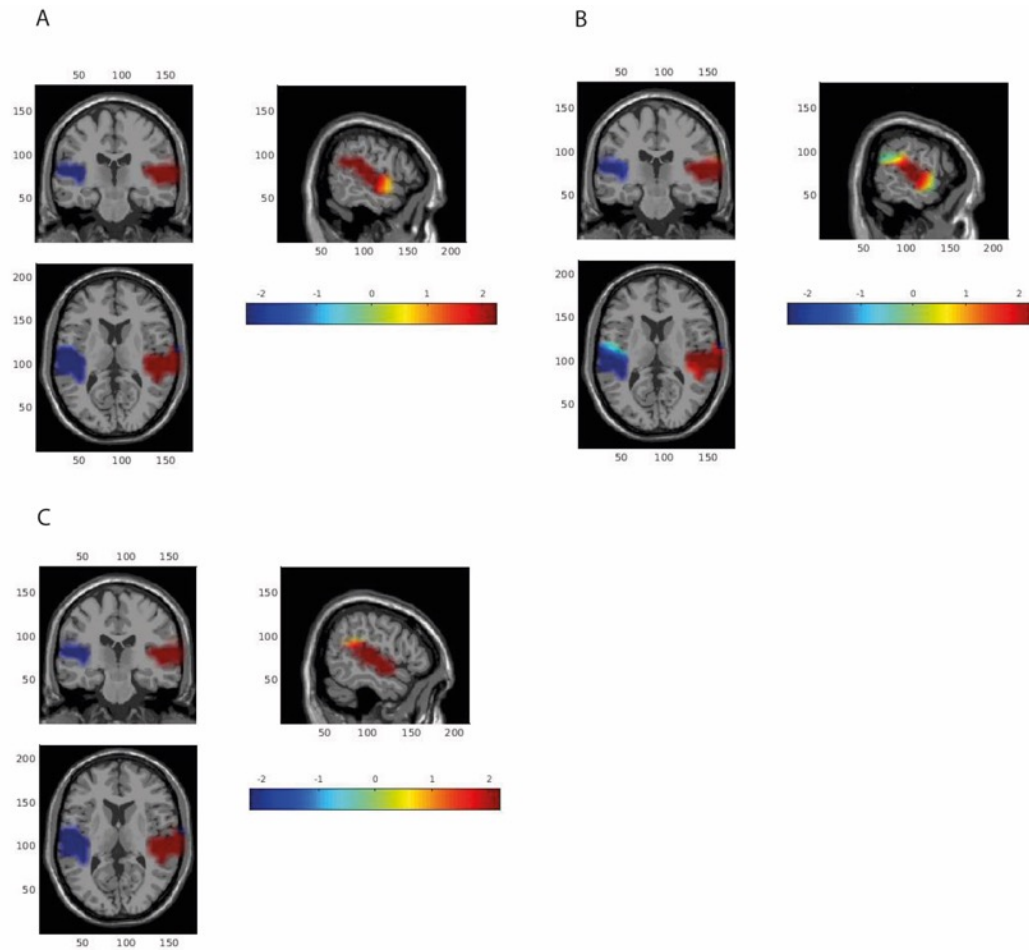


Figure 3.1: MEG responses to lateralized sound stimulation (AL-AR) in auditory cortex (Heschl and Temporal superior) of EB (A), LB (B) and Sighted individuals (C). Color scale represent t-values.

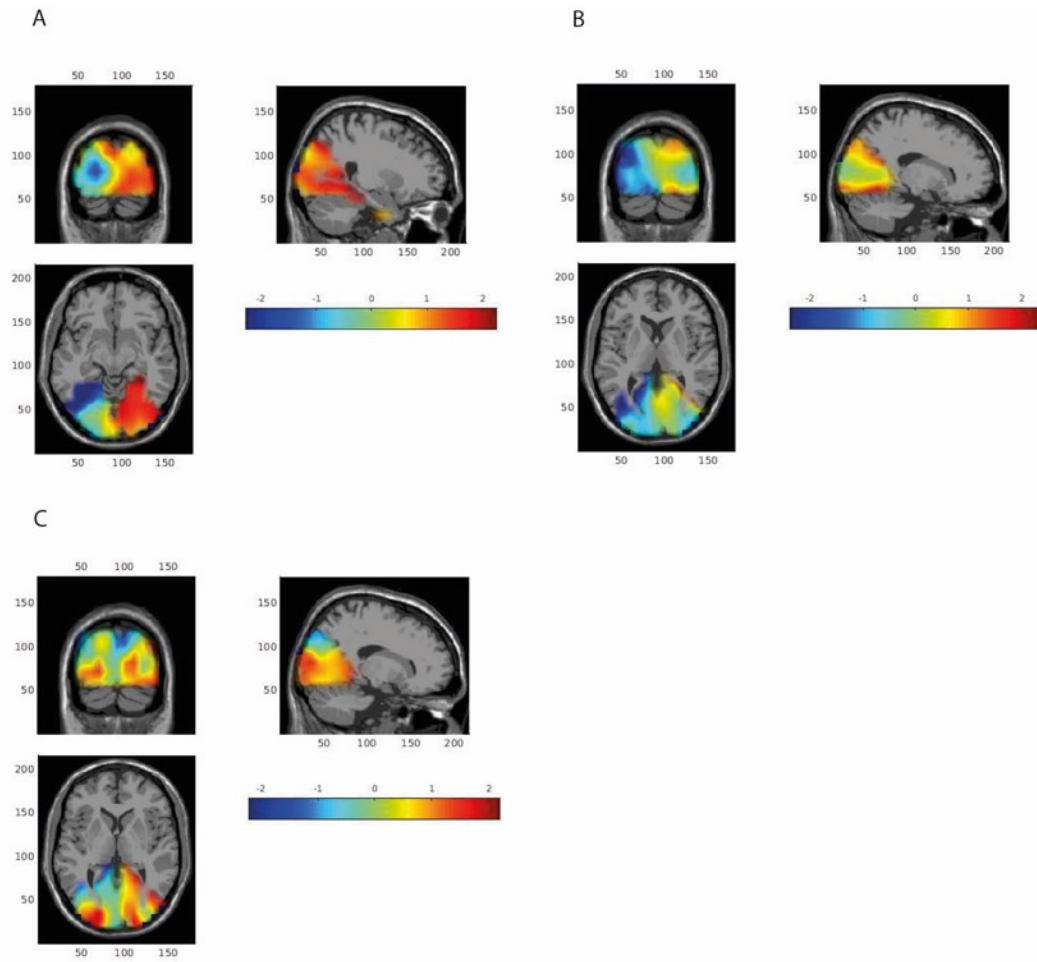


Figure 3.2: MEG responses to lateralized sound stimulation (AL-AR) in calcarine, cuneus, lingual, mid-occipital, occipital inferior, occipital superior and fusiform area of EB (A), LB (B) and Sighted individuals (C). Color scale represent t-values.

Table 3.1: Source locations exhibiting significant auditory activation in each group (AL-AR; uncorrected p values).

Group	Areas	Left hemisphere			Right hemisphere		
		xyz(cm)	t	p	xyz(cm)	t	p
EB	Fusiform	[-4,-6,-2]	-2,93	0,017	[4,-3,-3]	2,36	0,043
		[-4,-5,-2]	-2,73	0,023	[4,-2,-3]	2,52	0,033
		[-3,-5,-2]	-2,3	0,047	[4,-4,-2]	2,95	0,016
		[-4,-4,-2]	-2,31	0,047	[3,-3,-2]	2,52	0,033
		[-3,-6,-1]	-2,51	0,033	[4,-3,-2]	4,71	0,0011
		[-4,-5,-1]	-3,86	0,0039	[4,-2,-2]	3,57	0,006
		[-3,-5,-1]	-2,94	0,017	[3,-4,-1]	2,31	0,046
	Inf. Occ.	[-5,-7,-1]	-3,57	0,0061			
		[-4,-6,-1]	-3,67	0,0052			
	Mid. Occ.				[5,-8,0]	2,56	0,031
					[4,-7,0]	2,49	0,034
					[4,-8,1]	2,37	0,042
					[4,-7,3]	2,33	0,045
LB	Fusiform	[-4,-6,-2]	-2,54	0,039			
		[-3,-5,-2]	-2,4	0,048			
		[-3,-7,-1]	-3,16	0,016			
		[-3,-6,-1]	-3,43	0,011			
		[-4,-5,-1]	-2,69	0,031			
		[-3,-5,-1]	-3,15	0,016			
		[-2,-5,-1]	-3,27	0,014			
	Inf. Occ.	[-5,-7,-1]	-2,66	0,032			
		[-4,-7,-1]	-3,36	0,012			
		[-4,-6,-1]	-2,91	0,023			
	Mid. Occ.	[-4,-7,0]	-4,23	0,0039			
		[-4,-6,0]	-4,41	0,0031			
		[-4,-7,1]	-2,81	0,026			
		[-4,-8,3]	-2,39	0,048			
Lingual	[-2,-6,-1]	-3,27	0,014				
	[-2,-6,0]	-2,45	0,044				
Sighted	Fusiform	[-4,-4,-2]	-2,34	0,039	[4,-3,-3]	2,54	0,028
		[-3,-4,-2]	-2,2	0,05	[4,-2,-3]	2,28	0,044
					[4,-5,-2]	2,43	0,033
					[3,-4,-2]	2,3	0,042
					[4,-4,-2]	2,81	0,017
					[3,-3,-2]	2,29	0,042
					[4,-3,-2]	2,98	0,013
				[4,-2,-2]	3,09	0,01	
				[3,-4,-1]	2,57	0,026	
	Mid. Occ.	[-3,-10,0]	2,39	0,036	[4,-7,3]	2,33	0,04

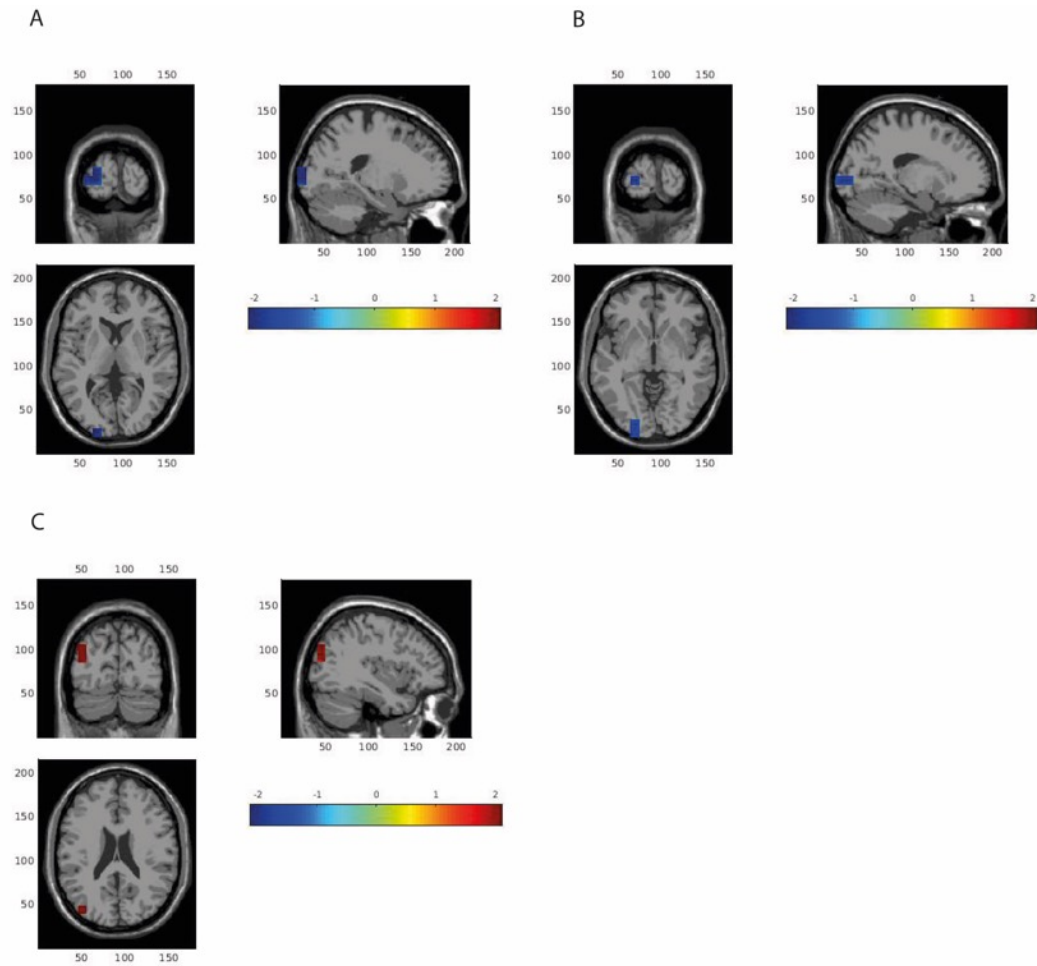


Figure 3.3: Between-group comparisons. Source locations exhibiting uncorrected significant p values in “visual” areas for the difference AL-AR. A: EB - Sighted; B: LB - Sighted; C: EB - LB. Significant t-values displayed.

Table 3.2: Between group comparisons. Source locations exhibiting uncorrected significant p values in “visual” areas for the difference AL-AR.

Group	Areas	Left hemisphere		
		xyz(cm)	t	p
EB>Sighted	Mid. Occ.	[-3,-10,0]	-2,62	0,017
		[-2,-10,0]	-2,37	0,028
		[-2,-10,1]	-2.48	0,022
LB>Sighted	Fusiform	[-3,-2,-3]	2,17	0,044
		[-3,-1,-3]	2,16	0,044
	Mid. Occ.	[-2,-10,0]	-2.14	0,047
		[-2,-9,0]	-2.18	0,043
EB>LB	Mid. Occ.	[-4,-8,2]	2,84	0,012
		[-4,-8,3]	3,07	0,007

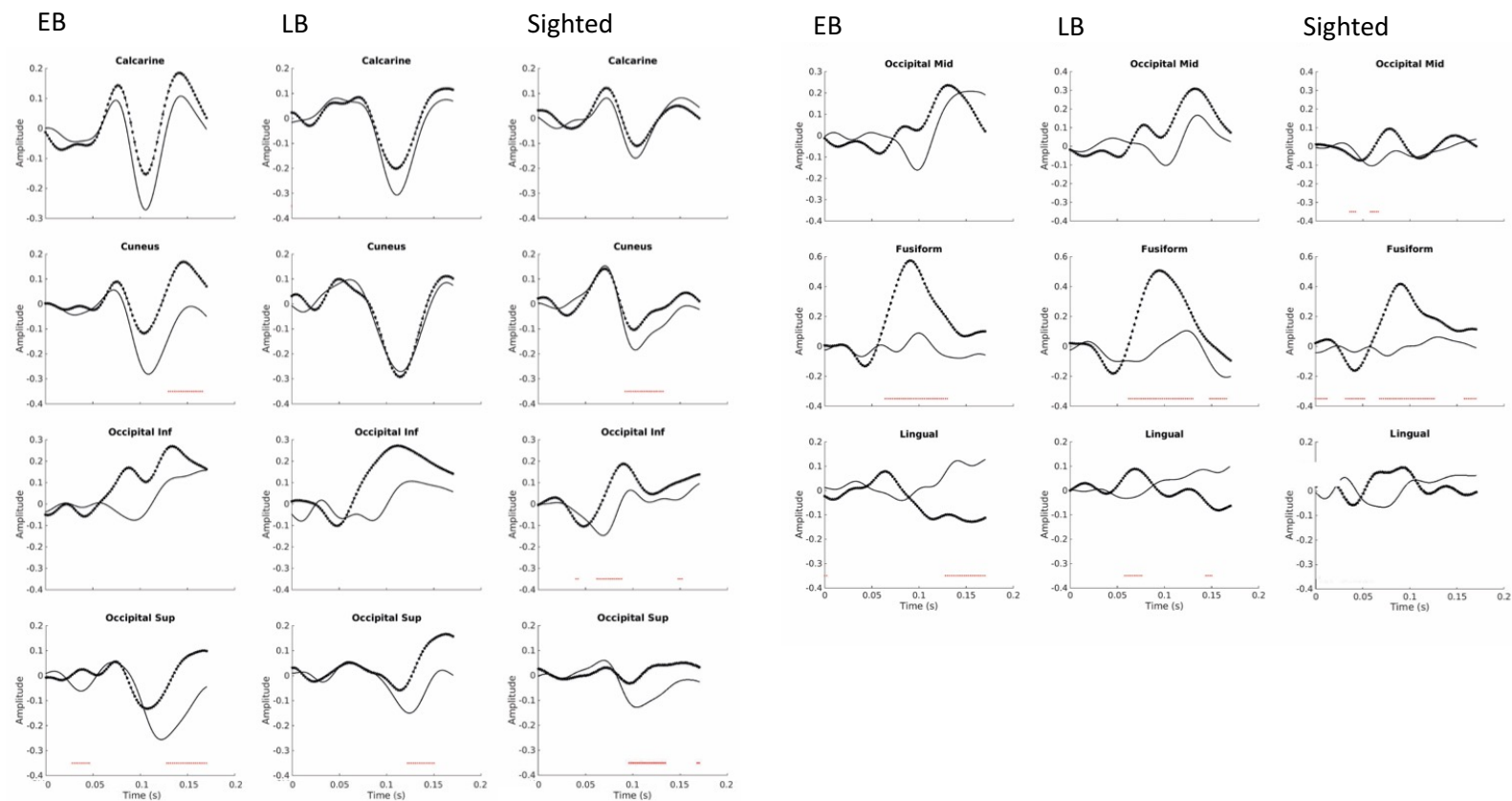


Figure 3.4: Contralateral and ipsilateral response time courses to auditory stimulations in visual areas within each group. Black plain lines: ipsilateral responses. Dotted lines: contralateral responses. Time samples exhibiting significant p values are underlined in red.

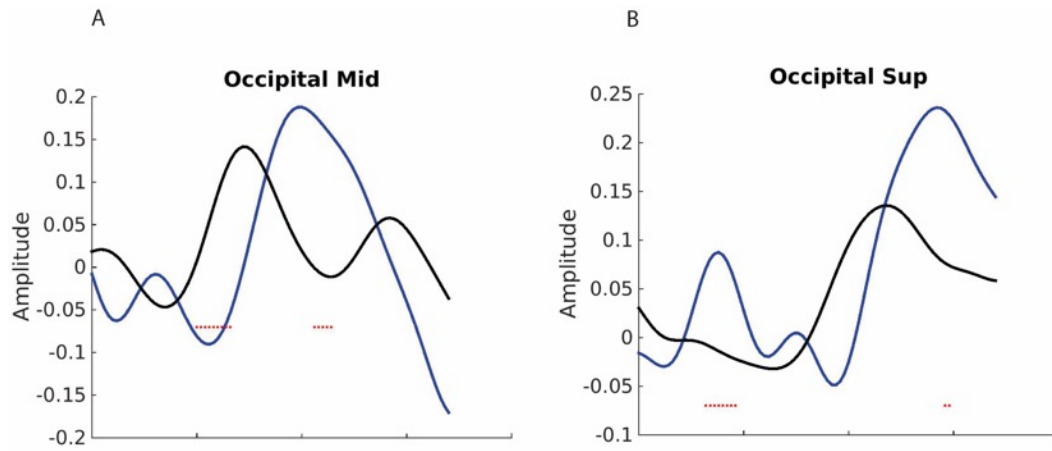


Figure 3.5: Comparison of the difference between contralateral and ipsilateral response averaged across both hemispheres and subjects, in the early blind compared to sighted individuals. Early blinds in blue. Sighted subjects in black.

Table 3.3: Results of the interaction hemisphere x stimulus per group in each ROI.

ROI	Hem x Stim	
	F	<i>p</i>
Calcarine		
EB	1,64	0,23
LB	4,24	0,079
Sighted	1,11	0,32
Cuneus		
EB	6,42	0,032*
LB	0,31	0,59
Sighted	8,82	0,013*
Inf. Occ.		
EB	2,92	0,12
LB	2,83	0,14
Sighted	9,62	0,01*
Sup. Occ.		
EB	7,64	0,022*
LB	7,57	0,028*
Sighted	8,26	0,015*
Mid. Occ.		
EB	2,76	0,13
LB	4,96	0,06
Sighted	4,64	0,054
Fusiform		
EB	15,81	0,0032*
LB	23,71	0,0018*
Sighted	29,61	0,0002*
Lingual		
EB	6,17	0,035*
LB	6,84	0,035*
Sighted	2,12	0,17

Table 3.4: Results of the interaction hemisphere x stimulus per each pair of groups in each ROI.

ROI	Hem x Stim		Group x Hem x Stim
	F	<i>p</i>	<i>p</i>
Calcarine			
EB-Sighted	1,4	0,25	0,57
LB-Sighted	1,22	0,28	0,66
EB-LB	3,82	0,067	0,99
Cuneus			
EB-Sighted	11,42	0,0028*	0,34
LB-Sighted	4,67	0,044*	0,49
EB-LB	5,27	0,035*	0,25
Inf. Occ.			
EB-Sighted	10,52	0,0039*	0,5
LB-Sighted	8,75	0,0081*	0,78
EB-LB	6,48	0,021*	0,93
Sup. Occ.			
EB-Sighted	14,11	0,0012*	0,041*
LB-Sighted	16,65	0,00064*	0,48
EB-LB	16,18	0,00088*	0,84
Mid. Occ.			
EB-Sighted	4,94	0,037*	0,02*
LB-Sighted	7,65	0,012*	0,17
EB-LB	6,73	0,019*	0,72
Fusiform			
EB-Sighted	50,15	< ,00001*	0,86
LB-Sighted	59,85	< ,00001*	0,82
EB-LB	44,01	< ,00001*	0,91
Lingual			
EB-Sighted	2,53	0,127	0,25
LB-Sighted	5,24	0,034*	0,72
EB-LB	12,7	0,0024*	0,91

CHAPITRE IV

ARTICLE 3 - TOWARDS A NEW THEORETICAL ACCOUNT OF BLINDNESS NEUROPLASTICITY

Audrey Doualot¹

¹Département de psychologie, Université du Québec à Montréal, Québec, Canada

4.1 Abstract

Blindness has classically been used as a model for studying neuroplasticity. Since the pioneer reports highlighting the functional activation of visual brain areas in blind individuals, several hypotheses have been formulated attempting to disentangle blindness neuroplasticity from normal functional brain organization. Strikingly, each cycle of theoretical developments commonly refers to neuroplasticity to describe neural principles that can dramatically differ. In this theoretical review, we show how these different hypotheses happen to juggle with the need for reconciling results from corpuses that either emphasize blind or sighted outcomes. We characterize how paradigms of brain organization and methods constrain the understanding of blindness plasticity. We argue that advances in complex networks approaches now invite to a new cycle of theoretical development where neuroplasticity needs to be understood under a framework of brain organization where brain functions may be supported by different patterns of networks activations that are contextually-dependent. Finally, bridging with recent insights from the study of neural networks

dynamics, we address how blindness functional neuroplasticity can advance from the observation of network oscillations.

4.2 A scalable conceptualization of blindness neuroplasticity

Neuroplasticity refers to the ability of the nervous system to reconfigure its structural and functional organization during normal as well as detrimental circumstances during development (Bavelier and Neville, 2002). The inherent difficulty in studying blindness functional neuroplasticity is that it is defined as a departure from a normative functional organization of the brain which is still debated among the neuroscientific community (Phillips, 1984; Finger, 2001). In fact, the concept of neuroplasticity entails two implicit assumptions: (1) a group of control individuals is endowed with normative neural mechanisms; (2) these neural mechanisms are determined by a set of rules that are understood under a prevailing paradigm of brain organization. Any departure from this normative framework sets neuroplasticity. Two major drives thus influence the understanding of neuroplasticity: (1) the conceptualization of brain functional organization that opposes for at least two centuries those who view functions as resulting from specialized areas against those who view functions as fundamentally distributed; (2) the back and forth movement generated by comparisons to the normative group on one side and new developments in the study of this normative population in the other hand. This dynamic eventually results in a refinement of the understanding of normal brain organization.

As a long-lasting heritage from pioneer studies in the field of neuropsychology (Broca, 1861; 1865; Wernicke, 1874/1977), the functional organization of the brain has classically been conceived as resulting from a series of distributed processes issuing from specialized areas. According to this view, the way we perceive the environment around us is thought to be derived from peripheral sensory receptors that feed functionally unimodal primary cortical areas. These areas project in turn to

secondary areas that integrate different characteristics of the processed information. Eventually, this information is integrated with information derived from other sensory modalities in multimodal areas at higher level of organization handling top-down influence via feedback loops (Felleman and Van Essen, 1991).

Guided by this prevailing paradigm, pioneer explorations of deprived occipital areas in blind subjects brought quite surprising results. Showing evidence of increased metabolic activations both at rest and during cross-modal tasks (Wanet-Defalque et al., 1988; Veraart et al., 1990; De Volder et al., 1997), they pointed out mechanisms that did not fit the conventional view of functional specialization. Taken as evidence of brain compensatory mechanisms, they were referred to as blindness cross-modal plasticity. Indeed, over the last three decades, the comparisons of neural mechanisms in blind and sighted individuals through imaging techniques such as positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI), electromagnetic techniques such as electroencephalography (EEG), magnetoencephalography (MEG) and transcranial magnetic stimulation (TMS) consistently highlighted in a wide variety of sensory tasks the functional relevance of visual activations in blind, understating it in sighted subjects (see Collignon et al., 2009a; Merabet and Pascual-Leone, 2010 for reviews).

From another perspective, however, the investigation of cross-modal mechanisms in sighted individuals brought new insights regarding normal brain organization. Temporary blindfolded sighted individuals happened to exhibit reversible occipital responses to auditory and tactile stimulation after several days of visual deprivation (Pascual-Leone and Hamilton, 2001). These findings were suggesting that the recruitment of occipital areas for the processing of non-visual inputs was plausible in sighted individuals as well. Previous paradigm of brain specialization was thus amended in favor of a “metamodal” hypothesis (Pascual-Leone and Hamilton, 2001). This hypothesis stated that developmental sensory loss was not a prerequisite for the

functional recruitment of visual areas in the processing of non-visual inputs. Rather than conceptualizing brain functions as distributed per modality across specialized brain areas, this view argued for functions distributed across specialized brain operators proceeding irrespective of the modality. Under usual circumstances, the dominance of the sense of vision over the other senses was hypothesized to mask detectable evidence of occipital recruitment for non-visual processing in sighted individuals. Blindfolding, amounting to deafferenting occipital areas of visual inputs, could unveil such heteromodal processing (Pascual-Leone and Hamilton, 2001).

Numerous studies supported these predictions of specialized brain “operators”. In blinds, for instance, well-documented studies reported the functional activation of the visual “where” pathway during the processing of heteromodal moving stimuli (Weeks et al., 2000; Poirier et al., 2006; Ptito et al., 2009; Renier et al., 2010; Collignon et al., 2011). This perspective emphasized similarities between sighted and visually-deprived subjects. Consequently, the study of blindness turned out to offer an open window on normal brain mechanisms as well.

As the “metamodal” hypothesis emphasized the need for specific circumstances to ensure the actual cross-modal recruitment of occipital areas, further findings resulting from a wide range of methods rather suggested that visual areas – including the primary ones – may contribute, as a normal processing of the brain, to heteromodal tasks (Ghazanfar and Schroeder, 2006; Murray et al., 2016; Ricciardi et al., 2014). The “supramodal” hypothesis (Ricciardi, 2014) builds on this evidence. Notably, recent findings even reported topographically-organized activations in the visual areas of sighted individuals during the processing of lateralized sounds (Brang et al., 2015; Campus et al., 2017).

While this evidence highlighted similarities between blind and sighted individuals in the neural processing of sensory information, an increasing body of findings

exhibited in blind subjects specifically, visual brain activations for a wide diversity of high-level cognitive tasks ranging from Braille reading, language, memory or arithmetic tasks (see Bedny, 2017 for a recent review). Remarkably these developments moved the debate regarding blindness neuroplasticity from low-level sensory processing to higher-level cognitive functions. The “pluripotent” hypothesis (Bedny, 2017) endow brain areas with the capacity of handling multiple cognitive functions whether they are low-level or high-level. Differences between blind and sighted subjects are viewed as developmentally-dependent and explained by a hierarchical reversal where higher-cognitive areas that normally modulate visual processing in sighted subjects, endow visual cortices with higher-cognitive functions in blinds.

Remarkably, we identify at each incremental cycle of theoretical developments a pendulum movement fed separately by research driven either primarily by blindness study or cross-modal enquiry, that results in a weakening of the concept of specialization in the brain and a reframing of blindness neuroplasticity (Figure 1). The key question now that naturally ensues from these conceptual developments appears to be: “Is pluripotency a fundamental property of cortical areas irrespective of sensory deprivation?”. To move on with this point however the following question is worth asking: “how come blindness studies consistently understate functional activations in sighted?”. Let us consider now a few methodological aspects that may help to handle this issue.

4.3 Methodological limitation in the study of blindness neuroplasticity

In the last decades, blindness neuroplasticity has increasingly been studied using approaches based on functional neuroimaging methods such as PET and fMRI though numerous confounds regarding the interpretation of contrast activations have been raised (Poldrack, 2000; 2006; 2010; Logothetis, 2008). As indirect measures of

synaptic activity PET and fMRI enable to detect only changes from differential conditions. Consequently, contrast analyses have commonly been used to compare blind to sighted individuals. In such designs, PET or fMRI maps of activation from both groups are subtracted. This results in higher or lower activation over a time period in certain brain areas supposedly relevant functionally. However, inherent drawbacks of such approaches weaken interpretations when the time comes to explain the differences between blind and sighted individuals. In fact, the greater activations that have consistently been observed in the occipital areas of blind subjects (see for a review Collignon et al., 2009a) are usually taken as evidence for higher synaptic activity functionally relevant in blind contrary to sighted individuals. However, although changes in the level of synaptic activity – due for instance to extended cortical map or synaptic pruning – may certainly result in changes in the level of neuroimaging activations, this is still not clear how these biophysical properties are effectively reflected in functional imaging signals (Poldrack, 2000). In fact, lower activations in sighted subjects may be mediated by differential time processing or differential patterns of excitation/inhibition while still being functionally relevant to the task.

Another corpus of evidence came from electrophysiological studies tracking the time course of brain activity at high temporal resolution. Contrary to PET and fMRI, EEG and MEG record brain signals that are directly linked to synaptic activity. For instance, early studies exploring spatial auditory processing showed that sound-triggered event-related potentials (ERPs) were more posteriorly distributed in blind compared to sighted individuals (Kujala et al., 1992; Röder et al., 1999; Leclerc et al., 2000; Schepers et al., 2012). This suggests that blindness could result in a more substantial recruitment of occipital brain areas during the processing of sound compared to sighted subjects. Strikingly, these different insights were obtained at scalp level, which is a major shortcoming of these studies. In fact, at scalp level, electrodes and sensors record mainly local field potentials which represent the

activity of hundreds of thousands of cells involved in the task being made, but they also record changes generated in distant parts of the brain due to volume conduction – this is especially the case for EEG. Consequently, it remains difficult to draw strong conclusions about functional plasticity at scalp level. Differences in the underlying structural organization of visual areas between blind and sighted subjects could explain such results at scalp level without ruling out the functional relevance of such activations in sighted subjects.

Yet, it is possible to track brain activity more specifically at source level. Such analysis is based on several steps of mathematical modelling that are commonly found in standard distributed source reconstruction algorithms like minimum norm (MNE) or beamforming. Such algorithms can extract at the scale of a millisecond the time course of any area of interest in the brain. Consequently, they offer a better spatial resolution compared to scalp observations. Such methodological approaches enabling high temporal observations at source level remain however rare in blindness study. Potentially, this could be explained by methodological inherent drawbacks affecting group averaging. Indeed, to account for source activity emanating from any location and orientation, these algorithms compute for each voxel of a grid modeling brain sources the patterns of activity of three co-localized orthogonal dipoles. For inter-subject comparisons, the resultant of these components is usually extracted through a singular value decomposition (SVD). The downside however resides in that the SVD assigns a random polarity to source orientations that consequently confers inconsistent polarities to corresponding brain signal across subjects. As a result, significant effects within and between groups may disappear with such approaches. Solutions however exist. When available, anatomical information may be used to constrain the orientation of the sources. Alternately, a proposed solution consists in rectifying brain signals, i.e taking their absolute value before averaging, although this approach loses the natural deflections in the signal waveforms. Müller et al. (2019) adopted such an approach to compare sighted and congenitally blind subjects in a

tactile task. They evidenced in the striate cortex a component peaking around 80 ms in sighted subjects and around 100 ms in the congenitally blinds following an electrotactile stimulation. On our side, we recently proposed a method of polarity alignment that consistently preserves the shape of the waveforms while allowing group averaging. Investigating the topographic organization of “visual” areas during the processing of lateralized sound in early and late blind and sighted individuals, we remarkably evidenced at source level the presence of event-related waveform in the three groups, including in primary visual areas (Doualot et al., in preparation).

Thus, far from ruling out the functional relevance of visual areas in sighted for the processing of heteromodal input, findings from blindness study relying mainly on condition contrasts and/or on scalp-level responses call for cautious interpretations.

Finally, Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) has been of great interest for speculating about the functional involvement of occipital areas in blind compared to sighted individuals. TMS provokes virtual lesions in the brain by inducing a large amount of current in a short time period that stimulates neurons or change resting membrane potentials (Walsh and Cowey, 2000). Applied to occipital brain areas, it was showed to impair behavioral performances in non-visual tasks in early blind but not in sighted individuals (e.g., Cohen et al., 1997; Hamilton and Pascual-Leone, 1998; Amedi et al., 2004; Wittenberg et al., 2004; Collignon et al., 2007, 2009b; Kupers et al., 2007). However, in an experimental design involving sighted alone, TMS pulses applied to occipital cortex 50 ms after sound onset significantly impaired the process of auditory spatial localization (Collignon et al., 2008). The key feature of the technique is that it interferes with ongoing or task-related cortical information by modifying the underlying neural processes. Task performances may be disrupted by uncoordinating patterns of neural activity issuing from the targeted brain area (Walsh et Cowey, 2000). The understanding of the mechanisms of interference remains however an active field of research. TMS pulse was showed to generate in cats,

depending on the intensity of the pulse, complex cascades of events resulting in either facilitation or inhibition of neuronal spiking (Moliadze et al., 2003). Evidence shows also that while TMS induces synaptic changes at a focal site, it concurrently impacts regions at distant sites presumably connected with this brain area (Paus et al., 1997). In recent years, paradigms combining TMS with EEG (TMS-EEG) provided additional insights. Such paradigms have allowed to probe the cortical oscillatory activity within and between brain regions (Pellicciari et al., 2017). Specifically, evidence shows that single pulses of TMS induce modifications in the frequency spectrum of cortical activity. They phase-reset ongoing brain oscillations (Van Der Werf and Paus, 2006; Thut et al., 2011), and, at large-scale, generate transient phase-resetting propagating in a bottom-up way (Kawasaki, et al., 2014). Altogether, this makes it less easy to interpret TMS-induced behavioral outcomes. Reasoning at network level, as TMS targets visual areas, it concurrently modifies the whole functional network by disrupting the oscillatory activity within distant sites along with the overall dynamics of the network connectivity. Consequently, the behavioral differences between blind and sighted individuals may come out of differential states of brain networks induced by the TMS application. Still, occipital areas may be involved in both groups in the processing of non-visual stimulations but within different oscillatory arrangements of neuronal coalitions.

4.4 Towards a unified framework for the study of blindness neuroplasticity: an oscillatory perspective

Over the last two decades, research on complex networks has permeated the field of cognitive neuroscience. Switching attention to global properties and system dynamics, it engages the study of brain organization towards a fundamental paradigmatic shift. Evidence for functional pluripotency of brain areas and remapping of brain networks under contextual circumstances (Ghazanfar and Schroeder, 2006; Anderson, 2010; Murray et al., 2016; Bedny, 2017) shift the key question from where functions are

localized into the brain to how functions emerge from specific patterns of network dynamics (Bressler and Menon, 2010; Sporns, 2011). Consistently, this challenges the conceptual understanding of neuroplasticity.

An ever-growing body of studies based on large-scale recordings from multiple brain regions pinpoint neuronal oscillations as playing a fundamental role in a wide range of cognitive functions (Buzsaki, 2006; Buzsaki and Wang, 2012). From a network perspective, oscillatory activity is thought to reflect the firing synchronization of large assemblies of neurons in various frequency bands. Interestingly, the convergence of insights from animal and human studies, from cellular to system levels – most obtained from the observation of the visual system –, allows to better understand how cognitive functions emerge from the interplay between cellular biophysical properties and synaptic connectivity (Wang, 2010). Building on these evidence a unified physiological framework emerges where brain oscillations play a crucial role in the dynamic routing of information. Electrophysiological studies in animals and computational studies suggest indeed that brain interareal communication emerge from the interplay of both excitatory and inhibitory neurons where specifically sub-networks of inhibitory interneurons play an important role in setting the dynamics of synchronization (Buzsaki & Chrobak, 1995) by stabilizing the overall dynamic of the network while filtering afferent stimulations. The observation of cell type distribution and patterns of oscillatory frequencies within cortical layers along with the observation of the layers targeted by either bottom-up or top-down information enable to probe how specific frequency range of oscillations reflect feedforward and feedback signaling. Gamma frequency ($> 30\text{Hz}$) have been proposed to subserve feedforward flow of information while alpha ($\sim 8 - 12\text{ Hz}$) and beta ($\sim 13 - 30\text{ Hz}$) may rather subserve feedback signaling (for e.g., Gregoriou et al., 2015; Hyafil et al., 2015 for a reviews). In humans, these findings were supported in cortical visual areas in a MEG study using metrics of directed connectivity (Michalareas et al., 2016).

Concurrently with the growing interest in brain network dynamics, a myriad of metrics have been proposed to quantify functional connectivity from oscillatory features. Some mainly quantify the correlation between patterns of activity without specifying the causal link between them while others do provide additional information regarding the directionality of the flows of information between brain areas (Bastos and Schoffelen, 2016).

EEG and MEG are the best suited tools to study non-invasively in humans the dynamics of oscillatory networks on the time scale of cognitive processes. Notably however, in blindness studies most of the evidence on the functional interareal connectivity come from the analysis of fMRI recordings in the time domain. Few studies have compared the spectral features of the neuronal connectivity in the visual cortex of blind and sighted individuals with electrophysiological tools. Schepers et al. (2012) however, reported with MEG gamma-range activity associated with the semantic categorization of meaningful sounds in the visual cortex of blind individuals. Such feature integrating visual areas within a large functionally-relevant network serving non-visual functions was not exhibited in sighted subjects. In a somatosensory task comparing one congenitally blind to two sighted subjects, Ioannides and colleagues evidenced with MEG widespread oscillatory responses in the visual cortex of the blind individual, from alpha-band up to gamma-band. In the visual cortex of the sighted subjects, oscillatory activations were present in the gamma range, stronger in the ipsilateral hemisphere. Analysis of mutual information (MI) further suggested to the authors the existence, in the blind subject, of a fast pathway from the somatosensory cortex to occipital areas transiting through the posterior parietal cortex. Very recently, with MEG tactile data, Müller et al. (2019) showed in congenitally blind individuals evidence for stronger directed connectivity in the alpha-band from the thalamus and somatosensory cortex to the striate cortex using phase-transfer entropy (PTE). In sighted subjects, however, they found stronger

connectivity in the beta-band from the striate and somatosensory cortices to the thalamus.

The investigation of brain functional connectivity through the interplay of different ranges of frequencies receive an increasing amount of attention, in particular nested oscillations, also referred to as phase-amplitude coupling (PAC) (Jensen and Colgin, 2007). Nested oscillations are thought to reflect the modulation of local neuronal excitability per the flowing of information between distant areas. Building on the unified physiological framework emerging from the study of brain network oscillations, they enable to probe how interareal communication at different spatial scales are mediated by patterns of excitatory/inhibitory directed flows. Remarkably, theoretical developments were recently proposed (Florin and Baillet, 2015; Hyafil et al., 2015; Bonnefond et al., 2017). Bonnefond et al. (2017) in particular, attempt to bridge the gap between major brain communication hypotheses – communication through coherence (CTC) (Fries, 2005, 2009, 2015) and gating by inhibition (GBI) (Jensen and Mazaheri, 2010) – within a nested oscillations paradigm. They propose a framework where local and distant interareal communication may be understood through the coupling between fast gamma oscillations and slow theta/alpha/beta oscillations. Information flow is established by oscillatory synchronization at low frequencies. Specifically, alpha oscillations are associated with pulses of inhibition that create windows of opportunity that either suppress local neuronal excitability or favor interareal communication approximately every 100 ms. Gamma oscillations are expected to be nested within slower oscillations, increasing only when windows are open. They are thought to reflect feedforward communication.

To our knowledge, only one study has observed the dynamics of nested oscillations conjunctly in blind and sighted individuals. It was conducted at rest with MEG (Hawellek et al., 2013). Measuring PAC within visual cortical areas, they reported, as we might expect, different patterns of oscillatory couplings in blind and sighted

individuals. In blind subjects, delta rhythm (1 – 4 Hz) was coupled with high gamma rhythm (76 – 128 Hz), a pattern that has previously been associated in sighted individuals with sustained attentional processing. In blindfolded sighted subjects, however, alpha rhythm (10 Hz) was coupled with low gamma rhythm (19 – 53 Hz), a pattern that has been previously associated with functional inhibition. While further task-related investigations are being performed, we may understand under a unified framework how the oscillatory dynamics of brain networks embedding visual areas subtend cognitive processing in blinds and sighted individuals along with the specific role of visual areas within these oscillatory coalitions. Future studies may furthermore benefit from greater temporal resolution. Indeed, as most of PAC algorithms – for e.g. the one used in the study of Hawellek et al. (2013) – lack temporal resolution due to methodological challenges related to the poor signal-to-noise ratio affecting the higher frequency part of brain signals, future studies will need to build on recent developments (Voytek et al., 2013; Samiee and Baillet, 2017) that now enable observations at cognitive time-scale. The observation and interpretation of such networks dynamics will also benefit from multivariate analysis (for e.g. McIntosh & Misisic, 2013) that, by extracting common comprehensive patterns from multi-voxels brain responses over time, better prevent confusion of past cross-modal studies largely based on whole-brain or region of interest contrasts analyses.

4.5 Conclusion

We showed that, over the course of theoretical new accounts, the understanding of blindness neuroplasticity develops through insights brought conjunctly in the study of the normative group and the clinical group. Modern network approaches now challenge our previous conceptual understanding of neuroplasticity, shifting the key question to whether specific patterns of dynamic activations in blind and sighted subjects may endow the same type of functions. Investigations of oscillatory network dynamics in particular through nested oscillations promise insightful findings while

the number of studies addressing this question in a unified framework grows. From a clinical perspective this is of importance in blinds as well as in sighted individuals whenever strategies of rehabilitation are needed. Therapeutic interventions may indeed benefit from an extended approach where specific abilities are exercised through a wide variety of cognitive tasks irrespective of the input modality.

4.6 References

- Amedi, A., Floel, A., Knecht, S., Zohary, E., & Cohen, L. G. (2004). Transcranial magnetic stimulation of the occipital pole interferes with verbal processing in blind subjects. *Nature neuroscience*, 7(11), 1266.
- Anderson, M. L. (2010). Neural reuse: A fundamental organizational principle of the brain. *Behavioral and brain sciences*, 33(4), 245-266.
- Bastos, A. M., & Schoffelen, J. M. (2016). A tutorial review of functional connectivity analysis methods and their interpretational pitfalls. *Frontiers in systems neuroscience*, 9, 175.
- Bavelier, D., & Neville, H. J. (2002). Cross-modal plasticity: where and how?. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(6), 443-452.
- Bedny, M. (2017). Evidence from blindness for a cognitively pluripotent cortex. *Trends in cognitive sciences*, 21(9), 637-648.
- Bonnefond, M., Kastner, S., & Jensen, O. (2017). Communication between brain areas based on nested oscillations. *eneuro*, 4(2).
- Brang, D., Towle, V. L., Suzuki, S., Hillyard, S. A., Di Tusa, S., Dai, Z., ... & Grabowecky, M. (2015). Peripheral sounds rapidly activate visual cortex: evidence from electrocorticography. *Journal of neurophysiology*, 114(5), 3023-3028.
- Bressler, S. L., & Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(6), 277-290.
- Broca, P. (1861). Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie (perte de la parole). *Bulletin et Memoires de la Societe anatomique de Paris*, 6, 330-357.

- Broca, P. (1865). Sur le siège de la faculté du langage articulé (15 juin). *Bulletins de la Société Anthropologique de Paris*, 6, 377-393.
- Buzsáki, G., & Chrobak, J. J. (1995). Temporal structure in spatially organized neuronal ensembles: a role for interneuronal networks. *Current opinion in neurobiology*, 5(4), 504-510.
- Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the Brain*: Oxford University Press.
- Buzsáki, G., & Wang, X. J. (2012). Mechanisms of gamma oscillations. *Annual review of neuroscience*, 35, 203-225.
- Campus, C., Sandini, G., Morrone, M. C., & Gori, M. (2017). Spatial localization of sound elicits early responses from occipital visual cortex in humans. *Scientific reports*, 7(1), 1-12.
- Cohen, L. G., Celnik, P., Pascual-Leone, A., Corwell, B., Falz, L., Dambrosia, J., . . . Hallett, M. (1997). Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature*, 389(6647), 180-183.
- Collignon, O., Davare, M., De Volder, A. G., Poirier, C., Olivier, E., & Veraart, C. (2008). Time-course of posterior parietal and occipital cortex contribution to sound localization. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(8), 1454-1463.
- 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.
- 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.
- Collignon, O., Voss, P., Lassonde, M., & Lepore, F. (2009a). Cross-modal plasticity for the spatial processing of sounds in visually deprived subjects. *Experimental brain research*, 192(3), 343.
- Collignon, O., Davare, M., Olivier, E., & De Volder, A. G. (2009b). Reorganisation of the right occipito-parietal stream for auditory spatial processing in early blind humans. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain topography*, 21(3-4), 232-240.

- De Volder, A. G., Bol, A., Blin, J., Robert, A., Arno, P., Grandin, C., . . . Veraart, C. (1997). Brain energy metabolism in early blind subjects: neural activity in the visual cortex. *Brain research*, 750(1-2), 235-244.
- Felleman, D. J., & Van, D. E. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral cortex*, 1(1), 1-47.
- Finger, S. (2001). *Origins of neuroscience: a history of explorations into brain function*: Oxford University Press, USA.
- Florin, E., & Baillet, S. (2015). The brain's resting-state activity is shaped by synchronized cross-frequency coupling of neural oscillations. *Neuroimage*, 111, 26-35.
- Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in cognitive sciences*, 9(10), 474-480.
- Fries, P. (2009). Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annual review of neuroscience*, 32, 209-224.
- Fries, P. (2015). Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron*, 88(1), 220-235.
- Ghazanfar, A. A., & Schroeder, C. E. (2006). Is neocortex essentially multisensory?. *Trends in cognitive sciences*, 10(6), 278-285.
- Gregoriou, G. G., Paneri, S., & Sapountzis, P. (2015). Oscillatory synchrony as a mechanism of attentional processing. *Brain research*, 1626, 165-182.
- Hamilton, R. H., & Pascual-Leone, A. (1998). Cortical plasticity associated with Braille learning. *Trends in cognitive sciences*, 2(5), 168-174.
- Hawellek, D. J., Schepers, I. M., Roeder, B., Engel, A. K., Siegel, M., & Hipp, J. F. (2013). Altered intrinsic neuronal interactions in the visual cortex of the blind. *Journal of Neuroscience*, 33(43), 17072-17080.
- Hyafil, A., Giraud, A.-L., Fontolan, L., & Gutkin, B. (2015). Neural cross-frequency coupling: connecting architectures, mechanisms, and functions. *Trends in neurosciences*, 38(11), 725-740.
- Jensen, O., & Colgin, L. L. (2007). Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends in cognitive sciences*, 11(7), 267-269.

- Jensen, O., & Mazaheri, A. (2010). Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Frontiers in human neuroscience*, 4, 186.
- Kawasaki, M., Uno, Y., Mori, J., Kobata, K., & Kitajo, K. (2014). Transcranial magnetic stimulation-induced global propagation of transient phase resetting associated with directional information flow. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 173.
- Kujala, T., Alho, K., Paavilainen, P., Summala, H., & Näätänen, R. (1992). Neural plasticity in processing of sound location by the early blind: an event-related potential study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 84(5), 469-472.
- Kupers, R., Pappens, M., de Noordhout, A. M., Schoenen, J., Ptito, M., & Fumal, A. (2007). rTMS of the occipital cortex abolishes Braille reading and repetition priming in blind subjects. *Neurology*, 68(9), 691-693.
- Leclerc, C., Saint-Amour, D., Lavoie, M. E., Lassonde, M., & Lepore, F. (2000). Brain functional reorganization in early blind humans revealed by auditory event-related potentials. *Neuroreport*, 11(3), 545-550.
- Logothetis, N. K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453(7197), 869-878.
- McIntosh, A. R., & Mišić, B. (2013). Multivariate statistical analyses for neuroimaging data. *Annual review of psychology*, 64, 499-525.
- Merabet, L. B., & Pascual-Leone, A. (2010). Neural reorganization following sensory loss: the opportunity of change. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(1), 44-52.
- Michalareas, G., Vezoli, J., Van Pelt, S., Schoffelen, J. M., Kennedy, H., & Fries, P. (2016). Alpha-beta and gamma rhythms subserve feedback and feedforward influences among human visual cortical areas. *Neuron*, 89(2), 384-397.
- Moliadze, V., Zhao, Y., Eysel, U., & Funke, K. (2003). Effect of transcranial magnetic stimulation on single-unit activity in the cat primary visual cortex. *The Journal of physiology*, 553(2), 665-679.
- Müller, F., Niso, G., Samiee, S., Ptito, M., Baillet, S., & Kupers, R. (2019). A thalamocortical pathway for fast rerouting of tactile information to occipital cortex in congenital blindness. *Nature communications*, 10(1), 1-9.

- Murray, M. M., Thelen, A., Thut, G., Romei, V., Martuzzi, R., & Matusz, P. J. (2016). The multisensory function of the human primary visual cortex. *Neuropsychologia*, *83*, 161-169.
- Pascual-Leone, A., & Hamilton, R. (2001). The metamodal organization of the brain. *Progress in brain research*, *134*, 427-446.
- Paus, T., Jech, R., Thompson, C. J., Comeau, R., Peters, T., & Evans, A. C. (1997). Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*, *17*(9), 3178-3184.
- Pellicciari, M. C., Veniero, D., & Miniussi, C. (2017). Characterizing the cortical oscillatory response to TMS pulse. *Frontiers in cellular neuroscience*, *11*, 38.
- Phillips, C. G., Zeki, S., & Barlow, H. B. (1984). Localization of function in the cerebral cortex: past, present and future. *Brain*, *107*(1), 328-361.
- Poirier, C., Collignon, O., Scheiber, C., Renier, L., Vanlierde, A., Tranduy, D., . . . De Volder, A. G. (2006). Auditory motion perception activates visual motion areas in early blind subjects. *Neuroimage*, *31*(1), 279-285.
- Poldrack, R. A. (2000). Imaging brain plasticity: conceptual and methodological issues--a theoretical review. *Neuroimage*, *12*(1), 1-13.
- Poldrack, R. A. (2006). Can cognitive processes be inferred from neuroimaging data? *Trends Cogn Sci*, *10*(2), 59-63.
- Poldrack, R. A. (2010). Mapping mental function to brain structure: how can cognitive neuroimaging succeed?. *Perspectives on psychological science*, *5*(6), 753-761.
- Ptito, M., Matteau, I., Gjedde, A., & Kupers, R. (2009). Recruitment of the middle temporal area by tactile motion in congenital blindness. *Neuroreport*, *20*(6), 543-547.
- Renier, L. A., Anurova, I., De Volder, A. G., Carlson, S., VanMeter, J., & Rauschecker, J. P. (2010). Preserved functional specialization for spatial processing in the middle occipital gyrus of the early blind. *Neuron*, *68*(1), 138-148.
- 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.

- Roder, B., Teder-Salejarvi, W., Sterr, A., Rosler, F., Hillyard, S. A., & Neville, H. J. (1999). Improved auditory spatial tuning in blind humans. *Nature*, *400*(6740), 162-166.
- Samiee, S., & Baillet, S. (2017). Time-resolved phase-amplitude coupling in neural oscillations. *Neuroimage*, *159*, 270-279.
- Schepers, I. M., Hipp, J. F., Schneider, T. R., Röder, B., & Engel, A. K. (2012). Functionally specific oscillatory activity correlates between visual and auditory cortex in the blind. *Brain*, *135*(3), 922-934.
- Sporns, O. (2011). *Networks of the Brain*: MIT press.
- Thut, G., Veniero, D., Romei, V., Miniussi, C., Schyns, P., & Gross, J. (2011). Rhythmic TMS causes local entrainment of natural oscillatory signatures. *Current Biology*, *21*(14), 1176-1185.
- Van Der Werf, Y. D., & Paus, T. (2006). The neural response to transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. I. Intracortical and cortico-cortical contributions. *Experimental brain research*, *175*(2), 231-245.
- 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.
- Voytek, B., D'Esposito, M., Crone, N., & Knight, R. T. (2013). A method for event-related phase/amplitude coupling. *Neuroimage*, *64*, 416-424.
- Walsh, V., & Cowey, A. (2000). Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, *1*(1), 73.
- Wanet-Defalque, M. C., Veraart, C., De Volder, A., Metz, R., Michel, C., Doods, G., & Goffinet, A. (1988). High metabolic activity in the visual cortex of early blind human subjects. *Brain research*, *446*(2), 369-373.
- Wang, X. J. (2010). Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiological reviews*, *90*(3), 1195-1268.
- Weeks, R., Horwitz, B., Aziz-Sultan, A., Tian, B., Wessinger, C. M., Cohen, L. G., ... & Rauschecker, J. P. (2000). A positron emission tomographic study of auditory localization in the congenitally blind. *Journal of Neuroscience*, *20*(7), 2664-2672.

- Wernicke, C. (1874/1977). The aphasia symptom-complex: a psychological study on an anatomical basis. In G. H. Eggert (Ed.), *Wernicke's Works on Aphasia: A Sourcebook and Review* (pp. 91–145): Mouton.
- Wittenberg, G. F., Werhahn, K. J., Wassermann, E. M., Herscovitch, P., & Cohen, L. G. (2004). Functional connectivity between somatosensory and visual cortex in early blind humans. *European journal of neuroscience*, *20*(7), 1923-1927.

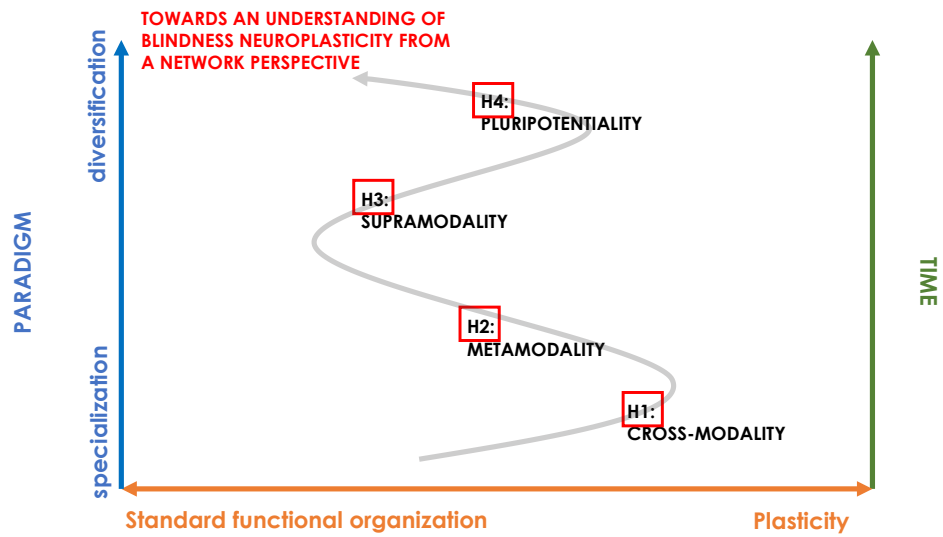


Figure 4.1. Cycles of theoretical developments in blindness neuroplasticity and interpretation of the results of the comparison between blind and sighted individuals over time according to paradigm.

CHAPITRE V

DISCUSSION GÉNÉRALE

5.1 Résumé des études

L'étude de l'organisation fonctionnelle cérébrale chez l'humain avec un modèle de cécité nécessite d'intégrer les observations faites chez les aveugles et les voyants. Or la comparaison des résultats d'études intermodales comparant les aveugles aux voyants et celles réalisées spécifiquement chez les voyants ne permettent pas toujours de comprendre clairement ce qui relève de la neuroplasticité fonctionnelle. Cette thèse avance l'hypothèse que cet écart est dû aux différentes conceptions paradigmatiques de l'organisation fonctionnelle cérébrale servant de cadre à ces études et aux problèmes méthodologiques posés par les outils d'investigation. Elle propose plus spécifiquement que l'adoption de méthodes permettant d'observer l'activité cérébrale selon sa nature interconnectée, dynamique et distribuée fait bouger les limites des différences fonctionnelles que l'on pensait exister entre les aveugles et les voyants, et invite à poser un regard neuf sur la façon dont la neuroplasticité fonctionnelle de la cécité doit être étudiée.

Cette thèse a examiné l'hypothèse principale en procédant à un développement méthodologique, une application empirique et une synthèse théorique.

Les études 1 et 2 peuvent être comprises comme un ensemble cohérent qui à travers un volet méthodologique et un volet empirique questionne l'écart entre les études

issues des investigations intermodales chez les voyants et celles issues de la neuroplasticité de la cécité, en prenant pour cadre d'application l'étude de la localisation spatiale auditive. Ces études questionnent, sous l'angle de leurs limites techniques et de leurs limites méthodologiques, les méthodes d'imagerie généralement utilisées dans l'étude de la localisation spatiale auditive dans la cécité. Aux méthodes de fMRI et de TEP très souvent utilisées, elles opposent une méthode combinant une bonne résolution spatiale et une excellente résolution temporelle basée sur l'utilisation de la MEG. Aux méthodes de contrastes appliquées sur l'ensemble du cerveau, elles opposent une méthode de détection du signal basée sur des statistiques multivariées. Aux méthodes d'observation électrophysiologiques menées au niveau du cuir chevelu, elles opposent une approche basée sur la reconstruction de sources avec des senseurs virtuels.

En particulier, l'article 1 a présenté une méthode dite d'« alignement » de la polarité qui permet d'ajuster pour chaque région d'intérêt du système cortical visuel, la polarité des signaux de chaque sujet – obtenus par une méthode de beamforming – avec la polarité préférée du groupe. L'analyse des performances de la méthode avec une technique de détection du signal montre qu'elle permet de détecter pour un groupe d'individus une réponse neuronale du cortex auditif primaire suite à une stimulation auditive délivrée à gauche ou à droite dans le plan horizontal avec un niveau de signification élevé. Par ailleurs, elle détecte du signal avec une sensibilité équivalente à la méthode de rectification du signal qui est une alternative consistant à prendre la valeur absolue du signal cérébral individuel. Notre méthode a par ailleurs l'avantage de préserver la forme de la réponse évoquée dans son alternance de pics et de creux. L'article 2 met en application cette méthode d'alignement de la polarité et rapporte les réponses des systèmes visuels d'aveugles précoces, d'aveugles tardifs et de voyants observées avec la MEG, lors d'une présentation de sons périphériques dans le plan horizontal. L'étude met en lumière deux résultats majeurs. Le premier est qu'elle permet de réconcilier les études électrophysiologiques de la cécité et les

études électrophysiologiques intermodales menées chez les voyants en mettant en évidence pour la première fois, dans le cadre d'une même étude, la détection de réponses visuelles distribuées selon sept régions d'intérêt à des sons périphériques chez les aveugles et les voyants. Le second résultat majeur est que ces réponses hétéromodales précoces présentent des préférences hémisphériques pour le traitement du son similaire à ce qui a été mis en évidence pour les stimuli visuels en particulier pour les régions occipitales extra-striées et le gyrus fusiform. L'étude montre également que ces patrons de réponses diffèrent parfois mais pas systématiquement entre les différents groupes en ce qui concerne la magnitude du biais hémisphérique et l'intervalle de temps associé.

L'étude 3 correspond à une analyse épistémologique portant sur le concept de neuroplasticité dans la cécité. Elle répond à l'hypothèse principale de cette thèse en revenant sur le cycle des développements théoriques de la neuroplasticité de la cécité ainsi que sur les limites des méthodes d'investigation généralement utilisées. Elle revient sur les hypothèses d'intermodalité, de métamodalité, de supramodalité et de pluripotentialité et montre comment la compréhension de la plasticité chez les aveugles évolue avec les avancées réalisées dans la compréhension des mécanismes chez les voyants. Elle montre également que la compréhension de la neuroplasticité est contrainte par les instruments et méthodes d'investigation couramment utilisés. Elle met en lumière les difficultés inhérentes à l'étude du concept de neuroplasticité dans l'optique de questionner les pratiques et les interprétations qui sont posées. Considérant l'émergence du paradigme de réseaux cérébraux, elle invite à porter un regard neuf sur la façon de comparer les voyants et les aveugles en privilégiant la mise en lumière des caractéristiques propres à chaque groupe par rapport aux méthodes de contrastes de groupes. Elle suggère enfin que la neuroplasticité de la cécité et ce faisant l'organisation fonctionnelle cérébrale, gagneront à être envisagées dans un cadre qui permet de comprendre cette organisation du niveau cellulaire au niveau systémique, celui des oscillations cérébrales.

5.2 Discussion

La mise en évidence de patrons d'activité cérébrale avec des outils d'imagerie et d'électrophysiologie nécessite le recours à différentes étapes d'analyse et de modélisation. Ces étapes sous-tendent des manipulations des phénomènes étudiés et par ce fait questionnent nécessairement la nature artefactuelle des résultats observés. Bechtel (2004) montre que dans la communauté scientifique, ce qui différencie la preuve et l'artefact ne dépend pas tant d'une parfaite compréhension de la façon dont l'instrument d'investigation produit ses résultats mais davantage de la nature des résultats qui sont mis en évidence. Il montre que les chercheurs s'appuient généralement sur trois grands principes : (1) la fiabilité et la reproductibilité des résultats avec la technique utilisée, (2) la cohérence des résultats avec ceux issus de d'autres techniques ou instruments, (3) la cohérence des résultats dans un cadre théorique plausible plus large (Bechtel, 2004).

Une contribution importante de cette thèse est de réunir sous un même design expérimental les preuves d'activations hétéromodales précoces mises en évidence dans les aires visuelles des voyants et celles mises en évidence dans l'étude de la cécité. Elle réalise cela en apportant une précision spatiale et temporelle combinée plus optimale que celle offerte par les cartes d'activation de fMRI et de TEP seules, et les enregistrements de surface EEG et MEG, et en offrant une carte d'observations couvrant l'ensemble des délimitations cytoarchitectoniques occipitales. Ces observations sont menées avec la MEG, un outil dont l'intérêt ne cesse de croître au sein de la communauté scientifique du fait des nombreux avantages qu'il possède pour l'observation des fonctions cognitives (par ex. Hansen *et al.*, 2010; Baillet, 2017), associée à une méthode de reconstruction de l'activité cérébrale dite de beamforming, très prisée du fait de sa simplicité d'implémentation, sa robustesse et sa sensibilité (Sekihara et Nagarajan, 2015).

Ensemble, les trois articles de la thèse amènent à une réflexion importante relative à la cohérence des résultats issus des différentes techniques d'observation de l'activité cérébrale. S'inscrivant dans une perspective de réseaux complexes, la démarche méthodologique de la thèse permet de rendre compte de la nature distribuée et dynamique de l'activité cérébrale. Ce faisant, les résultats observés invitent à comprendre comment lier les tracés électrophysiologiques obtenus aux cartes d'activation majoritairement privilégiées dans l'étude de la cécité. Ces cartes d'IRMf et de TEP montrant une activité corrélée de façon indirecte à l'activité neuronale se déroulant sur plusieurs secondes, il n'est pas évident de comprendre la façon dont elles reflètent les mécanismes biophysiques sous-jacents. Ainsi, dans les analyses de soustraction effectuées, une augmentation de l'activité cérébrale pourrait aussi bien correspondre dans une région cérébrale donnée, à une augmentation du niveau d'inhibition qu'à une augmentation du niveau d'excitation (Logothetis, 2008). Par ailleurs, une diminution de l'activation dans l'un des groupes pourrait tout aussi bien s'interpréter par une plus grande rapidité d'exécution du traitement dans ce groupe (Poldrack, 2000). La MEG présente l'avantage de corrélats biophysiques mieux connus permettant de relier les enregistrements à l'activité des cellules pyramidales orientées perpendiculairement à la surface corticale.

De façon intéressante, l'article expérimental de la thèse propose deux types d'analyses de l'activité cérébrale; l'une basée sur des cartes d'activation couvrant une période de 170 ms est comparable aux cartes d'activation fMRI, l'autre basée sur des tracés électrophysiologiques permettant d'observer le déroulement de l'activité cérébrale sur ces 170 ms. La comparaison des résultats obtenus avec chacune des méthodes montre que celle basée sur les tracés permet d'identifier des effets de latéralisation des réponses occipitales dans davantage de régions cérébrales que celle basée sur les cartes. Ce qui peut s'expliquer d'un point de vue computationnel par le fait que la méthode de détection du signal utilisée pour les tracés est capable de détecter des différences de patron d'activation même s'ils ont une variance temporelle

similaire alors que la méthode de variance sur l'intervalle complet utilisée pour les cartes ne permettra pas d'identifier des différences de parcours.

L'article de Raji *et al.* (2010) permet par ailleurs d'approfondir la discussion. Dans cette étude, les chercheurs ont mis en évidence conjointement avec la MEG et l'IRMf les activations du cortex visuel et du cortex auditif à des stimulations visuelles et sonores chez des voyants. Les résultats qu'ils rapportent montrent des réponses du cortex auditif primaire à des stimulations visuelles vers 82 ms dans l'hémisphère gauche et 75 ms dans l'hémisphère droit, et vers 53 ms dans le cortex visuel primaire pour des stimuli auditifs. Bien que l'IRMf ait été utilisée afin de corroborer les résultats de localisation de source effectuée avec la MEG, il est intéressant de constater le contraste entre la netteté de la détection des réponses hétéromodales fournie par la MEG – en particulier dans le cortex auditif primaire, on observe clairement de fortes activations visuelles –, et la quasi absence de réponses d'activation fournies par l'IRMf. Les auteurs attribuent cette différence aux interférences causées par le haut niveau de décibels sonores produit par le scanner. Cependant, ces différences invitent également à mieux comprendre ce que chacune de ces méthodes montrent des mécanismes et corrélats biophysiques sous-jacents.

Dans les sections suivantes, une discussion sur la cohérence des résultats de cette thèse dans un cadre théorique plausible plus large sera effectuée. Les implications de chaque étude ayant été développées dans chaque chapitre individuel, il sera essentiellement discuté de l'articulation de ces résultats dans le contexte de tendances théoriques et méthodologiques émergentes, et d'autre part de la façon dont ils peuvent être pensés dans la perspective de principes connus.

5.2.1 Aspects méthodologiques

L'utilisation de la MEG couplée à une approche de reconstruction de sources par senseurs virtuels de beamforming a permis dans cette thèse d'optimiser la précision

spatiale et la précision temporelle accessibles lors de l'observation non-invasive de l'activité cérébrale. Bien que l'article expérimental s'inscrive dans une approche permettant d'observer l'activation cérébrale de façon distribuée et dynamique, il n'investigue pas les relations de connectivité entre les différentes aires cérébrales. L'article 3, à travers une analyse épistémologique, met cependant l'accent sur la nécessité de mettre en lumière des profils d'activation cognitive incluant la topographie, les flux de directionnalité, la nature excitatrice/inhibitrice des connexions.

La méthode de dynamic causal modelling adaptée à la MEG/EEG (DCM) (David *et al.*, 2006; Kiebel, Garrido, Moran, et Friston, 2008) permet de caractériser ces éléments. Cette approche basée sur l'implémentation et la comparaison de modèles peut être vue comme une méthode de reconstruction des sources cérébrales qui utilise des contraintes biophysiquement plausibles. Chaque source y est modélisée par un modèle neural de masse (*neural mass model*) qui permet de décrire les réponses des sous-populations inhibitrices et excitatrices neuronales intrinsèques (Fig. 5.1). Trois sous-populations, chacune affectée à une couche corticale, y sont considérées : dans la couche granulaire, une sous-population excitatrice, dans la couche supragranulaire, une sous-population inhibitrice, et dans la couche infragranulaire, une sous-population de neurones excitateurs pyramidaux. À l'intérieur d'une colonne corticale, les cellules pyramidales sont la cible de connexions excitatrices et inhibitrices locales et envoient à leur tour des projections excitatrices vers des sources à distance (Kiebel *et al.*, 2008). Concrètement, l'implémentation du DCM repose sur un système d'équations de dérivées partielles mathématiques de premier ordre qui modélise la dynamique des flux intrinsèques et extrinsèques à chaque source à partir des preuves issues d'études chez l'animal et d'études computationnelles. Le modèle canonique prévoit (i) des connexions ascendantes prenant leur origine dans la couche infragranulaire et se terminant dans la couche granulaire; (ii) des connexions descendantes reliant les couches infragranulaires aux couches agranulaires ; (iii) des

connexions latérales issues des couches infragranulaires ciblant l'ensemble des couches (Kiebel *et al.*, 2008).

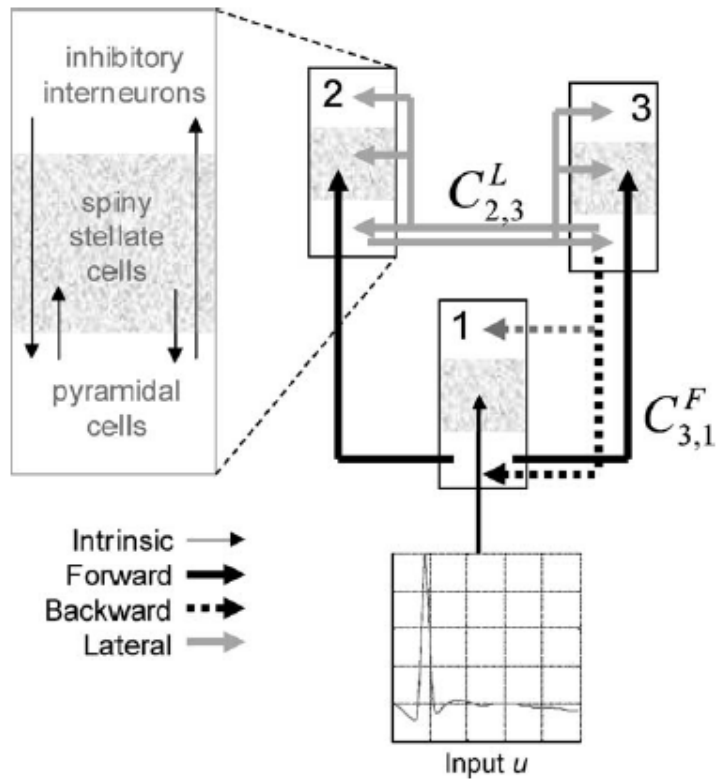


Figure 5.1. Réseau hiérarchique typique composé de trois aires corticales (David *et al.*, 2006)

Le DCM présente ainsi l'avantage par rapport aux autres méthodes de reconstruction de sources, d'explicitier la façon dont l'information circule avec des liens de causalité. Le choix de paramètres des différents modèles est effectué en fonction des hypothèses étudiées. Hormis le DCM pour l'analyse de réponses évoquées dans le domaine temporel (David *et al.*, 2006), le logiciel SPM 12 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) propose également des DCM pour l'analyse des données dans le domaine spectral (Chen, Kiebel, et Friston, 2008; Moran *et al.*, 2009; Penny, Litvak,

Fuentemilla, Duzel, et Friston, 2009). Un inconvénient du DCM est qu'il ne permet cependant de tester des hypothèses de connectivité que sur un petit nombre de régions d'intérêt en raison du coût computationnel associé à l'approche. Par ailleurs, le risque potentiel de biais dans l'estimation de la connectivité, ne permet d'intégrer aux modèles que des régions présentant une activation effective, ce qui peut représenter un inconvénient pour la comparaison de groupes.

Dans les études portant sur la cécité, il semble que le DCM n'ait été utilisé que dans sa version adaptée à l'IRMf (Friston, Harrison, et Penny, 2003). Les modèles générés cherchent ainsi à expliquer les enregistrements BOLD. Dans cette version, le modèle tient compte des régions d'intérêt, des connexions, de leur direction associée et de paramètres de modulations. Collignon *et al.*, (2013) ont par exemple caractérisé et comparé les réponses d'activation du cortex occipital chez des aveugles congénitaux, des aveugles tardifs et des voyants pendant une tâche d'identification de la hauteur du son et une tâche de localisation spatiale auditive. Leurs résultats ont mis en évidence une activation des régions occipitales chez les deux groupes d'aveugles non présente chez les voyants. Leur analyse de DCM n'a ainsi pas pu inclure le groupe de voyants. La comparaison des sept modèles de connectivité cortico-corticale proposés pour rendre compte de la façon dont l'information auditive atteint le cortex occipital, a mis en évidence que le cortex visuel primaire des aveugles congénitaux recevait plus probablement l'information auditive directement de A1 alors que chez les aveugles tardifs, il était plus plausible que V1 reçoive l'information auditive indirectement via le sulcus intrapariétal (Collignon *et al.*, 2013). Dans leur étude, Klinge et collègues (2010), ayant identifié des réponses d'activation occipitales à des stimulations auditives chez les voyants ont pu procéder à la comparaison des aveugles et des voyants. La comparaison de leurs huit modèles qui comprenaient des jeux de connexions directes et indirectes entre le corps genouillé médian (CGM), le cortex visuel primaire et le cortex auditif primaire dans chacun des deux hémisphères a montré que le modèle reliant le CGM, A1 et V1 de façon bidirectionnelle était le plus

plausible pour chacun des deux groupes. Des analyses portant sur la force des connexions entre A1 et V1 ont par ailleurs mis en évidence des liens plus forts dans le groupe d'aveugles que dans celui de voyants (Klinge *et al.*, 2010).

L'article 3 de la thèse propose de comparer l'activité cérébrale des aveugles et des voyants à l'intérieur d'un cadre unifié d'oscillations cérébrales. Ce faisant, une telle approche permettrait de comprendre ce qui différencie les deux populations dans un cadre permettant une compréhension des mécanismes à différents niveaux d'observations mais également de bénéficier des nombreuses études adoptant une telle approche dans l'investigation de la signature oscillatoire d'une grande diversité de fonctions cognitives. Par ailleurs, cette approche peut être couplée à d'autres méthodes d'investigation des réseaux comme celles permettant une analyse topologique basées sur la théorie des graphes.

Le concept de graphes – emprunté aux mathématiques – peut être utilisé pour décrire et quantifier la topologie des réseaux cérébraux (Bullmore et Sporns, 2009; Rubinov et Sporns, 2010; Sporns, 2011). Les aires cérébrales individuelles y sont représentées par des « nœuds » et leurs liens par des connexions appelées « arêtes ». La connectivité fonctionnelle des aires du réseau est établie par des mesures de corrélations effectuées entre leurs signaux considérés deux à deux. L'ensemble de ces liens est représenté dans une matrice d'adjacence qui pour chaque paire de nœuds fournit la mesure de corrélation correspondante. L'observation des réseaux cérébraux chez l'humain à partir d'enregistrements d'imagerie a typiquement permis d'observer une organisation en communautés ou modules dans lesquels les nœuds tendent à être fortement interconnectés, et un relativement petit nombre de connexions de longue distance. Cette topologie caractéristique des réseaux dits « petit-monde » (small-world network en anglais) rendrait compte de la capacité du cerveau à intégrer et ségréguer l'information (voir aussi Misic, 2014). Dans une étude de modélisation, j'ai exploré spécifiquement comment la topologie d'un réseau de neurones

biologiquement plausibles influence les rythmes cérébraux générés par ce réseau (Doualot, 2015, voir annexe A). Le réseau computationnel généré selon un modèle d'Izhikevich (Izhikevich, 2003) était composé de quatre fois plus de cellules excitatrices que de cellules inhibitrices selon un ratio que l'on retrouve à l'échelle du cerveau des mammifères. Toutes les cellules étaient dans un premier temps connectées entre elles aléatoirement; les cellules inhibitrices ayant une force de connexion synaptique plus forte sur leur cible que les cellules excitatrices. De ce maillage ont émergé des motifs de rythmes dans la bande alpha et dans la bande gamma. Cependant la manipulation de la topologie du réseau par suppression aléatoire de liens entre neurones dans un premier temps puis dans un second temps par la création de deux modules distincts reliés entre eux – l'un composé uniquement de cellules excitatrices et l'autre composé uniquement de cellules inhibitrices – ont profondément modifié la dynamique de synchronisation initiale. La première manipulation a progressivement conduit à une disparition de la synchronisation dans le réseau tandis que la seconde a donné lieu à l'émergence d'une synchronisation dans la bande theta pour le réseau composé de cellules excitatrices et à des décharges aléatoires pour le réseau composé de cellules inhibitrices uniquement. Cette modélisation bien que purement théorique suggère toutefois la richesse d'interprétation offerte à l'étude de la neuroplasticité de la cécité par le couplage d'approches basées sur la théorie des graphes et celles basées sur la dynamique des observations cérébrales.

Les aspects méthodologiques ayant été discutés, la section suivante présentera une lecture des résultats à la lumière de différentes interprétations que l'on retrouve dans la littérature relativement aux activations cérébrales hétéromodales des aires visuelles.

5.2.2 Aspects fonctionnels

La mise en évidence de tracés d'activation de sept régions visuelles d'intérêt couvrant les différentes zones cytoarchitectoniques du cortex occipital, conjointement chez les aveugles et les voyants, représente un résultat original de cette thèse. Quelles fonctions remplissent donc ces activations? Chez les aveugles, sous l'influence du paradigme de spécialisation, les activations hétéromodales des aires visuelles ont été classiquement associées à un rôle de compensation. Ce concept associé à des gains de performance significatifs chez les aveugles visait à rendre compte de la mise à disposition des ressources occipitales inutilisées, aux fins de divers autres traitements cognitifs (par ex. Collignon *et al.*, 2009a; Merabet et Pascual-Leone, 2010 pour des revues). Or les gains de performance des aveugles étant loin d'être systématiques, Singh et collègues (2018) ont invité récemment la communauté scientifique à reconsidérer l'hypothèse conventionnelle de compensation d'une façon qui éclaire d'ailleurs favorablement les résultats mis en évidence dans l'article empirique de cette thèse. Sans complètement écarter l'hypothèse de compensation, ils proposent toutefois deux alternatives : l'une biologique défend l'idée que ces activations hétéromodales permettent d'assurer l'intégrité neurophysiologiques du cerveau – des modèles animaux ayant montré que la privation d'afférences sensorielles pouvait causer des crises électrographiques –, l'autre suggère que ces activations rendent tout simplement visible le fonctionnement normal du cortex (Singh, Phillips, Merabet, et Sinha, 2018). Cette dernière proposition souligne de façon très intéressante les résultats de la présente thèse. Toutefois, la contribution originale des trois articles suggère plus spécifiquement que ces activations sont indépendantes de mécanismes de masquage/démasquage empêchant de visualiser de telles réponses chez les voyants.

Les réponses hétéromodales des aires visuelles chez les voyants ont classiquement fait l'objet de diverses interprétations. Elles ont été associées pêle-mêle à la

manifestation de redondance sensorielle, d'imagerie visuelle, de calibrage inter-sensoriel, d'inhibition fonctionnelle. L'hypothèse de redondance sensorielle selon laquelle chaque système sensoriel traiterait le même type d'information en parallèle des autres systèmes apparaît cependant peu plausible du fait du coût computationnel considérable que son implémentation nécessiterait à l'échelle du cerveau. L'hypothèse d'imagerie visuelle qui attribue ces réponses à l'activation de représentations mentales visuelles chez les voyants (par exemple Sathian, 2005), bien qu'elle ne puisse être écartée dans le cadre de cette thèse, ne permet cependant pas de rendre compte à elle seule des mécanismes sous-jacents en raison de la similarité des patrons de réponses de latéralisation mise en évidence dans les trois groupes. L'hypothèse de calibrage inter-sensoriel quant à elle, considère que ces réponses à des stimulations non-visuelles sont directement en lien avec les opérations du cerveau consistant à intégrer les cadres de référence spatiaux des différents systèmes sensoriels. Les résultats de l'article 2 reflèteraient ainsi l'ajustement du référentiel auditif centré sur la tête avec la position des yeux dans leurs orbites (Zimmer, Lewald, Erb, Grodd, et Karnath, 2004). Considérant que l'étape de prétraitement des données a permis de supprimer les données relatives aux saccades oculaires et considérant d'autre part la similarité des profils d'activation entre aveugles et voyants, cette hypothèse apparaît peu probable dans le cadre de la présente thèse. Finalement, l'hypothèse d'inhibition fonctionnelle soutient l'existence de mécanismes d'inhibition mutuelle entre des aires traitant des modalités sensorielles spécifiques dans le but d'optimiser le traitement de l'information qui transite par elles. Des études chez l'animal montrent en effet que de tels mécanismes sont courants (par ex. Iurilli *et al.*, 2012; Ibrahim *et al.*, 2016), des réponses GABAergiques ayant par exemple été observées dans le cortex visuel primaire du chat lors de stimulations auditives (Iurilli *et al.*, 2012). Cette hypothèse est également soutenue par les études suggérant une réinitialisation de la phase des oscillations de régions occipitales induites par des afférences non-visuelles (par ex. Lakatos, Chen, O'Connell, Mills, et Schroeder, 2007; Mercier *et al.*, 2013) rendant ainsi potentiellement les neurones de ces régions

moins susceptibles de décharger. Selon cette hypothèse, les réponses observées dans l'article 2 chez les voyants, pourraient davantage refléter une réponse d'inhibition qu'une réponse d'excitation. Cependant, alors qu'une telle ambiguïté pourrait être possible avec le recours à l'imagerie fonctionnelle, l'utilisation de la MEG dont les corrélats biophysiques sont mieux connus, et la similarité des tracés mis en évidence conjointement dans les trois groupes, invitent à privilégier davantage l'hypothèse d'un traitement indépendant de la modalité sensorielle et de l'expérience visuelle.

Plus générale que les hypothèses *métamodale* et *supramodale* mentionnées plus haut dans cette thèse, l'hypothèse de *redéploiement massif* (Anderson, 2010, 2014) propose un éclairage intéressant. Remettant profondément en question l'hypothèse de spécialisation fonctionnelle du cerveau, elle postule la capacité des circuits cérébraux à endosser, par la mise en place de nouvelles coalitions, des fonctions différentes de celles initialement établies, et ce, sans qu'aucune circonstance traumatique n'en soit nécessairement la cause. À l'instar de Bedny (2017), cette hypothèse pose clairement le caractère pluripotent du cortex. Elle s'en démarque cependant en proposant qu'un tel mode est typique du fonctionnement standard du cerveau. L'hypothèse de *pluripotence cognitive* (Bedny, 2017) postule en effet que cette habileté demeure contrainte par l'expérience et le profil de connectivité qui s'établit durant le développement. Les contingences qui surviennent au cours du développement dans le cas de la cécité, confèreraient ainsi aux connexions descendantes – impliquant les aires de haut niveau cognitif et atteignant les aires corticales visuelles – des fonctions différentes : essentiellement modulatrices, chez les voyants, elles contribueraient plutôt, chez les aveugles, à impliquer directement ces aires « visuelles » dans des traitements cognitifs de haut niveau.

5.3 Limites et perspectives

Les travaux présentés dans cette thèse permettent d'envisager divers développements méthodologiques. Bien qu'ils s'inscrivent dans un cadre d'analyse permettant une observation spatialement distribuée et dynamique de l'activité cérébrale, les méthodes qu'ils utilisent dans la partie empirique n'adressent cependant pas la question de la connectivité cérébrale. Cette limite est toutefois suppléée dans la synthèse théorique par une invitation à considérer ces caractéristiques afin de mieux comprendre en quoi les mécanismes des aveugles se différencient de ceux des voyants. L'étude des couplages inter-fréquences a par ailleurs été proposée comme une voie particulièrement intéressante à investiguer. Le couplage de méthodes basées sur les oscillations et les graphes représente également une stratégie d'analyse dont l'étude de l'observation fonctionnelle cérébrale avec un modèle de cécité pourrait tirer avantage.

Une autre limite de cette thèse a rapport à la précision spatiale des résultats mis en évidence. La partie expérimentale utilise la MEG comme outil d'investigation de l'activité cérébrale. Par rapport aux autres outils d'imagerie que sont notamment la TEP et l'IRMf, elle offre l'avantage d'être non-invasive, confortable et de fournir une mesure très précise du déroulement de l'activité cérébrale au cours du temps. Par rapport à l'EEG, sa technique jumelle, elle offre une précision spatiale potentiellement moins affectée par les effets de conduction volumique observés au niveau du cuir chevelu. En revanche, contrairement à l'EEG, la mobilité de la tête par rapport aux capteurs, bien que relativement réduite durant l'enregistrement, peut affecter la précision de la reconstruction des sources. L'étape de co-enregistrement est un préalable à toute reconstruction de sources. Elle consiste, à partir de points de référence pris sur la tête du sujet, à localiser l'emplacement de la tête et donc du cerveau, par rapport aux capteurs MEG. L'erreur de co-enregistrement est généralement de l'ordre de 5 à 10 mm, ce qui semble peu. Pourtant, ce faible écart est

susceptible d'affecter l'estimation de l'activité cérébrale (Hillebrand et Barnes, 2011; Lopez, Penny, Espinosa, et Barnes, 2012). Hillebrand et Barnes (2011) montraient que la reconstruction de sources effectuée avec le beamformer pouvaient pâtir d'une erreur de co-enregistrement supérieure à 2 mm et d'un manque de précision dans le modèle d'anatomie cérébrale. Dans l'étude expérimentale présentée dans cette thèse, l'étape de construction du modèle de tête repose sur l'anatomie corticale individuelle obtenue à partir de la transformation affine d'un cerveau modèle de l'institut neurologique de Montréal (INM) par numérisation de la tête du sujet, ce qui limite potentiellement la précision spatiale obtenue pour les cartes d'activation présentées pour chacun des trois groupes. Cependant, l'analyse de senseurs virtuels basée sur le point de la grille montrant la plus forte activation à l'intérieur de chaque région d'intérêt serait potentiellement moins sensible à une telle limite.

De nombreux développements méthodologiques ont été présentés ces dernières années dans le but d'améliorer le degré de précision spatiale de la MEG. Un certain nombre d'études récentes utilisant des algorithmes implémentés dans le logiciel SPM (Lopez *et al.*, 2012; Stevenson *et al.*, 2014; Troebinger, Lopez, Lutti, Bestmann, et Barnes, 2014; Troebinger, Lopez, Lutti, Bradbury, *et al.*, 2014) suggèrent qu'il est possible d'accroître considérablement la résolution spatiale de la MEG au point de pouvoir distinguer si une activité neuronale enregistrée par les capteurs MEG est issue des couches corticales superficielles ou profondes (Troebinger, Lopez, Lutti, Bestmann, *et al.*, 2014). En particulier Henson *et al.* (2009) ont montré avec un jeu de données visuelles qu'il était possible d'identifier à partir uniquement des signaux enregistrés à l'extérieur du crâne si la structure anatomique (IRM) du sujet utilisée lors de l'élaboration du problème direct était bien celle ayant généré les enregistrements MEG. Leur étude portait sur un jeu de données visuelles et utilisait un cadre statistique de comparaison de modèles pour comparer l'évidence d'un modèle construit à partir de l'anatomie du sujet correspondant aux données et celle d'une anatomie provenant d'un autre sujet. Cependant, l'étude de Doualot et Baillet

(2016) – annexe B – réalisée sur la base d’enregistrements MEG d’un sujet réalisant une tâche auditive de type oddball montre que l’algorithme de reconstruction de sources basé sur le concept d’*énergie libre* (Friston, 2010) n’a pas permis d’identifier correctement parmi 14 modèles de tête concurrents, celui basé sur l’IRM du sujet ayant réalisé l’expérience. Les résultats montrent par ailleurs que l’*énergie libre* était corrélée positivement au volume du cerveau; un constat qui pourrait être lié à l’augmentation du ratio signal bruit causé par la plus grande proximité aux capteurs MEG. En dépit des limites de tels algorithmes, l’utilisation de casques imprimés en 3D spécifiques à chaque sujet pourrait toutefois constituer une réelle avancée permettant de réduire considérablement les erreurs de co-enregistrement en limitant les mouvements de la tête du sujet (Troebinger, Lopez, Lutti, Bradbury, *et al.*, 2014).

Les mécanismes fonctionnels mis en évidence dans cette thèse ont également une portée clinique et éducative. L’implication des aires corticales dites visuelles dans le traitement des caractéristiques spatiales de l’environnement et ce, indépendamment de la modalité sensorielle en entrée, ouvre la voie à des interventions thérapeutiques basées sur la récupération des habiletés spatiales dans une modalité sensorielle par l’exercice des habiletés dans une autre modalité. Il a par exemple été montré qu’une période soutenue de stimulations unimodales auditives passives du côté de l’hémichamp aveugle de patients hémianopsiques conduit à une augmentation de près de 100% des détections visuelles de flashes présentés dans le noir complet (Lewald, Tegenthoff, Peters, Hausman, 2012).

D’un point de vue développemental, cette organisation fonctionnelle invite également à penser les stratégies éducatives basées sur un enrichissement sensoriel pour soutenir la perception de l’espace. La cécité fait ressortir l’importance de la vue dans le développement des habiletés spatiales et ce, dès le plus jeune âge en ce qui a trait au développement des comportements d’exploration et l’acquisition de la locomotion autonome (Hatwell, 2003). La vue contribue en effet de façon déterminante aux

comportements d'exploration des nourrissons dès l'âge d'environ 3 mois. Chez le bébé voyant, la modalité visuelle qui offre une très grande quantité d'informations sur les caractéristiques spatiales de l'environnement joue de ce fait un rôle incitatif le poussant à utiliser ses mains pour saisir, manipuler les objets qui l'entourent. Cette exploration de l'environnement par la vue et le toucher permet à l'enfant de se construire une représentation de l'environnement faite d'objets stables et ce faisant de construire son concept de permanence des objets. Lorsque ce concept est acquis, son cercle d'exploration s'élargit au-delà de la petite partie de l'espace qu'il peut atteindre. Le bébé aveugle, lui, est amené à développer une autre stratégie reposant essentiellement sur la coordination du toucher et de l'audition; un enrichissement sonore des objets de son environnement est ainsi susceptible de soutenir cette étape de son développement (Hatwell, 2003).

Pour les voyants, la cécité offre un cadre qui permet plus largement de questionner les préférences sensorielles en particulier dans leur aspect *subjectif* (Hatwell, 1986) – lorsque le sujet exerce préférentiellement une modalité sensorielle telle que la vision alors qu'une autre pourrait être sollicitée pour obtenir ces informations. L'organisation fonctionnelle des aires dites visuelles invite en effet à explorer les bénéfices cognitifs mais aussi affectifs qui peuvent découler du développement des modalités non-dominantes. Elle invite également à considérer le potentiel de l'exercice systématique des modalités non-visuelles sur l'affinement des habiletés visuelles.

Finalement cette thèse invite à une réflexion épistémologique relative à l'observation des fonctions cérébrales avec des outils de neuroimagerie. En jetant un éclairage sur la richesse et la complexité des méthodes, elle rappelle que la production d'images du cerveau nécessite de nombreuses étapes d'analyse, et que la compréhension des mécanismes nécessite souvent d'intégrer différents niveaux d'observation de l'organisation cérébrale, des méthodes statistiques et modèles mathématiques

avancés. À l'heure où des tâches comme la localisation des lésions et la latéralité des fonctions qui relèvent de l'expertise des neuropsychologues, ont presque entièrement été supplées par la neuroimagerie (Benitez, Hassenstab, et Bangen, 2014), penser la transmission des outils et des méthodes de neuroimagerie au sein des dispositifs de formation des neuropsychologues, notamment au cours de leur parcours doctoral, apparaît incontournable.

CONCLUSION

Les neurosciences cognitives basculent d'une approche basée sur l'étude de régions cérébrales uniques à l'étude de réseaux cérébraux. Elles se focalisent davantage sur les propriétés topographiques globales du système cérébral et sur sa dynamique d'ensemble. De façon cruciale, cette approche tend à montrer qu'une même région cérébrale peut endosser de multiples fonctions. Les études portant sur la neuroplasticité associée à la cécité tendent pourtant à sous-estimer les fonctions non-visuelles auxquelles seraient susceptibles de concourir les aires visuelles des voyants. Il apparaît nécessaire de comparer les voyants et les aveugles dans un cadre permettant d'observer et d'analyser avec des outils statistiques appropriés la façon dont une fonction cognitive émerge des dynamiques temporelles des réseaux cérébraux. Cet ensemble d'études constituant la thèse (a) décrit une méthode permettant d'observer le déroulement temporel de l'activité cérébrale avec une haute précision, (b) applique des analyses multivariées mettant en évidence des réponses occipitales chez les voyants et les aveugles lors de la localisation du son dans l'espace, (c) propose un cadre théorique unifié basé sur l'observation des oscillations cérébrales afin de mieux saisir les mécanismes qui sous-tendent la réalisation d'une tâche cognitive. Ces développements offrent une réflexion nouvelle et unique sur la façon d'aborder méthodologiquement et conceptuellement l'étude de la neuroplasticité cérébrale et ouvrent des perspectives dans des domaines d'application clinique et épistémologique.

ANNEXE A

INFLUENCE OF NETWORK TOPOLOGY ON OSCILLATIONS DYNAMICS: A COMPUTATIONAL ACCOUNT

Adapté de Doualot (2015) travail non publié

Methods

The network model consisted of 1000 cells observing the 4:1 ratio between excitatory and inhibitory cells found in the mammalian cortex (800 excitatory and 200 inhibitory modeled). The coupling between neurons was randomly assigned. Inhibitory neurons had stronger effects than excitatory ones on their target cell. The input to a particular neuron depended on its connectivity with other neurons of the network that synapsed onto it (embedded in the connectivity matrix of the network) and on a random input (I) external to the network. The ordinary differential equations were integrated with Euler's method, with a time step of 0.05 msec. For the results displayed, as initial conditions, the membrane potential was set to -65 mV for all the neurons. Other values were explored as were initializations of different values per neuron but these results are not presented here.

Part I – Simulation of different spiking patterns

In this part, the dynamics of individual neurons was explored. The value of the step of dc current injected (I) was varied in order to analyze the effect of the amount of

stimulation on spiking dynamic. Then different values were investigated for each parameter of the model in order to reproduce known neuron dynamics. And to get better intuition of the role of each parameter on the dynamics (i.e. a, b, c and d) each of them was set at a given value while the others were varied randomly in the range of values suggested by Izhikevic (2003) (see Figure 3). In the results, the effect of the variation of the parameter b (sensitivity of the recovery variable u) and the parameter c (after-spike reset value of the membrane potential v) are displayed.

Part II – Simulation of different network configurations

In this part, the time period was set to 3000 ms. The dynamics of different network configurations were explored: (1) all-excitatory network composed exclusively of regular spiking neurons, (2) all-excitatory network composed exclusively of chattering cells, (3) all-inhibitory network composed of fast spiking cells and finally (4) mixed network composed of different types of excitatory and inhibitory cells. The strength of the external input (I) to these networks was also manipulated to observe its influence on their dynamics. Raster plots evidenced the emergence of oscillatory patterns.

Part III – Simulation of different network topologies

In this part, the link between the network dynamic and its topology was explored in a mixed network composed of 800 excitatory cells and 200 inhibitory cells. First the connectivity matrix was altered by random suppressions of connections. Second specific clustered connectivity matrices were designed. Clustering coefficients for each neuron and the whole graph were computed thanks to the brain connectivity toolbox (Rubinov & Sporns, 2010).

Results

Part I – Simulation of different spiking patterns

Effect of the amount of injected step of dc current on an intrinsically bursting cell
($a=0.02$; $b=0.2$; $c=-55$; $d=4$)

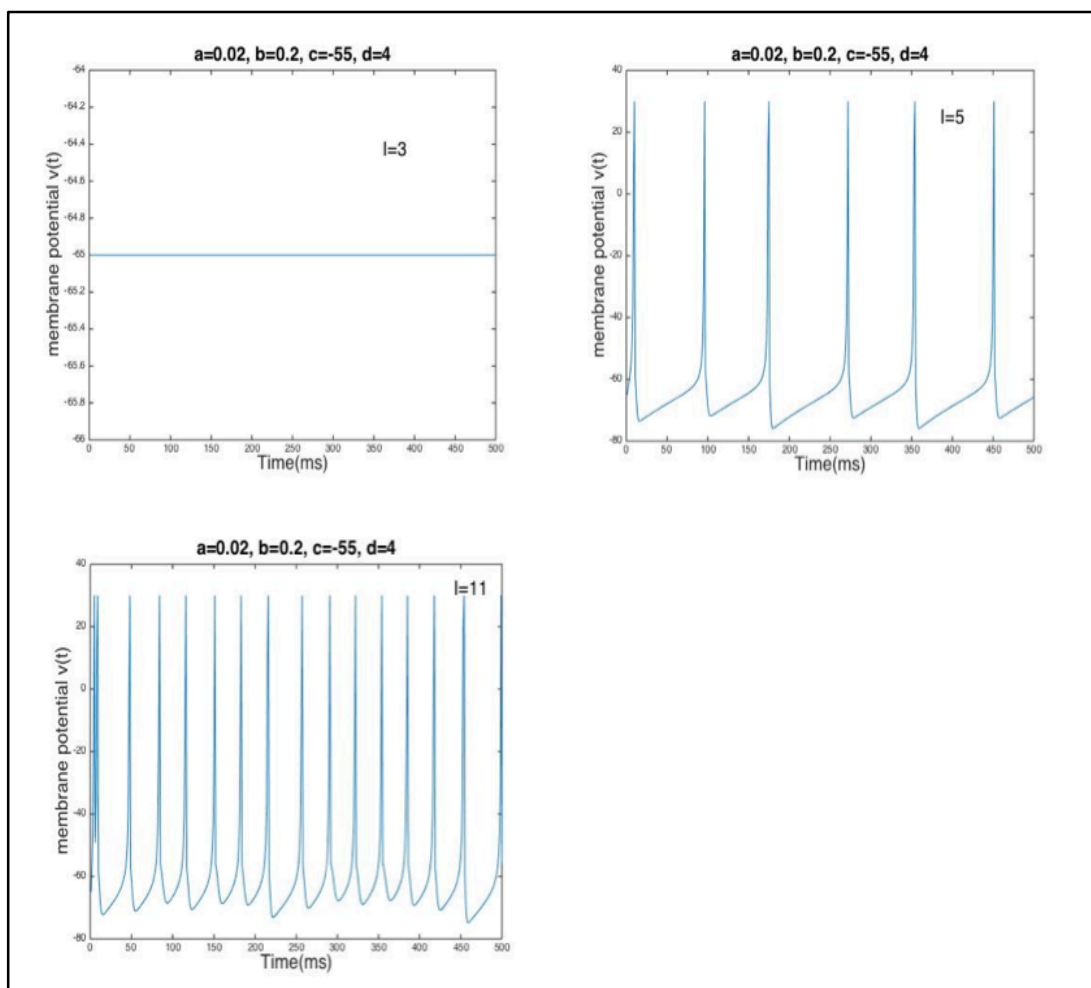


Figure A.1: Effect of the amount of injected step of dc current on an intrinsically bursting cell.

Below a certain amount of external current injected ($I=3$), the membrane potential stays at equilibrium (initial value -65). Increasing the amount of input ($I=5$) induces variations of the membrane potential as expected. Voltage-gated sodium and potassium channels change their conformations according to variation of the voltage. When the membrane potential threshold is reached, action potentials are generated. Still increasing the amount of input ($I=11$) generates the specific bursting pattern followed by fast regular spiking characteristic of the intrinsically bursting cells. Thus increasing the amount of input decreases the inter-spike interval (Figure A.1).

Effect of the sensitivity of the recovery variable u (parameter b)

Here the parameters a , c and d were set to a fixed value while b randomly varied in a range between 0.20 and 0.27 ($I=11$).

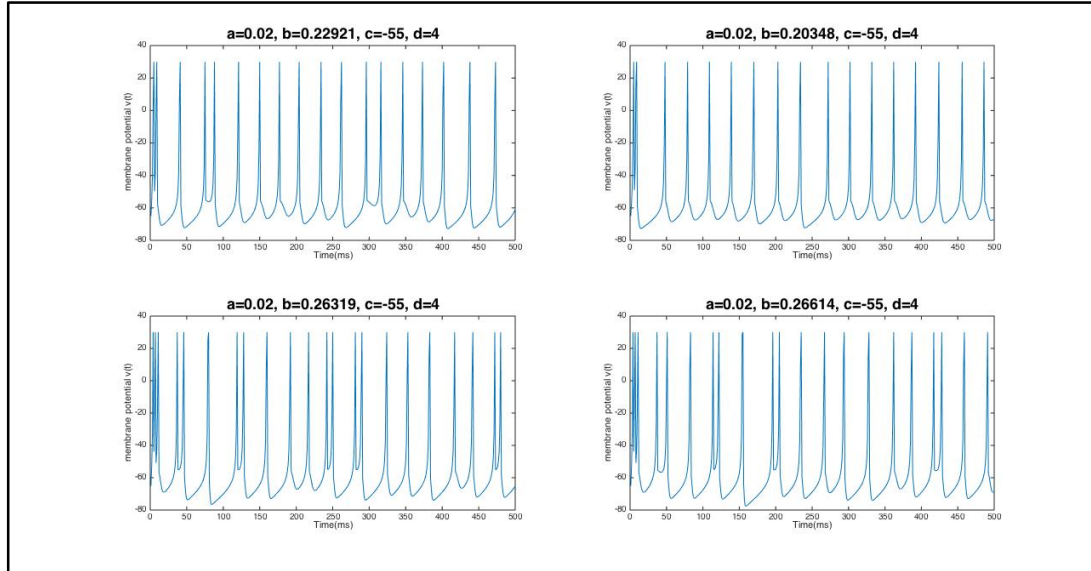


Figure A.2: Effect of the sensitivity of the recovery variable u (parameter b).

Parameter b appears to control the level of sub-threshold oscillations between two spikes. Thus when high it increases the propensity of the membrane potential to

generate the next spike. Increasing b increases the sensitivity and tends to enhance and bring closer periods of bursting (Figure A.2).

Effect of the after-spike reset value of the membrane potential v (parameter c). Here the parameters a , b and d were set to a fixed value while c randomly varied in a range between -65 and -50 ($I=11$).

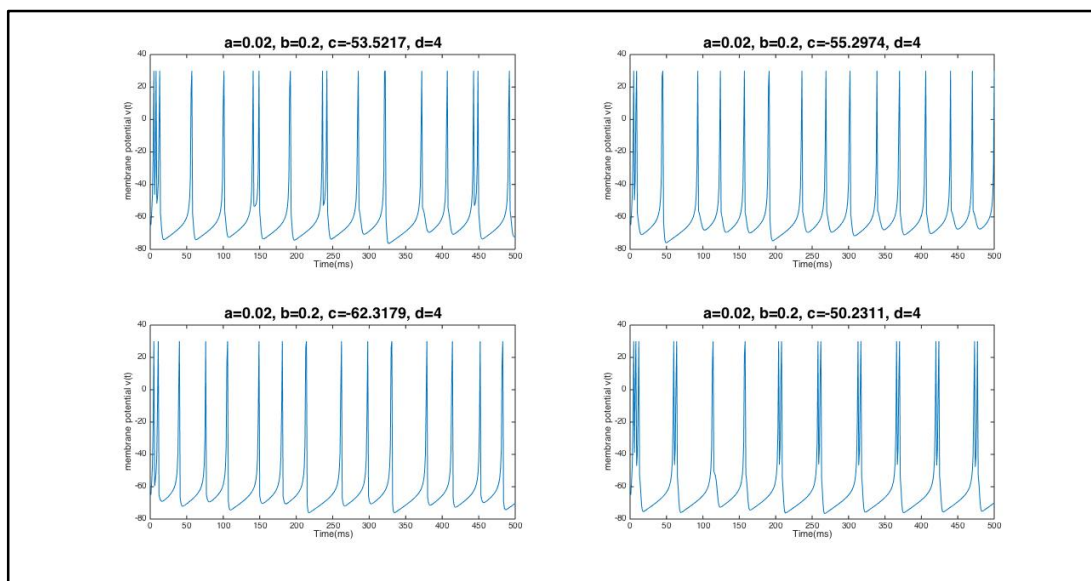


Figure A.3: Effect of the after-spike reset value of the membrane potential v (parameter c).

As for the parameter b , the parameter c has an impact on the propensity of the neuron to generate spikes and bursts. This is consistent since c controls the after-spike reset value of the membrane potential. Thus, the smaller it is the more the cell is hyperpolarized (and less prompts in generating the next spike) and the higher it is the more the cell is depolarized (its membrane potential is closer to the spike threshold) (Figure A.3).

Below different known spiking patterns were generated using the values of parameters suggested by Izhikevich (2003) ($I=11$) (Figure A.4).

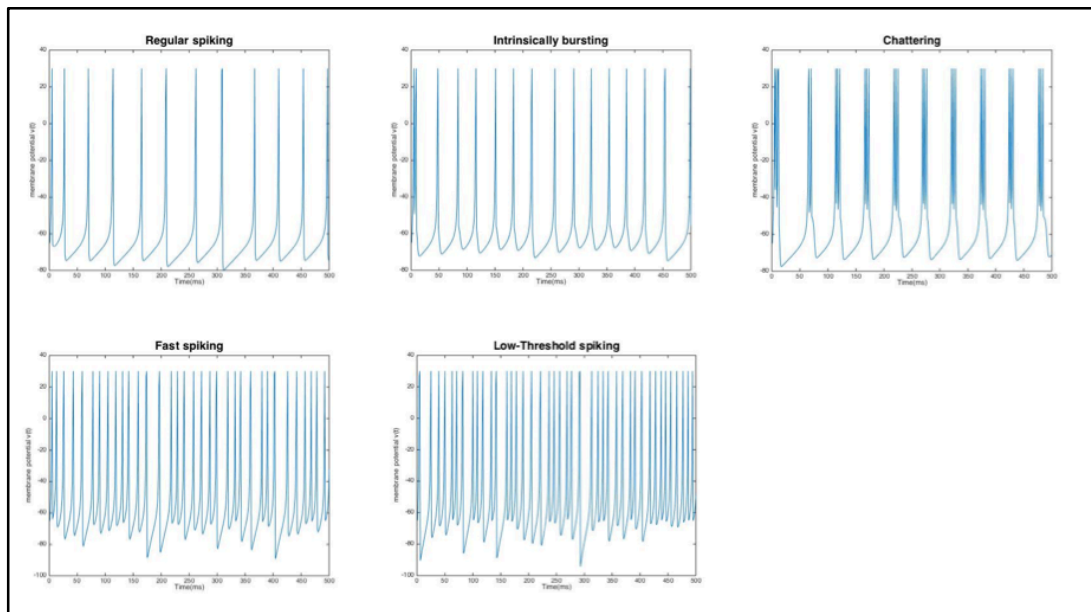


Figure A.4: Different spiking patterns generated varying the parameters of the Izhikevich model (Izhikevich, 2003).

Part II – Simulation of different network configurations

All excitatory networks ($n=1000$) and effect of the strength of external input to the network for two different types of excitatory cells.

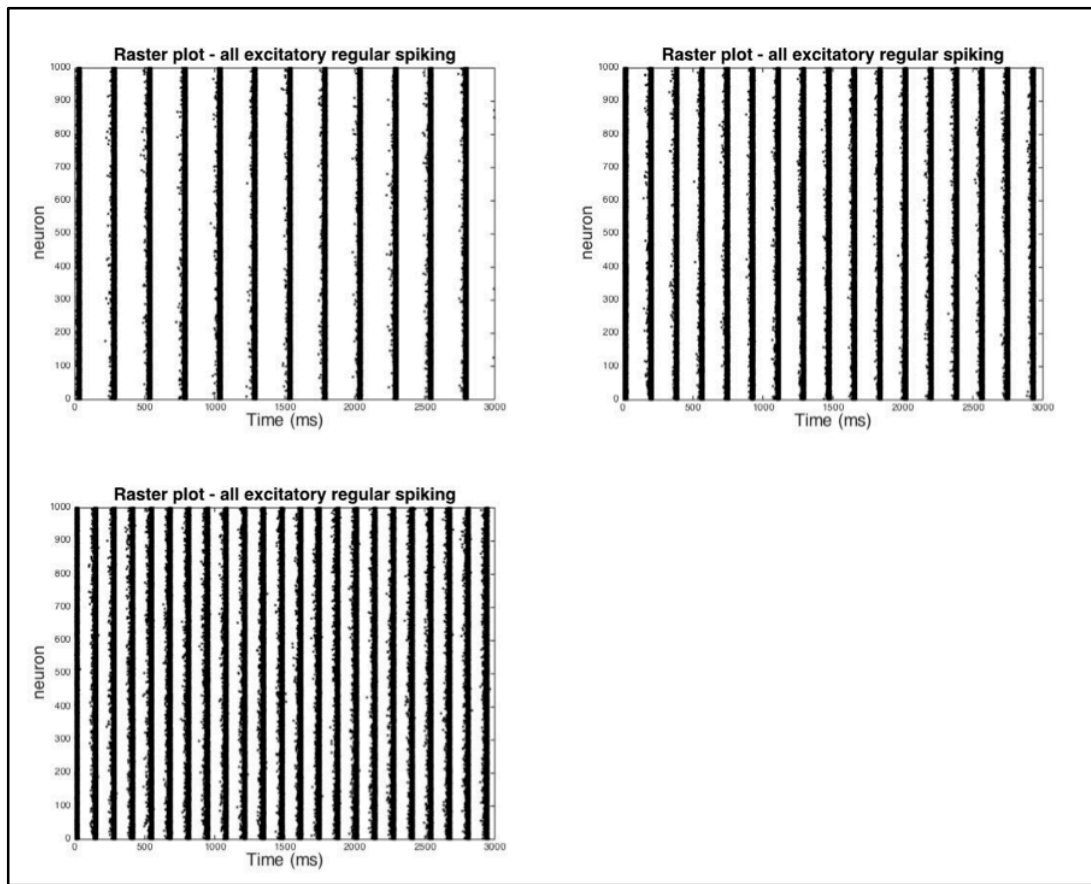


Figure A.5: All excitatory networks and effect of the strength of external input to the network for two different types of excitatory cells.

The raster plots of an excitatory network composed of regular spiking neurons display regular black lines indicating the set-up of oscillations in the network. From up left then up right to bottom left raster plot the strength of the external input to the network was increased by a factor of 2 between each simulation (resulting in a factor of 4 between the up left raster plot and the bottom left one). This increase in the strength of the input increased the frequency of the oscillations: ~ 4 Hz (theta rhythm) for the up left raster plot, then ~ 6 Hz (theta rhythm) for the up right one and ~ 8 Hz (alpha rhythm) for the bottom left one (Figure A.5).

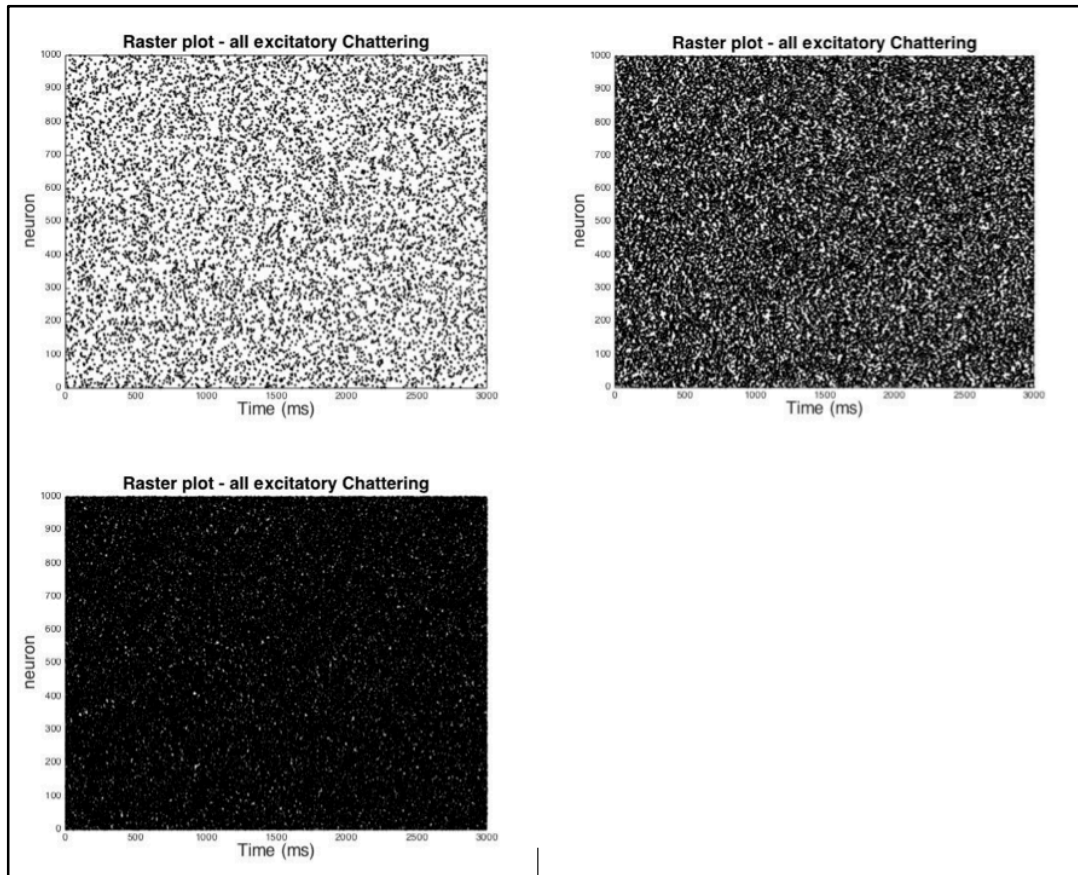


Figure A.6: A network of chattering cells.

A simulation for a network composed solely of chattering cells was also performed. Unlike the previous excitatory network composed of regular spiking cells, here the cells tended to discharge independently and no oscillation arose. When increasing the strength of the external input to the network (by a factor of 2 between each raster plot from up left then up right to bottom left) instability took place (Figure A.6).

All inhibitory fast spiking network (n=1000)

The simulation below displays the dynamic of a network composed exclusively of fast spiking cells. No specific oscillation pattern appeared even when the strength of

the input to the network for each cell was increased. This did not happen neither for an inhibitory network composed of low-threshold spiking cells. Thus, I was not able to observe computationally the rhythmogenesis for these types of all inhibitory networks where almost all cells are connected to each other (Figure A.7).

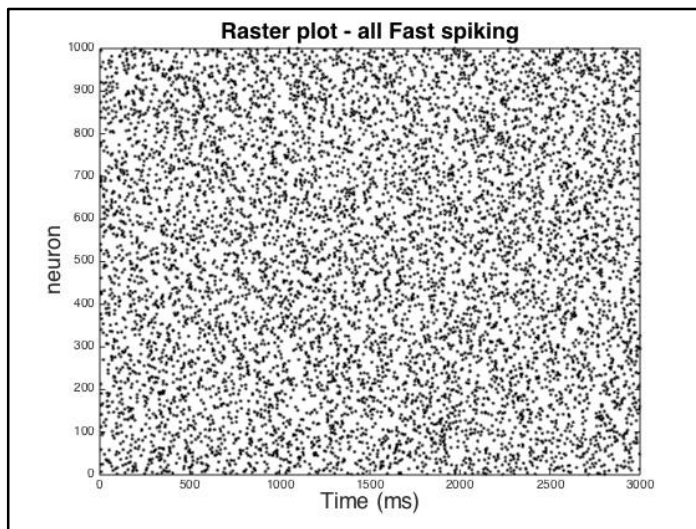


Figure A.7: All inhibitory fast spiking network (n=1000).

Mixed network composed of diverse excitatory cell types (n=800) and inhibitory cell types (n=200).

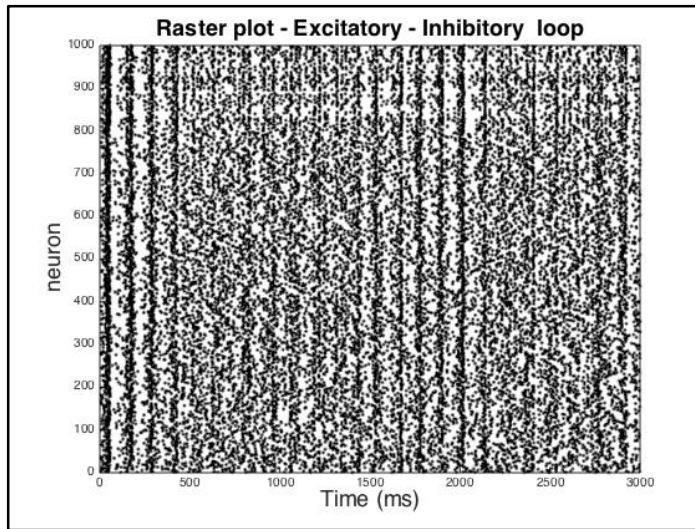


Figure A.8: Mixed network composed of diverse excitatory cell types and inhibitory cell types.

In the raster plot of figure 11, the excitatory cells are numbered from 1 to 800 and the inhibitory cells from 801 to 1000. It appeared that the combination of cells almost all interconnected of diverse natures gave rise to a richer pattern of rhythms. The simulation displayed both alpha rhythm and gamma rhythm as evidenced by sets of dark lines spaced approximately every 125 ms and other sets of very closed dark lines spaced approximately every 25 ms. (Figure A.8).

Part III – Simulation of different network topologies

Effect of random suppression of connections in the network composed of a mixed of excitatory and inhibitory cells

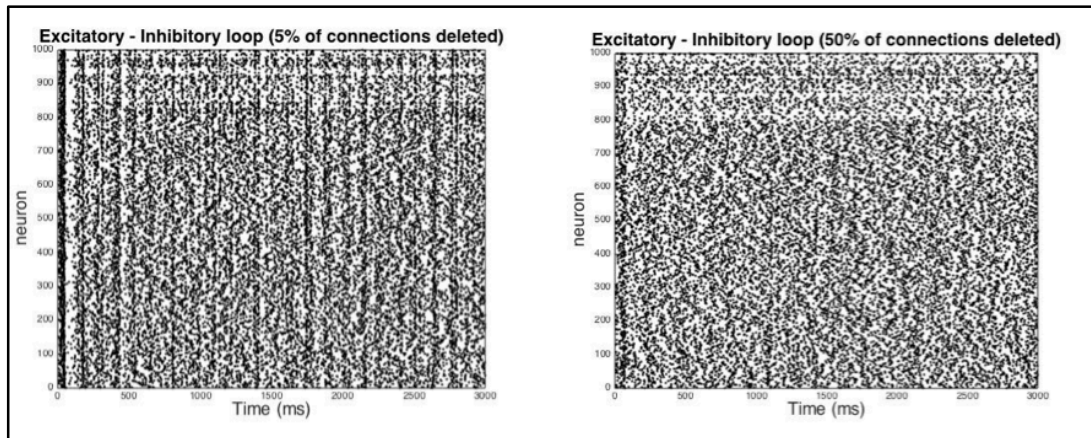


Figure A.9: Effect of random suppression of connections in the network composed of a mixed of excitatory and inhibitory cells.

When connections were randomly deleted in the network the richness of the oscillatory pattern was lost. With 50% of connections deleted the neurons appeared to discharge independently (Figure A.9).

Effect of changing the design of the connectivity matrix

Arranging all the excitatory cells into a same large network and all the inhibitory cells into a same smaller network without any connections between these two clusters generated as expected two distinct patterns. This is consistent with previously discussed behavior of all-excitatory and all-inhibitory networks: one of theta rhythm for the excitatory cells (numbered from 1 to 800) and one of independent discharges for the inhibitory cells (numbered from 801 to 1000). The clustering coefficient of the network (computed as the mean of each individual clustering coefficient) was 1 (Figure A.10).

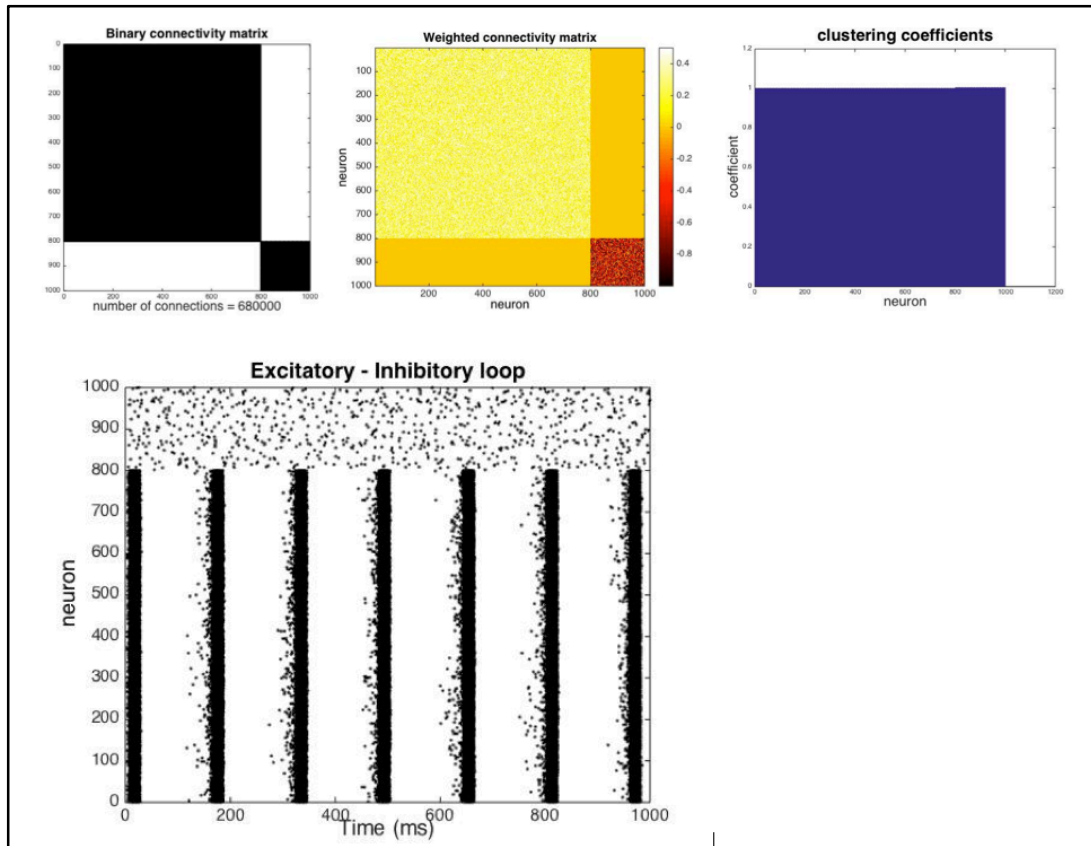


Figure A.10: Effect of changing the design of the connectivity matrix.

However, when connections were created between clusters of excitatory cells, clusters of inhibitory cells and mixed clusters, synchronization in the gamma range occurred in the network. As expected, the excitatory cells numbered from 700 to 800 that were not connected to any other cell of the network and the ones numbered from 600 to 700 that only excited inhibitory cells with no inhibitory feedback discharged independently. Here the clustering coefficient of the network was 0.65 (Figure A.11).

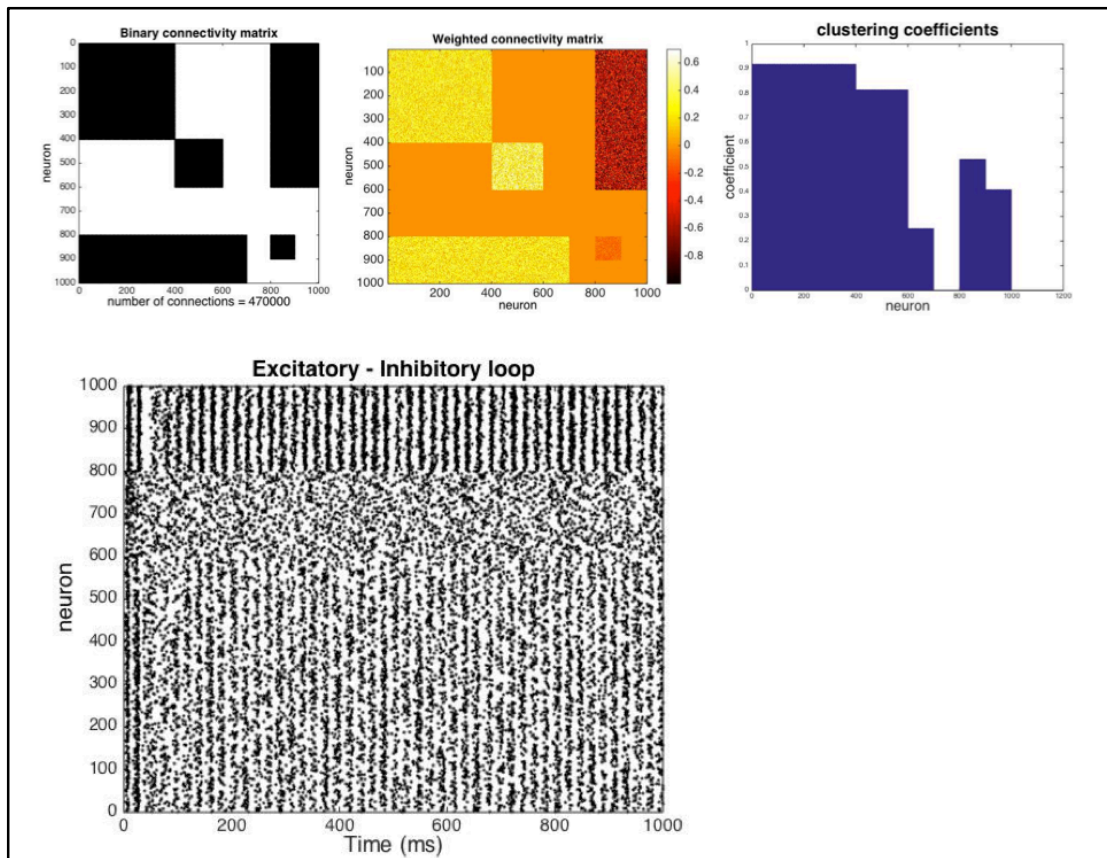


Figure A.11: Effect of connections between clusters of excitatory cells, clusters of inhibitory cells and mixed clusters.

ANNEXE B

CAN WE IDENTIFY BRAIN ANATOMY FROM NEURAL ACTIVITY?

Audrey Doualot¹, Sylvain Baillet²

¹ Département de psychologie, Université du Québec à Montréal, Québec, Canada

² McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, McGill University, Quebec, Canada

Communication IMBES 2016, Toronto

Epistemological considerations

Drawing inferences about cognition from brain imaging raises epistemological and ethical challenges in Mind, Brain, Education field. There is however little work on the epistemological status of research of imaging studies.

All non-invasive methods in neuroimaging involve technically complex steps, advanced theories and statistics to capture an indirect effect of neural activity (Huber & Huber, 2009).

How direct is the “direct” observation of the brain? How specific are the brain images?

What is magnetoencephalography ?

Magnetoencephalography (MEG) is a valuable brain imaging technique allowing real-time tracking of neural activity. However, identifying the brain areas that generated a given MEG signal relies on different steps of mathematical modelling that introduce diverse sources of uncertainty impoverishing its spatial resolution.

Recently, a few studies formalizing the source reconstruction into a Bayesian statistical framework (Henson et al., 2009; Mattout et al., 2007) suggested that MEG spatial resolution could be theoretically incredibly increased using model comparison based on the free energy criterion (see further)..

Methods

We questioned to which extent the brain anatomy could be identified from the MEG signal. We used MEG signals recorded during an auditory oddball task and submitted 14 MRI volumes (the models being compared) from different participants, including the actual MEG subject who performed the experiment, to Bayesian model selection in order to identify the most plausible MRI structure responsible for generating the MEG signals.

The analysis was performed on a set of auditory data from a Mismatch negativity paradigm (Brainstorm: <http://neuroimage.usc.edu/brainstorm>); Binaural stimulation: 200 std beeps, 40 deviant beeps; 2 x 6 min of recordings. 14 MRI from different subjects including the one of the subject performing the experiment

Analysis steps performed in SPM12. Data preprocessing: [-100 800] ms; filtering [1 150]Hz; resampling: 1000Hz; baseline: [-100 0] ms; artefact rejection: blinks, saccades, heartbeats. Forward modeling: canonical surface; dipoles fixed orientation

normal to surface (~8 000 for MNN;~20 000 for MSP). Inversion parameters: Minimum Norm algorithm: [-100 350] ms; filtering [1-48] Hz; Multiple Sparse Prior std procedure.

Results

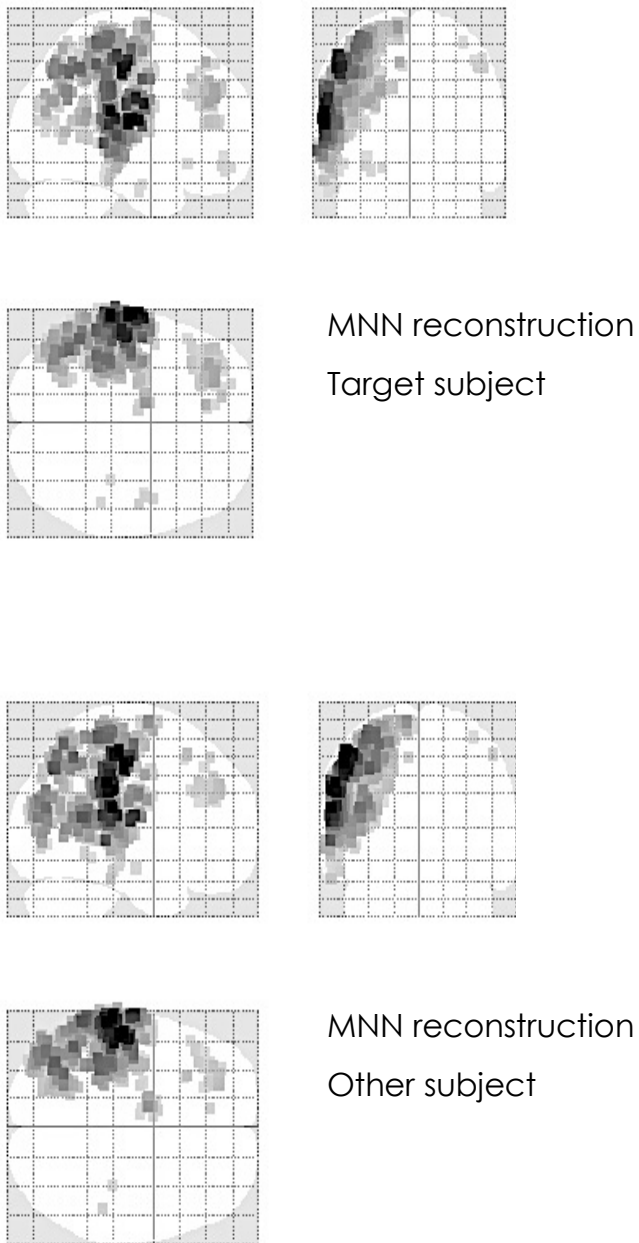
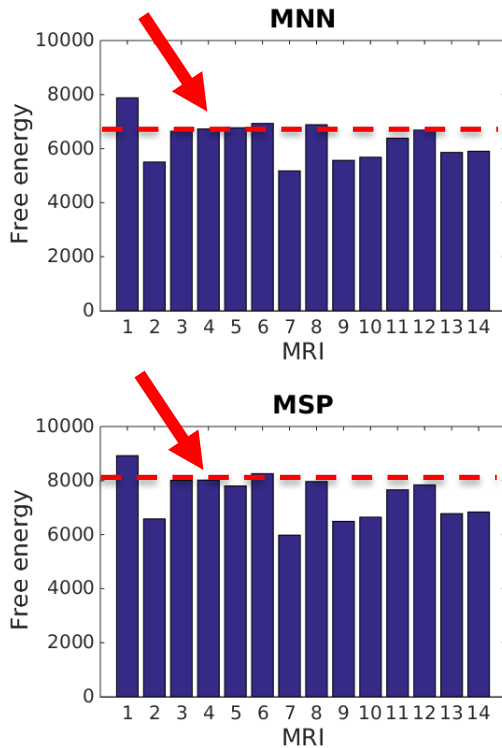


Figure B.1. Brain activation reconstructed from the same MEG signals but two distinct brain anatomies.

A



B

125

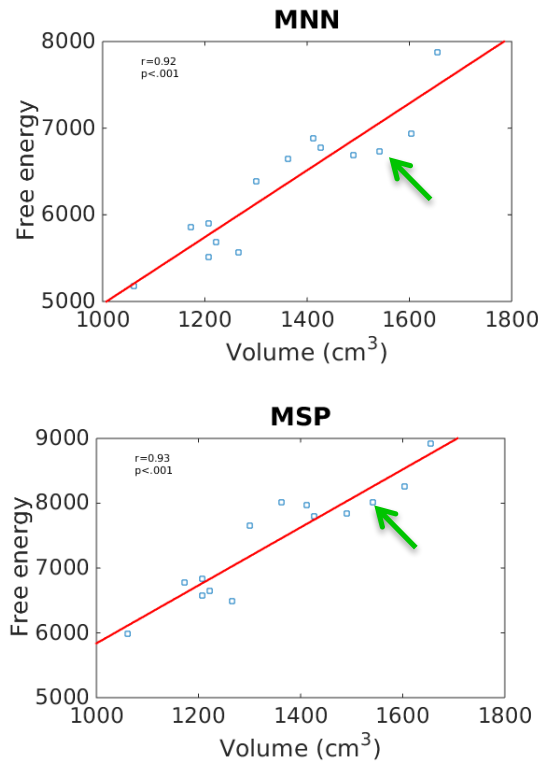


Figure B.2. A) Plausibility of each brain anatomy (model) being compared as assessed by the free energy criterion. B) Correlation between the model evidence and the brain volume.

Conclusion

The results suggest that the model comparison based on the free energy may not distinguish whether neuromagnetic signals are generated by a template brain or the true MRI of the subject. This contradicts Henson et al. (2009); Mattout et al. (2007).

Intriguingly it appears that the larger the brain volume (volumic mask of the two hemispheres without the cerebellum) the higher the free energy.

References

- Baillet, S., Mosher, J. C., & Leahy, R. M. (2001). *Signal Processing Magazine, IEEE*, 18(6), 14-30.
- Bishop, C. M. (2006). *Pattern Recognition. Machine Learning*.
- Henson, R. N., Mattout, J., Phillips, C., & Friston, K. J. (2009). *Neuroimage*, 46(1), 168-176.
- Huber, C. G., & Huber, J. (2009). *Bioethics*, 23(6), 340-348.
- Mattout, J., Henson, R. N., & Friston, K. J. (2007). *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2007.

RÉFÉRENCES

- Achim, A. (1995). Signal detection in averaged evoked potentials: Monte Carlo comparison of the sensitivity of different methods. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 96(6), 574-584.
- Achim, A. (2001). Statistical detection of between-group differences in event-related potentials. *Clinical Neurophysiology*, 112(6), 1023-1034.
- Amadeo, M.B., Campus, C., & Gori, M. (2019). Impact of years of blindness on neural circuits underlying auditory spatial representation. *Neuroimage*, 191, 140-149.
- Amalric, M., Denghien, I., & Dehaene, S. (2018). On the role of visual experience in mathematical development: Evidence from blind mathematicians. *Developmental cognitive neuroscience*, 30, 314-323.
- Amedi, A., Floel, A., Knecht, S., Zohary, E., & Cohen, L. G. (2004). Transcranial magnetic stimulation of the occipital pole interferes with verbal processing in blind subjects. *Nature neuroscience*, 7(11), 1266.
- Amedi, A., Merabet, L. B., Bermpohl, F., & Pascual-Leone, A. (2005). The occipital cortex in the blind: Lessons about plasticity and vision. *Current Directions in Psychological Science*, 14(6), 306-311.
- 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.
- Anderson, M. L. (2010). Neural reuse: A fundamental organizational principle of the brain. *Behavioral and brain sciences*, 33(4), 245-266.
- Anderson, M., & Pessoa, L. (2011). Quantifying the diversity of neural activations in individual brain regions. In *Proceedings of the Annual Meeting of the Cognitive Science Society* (Vol. 33, No. 33).
- Anderson, M. L. (2014). *After phrenology*. Cambridge, MA: MIT Press.

- Anderson, M. L., Kinnison, J., & Pessoa, L. (2013). Describing functional diversity of brain regions and brain networks. *Neuroimage*, *73*, 50-58.
- Arnaud, L., Sato, M., Ménard, L., & Gracco, V. L. (2013). Repetition suppression for speech processing in the associative occipital and parietal cortex of congenitally blind adults. *PloS one*, *8*(5).
- Baillet, S. (2017). Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging. *Nature neuroscience*, *20*(3), 327.
- Baillet, S., Mosher, J. C., & Leahy, R. M. (2001). Electromagnetic brain mapping. *IEEE Signal processing magazine*, *18*(6), 14-30.
- Bassett, D. S., & Sporns, O. (2017). Network neuroscience. *Nature neuroscience*, *20*(3), 353.
- Bastos, A. M., & Schoffelen, J. M. (2016). A tutorial review of functional connectivity analysis methods and their interpretational pitfalls. *Frontiers in systems neuroscience*, *9*, 175.
- Bavelier, D., & Neville, H. J. (2002). Cross-modal plasticity: where and how?. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(6), 443-452.
- Bechtel, W. (2004). The epistemology of evidence in cognitive neuroscience. *Philosophy and the life sciences: A reader*.
- Bedny, M., Richardson, H., & Saxe, R. (2015). “Visual” cortex responds to spoken language in blind children. *Journal of Neuroscience*, *35*(33), 11674-11681.
- Bedny, M. (2017). Evidence from blindness for a cognitively pluripotent cortex. *Trends in cognitive sciences*, *21*(9), 637-648.
- Benitez, A., Hassenstab, J., & Bangen, K. J. (2014). Neuroimaging training among neuropsychologists: A survey of the state of current training and recommendations for trainees. *The Clinical Neuropsychologist*, *28*(4), 600-613.
- Bishop, C. M. (2006). *Pattern recognition and machine learning*: springer.
- Bock, A. S., & Fine, I. (2014). Anatomical and functional plasticity in early blind individuals and the mixture of experts architecture. *Frontiers in human neuroscience*, *8*, 971.

- Bonnefond, M., Kastner, S., & Jensen, O. (2017). Communication between brain areas based on nested oscillations. *eneuro*, 4(2).
- Brang, D., Towle, V. L., Suzuki, S., Hillyard, S. A., Di Tusa, S., Dai, Z., ... & Grabowecky, M. (2015). Peripheral sounds rapidly activate visual cortex: evidence from electrocorticography. *Journal of neurophysiology*, 114(5), 3023-3028.
- Bressler, S. L., & Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(6), 277-290.
- Broca, P. (1861). Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie (perte de la parole). *Bulletin et Memoires de la Societe anatomique de Paris*, 6, 330-357.
- Broca, P. (1865). Sur le siège de la faculté du langage articulé (15 juin). *Bulletins de la Société Anthropologique de Paris*, 6, 377-393.
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature reviews neuroscience*, 10(3), 186-198.
- Burton, H., Diamond, J. B., & McDermott, K. B. (2003). Dissociating cortical regions activated by semantic and phonological tasks: a fMRI study in blind and sighted people. *Journal of Neurophysiology*, 90(3), 1965-1982.
- Burton, H., Sinclair, R. J., & Agato, A. (2012). Recognition memory for Braille or spoken words: an fMRI study in early blind. *Brain research*, 1438, 22-34.
- 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.
- Buzsáki, G., & Chrobak, J. J. (1995). Temporal structure in spatially organized neuronal ensembles: a role for interneuronal networks. *Current opinion in neurobiology*, 5(4), 504-510.
- Buzsaki, G. (2006). *Rhythms of the Brain*: Oxford University Press.
- Buzsáki, G., & Wang, X. J. (2012). Mechanisms of gamma oscillations. *Annual review of neuroscience*, 35, 203-225.

- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *12*(1), 1-47.
- Campus, C., Sandini, G., Morrone, M. C., & Gori, M. (2017). Spatial localization of sound elicits early responses from occipital visual cortex in humans. *Scientific reports*, *7*(1), 1-12.
- Chen, C. C., Kiebel, S. J., & Friston, K. J. (2008). Dynamic causal modelling of induced responses. *Neuroimage*, *41*(4), 1293-1312.
- Cheyne, D., Bakhtazad, L., & Gaetz, W. (2006). Spatiotemporal mapping of cortical activity accompanying voluntary movements using an event-related beamforming approach. *Human brain mapping*, *27*(3), 213-229.
- Cheyne, D. O., & Papanicolaou, A. C. (2017). Magnetoencephalography and magnetic source imaging. In A. Papanicolaou (Ed.), *The Oxford Handbook of Functional Brain Imaging in Neuropsychology and Cognitive Neurosciences* (p. 13 - 42): Oxford University Press.
- Cohen, L. G., Celnik, P., Pascual-Leone, A., Corwell, B., Falz, L., Dambrosia, J., . . . Hallett, M. (1997). Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature*, *389*(6647), 180-183.
- Collignon, O., Davare, M., De Volder, A. G., Poirier, C., Olivier, E., & Veraart, C. (2008). Time-course of posterior parietal and occipital cortex contribution to sound localization. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(8), 1454-1463.
- Collignon, O., Voss, P., Lassonde, M., & Lepore, F. (2009a). Cross-modal plasticity for the spatial processing of sounds in visually deprived subjects. *Experimental brain research*, *192*(3), 343.
- Collignon, O., Davare, M., Olivier, E., & De Volder, A. G. (2009b). Reorganisation of the right occipito-parietal stream for auditory spatial processing in early blind humans. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain topography*, *21*(3-4), 232-240.
- Collignon, O., Dormal, G., Albouy, G., Vandewalle, G., Voss, P., Phillips, C., & Lepore, F. (2013). Impact of blindness onset on the functional organization and the connectivity of the occipital cortex. *Brain*, *136*(9), 2769-2783.
- Collignon, O., 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.

- 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.
- Coullon, G. S. L., Emir, U. E., Fine, I., Watkins, K. E., & Bridge, H. (2015). Neurochemical changes in the pericalcarine cortex in congenital blindness attributable to bilateral anophthalmia. *Journal of Neurophysiology*, *114*(3), 1725.
- Crollen, V., Lazzouni, L., Rezk, M., Bellemare, A., Lepore, F., Noël, M.-P., . . . Collignon, O. (2019). Recruitment of the occipital cortex by arithmetic processing follows computational bias in the congenitally blind. *Neuroimage*, *186*, 549-556.
- David, O., Kiebel, S. J., Harrison, L. M., Mattout, J., Kilner, J. M., & Friston, K. J. (2006). Dynamic causal modeling of evoked responses in EEG and MEG. *Neuroimage*, *30*(4), 1255-1272.
- Dehaene, S. (2007). *Les neurones de la lecture*. Paris, Odile Jacob.
- Dehaene, S., & Cohen, L. (2007). Cultural recycling of cortical maps. *Neuron*, *56*(2), 384-398.
- De Volder, A. G., Bol, A., Blin, J., Robert, A., Arno, P., Grandin, C., . . . Veraart, C. (1997). Brain energy metabolism in early blind subjects: neural activity in the visual cortex. *Brain research*, *750*(1-2), 235-244.
- Diaconescu, A. O., Hasher, L., & McIntosh, A. R. (2013). Visual dominance and multisensory integration changes with age. *Neuroimage*, *65*, 152-166.
- Dormal, G., Pelland, M., Rezk, M., Yakobov, E., Lepore, F., & Collignon, O. (2018). Functional preference for object sounds and voices in the brain of early blind and sighted individuals. *Journal of cognitive neuroscience*, *30*(1), 86-106.
- Doualot, A. (2015). *Exploring rhythmogenesis with a simple model of spiking neurons*. Non publié. McGill University, Montreal, Canada.
- Doualot, A., & Baillet, S. (2016). *Can we identify brain anatomy from neural activity?* Paper presented at the International Mind, Brain and Education Society, Toronto, Canada.
- Dukelow, S. P., DeSouza, J. F. X., Culham, J. C., van den Berg, A. V., Menon, R. S., & Vilis, T. (2001). Distinguishing subregions of the human MT+ complex

- using visual fields and pursuit eye movements. *Journal of Neurophysiology*, 86(4), 1991-2000.
- Felleman, D. J., & Van, D. E. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral cortex*, 1(1), 1-47.
- Feng, W., Störmer, V. S., Martinez, A., McDonald, J. J., & Hillyard, S. A. (2014). Sounds activate visual cortex and improve visual discrimination. *Journal of Neuroscience*, 34(29), 9817-9824.
- 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.
- Fine, I., & Park, J. M. (2018). Blindness and Human Brain Plasticity. *Annual review of vision science*, 4, 337-356.
- Finger, S. (2001). *Origins of neuroscience: a history of explorations into brain function*: Oxford University Press, USA.
- Florin, E., & Baillet, S. (2015). The brain's resting-state activity is shaped by synchronized cross-frequency coupling of neural oscillations. *Neuroimage*, 111, 26-35.
- Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in cognitive sciences*, 9(10), 474-480.
- Fries, P. (2009). Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annual review of neuroscience*, 32, 209-224.
- Fries, P. (2015). Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron*, 88(1), 220-235.
- Friston, K. (2010). The free-energy principle: a unified brain theory?. *Nature reviews neuroscience*, 11(2), 127-138.
- Friston, K. J., Harrison, L., & Penny, W. (2003). Dynamic causal modelling. *Neuroimage*, 19(4), 1273-1302.
- Ghazanfar, A. A., & Schroeder, C. E. (2006). Is neocortex essentially multisensory?. *Trends in cognitive sciences*, 10(6), 278-285.

- 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).
- Gregoriou, G. G., Paneri, S., & Sapountzis, P. (2015). Oscillatory synchrony as a mechanism of attentional processing. *Brain research*, 1626, 165-182.
- Grill-Spector, K., Kushnir, T., Hendler, T., Edelman, S., Itzchak, Y., & Malach, R. (1998). A sequence of object-processing stages revealed by fMRI in the human occipital lobe. *Human brain mapping*, 6(4), 316-328.
- Grill-Spector, K., Kourtzi, Z., & Kanwisher, N. (2001). The lateral occipital complex and its role in object recognition. *Vision research*, 41(10-11), 1409-1422.
- Haig, A. R., & Gordon, E. (1995). Projection onto centroids difference vectors: a new approach to determine between group topographical differences, applied to P3 amplitude in Schizophrenia. *Brain topography*, 8(1), 67-73.
- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406(6792), 147.
- Hamilton, R. H., & Pascual-Leone, A. (1998). Cortical plasticity associated with Braille learning. *Trends in cognitive sciences*, 2(5), 168-174.
- Hansen, P., Kringelbach, M., & Salmelin, R. (2010). *MEG: an introduction to methods*: Oxford university press.
- Hatwell, Y. (1986). *Toucher l'espace: la main et la perception tactile de l'espace*. Presses Universitaires de Lille.
- Hatwell, Y. (2003). *Psychologie cognitive de la cécité précoce*: Dunod.
- Hawellek, D. J., Schepers, I. M., Roeder, B., Engel, A. K., Siegel, M., & Hipp, J. F. (2013). Altered intrinsic neuronal interactions in the visual cortex of the blind. *Journal of Neuroscience*, 33(43), 17072-17080.
- He, C., Peelen, M. V., Han, Z., Lin, N., Caramazza, A., & Bi, Y. (2013). Selectivity for large nonmanipulable objects in scene-selective visual cortex does not require visual experience. *Neuroimage*, 79, 1-9.
- Hemond, C. C., Kanwisher, N. G., & De Beeck, H. P. O. (2007). A preference for contralateral stimuli in human object-and face-selective cortex. *PLoS one*, 2(6).

- Henson, R. N., Mattout, J., Phillips, C., & Friston, K. J. (2009). Selecting forward models for MEG source-reconstruction using model-evidence. *Neuroimage*, *46*(1), 168-176.
- Henson, R. N., Mattout, J., Phillips, C., & Friston, K. J. (2009). Selecting forward models for MEG source-reconstruction using model-evidence. *Neuroimage*, *46*(1), 168-176.
- Hillebrand, A., & Barnes, G. R. (2003). The use of anatomical constraints with MEG beamformers. *Neuroimage*, *20*(4), 2302-2313.
- Hillebrand, A., & Barnes, G. R. (2005). Beamformer analysis of MEG data. *International review of neurobiology*, *68*, 149-171.
- Hillebrand, A., & Barnes, G. R. (2011). Practical constraints on estimation of source extent with MEG beamformers. *Neuroimage*, *54*(4), 2732-2740.
- Hincapié, A.-S., Kujala, J., Mattout, J., Pascarella, A., Daligault, S., Delpuech, C., . . . Jerbi, K. (2017). The impact of MEG source reconstruction method on source-space connectivity estimation: a comparison between minimum-norm solution and beamforming. *Neuroimage*, *156*, 29-42.
- Houdé, O., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2010). Introduction. La naissance d'une nouvelle discipline : l'imagerie cérébrale fonctionnelle. In O. Houdé, B. Mazoyer, & N. Tzourio-Mazoyer (dir.), *Cerveau et psychologie* (p. 1-27): Presses universitaires de France.
- Huang, M. X., Shih, J. J., Lee, R. R., Harrington, D. L., Thoma, R. J., Weisend, M. P., ... & Miller, G. A. (2004). Commonalities and differences among vectorized beamformers in electromagnetic source imaging. *Brain topography*, *16*(3), 139-158.
- Huber, C. G., & Huber, J. (2009). Epistemological considerations on neuroimaging—a crucial prerequisite for neuroethics. *Bioethics*, *23*(6), 340-348.
- Huk, A. C., Dougherty, R. F., & Heeger, D. J. (2002). Retinotopy and functional subdivision of human areas MT and MST. *Journal of Neuroscience*, *22*(16), 7195-7205.
- Hyafil, A., Giraud, A.-L., Fontolan, L., & Gutkin, B. (2015). Neural cross-frequency coupling: connecting architectures, mechanisms, and functions. *Trends in neurosciences*, *38*(11), 725-740.

- Ibrahim, L. A., Mesik, L., Ji, X. Y., Fang, Q., Li, H. F., Li, Y. T., . . . Tao, H. W. (2016). Cross-Modality Sharpening of Visual Cortical Processing through Layer-1-Mediated Inhibition and Disinhibition. *Neuron*, *89*(5), 1031-1045.
- Ioannides, A. A., Liu, L., Poghosyan, V., Saridis, G. A., Gjedde, A., Ptito, M., & Kupers, R. (2013). MEG reveals a fast pathway from somatosensory cortex to occipital areas via posterior parietal cortex in a blind subject. *Frontiers in human neuroscience*, *7*, 429.
- Iurilli, G., Ghezzi, D., Olcese, U., Lassi, G., Nazzaro, C., Tonini, R., . . . Medini, P. (2012). Sound-driven synaptic inhibition in primary visual cortex. *Neuron*, *73*(4), 814-828.
- Izhikevich, E. M. (2003). Simple model of spiking neurons. *IEEE Transactions on neural networks*, *14*(6), 1569-1572.
- Jack, A. I., Patel, G. H., Astafiev, S. V., Snyder, A. Z., Akbudak, E., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2007). Changing human visual field organization from early visual to extra-occipital cortex. *PLoS One*, *2*(5).
- Jensen, O., & Colgin, L. L. (2007). Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends in cognitive sciences*, *11*(7), 267-269.
- Jensen, O., & Mazaheri, A. (2010). Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Frontiers in human neuroscience*, *4*, 186.
- Jobst, C., Ferrari, P., Isabella, S., & Cheyne, D. (2018). BrainWave: a matlab toolbox for beamformer source analysis of MEG data. *Frontiers in neuroscience*, *12*, 587.
- Kanjlia, S., Lane, C., Feigenson, L., & Bedny, M. (2016). Absence of visual experience modifies the neural basis of numerical thinking. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *113*(40), 11172-11177.
- Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *Journal of neuroscience*, *17*(11), 4302-4311.
- Kanwisher, N., & Yovel, G. (2006). The fusiform face area: a cortical region specialized for the perception of faces. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *361*(1476), 2109-2128.
- Kawasaki, M., Uno, Y., Mori, J., Kobata, K., & Kitajo, K. (2014). Transcranial magnetic stimulation-induced global propagation of transient phase resetting

associated with directional information flow. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 173.

- Kiebel, S. J., Garrido, M. I., Moran, R. J., & Friston, K. J. (2008). Dynamic causal modelling for EEG and MEG. *Cognitive neurodynamics*, 2(2), 121.
- Kirschstein, T., & Köhling, R. (2009). What is the Source of the EEG. *Clinical EEG and neuroscience*, 40(3), 146-149.
- Klinge, C., Eippert, F., Roder, B., & Buchel, C. (2010). Corticocortical connections mediate primary visual cortex responses to auditory stimulation in the blind. *J Neurosci*, 30(38), 12798-12805.
- Kujala, T., Alho, K., Paavilainen, P., Summala, H., & Näätänen, R. (1992). Neural plasticity in processing of sound location by the early blind: an event-related potential study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 84(5), 469-472.
- Kupers, R., Pappens, M., de Noordhout, A. M., Schoenen, J., Ptito, M., & Fumal, A. (2007). rTMS of the occipital cortex abolishes Braille reading and repetition priming in blind subjects. *Neurology*, 68(9), 691-693.
- Lakatos, P., Chen, C.-M., O'Connell, M. N., Mills, A., & Schroeder, C. E. (2007). Neuronal oscillations and multisensory interaction in primary auditory cortex. *Neuron*, 53(2), 279-292.
- Lazzouni, L., Voss, P., & Lepore, F. (2012). Short-term crossmodal plasticity of the auditory steady-state response in blindfolded sighted individuals. *European Journal of Neuroscience*, 35(10), 1630-1636.
- Leclerc, C., Saint-Amour, D., Lavoie, M. E., Lassonde, M., & Lepore, F. (2000). Brain functional reorganization in early blind humans revealed by auditory event-related potentials. *Neuroreport*, 11(3), 545-550.
- Lepore, 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.
- Lessard, N., Pare, M., Lepore, F., & Lassonde, M. (1998). Early-blind human subjects localize sound sources better than sighted subjects. *Nature*, 395(6699), 278-280.
- Lewald, J., Tegenthoff, M., Peters, S., & Hausmann, M. (2012). Passive auditory stimulation improves vision in hemianopia. *PLoS One*, 7(5).

- Lewald, J., & Getzmann, S. (2013). Ventral and dorsal visual pathways support auditory motion processing in the blind: evidence from electrical neuroimaging. *European Journal of Neuroscience*, *38*(8), 3201-3209.
- Lewis, J. W., Wightman, F. L., Brefczynski, J. A., Phinney, R. E., Binder, J. R., & DeYoe, E. A. (2004). Human brain regions involved in recognizing environmental sounds. *Cerebral cortex*, *14*(9), 1008-1021.
- Li, Q., Song, M., Xu, J., Qin, W., Yu, C., & Jiang, T. (2017). Cortical thickness development of human primary visual cortex related to the age of blindness onset. *Brain imaging and behavior*, *11*(4), 1029-1036.
- Logothetis, N. K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, *453*(7197), 869-878.
- Lopez, J. D., Penny, W. D., Espinosa, J. J., & Barnes, G. R. (2012). A general Bayesian treatment for MEG source reconstruction incorporating lead field uncertainty. *Neuroimage*, *60*(2), 1194-1204.
- Mahon, B. Z., Anzellotti, S., Schwarzbach, J., Zampini, M., & Caramazza, A. (2009). Category-specific organization in the human brain does not require visual experience. *Neuron*, *63*(3), 397-405.
- Mattout, J., Henson, R. N., & Friston, K. J. (2007). Canonical source reconstruction for MEG. *Computational Intelligence and Neuroscience*, *2007*.
- Matusz, P. J., Retsa, C., & Murray, M. M. (2016). The context-contingent nature of cross-modal activations of the visual cortex. *Neuroimage*, *125*, 996-1004.
- Mazoyer, B. (2010a). L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Dans O. Houdé, B. Mazoyer, & N. Tzourio-Mazoyer (dir.), *Cerveau et psychologie* (p. 231-255): Presses universitaires de France.
- Mazoyer, B. (2010b). La tomographie par émission de positons (TEP). Dans O. Houdé, B. Mazoyer, & N. Tzourio-Mazoyer (dir.), *Cerveau et psychologie* (p. 257-282): Presses universitaires de France.
- McDonald, J. J., Störmer, V. S., Martinez, A., Feng, W., & Hillyard, S. A. (2013). Salient sounds activate human visual cortex automatically. *Journal of Neuroscience*, *33*(21), 9194-9201.
- McIntosh, A. R., & Mišić, B. (2013). Multivariate statistical analyses for neuroimaging data. *Annual review of psychology*, *64*, 499-525.

- Merabet, L. B., & Pascual-Leone, A. (2010). Neural reorganization following sensory loss: the opportunity of change. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(1), 44-52.
- Mercier, M. R., Foxe, J. J., Fiebelkorn, I. C., Butler, J. S., Schwartz, T. H., & Molholm, S. (2013). Auditory-driven phase reset in visual cortex: human electrocorticography reveals mechanisms of early multisensory integration. *Neuroimage*, *79*, 19-29.
- Michalareas, G., Vezoli, J., Van Pelt, S., Schoffelen, J. M., Kennedy, H., & Fries, P. (2016). Alpha-beta and gamma rhythms subserve feedback and feedforward influences among human visual cortical areas. *Neuron*, *89*(2), 384-397.
- Misic, B. (2014). *Communication in large-scale brain networks: Theory and application* (Order No. 3634294). Disponible dans ProQuest Dissertations & Theses Global. (1613182639). Récupéré de <https://search-proquest-com.proxy.bibliotheques.uqam.ca/docview/1613182639?accountid=14719>
- Moliadze, V., Zhao, Y., Eysel, U., & Funke, K. (2003). Effect of transcranial magnetic stimulation on single-unit activity in the cat primary visual cortex. *The Journal of physiology*, *553*(2), 665-679.
- Moran, R. J., Stephan, K. E., Seidenbecher, T., Pape, H. C., Dolan, R. J., & Friston, K. J. (2009). Dynamic causal models of steady-state responses. *Neuroimage*, *44*(3), 796-811.
- Müller, F., Niso, G., Samiee, S., Ptito, M., Baillet, S., & Kupers, R. (2019). A thalamocortical pathway for fast rerouting of tactile information to occipital cortex in congenital blindness. *Nature communications*, *10*(1), 1-9.
- Murray, M. M., Thelen, A., Thut, G., Romei, V., Martuzzi, R., & Matusz, P. J. (2016). The multisensory function of the human primary visual cortex. *Neuropsychologia*, *83*, 161-169.
- Narayana, S., Salinas, F., Boop, F., Wheless, J., & Papanicolaou, A. (2017). Transcranial magnetic stimulation. In A. Papanicolaou (Ed.), *The Oxford Handbook of Functional Brain Imaging in Neuropsychology and Cognitive Neurosciences* (p. 125 -147): Oxford University Press.
- Niedermeyer, E., & da Silva, F. H. L. (2005). *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*: Lippincott Williams & Wilkins.

- Niemeier, M., Goltz, H. C., Kuchinad, A., Tweed, D. B., & Vilis, T. (2005). A contralateral preference in the lateral occipital area: sensory and attentional mechanisms. *Cerebral Cortex*, *15*(3), 325-331.
- 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.
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J. M. (2011). FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational intelligence and neuroscience*, *2011*.
- Park, H.-J., Chun, J.-W., Park, B., Park, H., Kim, J. I., Lee, J. D., & Kim, J.-J. (2011). Activation of the occipital cortex and deactivation of the default mode network during working memory in the early blind. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *17*(3), 407-422.
- Pascual-Leone, A., & Hamilton, R. (2001). The metamodal organization of the brain. *Progress in brain research*, *134*, 427-446.
- Pascual-Leone, A., Walsh, V., & Rothwell, J. (2000). Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience—virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Current opinion in neurobiology*, *10*(2), 232-237.
- Pastré, P. (2011). *La didactique professionnelle : approche anthropologique du développement chez les adultes* : Presses universitaires de France.
- Paus, T., Jech, R., Thompson, C. J., Comeau, R., Peters, T., & Evans, A. C. (1997). Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*, *17*(9), 3178-3184.
- Peelen, M. V., Bracci, S., Lu, X., He, C., Caramazza, A., & Bi, Y. (2013). Tool selectivity in left occipitotemporal cortex develops without vision. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *25*(8), 1225-1234.
- Pellicciari, M. C., Veniero, D., & Miniussi, C. (2017). Characterizing the cortical oscillatory response to TMS pulse. *Frontiers in cellular neuroscience*, *11*, 38.
- Penny, W. D., Litvak, V., Fuentemilla, L., Duzel, E., & Friston, K. (2009). Dynamic causal models for phase coupling. *Journal of neuroscience methods*, *183*(1), 19-30.

- Phillips, C. G., Zeki, S., & Barlow, H. B. (1984). Localization of function in the cerebral cortex: past, present and future. *Brain*, *107*(1), 328-361.
- Poirier, C., Collignon, O., DeVolder, A. G., Renier, L., Vanlierde, A., Tranduy, D., & Scheiber, C. (2005). Specific activation of the V5 brain area by auditory motion processing: an fMRI study. *Cognitive Brain Research*, *25*(3), 650-658.
- Poirier, C., Collignon, O., Scheiber, C., Renier, L., Vanlierde, A., Tranduy, D., . . . De Volder, A. G. (2006). Auditory motion perception activates visual motion areas in early blind subjects. *Neuroimage*, *31*(1), 279-285.
- Poldrack, R. A. (2000). Imaging brain plasticity: conceptual and methodological issues--a theoretical review. *Neuroimage*, *12*(1), 1-13.
- Poldrack, R. A. (2006). Can cognitive processes be inferred from neuroimaging data?. *Trends in cognitive sciences*, *10*(2), 59-63.
- Poldrack, R. A. (2010). Mapping mental function to brain structure: how can cognitive neuroimaging succeed?. *Perspectives on psychological science*, *5*(6), 753-761.
- Posner, M. I. (1993). Seeing the mind. *Science*, *262*(5134), 673-675.
- 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.
- Ptito, M., Matteau, I., Gjedde, A., & Kupers, R. (2009). Recruitment of the middle temporal area by tactile motion in congenital blindness. *Neuroreport*, *20*(6), 543-547.
- Ptito, M., Matteau, I., Zhi Wang, A., Paulson, O. B., Siebner, H. R., & Kupers, R. (2012). Crossmodal recruitment of the ventral visual stream in congenital blindness. *Neural plasticity*, *2012*.
- Raij, T., Ahveninen, J., Lin, F. H., Witzel, T., Jääskeläinen, I. P., Letham, B., ... & Hämäläinen, M. (2010). Onset timing of cross-sensory activations and multisensory interactions in auditory and visual sensory cortices. *European Journal of Neuroscience*, *31*(10), 1772-1782.
- Renier, L. A., Anurova, I., De Volder, A. G., Carlson, S., VanMeter, J., & Rauschecker, J. P. (2010). Preserved functional specialization for spatial processing in the middle occipital gyrus of the early blind. *Neuron*, *68*(1), 138-148.

- 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.
- 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.
- 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.
- Röder, B., Rosler, F., & Neville, H. J. (2000). Event-related potentials during auditory language processing in congenitally blind and sighted people. *Neuropsychologia*, *38*(11), 1482-1502.
- Röder, B., Stock, O., Bien, S., Neville, H., & Rösler, F. (2002). Speech processing activates visual cortex in congenitally blind humans. *European Journal of Neuroscience*, *16*(5), 930-936.
- Röder, B., Teder-Salejarvi, W., Sterr, A., Rosler, F., Hillyard, S. A., & Neville, H. J. (1999). Improved auditory spatial tuning in blind humans. *Nature*, *400*(6740), 162-166.
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, *52*(3), 1059-1069.
- Sadato, N., Pascual-Leone, A., Grafman, J., Ibañez, V., Deiber, M.-P., Dold, G., & Hallett, M. (1996). Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature*, *380*(6574), 526.
- Samiee, S., & Baillet, S. (2017). Time-resolved phase-amplitude coupling in neural oscillations. *Neuroimage*, *159*, 270-279.
- Sathian, K. (2005). Visual cortical activity during tactile perception in the sighted and the visually deprived. *Developmental Psychobiology: The Journal of the International Society for Developmental Psychobiology*, *46*(3), 279-286.
- Schall, S., Kiebel, S., Maess, B., & von Kriegstein, K. (2013). Early auditory sensory processing of voices is facilitated by visual mechanisms. *Neuroimage*.
- Schepers, I. M., Hipp, J. F., Schneider, T. R., Röder, B., & Engel, A. K. (2012). Functionally specific oscillatory activity correlates between visual and auditory cortex in the blind. *Brain*, *135*(3), 922-934.

- Sekihara, K., & Nagarajan, S. S. (2015). *Electromagnetic Brain Mapping - A Bayesian Perspective*: Springer.
- Shimony, J. S., Burton, H., Epstein, A. A., McLaren, D. G., Sun, S. W., & Snyder, A. Z. (2006). Diffusion tensor imaging reveals white matter reorganization in early blind humans. *Cerebral Cortex*, *16*(11), 1653-1661.
- Shu, N., Li, J., Li, K., Yu, C., & Jiang, T. (2009). Abnormal diffusion of cerebral white matter in early blindness. *Human brain mapping*, *30*(1), 220-227.
- Singh, A. K., Phillips, F., Merabet, L. B., & Sinha, P. (2018). Why Does the Cortex Reorganize after Sensory Loss? *Trends in Cognitive Sciences*, *22*(7), 569-582.
- Sporns, O. (2011). *Networks of the Brain*: MIT press.
- Stevenson, C., Brookes, M., Lopez, J. D., Troebinger, L., Mattout, J., Penny, W., . . . Barnes, G. (2014). Does function fit structure? A ground truth for non-invasive neuroimaging. *Neuroimage*, *94*, 89-95.
- Thut, G., Veniero, D., Romei, V., Miniussi, C., Schyns, P., & Gross, J. (2011). Rhythmic TMS causes local entrainment of natural oscillatory signatures. *Current Biology*, *21*(14), 1176-1185.
- Troebinger, L., López, J. D., Lutti, A., Bestmann, S., & Barnes, G. (2014). Discrimination of cortical laminae using MEG. *Neuroimage*, *102*, 885-893.
- Troebinger, L., Lopez, J. D., Lutti, A., Bradbury, D., Bestmann, S., & Barnes, G. (2014). High precision anatomy for MEG. *Neuroimage*, *86*, 583-591.
- Uhl, F., Franzen, P., Lindinger, G., Lang, W., & Deecke, L. (1991). On the functionality of the visually deprived occipital cortex in early blind persons. *Neuroscience letters*, *124*(2), 256-259.
- Van Der Werf, Y. D., & Paus, T. (2006). The neural response to transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. I. Intracortical and cortico-cortical contributions. *Experimental brain research*, *175*(2), 231-245.
- Van Veen, B. D., Van Drongelen, W., Yuchtman, M., & Suzuki, A. (1997). Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, *44*(9), 867-880.

- 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.
- Voss, P., Lassonde, M., Gougoux, F., Fortin, M., Guillemot, J. P., & Lepore, F. (2004). Early-and late-onset blind individuals show supra-normal auditory abilities in far-space. *Current Biology*, *14*(19), 1734-1738.
- Voss, P. (2019). Brain (re) organization following visual loss. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, *10*(1), e1468.
- Voytek, B., D'Esposito, M., Crone, N., & Knight, R. T. (2013). A method for event-related phase/amplitude coupling. *Neuroimage*, *64*, 416-424.
- Vrba, & Robinson, S. E. (2000). Linearly constrained minimum variance beamformers, synthetic aperture magnetometry, and MUSIC in MEG applications. *IEEE Conference Record of the 34th Asilomar Conference on Signals, Systems and Computers*, *1*, 313-317.
- Vrba, & Robinson, S. E. (2001). Signal processing in magnetoencephalography. *Methods*, *25*(2), 249-271.
- Walsh, V., & Cowey, A. (2000). Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, *1*(1), 73.
- Wanet-Defalque, M. C., Veraart, C., De Volder, A., Metz, R., Michel, C., Doods, G., & Goffinet, A. (1988). High metabolic activity in the visual cortex of early blind human subjects. *Brain research*, *446*(2), 369-373.
- Wang, X. J. (2010). Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiological reviews*, *90*(3), 1195-1268.
- Weaver, K. E., Richards, T. L., Saenz, M., Petropoulos, H., & Fine, I. (2013). Neurochemical changes within human early blind occipital cortex. *Neuroscience*, *252*, 222-233.
- Weeks, R., Horwitz, B., Aziz-Sultan, A., Tian, B., Wessinger, C. M., Cohen, L. G., ... & Rauschecker, J. P. (2000). A positron emission tomographic study of auditory localization in the congenitally blind. *Journal of Neuroscience*, *20*(7), 2664-2672.

- Wernicke, C. (1874/1977). The aphasia symptom-complex: a psychological study on an anatomical basis. Dans G. H. Eggert (Ed.), *Wernicke's Works on Aphasia: A Sourcebook and Review* (p. 91–145): Mouton.
- Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1963). Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cat's lateral geniculate body. *Journal of Neurophysiology*, 26(6), 978-993.
- Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1965). Extent of recovery from the effects of visual deprivation in kittens. *Journal of Neurophysiology*, 28(6), 1060-1072.
- Wittenberg, G. F., Werhahn, K. J., Wassermann, E. M., Herscovitch, P., & Cohen, L. G. (2004). Functional connectivity between somatosensory and visual cortex in early blind humans. *European journal of neuroscience*, 20(7), 1923-1927.
- Wolbers, T., Zahorik, P., & Giudice, N. A. (2011). Decoding the direction of auditory motion in blind humans. *Neuroimage*, 56(2), 681-687.
- Woldorff, M. G., Tempelmann, C., Fell, J., Tegeler, C., Gaschler-Markefski, B., Hinrichs, H., ... & Scheich, H. (1999). Lateralized auditory spatial perception and the contralaterality of cortical processing as studied with functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. *Human brain mapping*, 7(1), 49-66.
- Zimmer, U., Lewald, J., Erb, M., Grodd, W., & Karnath, H. O. (2004). Is there a role of visual cortex in spatial hearing?. *European Journal of Neuroscience*, 20(11), 3148-3156.