



HAL
open science

Latéralisation du traitement des informations olfactives chez la souris

Matthias Cavelius

► **To cite this version:**

Matthias Cavelius. Latéralisation du traitement des informations olfactives chez la souris. Neurosciences. Université de Lyon, 2021. Français. NNT : 2021LYSE1146 . tel-03828953

HAL Id: tel-03828953

<https://theses.hal.science/tel-03828953>

Submitted on 25 Oct 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N°d'ordre NNT :
2021LYSE1146



THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

Opérée au sein de
L'Université Claude Bernard Lyon 1

**Ecole Doctorale 476
(ED Neurosciences et Cognition)**

Spécialité de doctorat : Neurosciences

Soutenue publiquement le 09/07/2021, par :
Matthias Cavelius

Latéralisation du traitement des informations olfactives chez la souris

Devant le jury composé de :

SANDOZ Jean-Christophe , Directeur de Recherche, CNRS Paris	Président
JOZET-ALVES Christelle , Maître de Conférences, Université de Caen Normandie	Rapporteuse
SANDOZ Jean-Christophe , Directeur de Recherche, CNRS Paris	Rapporteur
AMAT Corine , Maître de Conférences, Université Lyon 1	Examinatrice
BONTEMPI Bruno , Directeur de Recherche, CNRS Bordeaux	Examineur
DESOUHANT Emmanuel , Professeur des Universités, Université Lyon 1	Examineur
KERMEN Florence , Professeure Associée, Université de Trondheim (Norvège)	Examinatrice
DIDIER Anne , Professeure des Universités, Université Lyon 1	Directrice de thèse

Université Claude Bernard - LYON 1

Président de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Petru MIRONESCU
Directeur Général des Services	M. Pierre ROLLAND

COMPOSANTES SANTE

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT
Faculté d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
Faculté de Médecine Lyon-Est	Doyen : M. Gilles RODE
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Xavier PERROT
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISBP)	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA

COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE

Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut de Science Financière et d'Assurances (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
Institut National du Professorat et de l'Education	Administrateur Provisoire : M. Pierre CHAREYRON
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Polytechnique Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
UFR Biosciences	Administratrice provisoire : Mme Kathrin GIESELER
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
UFR Faculté des Sciences	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETT



Sommaire



Sommaire	- 3 -
Préambule	- 6 -
Remerciements	- 7 -
Résumé	- 11 -
Abstract	- 12 -
INTRODUCTION	- 13 -
I. La latéralisation cérébrale, un phénomène ubiquiste encore mystérieux	- 13 -
A. L'histoire d'une découverte, la latéralisation cérébrale	- 13 -
B. La latéralisation cérébrale au sein du règne animal	- 15 -
1. Des asymétries comportementales observées dans de nombreuses espèces animales.....	- 15 -
a) La latéralisation du comportement moteur.....	- 15 -
i. Les preuves comportementales de latéralisation motrice chez l'humain	- 15 -
ii. La latéralisation comportementale motrice chez les animaux non humains	- 16 -
b) La latéralisation comportementale dans les différentes modalités sensorielles.....	- 16 -
i. Les preuves comportementales de latéralisation sensorielle chez l'humain	- 18 -
ii. La latéralisation comportementale sensorielle chez les animaux non humains.....	- 19 -
c) Liens entre « les latéralisations » ?.....	- 21 -
2. Les bases neurales des asymétries comportementales.....	- 23 -
a) Des différences anatomiques selon le côté considéré	- 23 -
b) Des mesures neuro-fonctionnelles différentes selon le côté considéré	- 24 -
C. Les avantages évolutifs conférés par la latéralisation	- 26 -
1. Spécialisations hémisphériques et meilleures performances comportementales	- 26 -
a) Avantages des individus latéralisés dans la réalisation de tâches spécifiques	- 27 -
b) Réalisation simultanée de tâches cognitives différentes	- 27 -
2. L'avantage évolutif de la latéralisation à l'échelle de la population plutôt que de l'individu	- 29 -
D. Les hypothèses de fonctionnement latéralisé du cerveau	- 29 -
E. Altérations de la latéralisation en lien avec des pathologies neuronales	- 31 -
1. Corrélations entre modulations de la latéralisation et phénotypes de pathologies neuronales.....	- 31 -
a) Baisse du degré de latéralisation et altération des capacités motrices	- 31 -
b) Modulation du degré de latéralisation en lien avec des pathologies neurodégénératives et dans le vieillissement normal	- 32 -
c) Latéralisation, troubles neuro-développementaux et maladies psychiatriques	- 32 -
2. Défauts de mise en place de la latéralisation lors du développement du système nerveux	- 33 -
3. Mieux comprendre la latéralisation pour mieux prendre en charge ces pathologies.....	- 34 -
4. Latéralisation au cours de la vie de l'individu	- 34 -



II. Le système olfactif chez la souris, un modèle d'étude du traitement des informations sensorielles	- 36 -
A. L'olfaction comme modèle d'étude adapté à de nombreuses problématiques.....	- 36 -
1. Dépression, anhédonie et dysosmie	- 36 -
2. Maladies neurodégénératives et pertes olfactives	- 37 -
3. COVID-19 et pertes olfactives	- 37 -
B. Organisation générale du système olfactif chez les Mammifères	- 37 -
1. De la capture des molécules odorantes aux bulbes olfactifs : le système olfactif périphérique	- 38 -
2. Les bulbes olfactifs, premier niveau de traitement central de l'information olfactive	- 39 -
3. Les cibles primaires du bulbe olfactif	- 40 -
a) Le cortex piriforme.....	- 40 -
b) Le noyau olfactif antérieur (NOA)	- 40 -
c) Le tubercule olfactif	- 41 -
d) Le cortex entorhinal	- 42 -
e) L'amygdale corticale.....	- 42 -
4. Les systèmes communiquant avec le système olfactif	- 42 -
a) La mémoire olfactive	- 42 -
b) Le système de la récompense.....	- 43 -
c) Les régions corticales supérieures.....	- 43 -
III. La latéralisation dans le traitement des informations olfactives.....	- 44 -
A. Les asymétries comportementales en olfaction.....	- 44 -
1. Des performances olfactives différentes selon la narine utilisée pour échantillonner l'odeur	- 44 -
2. Une utilisation différente des deux narines selon la valeur portée par la stimulation olfactive	- 46 -
B. Les bases neuro-anatomiques de la latéralisation en olfaction.....	- 47 -
1. Le point d'entrée du système olfactif, premier point de latéralisation possible : asymétrie lors de l'échantillonnage de l'environnement	- 47 -
a) Les deux narines, deux voies d'entrée parallèles possibles	- 47 -
b) Le cycle nasal, alternance de dominance d'une narine sur l'autre	- 48 -
2. Les différences au niveau périphérique : capture des molécules odorantes	- 49 -
3. De l'épithélium olfactif aux bulbes olfactifs	- 49 -
4. La communication entre les bulbes olfactifs	- 50 -
5. Les retours d'informations des régions centrales vers les régions les plus périphériques	- 53 -
C. Coopération fonctionnelle entre les deux hémisphères.....	- 54 -
1. Communication entre régions olfactives centrales	- 54 -
2. Une utilisation concertée des deux narines permettant la localisation de la source odorante	- 54 -
IV. La modulation de la latéralisation du traitement des informations olfactives	- 56 -
A. Variabilité des tâches cognitives et latéralisation	- 56 -
1. Codage de la valeur hédonique et latéralisation du traitement des informations olfactives.....	- 56 -
2. Complexité croissante de la tâche et degré de latéralisation	- 58 -
3. Expertise et degré de latéralisation	- 58 -
B. Modifications de l'environnement précoce et latéralisation.....	- 59 -
C. Sexe et latéralisation du traitement des informations olfactives.....	- 61 -
OBJECTIFS DE LA THESE	- 63 -



REVUE DE LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE	- 65 -
RÉSULTATS.....	- 87 -
Étude 1	- 88 -
Étude 2	- 117 -
Étude 3.....	- 143 -
DISCUSSION GÉNÉRALE.....	- 152 -
I. Rappel des résultats principaux	- 152 -
A. La latéralisation cérébrale varie selon la tâche olfactive envisagée	- 152 -
1. La mesure de la connectivité suggère un engagement asymétrique des deux hémisphères dans les tâches associatives, au profit de l'hémisphère gauche.....	- 152 -
2. Des mécanismes bottom-up de latéralisation du réseau ?	- 153 -
3. La narine préférée à l'origine des asymétries ?	- 153 -
4. L'hémisphère droit est-il spécialisé dans le traitement des odorants plaisants ?.....	- 154 -
B. Les effets de l'enrichissement olfactif sur la latéralisation cérébrale	- 154 -
1. Un effet de l'expérience sensorielle sur la latéralisation du taux d'expression de c-Fos.....	- 154 -
2. Un effet généralisé de l'enrichissement olfactif précoce sur la connectivité cérébrale à l'âge adulte	- 155 -
C. Les différences de latéralisation cérébrale liées au sexe	- 156 -
II. Pistes de réflexion & recherches futures	- 157 -
A. Mesures fonctionnelles indirectes via l'expression du gène rapporteur <i>cfos</i>, avantages & limites.....	- 157 -
B. Asymétrie(s) lors de l'échantillonnage ?.....	- 159 -
C. Mesures de la connectivité structurale	- 159 -
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	- 161 -
TABLE DES ILLUSTRATIONS	- 182 -
LISTE DES ABRÉVIATIONS	- 183 -



Préambule



« Choisir, c'était renoncer pour toujours, pour jamais », André Gide

« Ne pas choisir c'est encore choisir », Jean-Paul Sartre

Faire un choix peut se révéler très compliqué lorsque celui-ci a vocation à déterminer nombre d'aspects des années à venir. Ce choix, on demande à chacun de le faire, et souvent dès le plus jeune âge, pour déterminer son orientation scolaire. A la sortie du collège déjà, choisir entre un lycée général et un lycée professionnel, le second étant encore trop souvent mal reconnu, à tort. Si l'aventure se poursuit, on arrive au baccalauréat et l'on se retrouve alors seul, ou presque, face à un choix cornélien : décider de la voie à suivre. Prendre à droite et se lancer dans des études avec un objectif à atteindre, un métier en ligne de mire, et alors faire preuve d'une maturité qui inspire le respect, ou alors prendre à gauche, se destiner à des études qui passionnent, sans pour autant avoir d'idée précise du but à atteindre, mais avec l'idée de faire quelque chose que l'on aime.

Pour ne pas choisir, ne pas renoncer, on peut décider de se laisser porter, suivre le courant et voir où cela va mener. C'est le choix que j'ai décidé de faire en refusant de choisir, le plus longtemps possible. Dès le collège, les sciences de la vie et de la terre m'ont intrigué et rapidement passionné. Cette discipline promettait de permettre de mieux comprendre le monde qui nous entoure, d'en déterminer les contours, les principes qui le gouvernent. Lors des premières confrontations à ce monde, des interrogations se soulèvent : on se retrouve confronté à des phénomènes naturels que l'on ne saurait comprendre par soi-même. Se révèle alors le rôle de l'enseignant, un passeur de savoir, toujours animé par l'envie d'expliquer et de transmettre aux autres les informations qu'il a pu lui-même collecter au cours de son éducation. Sans s'en rendre forcément compte, ces professeurs peuvent jouer des rôles majeurs dans la vie des élèves qu'ils rencontrent, comme cela aura été le cas pour moi avec ma professeure de SVT du collège, Mme Debin, et par la suite mes professeurs de classe préparatoire M. Julliard et Mme Bertrand. Alors, dès le collège le choix des SVT était fait. Restait à suivre la marche et se laisser porter. Au lycée, la découverte du cerveau, au cœur du fonctionnement de l'organisme humain tout entier, m'a intrigué. En classe préparatoire, la découverte des techniques d'étude du système nerveux, anciennes et modernes, ont fini de me convaincre, les neurosciences étaient le domaine qui m'attirait. En intégrant l'École Normale Supérieure de Lyon, le projet se dessinait, le choix était fait : continuer de ne pas choisir. Passer le concours de l'enseignement pour pouvoir moi aussi, un jour, tenter de transmettre ma passion des SVT à de nouvelles générations, et, en parallèle, poursuivre le plus longtemps possible un parcours neuroscientifique. L'expérience de la recherche en neurosciences au sein de l'équipe Neuropop m'a convaincu. Les responsabilités qui m'ont été confiées et la confiance accordée dès mon stage de licence m'ont donné envie de m'investir et de poursuivre mon parcours au sein de cette équipe. La proposition de réaliser mon master et ma thèse sur un sujet que je n'avais jamais abordé jusqu'alors, la latéralisation, m'a d'abord effrayé, tant la tâche me paraissait immense. Avec le temps, la définition précise du projet et l'étude de la littérature dans le domaine m'ont convaincu de l'intérêt de ce sujet. L'idée de déterminer les rôles respectifs de deux entités qui forment un tout, qui contrôle lui-même tous les choix qu'un individu peut être amené à faire, m'intéressait très fortement. Ce choix n'était pourtant toujours pas un renoncement : la thèse en neurosciences se ferait en parallèle d'une activité d'enseignement. Ainsi, je prolongeais le temps alloué à la prise de décision, le choix entre recherche en neurosciences et enseignement interviendrait dans trois ans. Nous y voilà. Dix ans après avoir obtenu le Baccalauréat, français et allemand, (célébrés il y a quelques jours : 4 juillet 2011 !), mon choix est fait. Après avoir pu m'investir pleinement dans ce qui me plaisait, après avoir goûté aux deux projets, je choisis sans renoncer : l'enseignement me permettra de m'épanouir et, qui sait, si je me montre à la hauteur de la tâche qui m'est confiée, de susciter des vocations de chercheurs en neurosciences parmi mes futurs élèves... !



Remerciements



Merci tout d'abord **aux membres du jury**. **Mme Christelle Jozet-Alves, M. Jean-Christophe Sandoz**, merci d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse en tant que rapporteurs. **Mme Corine Amat, Mme Florence Kermen, M. Bruno Bontempi et M. Emmanuel Deshouant**, merci d'avoir accepté d'être examinateurs de mon travail de thèse. Merci à vous tous de participer à la soutenance de cette thèse.

La recherche se fait au sein d'une équipe et la chose la plus importante que j'aurai apprise au cours de ces trois années et demie de travail chez Neuropop, c'est l'importance d'être bien entouré pour apprécier son travail, au-delà encore du sujet sur lequel il peut porter. Je m'étais promis de faire ma thèse ici ou rien après mon stage de licence et je ne peux qu'être heureux de m'être fait confiance. Il n'y a pas d'ordre pour tous vous remercier, chacun ayant participé d'une manière ou d'une autre à cette belle aventure, alors allons-y !

Je ne peux que commencer par « **Merci Marion** ! » ;) Pour l'attrait que tu m'as donné pour l'olfaction dès mes cours de licence avec toi, pour nos échanges scientifiques toujours justes, rigoureux et stimulants, nos échanges concernant l'enseignement, la confiance que tu m'as accordée en me laissant intervenir en prépa agrég après toi ou en licence dans ton UE, et surtout merci pour nos échanges plus personnels, pour les bons moments de rigolade et la super après-midi babysitting avec notre meilleur stagiaire toutes générations comprises (Juliette sera là pour confirmer) !

Merci Nathalie, pour m'avoir fait goûter à la recherche animale en licence et la confiance si rapidement accordée pour me laisser mener de front toute l'expérience, quelle fierté de voir au final que mon travail de licence pouvait finir publié avec les travaux de Jérémy ! Tu m'as à coup sûr donné l'envie de revenir par la suite ! Merci évidemment aussi pour tous nos échanges, pour ton point de vue extérieur pendant ces trois années, ton soutien et les bons moments passés à rire sur le canapé du B04 et avant ça sur le canapé au ras du sol de Gerland !

Merci à tous les autres « grands » de l'équipe, **Nicolas, Camille, Christelle, Catherine, Arnaud, Moustafa, Bénédicte, Joëlle, Christophe** avec qui j'ai pu interagir au cours de ces années passées dans l'équipe, pour parler sciences mais aussi d'autres choses, l'équipe Neuropop est remarquable pour cela, l'ambiance accueillante et chaleureuse qui donne envie de venir y faire un stage, et dans de nombreux cas, d'y revenir ! Merci aussi aux anciens étudiants de Gerland : **Maëllie, Jérémy et Cédric**, merci pour votre bonne humeur, nos échanges et l'envie que vous nous avez donné de revenir dans l'équipe !

Merci aussi à **tous les membres du CRNL** avec qui j'ai eu le plaisir de travailler, de discuter et/ou d'échanger des moments. Merci à **Sylvain**, le maître du Neurocampus, toujours prêt à rendre service et à faire en sorte que tout se passe bien. **Merci à l'équipe de l'animalerie, Elizabeth, Gianni, Etienne, Jean-Luc et Océane**, avec un merci tout particulier à **Laëtitia** qui m'aura été d'une très grande aide ces deux dernières années et à **Ounsa** à l'époque où tu t'occupais de mes souris à Gerland. **Merci au pôle informatique et ingénieurs**, un merci tout particulier à **Hervé** pour son aide précieuse face à tous mes problèmes informatiques, toujours surprenants et agaçants et à **Marc** pour son investissement dans mon travail et l'aide précieuse qu'il m'a apporté dans la traduction en lignes de code de tout ce qu'on savait dire avec des mots. **Merci aux membres du secrétariat et de la gestion : Romain, Audrey et Audrey, Florence, Brigitte, Valérie, et tout le reste de l'équipe** ! Merci à tous ceux que j'ai croisés dans un couloir (à Gerland ou ici) entre deux expériences ou plus longuement : **Anne, Aseel, Clélia, Gaëtan, Mathilde, Marie (au doigt nu), Nadia, Ziane, Anne-Marie**, et tous ceux que j'aurai oubliés de mentionner mais que je n'oublierai pas.

Et puis, évidemment, **merci Anne**. Un merci me paraît bien faible pour t'exprimer toute la reconnaissance que j'ai pour toi. Je n'aurais objectivement pas pu espérer un meilleur encadrement au cours de cette thèse. Tu as su me suivre à chaque étape, me remotiver dans les phases de perte d'envie, me donner les moyens de m'en sortir mais aussi m'accorder une très grande confiance sur beaucoup d'aspects. Cette confiance m'aura permis d'apprendre à faire



beaucoup de choses par moi-même et cela même bien au-delà des aspects purement scientifiques. Je savais que je changerais en trois années de thèse mais ton encadrement m'a permis de mûrir très rapidement sur beaucoup d'aspects. Je me souviens comme si c'était hier de ton cours d'introduction aux neurosciences en licence à l'ENS et de l'impression que tu m'as faite et à quel point tu m'as convaincu de m'y plonger ! Et encore plus du jour où je suis venu vous voir au laboratoire, Nathalie et toi, pour postuler à un stage de licence. Au moment de prendre l'ascenseur tu m'as demandé pourquoi j'étais là et non pas en cours, j'ai répondu que c'était une UE facultative de modélisation qui avait lieu en ce moment et que je n'étais pas très attiré par les mathématiques en général et tu m'as répondu que c'était dommage car c'était très intéressant. Si on m'avait prédit cette thèse ce jour-là, j'aurais bien ri et n'y aurais jamais cru. Tu as su me convaincre de me plonger dans le code et dans la modélisation et on sait tous les deux que j'y suis allé à reculons au début. Je doute d'utiliser ces milliers de lignes de code dans ma vie future de prof mais ça m'a permis de me rendre compte à quel point voir les mathématiques comme un outil pouvait permettre de mieux comprendre des notions en apparence complexes. Et sur un plan plus personnel, merci pour le modèle que tu m'as donné, et que tu es pour beaucoup d'entre nous, je pense. Parvenir à mener de front tous tes projets, la recherche, l'enseignement, la direction de l'équipe jusqu'à peu, celle de l'ED, avec toutes les obligations que tu as, tout en étant toujours disponible, souriante et bienveillante, sans m'avoir jamais perdu de vue pendant ces trois années m'aura impressionné ! Malgré un emploi du temps qui se remplit comme un éclair chaque semaine, tu auras quand même toujours pu faire des points science et Twix avec moi, même dans des délais plutôt serrés sur la fin où ton efficacité hors du commun m'aura encore une fois impressionné (et même sauvé), me permettant de finir dans les temps ! Ton calme et ton assurance m'auront évité beaucoup de périodes de stress et m'auront appris à mieux gérer les échéances, à plus ou moins long terme. Merci aussi pour ton écoute, ta disponibilité lorsque c'était nécessaire, ta capacité à fédérer et tout ce que tu m'auras appris à travers ton expérience. Merci pour le soutien que tu m'auras apporté dans mon projet professionnel et le rôle déterminant que tu auras joué dans l'obtention de mon poste de professeur à la rentrée. Tous ces moments de réflexion scientifique et d'échanges plus personnels me manqueront à coup sûr. Je n'aurais pas pu espérer travailler dans de meilleures conditions et c'est sans doute aussi avec l'idée que je ne trouverai pas mieux ailleurs en recherche que je m'en vais vers l'enseignement. Merci donc pour tout, ce que j'ai pensé à écrire ici et tout ce que j'aurai oublié !

Forcément, ces trois années n'auraient rien été sans tous **les « petits » du Vistavinatier : Marine, Lucile, Kenza, Marylou, Morgane, Maëlle, Stéphane, Inès, Juliette et tous les stagiaires.**

Avant de passer aux « grands » des « petits », je vais remercier **tous les « bebz »** que nous avons vus passer, pas tous sous mon encadrement contrairement aux apparences : **Thomas, Aïcha, Mathieu, Ulrich, Bruno, Mélie, Samuel, Erwan, Clémence, Manon, Antoine, Sabrina, Alice, Valentine, Amélie, Jules et Flavie.** Dédicace toute particulière à **Anna, la Grumette**, jamais officiellement en stage avec moi mais totalement de manière officieuse, n'en déplaise aux congélateurs et autres machines du diable à l'origine des fous-rires qui auront rythmé nos journées pendant ces six derniers mois. Je ne peux que regretter que tu ne sois pas arrivée deux ans plus tôt ! Je croise les doigts et tout ce qu'il me reste à croiser pour que tu sois bel et bien présente en octobre prochain pour compléter cette équipe d'animaux qu'est le S !

Bien évidemment, **merci** aussi à **tous mes stagiaires officiels**, qui auront participé directement à l'obtention de tous les résultats présentés dans cette thèse : **Aksel**, le premier. Quelle expérience que d'encadrer quelqu'un de l'âge de mon petit frère ! Merci pour tout le travail accompli avec moi, j'espère que tu auras passé de bons moments en stage avec des ancêtres comme nous. **Charlène**, ensuite. Merci pour la charge de travail que tu auras réussi à abattre en si peu de temps à cause de la situation sanitaire. Tu m'auras impressionné par ta maturité et ta rigueur scientifiques. Je ne doute pas que tu deviendras une super enseignante ! **Julie**, juste après. Merci pour ton aide pendant ces deux mois et merci pour ta personnalité solaire. C'était un plaisir de travailler avec toi au quotidien, toujours de bonne humeur et avec l'envie de bien faire les choses. **Théo, le Grumeau**, pour finir. Et quel stagiaire ! Un bouquet final ! Merci pour tout ce que tu auras apporté à cette fin de thèse. Ton travail précis et rigoureux, ton entrain permanent « j'suis chô », ta curiosité à chaque instant et surtout, tout le reste, ta personnalité et toutes les qualités que tu as et dont j'ai eu la chance de profiter ces derniers mois. Tu m'auras permis de ne pas perdre la motivation sur la dernière ligne droite et



l'idée que tu puisses « récupérer le bébé » (le projet, pas d'inquiétude !) m'aura donné l'envie de me donner à fond jusqu'au bout. Il n'y a plus qu'à croiser les doigts. D'ici là : merci !

Passons maintenant aux « grands » des « petits ». **Stéphane**, on aura été la caution masculine des étudiants de Neuropop, essayant de relever le niveau du style en recherche, et en y étant parvenu d'après certains avis experts. Le python fête ses trois ans, je compte sur toi pour t'occuper de lui et faire en sorte qu'il reste toujours in place dans le workflow, tout du moins mieux que nous ne nous serons occupés de feu ton caféier. T'inquiètes même pas, c'est toi le boss. Allez, j'arrête de « faire le mec qui brasse ». **Morgane**, à peine te rapproches-tu géographiquement de moi que déjà je m'en vais. Je compte sur toi pour faire grandir ce si beau quartier du Grand Trou. Les espaces verts fleurissent et tu sauras à coup sûr y faire régner une ambiance chaleureuse à coup de mobilier urbain monté en palettes ! Blague urbaniste à part, tu n'auras pas été beaucoup présente au labo, mais on peut dire que nos échanges auront toujours été un bonheur et ponctués de rires, l'âge et le côté capillaire mis de côté. **Marylou**, nous aurons commencé ensemble, tu n'auras finalement pas réussi à me coiffer au poteau ! Merci pour tous nos moments de discussion qui auront constitué des pauses nécessaires, toujours ponctuées de jeux de mots bien sentis. Merci aussi pour tes services rendus en tant que voisine à 40 numéros près, quand ma vue s'est quelque peu assombrie au cours de cette thèse... ! **Maëlle**, tu es venue remplir la caution « roux » de l'équipe, et quelle rousse avons-nous récupérée ! Je suis heureux de savoir que notre cause sera défendue par toi à l'avenir ! Je suis très heureux de t'avoir eue pour collègue de bureau pendant quelques mois et ne peux que regretter que la situation sanitaire ne t'ait fait passer autant de temps en télétravail, on passe de si bons moments ensemble au laboratoire. On aura fait une bonne équipe avec Inès et Juliette, même si JIMM tonic n'aura pas été récompensé à la hauteur de ce qu'il méritait. Je ne doute pas qu'on sera amenés à interagir dans le futur dès que tu auras monté ton concept de ludo-pédagogie qui m'intéressera à coup sûr une fois bien installé dans le secondaire ! **Juliette**, allez viens, juste pour rire, on retourne en 2015 se raconter les 6 années à venir ! On en discutait à l'époque sur le ton de la rigolade, mais on y est aujourd'hui, tous les deux en fin de thèse ensemble, comme prévu en fin de licence. Je ne vais pas te dire « merci », tu sais bien qu'il y a bien plus derrière tout ça. Toute ton aide pendant ces 6 années, tout ton soutien, tout ce qu'on aura fait ensemble, bien ou mal, tout ce qu'on aura appris ensemble. Tu as été une aide précieuse tout au long de mon travail de recherche et tu as toujours été présente pour me filer un coup de main. Tu es quelqu'un qu'il fait bon avoir à ses côtés, de fiable (toujours), de joyeux (ton rire manque à tous les gens qui ont pu l'entendre), de confiance. Tu vas me manquer dans mon travail quotidien, mais je ne manquerai pas de t'appeler si toutefois je suis coincé dans l'armoire fermée à clé. Je suis convaincu que cette fin d'année astrologique se fera sous le meilleur signe pour toi et que tu trouveras rapidement un environnement où t'épanouir et où te décharger électriquement ! **Inès**, Inde, InR, comment te nommer, on s'y perd(r)ait (péret). Trois ans et demi, ressenti quinze ans. Que d'aventures, que d'histoires, que de partages. Merci. Pour ce que tu m'as appris, ce que tu m'as pris et ce que je t'ai donné. Je ne vais pas m'étaler ici pour te dire les choses que l'on sait tous les deux, on se sait. Il est évidemment impossible d'imaginer ces années de travail sans toi, sans ton soutien, sans ton écoute, sans notre complicité et sans tous nos moments d'échange, au bureau comme en dehors. Je sais qu'en te disant « merci » tu me répondras « dé rien » mais ce n'est pas rien, c'était un grand morceau du tout ! N'oublie jamais qu'on a tous « le droit à l'erreur » et « ne retiens pas tes larmes », j'en serai bien incapable !

J'ai été si chanceux de vous avoir tous à mes côtés pendant ces années que je ne sais comment vous le dire si ce n'est un immense **merci à vous tous** qui avez participé à rendre ces moments agréables et me donner toujours envie de me rendre au travail pour le côté humain qu'il comporte, même chez les animaux !

Bien que vous n'ayez pas participé au travail de cette thèse à proprement parler, je ne peux que vous remercier vous tous aussi pour tout ce que vous m'avez apporté et qui m'aura permis de mener ce projet à bien, et tous ceux qui auront précédé, et permis d'aboutir à celui-là.

Ma famille d'abord, **mes parents** pour commencer. Si la vie est faite de confiance accordée, je ne pourrai jamais vous remercier suffisamment pour la confiance que vous m'accordez et que vous m'avez très vite et toujours accordée. Vous m'avez laissé choisir ce que je voulais faire de ma vie, sur tous ses aspects, n'étant jamais intervenus



plus que pour me conseiller et m'aiguiller, sans jamais m'imposer quoi que ce soit mais pour au contraire me permettre de faire ce dont j'avais envie. Sans vous, votre bienveillance, votre soutien permanent et votre aide pour les multiples déménagements, je n'aurais pas pu m'expatrier pendant 7 ans à plus de 500km et plus de 5h de route de la maison. **Merci papa et maman** pour les modèles que vous avez constitué dans la construction de mon projet professionnel, l'attrait que vous m'avez donné pour l'école, la confiance que vous avez eue en moi et votre soutien sans faille tout au long de ce parcours. Si j'en suis arrivé ici aujourd'hui c'est avant toute autre chose grâce à vous et à la chance que vous m'avez offerte d'y parvenir, **merci ! Mon frère**. Malgré la distance et notre différence d'âge, on aura appris à trouver des points communs dans nos personnalités si différentes en apparence. Merci d'avoir constitué une bouffée d'air quand je rentrais me ressourcer à la maison, merci pour ton aide à toi aussi dans mes multiples déménagements et pour ton soutien aussi ! **Ma famille**, qui a su comprendre que je parte si loin de la maison et que je rate de nombreuses réunions de famille ces dernières années. Merci à vous tous pour votre soutien, de loin, et pourtant si important pour moi. **Merci les cousins, merci papy, merci mamie !** Mes retours en Lorraine et nos excursions en Allemagne m'auront permis de prendre à chaque fois du recul sur ce que je faisais à Lyon et de me requinquer pour revenir en pleine forme. Et aussi aux proches de la famille, qui sont toujours au rendez-vous pour célébrer les bonnes nouvelles comme il se doit depuis toujours, **Jean-Paul, les Lebourdier, les Strach**, merci !

Mes amis, ensuite. **Léa**, Gastrotibus, Daim, et tant d'autres. Aïe. Ça fait dix ans qu'on a le bac, ça y est (donc autant d'années d'un soutien réciproque infaillible). Ta présence, ton soutien, ta personnalité, toi. Sans ça, je n'aurais jamais tenu ces dix années. Ton rapprochement géographique à Lyon ces deux dernières années m'aura été si précieux ! Je ne vais pas t'écrire ici tout ce que je sais que tu sais, alors simplement, pour la énième fois et les innombrables fois à venir : champagne ! **Les moules. Lucille alias Mac-Moule, Manon alias Moule-Reine, Juliette alias Moule de fond, Alice alias Maman Moule, Clémence alias Moule Chaleur, Constance alias Moule-GO et Jennifer alias Mamie Moule**. J'espère que vous aurez arboré fièrement votre pin's aujourd'hui ! C'est parti, me voilà enfin un vrai membre de la moulière prof dans le secondaire. Merci à vous pour tout ce que vous m'avez apporté depuis déjà bientôt cinq ans et pendant ces trois années plus particulièrement. Ces moments de respiration, nos week-ends, nos vacances, nos fous rires, et tous ceux à venir pendant nos futures vacances de profs au grand complet maintenant ! Las moulas, préparez-vous, Mattia Caviglu arrive ! **Merci aussi à tous les autres**, de près ou de loin, **Camille, Léna, Pauline, Mehdi, Béa, Élise, et tous les autres !**

Enfin, de manière plus anecdotique et moins personnelle, merci également aux créateurs de contenu audio qui m'auront largement accompagné pendant mes longues sessions de comportement, marquages immunohistochimiques, comptage au microscope, analyse et rédaction : les inégalables podcasts de SML « A bientôt de te revoir » et « On est chez nous », « Mamie dans les orties », « Transfert », et les dizaines de centaines d'heures d'écoute de musique sur Spotify... !

Merci



Résumé



La latéralisation, définie comme une utilisation asymétrique des deux hémisphères cérébraux lors de la réalisation d'une tâche cognitive, a été découverte et décrite chez l'humain par Marc Dax et Paul Broca au 19ème siècle. Le phénomène a depuis été observé chez de nombreuses autres espèces animales, vertébrées et non vertébrées. Initialement formulé pour la formation et la compréhension du langage, le concept de latéralisation a été étendu à de nombreuses autres fonctions cognitives et au traitement de l'information sensorielle comme la perception somato-sensorielle, l'audition ou encore la vision. En revanche, l'éventuelle latéralisation du traitement des informations olfactives et son rôle n'ont été que peu explorés. Nous avons étudié le traitement de l'information olfactive et sa possible latéralisation dans différents contextes chez la souris. Tout d'abord, nous avons cherché à comprendre si la nature de la tâche cognitive envisagée pouvait influencer la latéralisation du traitement des informations olfactives. Nous avons également étudié le rôle de l'environnement olfactif post-natal sur la mise en place d'un réseau latéralisé en réponse à une stimulation olfactive chez des souris mâles et femelles. Enfin, nous avons étudié la latéralisation du traitement hédonique des odeurs. Pour cela, nous avons mesuré l'activité cérébrale en réponse à une stimulation olfactive grâce à l'expression du gène précoce *cfos*, un marqueur de l'activité neuronale. Nous avons comparé l'activité cérébrale de vingt-sept régions d'intérêt dans les deux hémisphères et utilisé la théorie des graphes pour analyser la connectivité fonctionnelle des réseaux recrutés. Les résultats suggèrent une variation du degré de latéralisation du traitement des informations olfactives selon l'information portée par l'odorant : des tâches d'apprentissage associatif révèlent une connectivité fonctionnelle plus forte des régions de l'hémisphère gauche. Par ailleurs, l'exposition des souris à un enrichissement olfactif post-natal, de la naissance jusqu'au sevrage, induit une augmentation considérable de la connectivité fonctionnelle du réseau olfactif, chez les individus mâles et femelles. Enfin, le traitement de la valeur hédonique des odorants semble faire intervenir des réseaux fonctionnels dont l'organisation est très différente selon que les odorants sont attractifs ou non pour la souris. Dans l'ensemble, nos données ont révélé la latéralisation du traitement olfactif en fonction de la valeur comportementale de l'odorant et ont mis en évidence un effet important de l'enrichissement olfactif au début de la vie sur la connectivité adulte et la latéralisation du réseau cérébral adulte évoqué par l'odeur.



Abstract



Lateralization is defined as a different use of the two brain hemispheres while performing a cognitive task. Initially described in humans by Paul Broca and Marc Dax, lateralization has been observed in many other animal species, from vertebrate to non-vertebrate species. First observed in language formation and comprehension, lateralization has been considered as an adaptive trend allowing better processing of cognitive tasks. The concept of lateralization has now been extended to many other cognitive functions and to sensory processing in somatosensory perception, audition or even vision. Nonetheless, the role of lateralization in olfactory processing retained much less interest. In this view, we studied olfactory processing and its eventual lateralization in mice. We first questioned the role of the type of the cognitive task on its possible lateralization using different olfactory learning tasks. Then, we studied the role of post-natal olfactory environment on lateralization establishment in male and female mice. Finally, we looked for lateralization depending on the hedonic value of odors. To achieve this, we measured brain activity in response to an olfactory stimulation, using the expression of the early gene *cfos*, a marker of neuronal activity. We compared the activity between the two hemispheres in twenty-seven brain regions of interest and used graph theory to analyze the functional connectivity of the recruited circuits. The results revealed different functional connectivity depending on the information borne by the odorant, with a higher connectivity in the left hemisphere for mice performing associative olfactory tasks. In addition, post-natal olfactory enrichment led to an impressive increase in global functional connectivity in both male and female mice. Finally, our results suggest different olfactory processing for pleasant and unpleasant odorants. While unpleasant odorants recruit a large number of regions, pleasant odorants seem to recruit a precise network with regions of particular importance, mainly in the right hemisphere. Altogether, our data revealed lateralization of olfactory processing according to the behavioral value of the odorant and brought evidence for large effect of early-life olfactory enrichment on adult connectivity and lateralization of the odor-evoked adult brain network.



INTRODUCTION



I. La latéralisation cérébrale, un phénomène ubiquiste encore mystérieux

A. L'histoire d'une découverte, la latéralisation cérébrale

En 1836, après avoir exercé en tant que chirurgien dans les campagnes napoléoniennes, Marc Dax présenta ses travaux au cours du Congrès méridional de Montpellier. L'ensemble de ses observations était regroupé dans son mémoire intitulé « Lésions de la moitié gauche de l'encéphale coïncidant avec l'oubli des signes de la pensée » (Dax, 1865). Ce mémoire regroupait les constats effectués par Marc Dax sur des patients de guerre ayant perdu l'usage de la parole et ayant subi des lésions de leur hémisphère cérébral gauche. Ces observations ont mené Dax à suggérer un rôle tout particulier et spécifique de l'hémisphère gauche dans la production du langage. Ainsi, la première mention du phénomène de latéralisation, que l'on peut définir comme une utilisation différente des deux hémisphères cérébraux lors de la réalisation d'une tâche cognitive, aurait eu lieu en 1836 et serait à attribuer à Marc Dax. Cependant, la très grande majorité des écrits de l'époque, et d'aujourd'hui encore, décerne cette découverte au neurologue et chirurgien français Paul Broca. C'est en 1861 que Broca décrit l'asymétrie cérébrale pour la première fois, suite à l'étude du patient M. Leborgne, ayant perdu l'usage de la parole, bien que toutes ses autres capacités cognitives soient demeurées intactes (Broca, 1861). L'analyse *post mortem* du cerveau de ce patient a révélé des anomalies dans la structure de l'hémisphère gauche comparativement à l'hémisphère droit, anomalies que Broca mit en lien avec la perte du langage. En 1863, il présenta ses travaux devant la Société d'Anthropologie et il les publia en 1865, date couramment associée à la découverte de la latéralisation. Les apports des travaux de Paul Broca à la découverte de la latéralisation sont incontestables et auront permis des avancées majeures dans le domaine des neurosciences cognitives. Néanmoins, les observations préalables de Marc Dax méritent d'être mentionnées et associées à cette découverte de la latéralisation. Cette lutte pour la reconnaissance des travaux de son père aura considérablement occupé la vie de son fils, Gustave Dax et mérite d'être encore menée pour qu'en recherche, les personnes à l'origine des découvertes soient toujours mentionnées (Manning & Thomas-Antérion, 2011) (**Figure 1**).

Suite à cette découverte d'un fonctionnement asymétrique du cerveau humain dans la fonction du langage, la spécialisation du cerveau a tout d'abord été interprétée en termes évolutifs comme un avantage acquis par des « êtres évolués » tels que les humains. Aujourd'hui, la notion d'« êtres évolués » n'a plus de sens biologique et l'on sait qu'à un instant *t* de l'évolution, toutes les espèces sont autant « évoluées » les unes que les autres. L'idée de la latéralisation comme exception de l'espèce humaine a donc été questionnée en mesurant des indices de latéralisation chez d'autres espèces animales.

L'évaluation de la latéralisation du langage chez l'humain a débuté par des examens *post mortem* mais elle a, depuis, pu être envisagée au niveau comportemental grâce à de nombreuses techniques d'étude qui ont été mises au point au fur et à mesure, donnant accès à toujours davantage de caractéristiques de ce phénomène de latéralisation cérébrale. Initialement, les études sur la latéralisation cérébrale chez l'humain ont tiré profit de patients nommés « split-brain », présentant des lésions cérébrales chirurgicales très particulières (Gazzaniga, 2005). En effet, dans les années 1940, une technique visant à supprimer la communication interhémisphérique a été mise au point pour limiter la propagation des crises d'épilepsie. Pour ce faire, les médecins ont sectionné le corps calleux, véritable autoroute permettant le transfert d'informations entre les cortex gauche et droit et donc la communication interhémisphérique et la commissure antérieure reliant plus spécifiquement les lobes temporaux. L'étude de patients split-brain a connu son heure de gloire dans les années 1970, où des études de patients chez qui la communication interhémisphérique était totalement interrompue, et avec elle les transferts d'informations entre les cortex gauche et droit, ont permis d'entrevoir



les spécialisations propres à chacun des hémisphères cérébraux dans la réalisation de tâches cognitives. Il a par exemple été montré que les deux hémisphères participent tous deux à la compréhension de la causalité des événements, chacun traitant une dimension de la causalité : alors que l'hémisphère gauche est capable de tirer des conclusions causales simples, il n'est pas capable de déterminer la nature de cette causalité ; c'est l'inverse pour l'hémisphère droit qui est capable de comprendre la cause des événements mais incapable d'en tirer des conclusions (Roser et al., 2005). Ces études ont également permis de confirmer le rôle de l'hémisphère gauche dans le langage et de révéler les compétences visuo-spatiales de l'hémisphère droit.

Depuis, des techniques d'étude telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou l'électroencéphalographie (EEG) ont permis de mieux appréhender la notion de latéralisation cérébrale (Charles et al., 1994; Powell et al., 2006; Steinmann et al., 2018). Ces techniques ont permis de déterminer les fonctions cognitives associées à un traitement latéralisé des informations. Ainsi, alors que les tâches comportementales impliquant des émotions (Davidson, 1992; Suberi & McKeever, 1977) ou la navigation spatiale (Gramann et al., 2006; van Asselen et al., 2006) sont associées à une activation de l'hémisphère droit, celles impliquant la parole (Corina et al., 1992; Vigneau et al., 2006) ou certains aspects calculatoires (Jung et al., 1984; R. Shepherd & Gale, 1982) induisent une activation de l'hémisphère gauche.

Au-delà des asymétries fonctionnelles décrites ci-dessus, des asymétries purement anatomiques ont également été révélées dans l'encéphale humain. Au début du 19^{ème} siècle, Gottfried Reinhold Treviranus décrit une organisation des circonvolutions profondes asymétrique entre les deux hémisphères, et cela, spécifiquement chez l'humain (Treviranus, 1820). De même, Magendie observa cette asymétrie corticale chez l'humain et s'interrogea quant au lien possible entre ces variations anatomiques entre les deux hémisphères et le fonctionnement général du cerveau lors de la pensée. Cependant, les travaux de Marie François Xavier Bichat, célèbre médecin et anatomiste français, ayant établi l'importance de la symétrie des organes dans le bon fonctionnement de l'organisme, eurent raison de ces observations, pourtant tout à fait fondées, et ralentirent le développement des recherches sur l'asymétrie cérébrale.

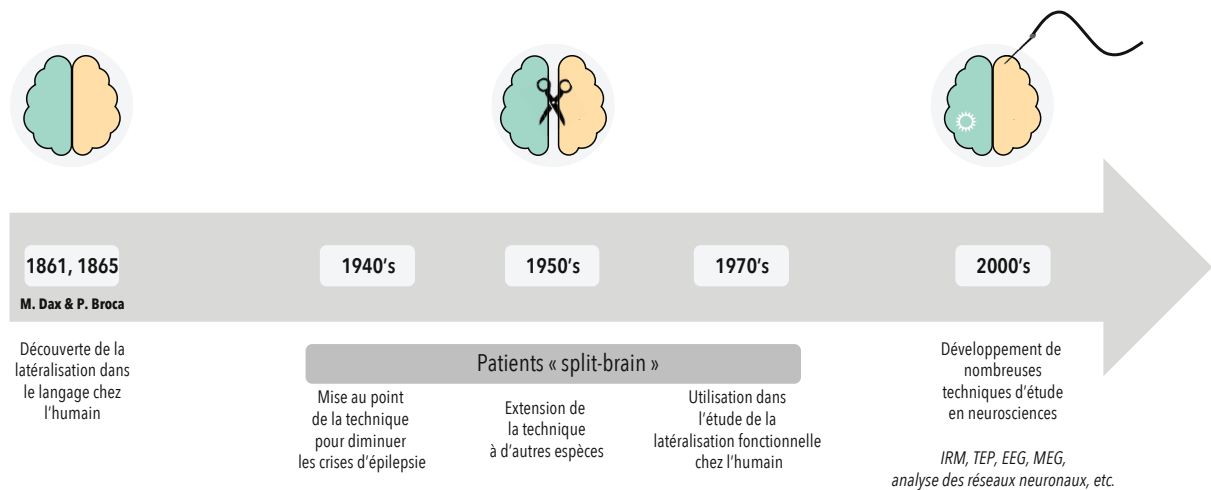


Figure 1: Chronologie de la découverte de la latéralisation et des avancées techniques en neurosciences

Initialement découvert chez l'humain dans le langage par Marc Dax et Paul Broca, l'étude du phénomène de latéralisation cérébrale a profité des avancées techniques majeures dans le domaine des neurosciences. L'étude des patients « split-brain », ayant subi une callosotomie, c'est-à-dire une section de leur corps calleux, principale voie de communication interhémisphérique, au milieu du 20^{ème} siècle a permis de mieux comprendre l'asymétrie fonctionnelle entre les deux hémisphères cérébraux. Depuis, les progrès en neurosciences ont permis l'avènement de nouvelles techniques permettant l'enregistrement de l'activité cérébrale (électrophysiologie, imagerie anatomique et fonctionnelle) qui offrent des voies d'étude très intéressantes pour élucider les bases neurales des comportements latéralisés déjà rapportés.



Alors que les preuves de latéralisation cérébrale fonctionnelle se sont accumulées au cours des années et des études réalisées chez l'humain, les bases neuro-anatomiques de ce phénomène demeurent encore méconnues. La découverte de latéralisation cérébrale chez d'autres espèces animales a permis d'entrevoir des modèles d'étude variés, chez qui ces questions ont pu être abordées. Nous allons à présent nous intéresser à la diversité des espèces et des fonctions cérébrales qui sont caractérisées par ce phénomène de latéralisation cérébrale, très largement répandu dans le règne animal.

B. La latéralisation cérébrale au sein du règne animal

Nous allons ici présenter un échantillon, non exhaustif mais représentatif, de la diversité des comportements observés qui suggèrent une latéralisation cérébrale sous-jacente permettant d'expliquer la survenue de ces comportements latéralisés. Nous nous intéresserons ensuite aux bases neurales de ces comportements grâce à quelques études qui ont pu établir un lien concret entre observations anatomiques/fonctionnelles et expression d'un comportement latéralisé.

1. Des asymétries comportementales observées dans de nombreuses espèces animales

a) La latéralisation du comportement moteur

i. Les preuves comportementales de latéralisation motrice chez l'humain

Chez l'humain, le terme de latéralisation comportementale évoque directement le phénomène de latéralisation comportementale le plus spectaculaire et connu de tous : l'utilisation préférentielle de l'une des deux mains. Dès le plus jeune âge, chez la plupart des individus, l'une ou l'autre des deux mains va présenter des capacités supérieures dans la réalisation de tâches motrices, conduisant la plupart du temps à la définition d'une main plus efficace que l'autre et donc l'existence d'individus droitiers (89%) et gauchers (10%) ; seul moins d'1% de la population pouvant être considérée comme ambidextre (Rodriguez et al., 2010). Les comportements moteurs sont contrôlés par l'hémisphère controlatéral au membre étudié, c'est-à-dire que les mouvements des membres de la partie droite de l'organisme sont contrôlés par l'hémisphère gauche et *vice versa* pour les membres de la partie gauche de l'organisme.

La latéralisation manuelle fonctionnelle peut être utilisée en première approche comme un indice de latéralisation comportementale. C'est notamment ce qui est fait dans les études de latéralisation chez l'humain : les droitiers et les gauchers sont séparés dans l'analyse, du fait d'un lien, non direct mais tout de même significatif, entre latéralisation manuelle et latéralisation d'autres fonctions cognitives. En effet, chez l'humain, le langage majoritairement traité par l'hémisphère gauche, se révèle être une fonction cognitive de l'hémisphère droit chez les gauchers plus souvent que chez les droitiers (Knecht & Deppe, 2000), même si une majorité de gauchers conservent le langage à gauche. Il semble alors intéressant d'évaluer la latéralisation manuelle dans des expériences visant à mesurer la latéralisation de fonctions cognitives ou des modalités sensorielles. Des études récentes s'intéressant à la mise en place des latéralisations manuelles et du langage indiquent que, bien que certains facteurs pléiotropes aient pu être identifiés, ces deux phénomènes de latéralisation semblent présenter des spécificités qui les rendent partiellement indépendants (Ocklenburg et al., 2014). Ainsi, malgré des facteurs communs à la mise en place de la latéralisation dans des fonctions cognitives différentes, le lien entre latéralité manuelle et latéralité cognitive n'est pas unique et direct et semble plus subtil.

Par ailleurs, le lien entre les différentes latéralisations motrices n'est pas non plus aussi établi qu'on pourrait l'imaginer. Une étude récente menée par Packheiser *et al.* s'est intéressé à la relation entre préférence d'utilisation de l'une des deux mains et de l'un des deux pieds : les droitiers utilisent-ils préférentiellement leur pied droit et *vice versa* ?



Bien qu'une relation semble exister entre les préférences d'utilisation de l'une des deux mains et de l'un des deux pieds, le lien n'est pas univoque et si la majorité des gauchers utilise préférentiellement son pied gauche (60% des gauchers contre seulement 3% des droitiers), une partie d'entre eux utilise préférentiellement son pied droit (ou les 2). De manière intéressante, il a été montré qu'au-delà de l'aspect génétique, les aspects culturels et sociaux jouent un rôle significatif, voire déterminant, dans la mise en place de la latéralisation manuelle (Marcori & Okazaki, 2020). Cependant, cela ne semble pas être le cas dans la mise en place de l'utilisation préférentielle de l'un des deux pieds.

ii. *La latéralisation comportementale motrice chez les animaux non humains*

Chez d'autres espèces animales, la latéralisation motrice a également été mise en évidence, notamment chez le chat et le chien, chez qui 78% et 68% des animaux respectivement montrent une utilisation préférentielle de l'une des deux pattes avant dans des tâches où l'utilisation de la patte permet d'accéder à de la nourriture (Ocklenburg et al., 2019). Ces latéralisations ont pu être mises en relation avec d'autres fonctions latéralisées telles que la vision chez le chien par exemple (Siniscalchi, d'Ingeo, Fornelli, et al., 2016). Nous pouvons encore citer d'autres espèces animales chez qui des comportements moteurs latéralisés ont pu être observés tels que le chimpanzé, chez qui la préférence manuelle semble d'ailleurs, comme chez l'humain, fortement influencée par l'hérédité (Hopkins et al., 1994) ; l'ours brun présente un biais à utiliser préférentiellement sa patte avant droite lorsqu'il se nourrit à partir d'une carcasse (Reimchen & Spoljaric, 2011) ; les orques présentent aussi un biais comportemental à appréhender leur proie par la gauche de même que d'autres cétacés tels que les baleines (Karenina et al., 2016).

Chez les rongeurs enfin, des preuves de préférence d'utilisation de l'une des deux pattes ont été rapportées. Par exemple, Pençe a montré en 2002 que dans une population de 114 rats, 70,2% d'entre eux utilisaient préférentiellement leur patte droite, 19,3% leur patte gauche alors que 11,9% d'entre eux étaient ambidextres (Pençe, 2002). Ces préférences d'utilisation de l'une ou l'autre des deux pattes avant ont pu être mises en relation avec des asymétries cérébrales aux niveaux moléculaire (Forster et al., 1974), fonctionnel (Hamani et al., 2010) et comportemental (Castellano et al., 1989; Soyman, 2018) (**voir I.B.2.b**).

Cependant, bien que l'on retrouve une forme de latéralisation motrice dans de nombreuses espèces animales, l'apparition de la préférence d'utilisation de l'un des deux membres semble davantage être une convergence évolutive qu'un caractère dérivé transmis au cours de l'évolution et cette hypothèse prédit alors des liens variables entre latéralisation motrice et latéralisation d'autres fonctions cognitives selon l'espèce étudiée (Giljov et al., 2012; Niven & Bell, 2018; Niven & Frasnelli, 2018).

b) *La latéralisation comportementale dans les différentes modalités sensorielles*

Outre cette latéralisation motrice liée à l'utilisation préférentielle de l'un des membres, les modalités sensorielles sont aussi susceptibles de présenter une forme de latéralisation comportementale du fait de l'existence de canaux sensoriels périphériques des deux côtés de l'organisme. En effet, lors du développement des Bilatériens, en plus des axes de polarité dorso-ventral et antéro-postérieur, un axe de symétrie bilatérale se met en place. Cet axe d'apparente symétrie révèle en fait une forme d'asymétrie entre côtés gauche et droit de l'organisme qui ne sont pas strictement identiques. Pour s'en rendre compte, il suffit de considérer l'organisation des organes internes, qui ne sont pas tous symétriques. Cette asymétrie gauche/droite de l'organisme s'établit lors du développement embryonnaire grâce au battement dirigé des cils présents à la surface de cellules particulières de l'embryon. Lors du développement embryonnaire, la mise en place des futurs organes fait intervenir trois feuilletts embryonnaires : le neurectoderme qui donnera le système nerveux et les tissus externes, l'endoderme qui donnera l'appareil digestif et respiratoire et le mésoderme qui donnera les muscles, le système vasculaire ou encore l'appareil génital. Au cœur de ce mésoderme, des phénomènes de signalisation cellulaire coordonnés vont permettre de déterminer le devenir des cellules



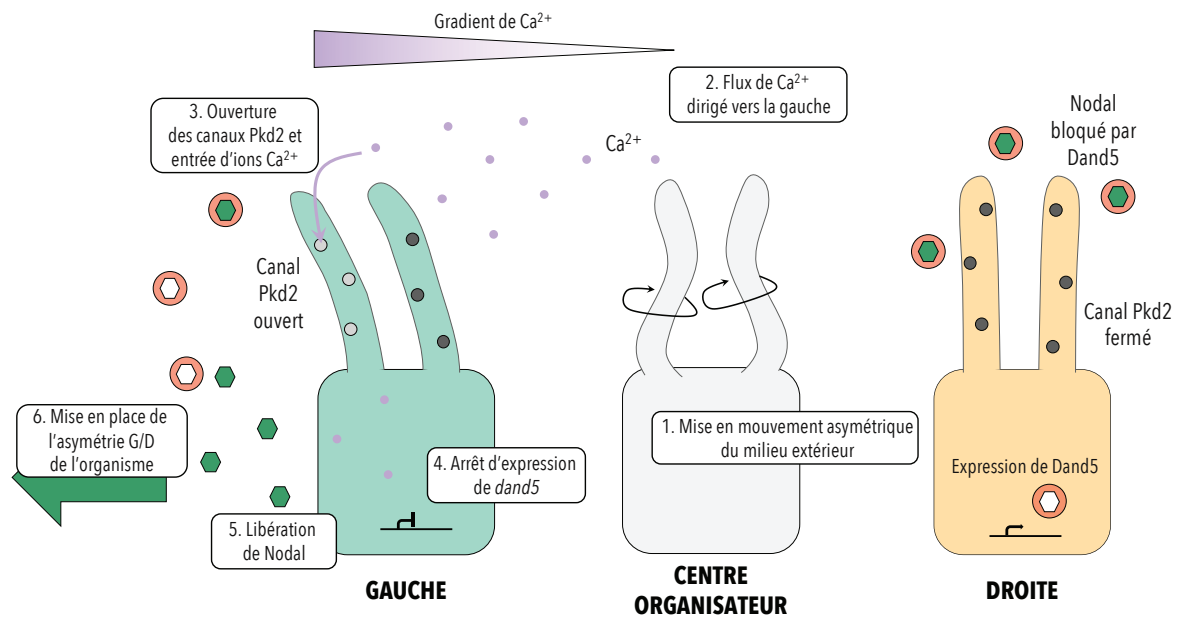


Figure 2 : Mise en place de l'asymétrie gauche/droite au cours du développement embryonnaire

Lors du développement embryonnaire, une asymétrie du battement des cils des cellules du centre organisateur de l'asymétrie gauche droite va induire la mise en place d'un gradient d'ions Ca²⁺ croissant vers le futur côté gauche de l'organisme. Ces ions Ca²⁺ abondants à gauche vont permettre l'ouverture de canaux calciques Pkd2, présents dans les membranes des cils des cellules à gauche du centre organisateur. Les ions Ca²⁺ étant absents du côté droit, ces canaux Pkd2 demeurent fermés dans les cellules à droite du centre organisateur. Du côté gauche, suite à l'entrée des ions Ca²⁺, une voie de signalisation intracellulaire est activée, conduisant à l'arrêt de l'expression du gène *dand5*. Dand5 est une protéine, qui lorsqu'elle est exprimée, emprisonne la protéine de signalisation Nodal, qui est capable d'induire une voie de signalisation conduisant à une différenciation cellulaire. Ainsi, à droite, Dand5 est exprimée et Nodal emprisonnée, la voie de signalisation n'est pas activée. A gauche, en revanche, Dand5 n'est plus exprimée et Nodal est libéré, induisant l'activation de la voie de signalisation qui va permettre la mise en place de l'asymétrie gauche/droite de l'organisme (organisation asymétrique des organes, etc.).

initialement pluripotentes qui le constituent. Parmi elles, les cellules du centre organisateur vont permettre la mise en place de l'asymétrie gauche/droite. Ces cellules possèdent des cils, dont le battement dans le sens horaire, va induire une répartition asymétrique d'ions calcium vers le côté gauche de l'organisme. En réponse à cette augmentation locale de la concentration en calcium, la voie de signalisation cellulaire Nodal va être activée à gauche et non pas à droite. A partir de l'activation de cette voie de signalisation, la poursuite des événements de la cascade de signalisation va initier et poursuivre la mise en place de l'axe de symétrie gauche-droite et les différences qui vont exister entre les deux côtés (Blum & Vick, 2015) (**Figure 2**). Ainsi, une fois le développement embryonnaire achevé, l'organisme présente deux côtés, gauche et droit, en apparence symétriques et offrant alors des canaux d'entrées sensorielles fonctionnant par paire : deux yeux, deux oreilles, deux narines, deux membres antérieurs etc. Toutefois, bien qu'une asymétrie anatomique soit visible pour de nombreux organes, le cerveau constitué de deux hémisphères semble bien symétrique, suggérant que, si différences il existe, elles se trouveraient à des échelles plus fines de l'organe.

Concernant les informations motrices et certaines des informations sensorielles, la partie gauche du corps est traitée par l'hémisphère droit et *vice versa* pour la partie droite du corps traitée par l'hémisphère gauche (Sabatini et al., 1993). Chaque hémisphère traite donc les informations controlatérales, c'est-à-dire en provenance ou à destination du côté opposé du corps. Ainsi, une latéralisation comportementale motrice indique une latéralisation cérébrale



controlatérale : si l'une des deux mains est préférentiellement utilisée, car plus performante, dans la réalisation d'une tâche motrice, c'est alors l'hémisphère controlatéral qui sera réquisitionné, car sans doute plus efficace pour réaliser cette tâche. Sur le versant sensoriel, selon le canal d'entrée utilisé, on peut imaginer que le traitement sensoriel en aval pourrait être différent. En effet, le cerveau, lui aussi, présente une apparente symétrie bilatérale, avec deux hémisphères, gauche et droit. Qu'en est-il de la répartition du traitement des informations sensorielles au sein de ces deux hémisphères ? S'avère-t-elle équirépartie de chaque côté ou alors latéralisée, et si oui, quelles en sont les modalités ?

i. Les preuves comportementales de latéralisation sensorielle chez l'humain

En audition, l'existence de deux canaux d'entrée permet un échantillonnage de l'environnement orienté selon que le son est perçu par l'oreille gauche ou droite en premier. Des tests, comme le test d'écoute dichotique, permettent d'évaluer la latéralisation comportementale auditive. Au cours de ce test, des sons verbaux ou non, similaires mais non identiques, sont présentés simultanément aux deux oreilles et le sujet testé doit répéter le stimulus entendu ou déterminer dans quelle oreille le stimulus a été présenté (Broadbent, 1954). L'utilisation de ce test par Kimura chez des sujets ne présentant aucun trouble de l'audition a révélé un avantage de l'oreille droite. Cet avantage de l'oreille droite a été mis en relation avec le traitement des informations langagières par l'hémisphère gauche (Kimura, 1966). Il a alors été proposé un modèle de transfert de l'information auditive *via* le corps calleux dans le cas précis des tests d'écoute dichotique (Zaidel, 1986). Ce modèle repose sur la plus grande performance de l'hémisphère gauche dans la perception du langage et la transmission par des voies majoritairement controlatérales des informations auditives de la périphérie vers les aires corticales. Ainsi, les stimuli arrivant *via* l'oreille gauche, donc dans l'hémisphère droit, nécessiteront d'être transférés à l'hémisphère gauche *via* le corps calleux pour être traités et présenteront alors un temps de transfert supplémentaire pouvant expliquer les temps de réaction plus longs observés lors de l'utilisation de l'oreille gauche dans ce genre de tâche comportementale (Hugdahl et al., 1997).

Dans la modalité visuelle, la notion de performance supérieure de l'un des deux yeux pose encore question aujourd'hui, tant la détermination de l'avantage de l'un des deux yeux apparaît complexe et très souvent dépendant de la tâche. En effet, les ophtalmologistes sont d'accord sur la définition de trois types de dominance oculaires, indépendantes, qui méritent d'être considérées (Coren & Kaplan, 1973). La première est nommée dominance oculaire sensorielle. Elle permet de déterminer l'œil le plus performant face à un paradigme de rivalité binoculaire au cours duquel le sujet se retrouve face à des stimulations visuelles divergentes entre chaque œil. La deuxième, la dominance oculaire d'acuité fait référence à l'œil ayant les meilleures capacités de discrimination visuelle. Enfin, la troisième est la dominance oculaire d'alignement, qui définit l'œil que l'on utilise inconsciemment lors de la réalisation d'une tâche monoculaire consistant à aligner un objet dans notre espace péri-personnel avec une cible plus lointaine (Chaumillon et al., 2015). Ainsi, bien que la définition d'un œil plus performant que l'autre à chaque instant semble impossible, il n'empêche que pour une tâche comportementale donnée, l'un des deux yeux présente toujours un avantage sur l'autre. Cela suggère donc, que dans la vision comme dans l'audition, l'utilisation préférentielle de l'un des deux canaux d'entrée pourrait être liée à l'existence de circuits de traitement de l'information latéralisés en aval de la capture du signal et spécialisés chacun dans la réalisation de tâches différentes.

En olfaction enfin, l'utilisation préférentielle de l'un des deux canaux d'entrée fera l'objet de la partie **III.A. Les asymétries comportementales en olfaction**, offrant des pistes de réflexion quant à la latéralisation du traitement des informations olfactives selon le côté choisi au moment de l'exploration de l'environnement.

Ainsi, chez l'humain, dès la périphérie, un choix du canal d'entrée du stimulus sensoriel s'opère et permet une utilisation de la voie sensorielle la plus efficace dans le traitement du stimulus considéré (**Figure 3**).



ii. La latéralisation comportementale sensorielle chez les animaux non humains

Pour tester la présence d'un phénomène de latéralisation chez les autres espèces animales, l'approche comportementale a également été utilisée. Découverte dans la fonction du langage chez l'humain, la latéralisation a d'abord été difficile à évaluer chez les animaux. Au début du 20^{ème} siècle, Otto Kalischer a appris à des perroquets à répéter des éléments de langage humain. Il a ensuite réalisé des lésions à des positions anatomiques cérébrales variables, de manière uni- ou bilatérale, pour déterminer si des régions spécifiques étaient nécessaire au langage chez le perroquet. Il montra alors effectivement que certaines de ces lésions impactaient cette forme de langage chez les perroquets mais il ne put pas identifier d'asymétrie systématique dans ses résultats (Kalischer, 1905). L'absence de résultats concluants pourrait également s'expliquer par la mesure réalisée et la forme de langage étudiée chez ces perroquets, qui n'a rien à voir avec le langage humain qui avait été étudié par Dax et Broca. L'idée d'observer un phénomène de latéralisation dans d'autres comportements plus facilement observables chez des espèces animales a cependant fait son chemin.

Un comportement est défini comme latéralisé s'il est différent pour un animal selon que le stimulus est présenté au canal d'entrée sensorielle gauche ou droit. Par exemple, la réalisation d'une tâche comportementale n'aura pas le même taux de succès selon que l'animal utilise son œil droit ou gauche, la vision étant la modalité sensorielle qui a été de loin la plus étudiée dans ce contexte. De tels résultats de latéralisation fonctionnelle ont pu être obtenus pour des espèces vertébrées variées comme les amphibiens (A. Bisazza et al., 1997; Robins et al., 1998), les reptiles (Deckel, 1995), les poissons (Angelo Bisazza & de Santi, 2003), les oiseaux (Güntürkün & Kesch, 1987; L. Rogers, 1996) ou encore les mammifères (Weiss et al., 2002).

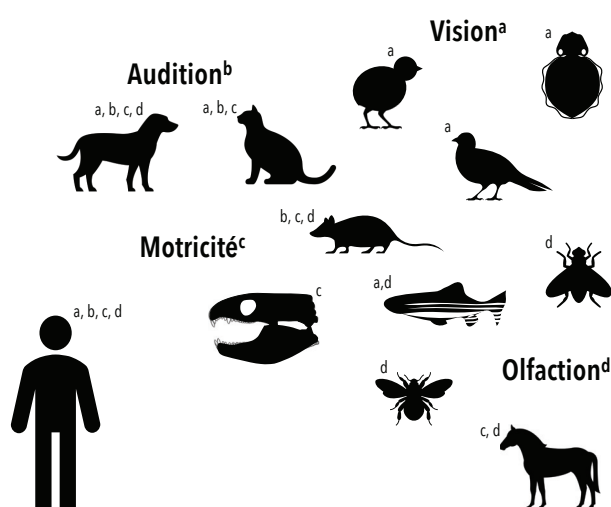


Figure 3 : Diversité des espèces animales concernées par la latéralisation comportementale

Schéma rappelant quelques-unes des espèces animales chez qui des preuves de latéralisation comportementale ont été rapportées dans les modalités sensorielles (Vision^a, Audition^b, Olfaction^d) et/ou le comportement moteur (Motricité^c). Parmi ces espèces, on trouve l'humain *Homo sapiens sapiens*, la souris *Mus musculus*, le chien *Canis lupus familiaris*, le chat *Felis catus*, le poussin *Gallus gallus domesticus*, la seiche *Sepia officinalis*, le pigeon *Columba livia*, le cheval *Equus caballus*, le poisson-zèbre *Danio rerio*, la mouche *Drosophila melanogaster*, l'abeille *Apis mellifera* et même le reptile datant du Paléozoïque *Captorhinus aguti*.

La latéralisation dans la vision a été envisagée en évaluant l'utilisation préférentielle d'un des deux yeux pour traiter des stimuli. Chez certaines espèces comme les oiseaux, une décussation complète au chiasma optique a pour conséquence un traitement purement controlatéral des informations visuelles : l'hémisphère gauche traite les



informations visuelles captées par l'œil droit et l'hémisphère droit celles captées par l'œil gauche (Cowan et al., 1961). C'est notamment le cas pour le pigeon, chez qui l'œil droit est bien plus performant que l'œil gauche dans la recherche de nourriture (Güntürkün & Kesch, 1987). Au cours de cette étude, les animaux ont l'un de leurs deux yeux cachés et ils doivent retrouver des graines éparpillées parmi des petits galets. L'utilisation de l'œil droit montre des meilleurs résultats que celle de l'œil gauche. Des résultats similaires ont été obtenus chez le poussin (Mench & Andrew, 1986).

Les preuves d'une latéralisation en audition chez d'autres espèces animales que l'humain ont été apportées par Dewson *et al.* ainsi que Petersen *et al.* lors de leurs études chez le macaque, primate non humain (Dewson, 1977; Petersen et al., 1978). Dewson montra que des lésions dans le cortex temporal gauche induisaient une diminution des capacités de discrimination de stimuli auditifs alors que des lésions similaires à droite n'ont pas d'effet, révélant ainsi des capacités différentes des hémisphères selon le côté considéré (Dewson, 1977). Petersen fit un pas de plus en révélant une asymétrie périphérique en audition chez le macaque : l'oreille droite est meilleure que la gauche pour discriminer des stimuli auditifs (Petersen et al., 1978). Comme pour le traitement des informations somesthésiques, les sons perçus par l'oreille droite sont majoritairement traités par l'hémisphère gauche et *vice versa*. Des expériences visant à déterminer les modalités du choix de l'oreille préférentiellement utilisée ont été menées chez le chat. Ces études ont révélé que, chez le chat, l'échantillonnage de l'environnement sonore impliquait davantage l'oreille droite lorsqu'il s'agit de sons produits par des individus conspécifiques alors que c'est l'oreille gauche qui est préférentiellement utilisée pour échantillonner des sons produits par des individus d'une autre espèce (Siniscalchi, Laddago, et al., 2016). Des résultats similaires ont été obtenus chez le chien, avec cette fois-ci une dimension émotionnelle ajoutée au traitement des stimuli auditifs : les chiens utilisent préférentiellement leur oreille droite et donc leur hémisphère gauche pour traiter des stimuli d'individus de leur espèce et leur oreille gauche et donc leur hémisphère droit pour traiter des stimuli à forte valeur émotionnelle comme des sons effrayants. De plus, lorsque les stimuli des individus de leur espèce expriment une émotion intense telle que la peur, ils sont également traités par l'oreille gauche et donc l'hémisphère droit (Siniscalchi et al., 2008). Ainsi, dès la périphérie, une différence de traitement et un choix de canal d'entrée sensorielle s'établit selon l'information portée par le stimulus auditif, suggérant des retours qui contrôlent le choix du canal.

Non seulement retrouvée chez de nombreuses espèces vertébrées, la latéralisation comportementale a pu être étendue aux espèces non vertébrées. En effet, des espèces telles que l'abeille domestique, *Apis mellifera*, montrent des comportements asymétriques, notamment dans une tâche olfactive où l'on apprend aux abeilles à associer un odorant avec une récompense. Le succès dans cette tâche est supérieur lorsque l'abeille utilise son antenne droite (Letzkus et al., 2006). Par ailleurs, d'un point de vue mnésique, cette latéralisation varie selon le délai : les abeilles se rappellent mieux cette tâche à court terme lorsqu'elles utilisent leur antenne droite alors que pour le rappel à long terme c'est l'antenne gauche qui est la meilleure (Lesley J. Rogers & Vallortigara, 2008). Cette latéralisation de performance en olfaction des antennes a été retrouvée chez d'autres espèces d'insectes telles que le bourdon *Bombus terrestris* (Anfora et al., 2011a), trois espèces d'abeilles dépourvues de dard *Trigona carbonaria*, *Trigona hockingsi* et *Austroplebeia australis* (E. Frasnelli et al., 2011) et chez les fourmis femelles de l'espèce *Anastatus japonicus* (Meng et al., 2012).

La latéralisation dans les phénomènes mnésiques est retrouvée chez d'autres espèces non vertébrées comme notamment la drosophile. Il a été montré que le système nerveux des drosophiles présente un corps asymétrique « asymmetric body » dont la présence est corrélée avec une meilleure mémoire olfactive à long terme des individus : les individus ne présentant pas ce corps asymétrique ne montrent aucune perturbation de la mémoire à court terme mais leur mémoire à long terme est affectée (Pascual et al., 2004).

En olfaction enfin, le phénomène de latéralisation est également rencontré. Son étude spécifique fera l'objet de la partie **III. La latéralisation dans le traitement des informations olfactives**. Citons simplement quelques unes des nombreuses espèces chez qui l'olfaction apparaît comme une modalité sensorielle latéralisée, telle que le cafard (Burgstaller & Tichy, 2011), l'abeille (Letzkus et al., 2006; J.-C. Sandoz, 2001), la souris (Jozet-Alves et al.,



2019), le rat (Parthasarathy & Bhalla, 2013), le chien (Siniscalchi, d'Ingeo, & Quaranta, 2016), le cheval (Siniscalchi et al., 2015) ou encore l'humain (Zatorre et al., 1992).

Enfin, non seulement retrouvée chez de nombreuses espèces animales, et bien qu'une datation précise de son apparition n'ait pas encore pu être établie, des comportements latéralisés ont pu être observés dès le Cambrien (-541 à -485 Ma) grâce à l'étude de fossiles de Trilobites, présentant des marques d'attaques latéralisées par un de leur prédateur, *Anomalocaris* (**Figure 4**). Les marques observées sur ces fossiles suggèrent qu'*Anomalocaris* attaquait les Trilobites par la droite, en région postérieure, en utilisant son membre gauche pour maintenir le Trilobite et en utilisant son membre droit pour l'attaquer de manière répétée jusqu'à ce que la cuticule se brise et qu'il puisse le dévorer (Nedin, 1999). D'autres indices fossiles de comportements latéralisés chez des espèces aujourd'hui éteintes ont été observés, notamment chez un reptile du Permien (-290 à -252 Ma) dont l'analyse des mâchoires a révélé qu'il utilisait préférentiellement le côté droit de sa mâchoire pour se nourrir (Reisz et al., 2020). Il s'agit là de la première preuve de comportement latéralisé chez un animal aussi ancien, terrestre et omnivore, indiquant une origine très ancienne du phénomène de latéralisation dans l'histoire évolutive. Il est difficile d'évaluer ici quelle forme de latéralisation fonctionnelle (motrice ou sensorielle) s'exprime dans ces comportements latéralisés d'attaque de proie. Toutefois, ces asymétries comportementales suggèrent que les deux hémisphères ne contrôlent pas de manière équivalente certains comportements.

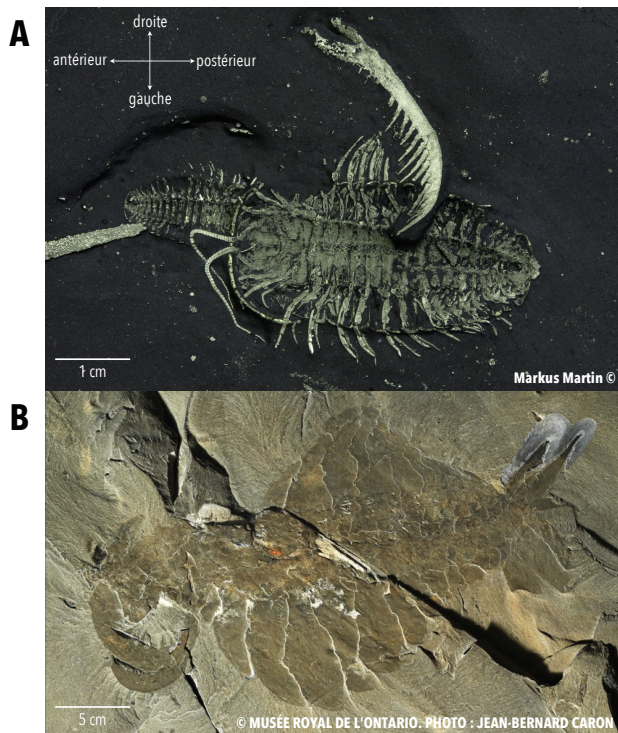


Figure 4 : Preuves fossiles de formes de latéralisation comportementale

Preuves fossiles datant du Cambrien (-540Ma) /Ordovicien (-450Ma) d'une forme de latéralisation comportementale dans l'attaque de Trilobites (**A**) par son prédateur *Anomalocaris* (**B**).

A : Des Trilobites fossiles issus du Konservat-Lagerstätte âgés de l'Ordovicien supérieur dans le schiste de Frankfort à Cleveland's Glen, à New-York, présentent des marques d'attaque unilatérale dans leur cuticule, révélant un biais des attaques toujours sur leur côté droit. On peut observer un membre antérieur d'*Anomalocaris*, son prédateur. Crédits photo : Markus Martin©

B : Fossile d'empreinte d'*Anomalocaris canadensis*, prédateur de Trilobites, retrouvé dans les schistes de Burgess. Crédits photo : Musée royal de l'Ontario, Jean-Bernard Caron.

L'utilisation asymétrique des deux hémisphères cérébraux, d'abord envisagée comme une spécificité de l'espèce humaine, se révèle indirectement dans des comportements variés chez de nombreuses espèces de l'arbre du vivant. Bien que le phénomène de latéralisation ait pu être observé chez de nombreuses espèces et dans de nombreuses modalités sensorielles et fonctions cognitives, les liens qui pourraient exister entre ces différentes formes de latéralisation demeurent en grande partie méconnus.

c) Liens entre « les latéralisations » ?

Le lien entre latéralisation motrice et la latéralisation dans la perception sensorielle a été envisagé chez l'humain. Concernant l'olfaction, Hummel *et al.* ont montré que les performances olfactives des individus pouvaient



être latéralisées en corrélation avec leur latéralisation manuelle : les individus gauchers sont meilleurs avec leur narine gauche comparativement à leur narine droite pour discriminer des odeurs alors que c'est l'inverse pour les individus droitiers, meilleurs avec leur narine droite (Hummel et al., 1998). D'autres études ayant cherché un lien entre latéralisation manuelle et olfactive n'ont pas pu conclure à un lien aussi direct. Manescu *et al.* ont réalisé deux études au cours desquelles ils ont présenté des odeurs à des individus droitiers et gauchers et évalué la dominance de l'une ou l'autre des narines dans la détection olfactive. Ils ont observé un lien entre droitiers et perception plus forte par la narine droite dans la première étude mais pas dans la deuxième (Manescu et al., 2017). Ainsi, le lien entre latéralisations manuelle et olfactive se révèle difficile à mettre en évidence. En vision également, des phénomènes de latéralisation ont été recensés, avec l'utilisation d'un œil plutôt que l'autre dans la réalisation de tâches spécifiques. Il apparaît alors que le lien entre préférence manuelle et préférence visuelle n'est pas non plus univoque : environ 35% des droitiers et 57% des gauchers utilisent préférentiellement leur œil gauche pour des tâches monoculaires, observer dans un télescope par exemple, suggérant une mise en place de ces deux formes de latéralisations, si en partie commune au départ, divergente ensuite (Bourassa et al., 1996). Par ailleurs, l'étude du lien possible entre latéralisation manuelle et latéralisation visuelle chez l'humain a révélé des difficultés d'identification de ces différentes latéralisations. En effet, alors que l'on parle d'individus droitiers ou gauchers, le choix de l'une des deux mains n'est pas toujours le même selon la tâche envisagée et il en va de même pour les tâches visuelles et le choix d'un des yeux. Ainsi, Bryden et Boucher ont montré que si l'on s'intéresse à des tâches manuelles d'écriture et de lancer, les liens entre latéralités manuelle et visuelle sont en partie modifiés : la latéralisation observée dans la tâche de lancer apparaît plus fortement corrélée à la latéralisation visuelle avec 72,3% des gauchers contre 24,2% des droitiers ainsi déterminés utilisant préférentiellement leur œil gauche (Bryden & Steenhuis, 1991). Enfin, des preuves de latéralisation du traitement des informations auditives ont également été rapportées et en partie mises en relation avec la latéralisation manuelle. Khalfa *et al.* ont montré que le traitement des informations auditives était asymétrique, plus efficace quand perçues par l'oreille droite chez les individus droitiers alors qu'il apparaît symétrique chez les gauchers. De plus, le système olivo-cochléaire, système éfférent contrôlant l'entrée sensorielle et impliqué dans les capacités de discrimination des signaux auditifs, y compris langagiers, semble également présenter un fonctionnement asymétrique lié à la préférence manuelle. Toutefois, de même qu'en vision, la définition de la préférence manuelle semble dépendre de la tâche et ne peut pas expérimentalement être facilement établie une fois pour toute pour un individu donné.

Ainsi, La latéralisation manuelle ne semble pas être un bon indice de la latéralisation cérébrale en général. Si certains liens semblent bel et bien démontrés, il n'est pas pour autant aussi univoque qu'on pourrait le penser, indiquant des origines, si initialement identiques, en partie différentes par la suite selon la latéralisation considérée.

Les différentes modalités sensorielles permettent aux individus d'interagir avec l'environnement dans lequel ils évoluent en analysant les différentes composantes de cet environnement. Pour apporter une réponse adaptée à un stimulus environnemental, chaque dimension sensorielle doit être analysée pour être ensuite confrontée aux autres modalités sensorielles afin de produire une réponse comportementale concertée. Ainsi, l'intégration multi-sensorielle est un processus essentiel à la bonne adaptation à l'environnement. Nous avons vu que les différentes modalités sensorielles présentent chacune à leur échelle des formes de latéralisation. Ce constat amène à se poser la question de l'existence de liens (co-occurrence, interdépendance, interaction, etc.) entre les processus de latéralisation propres à chaque modalité, et peut-être alors une ou des origines communes à l'établissement de ces latéralisations sensorielles.

Les travaux de Zhou *et al.* ont apporté des résultats très instructifs quant à la relation entre l'olfaction et la vision. En 2010, ils ont prouvé pour la première fois que la présentation d'indices olfactifs pouvait moduler le traitement des informations visuelles lors d'une tâche de rivalité binoculaire : la présentation d'un stimulus olfactif congruent avec le stimulus visuel, par exemple une odeur de rose ou de stylo type marqueur présentée en même temps qu'une image de rose ou de marqueur respectivement, induit une réponse plus forte pour le stimulus visuel (Wen Zhou et al., 2010). La question qui découle de cette observation est alors de comprendre où et comment l'information visuelle rencontre



l'information olfactive pour être traitée de manière intégrée. Il a longtemps été admis que les interactions entre les deux systèmes se faisaient de manière « top-down », des expériences ayant montré que des indices sémantiques pouvaient faciliter la perception olfactive (Gottfried & Dolan, 2003; Morrot et al., 2001). Afin de questionner cette hypothèse, Zhou *et al.* se sont intéressés au rôle de l'information olfactive dans le phénomène de rivalité binoculaire (W. Zhou et al., 2012). Il est apparu que la perception d'une odeur, par une narine spécifiquement, augmentait significativement les réponses pour des images congruentes présentées dans le champ visuel controlatéral. Ce processus de rivalité binoculaire fait intervenir le traitement de l'information visuelle dans le cortex visuel primaire ainsi que des régions de catégorisation traitant des informations sensorielles plutôt que sémantiques. De plus, les sujets de l'étude n'avaient pas conscience de la présentation de l'odeur dans l'une des deux narines spécifiquement, excluant l'éventuelle modulation top-down liée à la perception par une narine spécifique. Ainsi, les informations visuelles et olfactives semblent assemblées précocement dans leur traitement et indiquer une intégration multi-sensorielle relativement précoce dans le traitement sensoriel. Par ailleurs, le fait que l'une des narines spécifiquement puisse moduler le traitement visuel questionne quant aux implications fonctionnelles de la latéralisation des fonctions sensorielles telles que les projections olfactives majoritairement ipsilatérales dans les premiers niveaux de traitement (Porter et al., 2007; Wen Zhou & Chen, 2009). Des études récentes dans des modèles animaux ont révélé des connexions directes entre cortex primaires auditifs, visuels et somesthésiques (Falchier et al., 2002; Fu et al., 2003). Concernant l'olfaction, bien que la connectivité anatomique entre les projections visuelles et olfactives demeure méconnue, des preuves de projections convergentes sur le tubercule olfactif et le cortex piriforme depuis les bulbes olfactifs et la rétine ont été apportées dans de nombreuses espèces de mammifères dont les primates (Cooper et al., 1994; Mick et al., 1993).

Ainsi, bien qu'en partie liées à la latéralisation manuelle, le lien entre les latéralisations des différentes fonctions sensorielles entre elles, n'a pas encore été totalement élucidé. Cette question mérite des investigations plus poussées afin de mieux comprendre à quel niveau du traitement les informations issues des différentes modalités sensorielles sont assemblées et traitées. Nous pourrions alors peut-être mieux comprendre comment les diverses latéralisations des systèmes sensoriels pourraient moduler les traitements entre les différentes perceptions sensorielles.

A la lumière de toutes les preuves comportementales d'une latéralisation cérébrale évoquées ci-dessus, la latéralisation cérébrale apparaît répandue dans de nombreuses tâches cognitives variées et dans de très nombreuses espèces animales. Cependant, les bases neurales de ces phénomènes latéralisés n'ont pas encore été élucidées et méritent d'être davantage étudiées.

2. Les bases neurales des asymétries comportementales

a) Des différences anatomiques selon le côté considéré

La recherche d'une forme de latéralisation chez d'autres espèces animales que l'humain a d'abord été anatomique, pour faire suite aux observations réalisées chez l'humain. Des études chez le macaque et d'autres primates non humains, par Cunningham *et al.* à la fin du 19^{ème} siècle notamment, ont révélé l'existence de différences de taille entre les cortex gauche et droit ainsi qu'une différence entre les deux hémisphères dans l'angle postérieur de la scissure de Sylvius (Cunningham, 1892). D'autres observations d'asymétries anatomiques corticales ont été réalisées chez des espèces mammifères et semblaient révéler une augmentation de la latéralisation anatomique avec la proximité phylogénétique des espèces étudiées avec l'humain (Leuret & Gratiolet, 1839). Malgré ces observations anatomiques, le crédit apporté à ces études s'est révélé très faible, du fait de certains dogmes établis à l'époque, comme celui de Bichat, selon qui, un organisme sain présentait une symétrie parfaite de ses organes. L'asymétrie était alors vue comme source de pathologies et/ou de dysfonctionnements physiologiques.



Depuis, des observations de différences anatomiques selon le côté de l'organisme ont été réalisées dans de nombreuses espèces chez des individus qui ne présentaient aucun défaut cognitif voire, au contraire, des capacités supérieures dans la réalisation de certaines tâches cognitives.

A ce titre, chez la drosophile, des études anatomiques ont révélé qu'une asymétrie anatomique était corrélée avec les capacités de mémorisation des individus (Pascual et al., 2004). Dans cette étude, les auteurs ont mis en évidence la présence d'une structure nommée corps asymétrique (*asymmetrical body*) dans l'hémisphère droit de la majorité des animaux, présent de manière bilatérale chez seulement 7,6% des individus (plus de 2500 individus étudiés). Ce corps asymétrique est localisé à proximité d'une structure faisant le lien entre hémisphères gauche et droit. Des analyses comportementales de mémoire olfactive à long terme ont révélé que, chez les individus présentant ce corps asymétrique de manière unilatérale, les scores de mémoire étaient supérieurs à ceux obtenus par les individus qui possèdent cette structure dans les deux hémisphères. Ainsi, l'asymétrie structurale semble jouer un rôle important dans la formation ou l'exploitation de la mémoire à long terme chez les drosophiles.

Chez la seiche, l'équipe de Jozet-Alves a également mis en évidence une corrélation entre asymétries structurales et comportement latéralisé. Dans cette étude, des seiches étaient placées dans un labyrinthe en forme de T, dans le bras le plus long, au bout duquel les individus devaient choisir d'entrer dans le bras gauche ou le bras droit. Certains individus présentaient un biais à tourner à gauche préférentiellement qu'à droite. L'étude anatomique des cerveaux a révélé que les individus qui présentent un biais à tourner vers la gauche avaient des lobes optiques droits plus grands que les gauches ainsi qu'une partie droite du lobe vertical plus grande que le gauche (Jozet-Alves et al., 2012).

Chez le rat, la préférence d'utilisation de l'une ou l'autre des deux pattes avant a été mise en relation avec la préférence visuelle d'utilisation de l'un ou l'autre des deux yeux. A ce titre, la composition neuronale des nerfs optiques gauche et droit a été évaluée et il est apparu que chez les rats utilisant préférentiellement leur patte avant gauche, le nerf optique gauche contenait davantage d'axones que le nerf optique droit et *vice versa* pour les animaux utilisant préférentiellement leur œil droit (Yazici et al., 2009).

Ainsi, bien que les preuves de latéralisations cérébrales fonctionnelles soient nombreuses, variées, tant dans les fonctions concernées que dans les espèces animales chez qui elles ont été observées, les bases structurales qui sous-tendent ces phénomènes demeurent en grande partie méconnues.

b) Des mesures neuro-fonctionnelles différentes selon le côté considéré

Concernant la latéralisation d'un point de vue neuro-fonctionnel, d'abord envisagée grâce à l'étude des patients « split-brain » que nous avons décrits un peu plus haut, les études actuelles permettent de mieux appréhender certaines de ses caractéristiques. Des études d'imagerie fonctionnelle chez l'humain ont notamment permis d'observer des différences d'activité cérébrale entre les deux hémisphères lors de la réalisation de tâches comportementales spécifiques. Grâce à cela, des fonctions cérébrales ont pu être attribuées à un fonctionnement plus efficace de l'un ou l'autre des deux hémisphères. A ce titre, une étude récente de Karolis *et al.* s'est intéressée à la répartition des régions cérébrales dont l'activité est fortement latéralisée selon les fonctions cérébrales. Les motifs d'asymétrie d'activation décrivent une organisation pyramidale selon quatre axes et quatre sommets figurant chacun un type de fonction cérébrale : la communication symbolique (l'écriture, la parole, le langage, etc.) fortement latéralisée vers la gauche, la perception/l'action davantage latéralisées vers la droite, les émotions fortement latéralisées vers la droite et enfin la prise de décision, latéralisée vers la droite pour les régions frontales impliquées dans la récompense (**Figure 5**) (Karolis et al., 2019). Cette organisation des régions cérébrales latéralisées selon les fonctions cérébrales envisagées offre une vision intégrative très intéressante de la latéralisation cérébrale chez l'humain. Elle suggère également des avantages évolutifs certains de la latéralisation dans l'apparition de nouvelles fonctions cérébrales développées au cours de l'évolution.



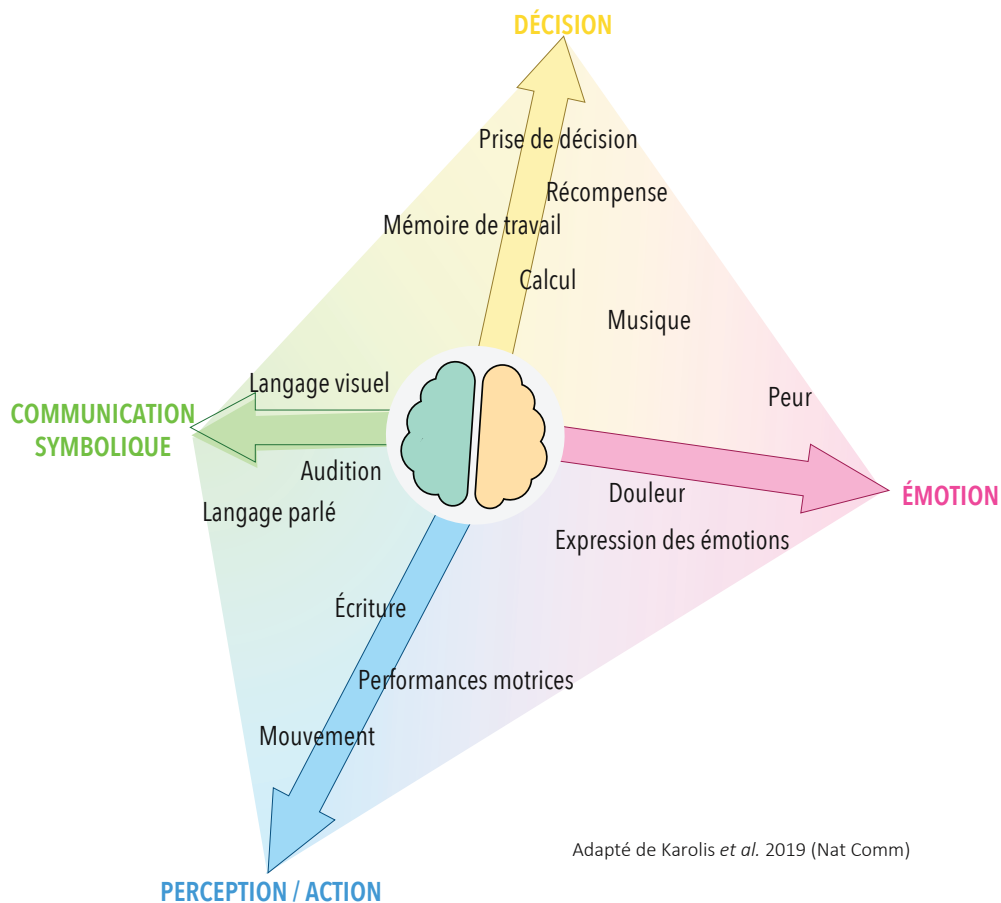


Figure 5 : Les grandes fonctions cognitives concernées par la latéralisation cérébrale chez l'humain

Karolis *et al.* proposent une organisation pyramidale des grandes fonctions cognitives présentant une forme de latéralisation cérébrale chez l'humain. Cette pyramide permet de répartir dans un espace à quatre dimensions les fonctions latéralisées selon la similarité de leur pattern de latéralisation. Les grands axes de cette pyramide sont la communication symbolique (l'écriture, la parole, le langage, etc.) fortement latéralisée vers la gauche, la perception/l'action davantage latéralisée vers la droite, les émotions fortement latéralisées vers la droite et enfin la prise de décision, latéralisées vers la droite pour les régions frontales impliquées

Chez l'animal non humain, les études ayant permis d'entrevoir les bases neuro-fonctionnelles de la latéralisation demeurent peu nombreuses. Malgré le nombre croissant d'études ayant montré des comportements latéralisés chez de nombreuses espèces animales, les mécanismes neuronaux sous-jacents n'ont pas encore été bien élucidés.

Chez le rat, la préférence spatiale d'exploration a été mise en relation avec des différences de composition neurochimique dans des régions cérébrales d'intérêt. En effet, comme nous l'avons évoqué plus haut, les rats présentent une préférence d'utilisation de l'une ou l'autre des deux pattes avant. Par ailleurs, des études du comportement exploratoire ont révélé des préférences spatiales en utilisant un labyrinthe en T dans lequel les rats présentent une préférence à tourner à gauche ou à droite. De manière intéressante, l'étude de la composition du striatum a révélé que, toujours chez le rat, le striatum controlatéral à la préférence spatiale présente une teneur en dopamine supérieure à l'autre striatum. En revanche, aucun lien n'a pu être identifié entre composition en noradrénaline et préférence spatiale dans ces régions. Ainsi, la composition dopaminergique du striatum semble intervenir dans les préférences spatiales et d'une certaine manière dans le comportement moteur latéralisé chez le rat,



suggérant un possible rôle de la répartition asymétrique des neurotransmetteurs dans l'expression de comportements latéralisés chez l'animal (Forster et al., 1974).

Par ailleurs, des mesures de la teneur en monoxyde d'azote chez la souris ont révélé une forte corrélation entre la teneur en monoxyde d'azote dans les cortex gauche et droit et le degré de latéralisation des animaux évalué grâce à une tâche de préférence d'utilisation de l'une ou l'autre des deux pattes avant. Bien que les implications de ce lien n'aient pas encore pu être élucidées, cette relation indique des relations particulières entre expression de comportements latéralisés et des bases neurochimiques possiblement à l'origine de ces comportements (Qingling et al., 2004).

Concernant les bases neurales de la latéralisation cérébrale observée dans les modalités sensorielles, une étude récente menée par Levy *et al.* en audition chez la souris a permis de mettre en évidence des patterns d'activité et une organisation synaptique en réseaux spécifiques à chaque hémisphère. En réponse à des stimulations auditives composées de vocalisations émises par des congénères, donc des informations de communication sociale, le cortex auditif de l'hémisphère gauche présente une activité supérieure à celle du cortex auditif de l'hémisphère droit. De manière intéressante, l'étude de la connectivité synaptique de ces deux cortex a révélé une organisation spécifique à chaque côté, permettant une spécialisation de chacun d'entre eux dans le traitement d'informations auditives de nature différente, spécifique de la communication sociale pour l'hémisphère gauche et à spectre plus large pour l'hémisphère droit (Levy et al., 2019).

En olfaction, peut-être encore davantage que dans les autres modalités, relativement peu de choses sont connues concernant les mécanismes neuronaux à l'origine de la latéralisation comportementale observée. Nous verrons dans les parties suivantes l'organisation générale du système olfactif (**partie II. Le système olfactif chez la souris, un modèle d'étude du traitement des informations sensorielles**) ainsi que les caractéristiques de la latéralisation déjà recensées dans cette modalité sensorielle (**partie III. La latéralisation dans le traitement des informations olfactives**).

Nous pouvons conclure que les preuves de latéralisation cérébrale dans le règne animal sont nombreuses et variées. Une meilleure compréhension des mécanismes permettant l'expression de cette latéralisation aidera, dans le futur, à mieux comprendre la mise en place initiale de ce phénomène. Néanmoins, la diversité d'espèces concernées par le phénomène de latéralisation cérébrale interroge quant aux forces évolutives ayant permis d'acquérir et de conserver cette caractéristique. C'est ce point que nous allons aborder dans la partie suivante, essayant ainsi de comprendre quels avantages évolutifs peuvent être conférés par le phénomène de latéralisation cérébrale, à l'échelle de l'individu mais aussi de l'espèce tout entière.

C. Les avantages évolutifs conférés par la latéralisation

L'observation de phénomènes de latéralisation dans de si nombreuses fonctions et de si nombreuses espèces interroge quant à la conservation de la latéralisation au cours de l'évolution : le fait de présenter une latéralisation de certaines fonctions cérébrales doit conférer des avantages évolutifs aux individus et/ou à l'espèce. Ce sont ces avantages comportementaux que nous allons présenter ici.

1. Spécialisations hémisphériques et meilleures performances comportementales

L'utilisation préférentielle de l'un des côtés peut être liée à une meilleure performance de celui-ci comparativement à l'autre tant du point de vue des résultats obtenus par ce côté que du point de vue de la rapidité d'exécution de la tâche. Ensuite, la spécialisation d'un des deux côtés dans la réalisation d'une tâche laisse l'autre côté libre de réaliser d'autres tâches en parallèle de cette première tâche. Ce sont ces deux aspects que nous allons développer ici.



a) Avantages des individus latéralisés dans la réalisation de tâches spécifiques

Lorsque l'on s'intéresse à la performance d'individus dans la réalisation de tâches comportementales spécifiques, la latéralisation semble conférer des avantages certains en conférant aux individus avec un degré de latéralisation important de meilleurs résultats comportementaux. Ce genre de résultats a été obtenu en audition chez l'humain, à la fois chez des femmes et des hommes, de tous âges. Une étude impliquant près de 1800 participants a révélé un lien entre asymétrie fonctionnelle des hémisphères et réalisation d'une tâche auditive, révélant de meilleures performances chez les individus fortement latéralisés, à gauche ou à droite (Hirnstein et al., 2014). Des résultats de ce genre ont également été obtenus chez d'autres espèces telles que le pigeon, chez qui les individus montrant une latéralisation visuelle plus forte sont meilleurs dans une tâche de discrimination visuelle au cours de laquelle ils doivent identifier des graines éparpillées parmi des galets (Güntürkün et al., 2000). Sur le versant moteur, la latéralisation manuelle confère des avantages chez les animaux comme c'est le cas pour des chimpanzés sauvages (*Pan troglodytes schweinfurthii*), chez qui une préférence manuelle forte est corrélée avec une meilleure performance dans la capture de termites. En effet, les individus n'utilisant qu'une des deux mains dans la réalisation de cette tâche sont capables de capturer davantage de termites à chaque effort comparativement aux individus utilisant leurs deux mains (McGrew & Marchant, 1999).

En plus de la performance accrue d'un côté en termes de résultats, la rapidité d'exécution de la tâche et donc l'efficacité peut être supérieure pour l'un des deux côtés de l'individu. Cette réalisation en un temps plus court, mesurée par le temps de réaction de l'individu apparaît plus prononcée chez les individus latéralisés. C'est notamment le cas chez la seiche dans un comportement d'attaque d'une proie, lors duquel les animaux latéralisés montrent une latence réduite par rapport aux individus non latéralisés, c'est-à-dire que les individus utilisant préférentiellement l'un des deux côtés lors de l'attaque de la proie sont plus performants que les animaux utilisant de manière similaire un côté ou l'autre (Schnell et al., 2016).

Des mesures réalisées en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) de l'activité correspondant à des stimulations tactiles uni- ou bilatérales des membres inférieurs chez l'humain ont révélé que la stimulation des deux membres induisait une activité supérieure à la simple somme des activités dues par les stimulations unilatérales (Noble et al., 2014). Cette observation suggère l'existence de communications interhémisphériques inhibitrices entre les deux hémisphères, qui seraient levées lorsque la stimulation est bilatérale. En cas de stimulation unilatérale, ces inhibitions interhémisphériques permettraient notamment d'éviter la réalisation de mouvements en miroir (Duque et al., 2007).

b) Réalisation simultanée de tâches cognitives différentes

Le fonctionnement parallèle des hémisphères cérébraux pourrait conférer un avantage conséquent, permettant de réaliser simultanément plusieurs tâches grâce à des aires homologues sur le plan de leur position anatomique dans chaque hémisphère mais différemment exploitées par des tâches de nature différente. Tester une telle hypothèse nécessiterait de comparer l'activité de régions cibles lors de la réalisation simultanée des tâches et lors de la réalisation d'une seule de ces tâches.

Une étude de ce genre a comparé en IRMf le traitement de stimuli auditifs et/ou signés, donc visuels, dans des régions d'intérêt des systèmes visuel et auditif chez des individus natifs anglais maîtrisant également la langue des signes américaine. Dans cette expérience, le participant est soumis à la présentation d'un stimulus purement auditif, visuel ou bi-sensoriel consistant en la présentation simultanée du mot prononcé verbalement et par la langue des signes. Selon que la stimulation est bi- ou mono-sensorielle (auditive ou visuelle), les activités enregistrées en IRMf varient dans certaines régions d'intérêt. Par exemple, en comparant le traitement de la langue des signes aux stimuli auditifs seuls, une activité plus importante est observée dans l'hémisphère droit pour le gyrus frontal médian et le gyrus



fusiforme. Ainsi, selon la modalité auditive ou visuelle du stimulus langagier, la latéralisation du traitement de l'information diffère. Par ailleurs, lors de la présentation simultanée des deux stimuli (auditif et signe visuel), ou du stimulus signé seul, le gyrus temporal supérieur gauche est moins activé que lors d'une stimulation auditive. Ces résultats suggèrent un recrutement latéralisé de différentes aires cérébrales selon que le stimulus est uni-modal ou multi-sensoriel (Weisberg et al., 2015).

Des avantages de la latéralisation dans la réalisation de tâches simultanées ont pu être observés dans des espèces animales phylogénétiquement plus éloignées de l'humain. En effet, chez le poussin, des individus visuellement latéralisés grâce à l'exposition à la lumière lors de leur développement contrairement à des individus élevés dans le noir, sont plus performants lors de la réalisation de deux tâches visuelles simultanées. Lors de ces tâches, les poussins devaient picorer des graines éparpillées parmi des galets tout en surveillant un mobile figurant un prédateur au-dessus de leur tête. Les individus latéralisés ont révélé utiliser préférentiellement leur œil droit pour picorer les graines tandis que leur œil gauche surveillait le prédateur alors que les individus non latéralisés utilisaient successivement les deux yeux pour surveiller le prédateur et manquaient alors plus souvent les graines (L. J. Rogers et al., 2004) (**Figure 6**). Des résultats similaires ont été obtenus lors d'une étude chez une espèce de poisson, *Girardinus falcatus*, au cours de laquelle les individus latéralisés étaient meilleurs dans la réalisation de deux tâches visuelles simultanées impliquant un prédateur (Dadda & Bisazza, 2006). Enfin, Schnell *et al.* ont montré que, chez la seiche aussi, la surveillance d'un prédateur était latéralisée, l'animal utilisant davantage son champ visuel gauche pour surveiller les prédateurs alors que c'est l'inverse lors de la recherche d'une proie, où le champ visuel droit est préférentiellement utilisé (Schnell et al., 2016). De plus, de manière intéressante, concernant le camouflage de la seiche, un comportement d'importance capitale dans sa physiologie, les deux yeux ne semblent pas jouer le même rôle : l'œil droit est davantage mis à profit lors du camouflage en analysant l'environnement pour apporter une réponse adaptée lui permettant de se dissimuler, laissant l'œil gauche libre de surveiller un éventuel prédateur (Schnell et al., 2018).

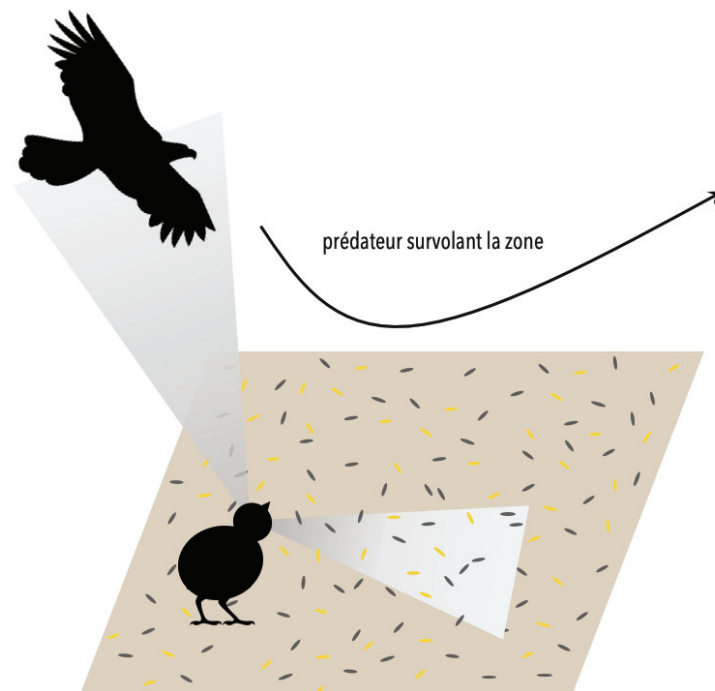


Figure 6 : Réalisation de deux tâches comportementales simultanément chez des poussins latéralisés

Dans une étude comportementale, Rogers *et al.* ont étudié le comportement de poussins latéralisés (exposés à la lumière lors de leur développement dans l'œuf) ou non (œufs non exposés à la lumière) lors de la réalisation de deux tâches simultanées. Les poussins devaient picorer des graines éparpillées parmi des galets tout en surveillant un mobile passant au-dessus de leur tête figurant un éventuel prédateur. Les poussins latéralisés étaient meilleurs dans la réalisation de ces deux tâches simultanées, utilisant préférentiellement leur œil gauche pour surveiller le prédateur. Adapté de Dharmaretnam *et al.*, 2005 & Güntürkün *et al.*, 2020.



Ainsi, la capacité à réaliser des tâches différentes de manière simultanée, permise par des traitements différents des deux hémisphères, offre des avantages évolutifs certains pouvant, en partie, expliquer, si ce n'est l'origine, au moins la conservation de cette latéralisation au cours de l'évolution.

2. L'avantage évolutif de la latéralisation à l'échelle de la population plutôt que de l'individu

Les avantages conférés par la latéralisation à l'échelle de l'individu rendant plus efficace l'un des deux côtés de l'organisme dans la réalisation de certaines tâches ont donc pu être démontrés. Si seule l'échelle individuelle intervenait dans la mise en place d'une forme de latéralisation, on pourrait s'attendre à une répartition aléatoire des fonctions entre les deux côtés, notamment dans la préférence manuelle, soit 50% de droitiers contre 50% de gauchers. Cependant, ce n'est pas le cas. Les proportions sont plutôt de l'ordre de 90% de droitiers pour seulement 10% de gauchers. Outre la préférence manuelle, d'autres fonctions latéralisées chez l'humain comme le langage, l'orientation spatiale et des fonctions auditives plus larges révèlent une latéralisation à l'échelle de la population également (Tervaniemi & Hugdahl, 2003). Les études portant sur la latéralisation chez des espèces animales non humaines ont également révélé l'existence d'asymétries comportementales à l'échelle de la population (E. Frasnelli & Vallortigara, 2018). De manière intéressante, ces phénomènes de latéralisation comportementale à l'échelle de la population ne se retrouvent pas que dans des espèces sociales mais également lors d'interactions d'agression dans des espèces d'insectes dites solitaires comme les mouches des fruits (Benelli et al., 2015) et les osmies rousses, espèce d'abeille solitaire répandue en Europe (L. J. Rogers et al., 2016). Ainsi, la latéralisation n'est pas qu'une caractéristique des espèces sociales.

D'un point de vue évolutif, les comportements latéralisés à l'échelle de la population peuvent apporter des avantages, notamment dans les comportements de fuite face à un prédateur. Tout d'abord, lors de l'attaque d'un groupe d'individus par un prédateur, l'expression d'un comportement de fuite latéralisé à l'échelle du groupe permet la mise en place d'un phénomène de dilution : tous les individus fuyant dans la même direction, chacun est en partie protégé par ses congénères et est moins susceptible d'être la proie attrapée par le prédateur (Foster & Treherne, 1981). De plus, si l'on considère à présent les individus qui présentent le comportement latéralisé minoritaire à l'échelle du groupe, il faut s'intéresser au comportement du prédateur. Confronté à une réponse de fuite globale du groupe toujours dans une même direction, le prédateur va pouvoir s'y habituer et anticiper cette réponse. Alors, les individus latéralisés à l'inverse, s'enfuyant dans l'autre direction, auront une plus grande chance d'échapper au prédateur et verront leur valeur sélective augmentée (Angelo Bisazza et al., 2000; Croft et al., 2004). Ces concepts ont été généralisés dans un modèle théorique de stratégie d'évolution stable par Ghirlanda et Vallortigara. Ce modèle montre que ces interactions interindividuelles peuvent mener à la formation de deux groupes aux latéralisations opposées où chaque groupe tire profit de sa latéralisation : une majorité du groupe latéralisée de manière similaire et une minorité avec le pattern de latéralisation inverse (Ghirlanda & Vallortigara, 2004).

Ainsi, des avantages conférés par une latéralisation de certaines fonctions cognitives et sensorielles ont été observés dans de nombreuses espèces modèles, à l'échelle individuelle comme à l'échelle de la population. Quelles sont les bases neurales qui sous-tendent ces formes de latéralisation ?

D. Les hypothèses de fonctionnement latéralisé du cerveau

L'asymétrie fonctionnelle cérébrale a été envisagée comme conférant des avantages évolutifs aux espèces possédant un cerveau de grande taille. En effet, une spécialisation hémisphérique permettrait de diminuer les distances de communication nécessaires à l'utilisation simultanée et concertée de différentes régions spécialisées dans une même fonction dans le cerveau. Cette hypothèse d'asymétrie cérébrale comme fonction de la taille du cerveau a



notamment été développée par Ringo *et al.* (Ringo *et al.*, 1994). Bien que confortée par l'observation d'asymétries entre hémisphères chez des espèces dont le cerveau est grand telles que les humains, les pinnipèdes (Böye *et al.*, 2005), les cétacés ou d'autres grands mammifères (Karenina *et al.*, 2017), de telles observations ont également été faites chez des vertébrés dont la taille du cerveau est bien plus modeste (Takeuchi & Oda, 2017; Van Ruijssevelt *et al.*, 2017). De plus, des espèces non vertébrées comme *Caenorhabditis elegans* (Hobert *et al.*, 2002), des limaces (Matsuo *et al.*, 2010) et de nombreux insectes (E. Frasnelli, 2012) révèlent également des hémisphères asymétriques, questionnant la validité de cette hypothèse. Enfin, des comportements asymétriques et latéralisés ont été mis en évidence chez des espèces dépourvues de corps calleux, principal axe de communication interhémisphérique chez les mammifères. Ainsi, bien que le rôle central du corps calleux dans la latéralisation chez les mammifères ne puisse être remis en cause, l'argument du délai de communication entre les deux hémisphères comme argument de pression sélective pour la mise en place de la latéralisation ne semble pas le plus convaincant.

Une étude récente menée par Karolis *et al.* a questionné ces formes de latéralisation pour différentes fonctions cognitives et les communications qui peuvent exister entre les aires cérébrales identifiées comme fortement latéralisées dans la réalisation des tâches cognitives (Karolis *et al.*, 2019). En effet, deux hypothèses majeures s'affrontent et s'opposent concernant la latéralisation ou plus précisément la nature des communications entre régions fortement latéralisées. La première propose que plus une région est latéralisée, moins elle sera connectée au reste du cerveau et surtout à ses régions homologues dans l'autre hémisphère. Cette organisation permettrait un traitement plus rapide et une efficacité accrue en concentrant les informations importantes dans une petite région corticale. La deuxième hypothèse, à l'opposé, suggère que les régions fortement latéralisées sont également fortement connectées fonctionnellement à leurs homologues de l'autre hémisphère, *via* des connexions inhibitrices, afin d'inhiber dans l'autre hémisphère l'activité non pertinente. Les auteurs ont donc cherché à évaluer la communication entre ces aires fortement latéralisées, impliquées dans des fonctions cérébrales spécifiques, afin de déterminer si une forte latéralisation était synonyme de ségrégation ou d'intégration. Pour cela, ils ont combiné des données de connectivité structurale sur la substance blanche et fonctionnelle en IRMf entre les régions apparues comme fortement latéralisées. Les résultats montrent que les régions les plus latéralisées étaient moins connectées avec leurs homologues de l'autre hémisphère. Ainsi, l'hypothèse de ségrégation comme rendant compte de la latéralisation semble être la bonne.

Une étude menée chez le pigeon, au cours de laquelle les animaux devaient réaliser une tâche de discrimination des couleurs, a révélé une temporalité très précise d'activation entre les deux hémisphères. Lors de cette tâche de discrimination visuelle, les pigeons sont meilleurs en termes d'apprentissage et de temps de réponse lorsqu'ils utilisent leur œil droit plutôt que leur œil gauche. L'étude a révélé trois facteurs clés à l'origine de cette asymétrie. Premièrement, l'hémisphère gauche, traitant les informations perçues par l'œil droit du fait de la décussation complète qui a lieu au niveau du chiasma optique chez les oiseaux, présentait une proportion plus élevée de neurones excités qu'inhibés en réponse à la tâche. Cette observation mène au deuxième facteur qui est que les neurones visuo-moteurs de l'hémisphère gauche sont capables d'induire plus rapidement la réponse comportementale de l'individu. Enfin, l'hémisphère gauche se révèle capable d'ajuster dans la durée la réponse de l'hémisphère droit grâce à des interactions commissurales asymétriques entre les deux hémisphères, de sorte que l'hémisphère droit réponde finalement trop tard pour induire un comportement. Ces résultats semblent donc indiquer que la latéralisation visuelle observée lors du comportement résulte de deux mécanismes principaux : d'une part, l'un des deux hémisphères est plus efficace dans la réalisation de la tâche du fait d'une connectivité intra-hémisphérique excitatrice latéralisée entre les régions visuelles et motrices ; d'autre part, cet hémisphère plus efficace est capable d'inhiber l'autre hémisphère en augmentant le délai de réponse *via* des interactions interhémisphériques inhibitrices asymétriques (Xiao & Güntürkün, 2018).

Ainsi, les études récentes ont permis de mieux comprendre les bases de ces communications interhémisphériques, suggérant que les deux hypothèses proposées, en apparence contradictoires, soient en réalité toutes deux recevables : les régions fortement latéralisées seraient plus isolées de leurs homologues de l'hémisphère



controlatéral et les connexions qui demeurent seraient inhibitrices, permettant de diminuer les activités non pertinentes de l'hémisphère non dominant.

E. Altérations de la latéralisation en lien avec des pathologies neuronales

L'association faite au 18^{ème} siècle par Marie-François Xavier Bichat entre la symétrie des organismes et leur bon état de santé était erronée dans la mesure où il a depuis été montré que des organismes sains présentaient des degrés de latéralisation variable ; cependant, de nombreuses études portant sur des pathologies neurologiques ont pu mettre en évidence des corrélations entre survenue de ces pathologies et des défauts de latéralisation cérébrale. Ce sont ces défauts de latéralisation cérébrale en lien avec des pathologies que nous allons aborder à présent.

1. Corrélations entre modulations de la latéralisation et phénotypes de pathologies neurales

a) Baisse du degré de latéralisation et altération des capacités motrices

La préférence d'utilisation de l'une des deux mains est l'un des phénomènes les plus faciles à observer pour se convaincre d'une latéralisation fonctionnelle du corps humain et avec cela du fonctionnement latéralisé du système nerveux. La dextérité manuelle a été mise en relation avec l'activation de réseaux inhibiteurs intra-corticaux à longue distance dans le cortex moteur de l'hémisphère contrôlant le membre en question (Vails-Sol et al., 1992; Wassermann et al., 1996). Ces circuits inhibiteurs intra-hémisphériques permettent d'inhiber une réponse motrice à une stimulation supraliminaire qui a été précédée d'une stimulation conditionnante supraliminaire. Des analyses pharmacologiques ont révélé l'intervention d'interneurones inhibiteurs utilisant comme neurotransmetteur l'acide γ -aminobutyrique (GABA) (McDonnell et al., 2006; Müller-Dahlhaus et al., 2008). Ces circuits inhibiteurs sont plus sensibles et l'amplitude de la réponse qu'ils exercent est plus grande dans le cortex moteur qui contrôle le membre le plus efficace, ce qui explique les meilleurs performances de l'un des deux membres dans les mouvements de grande précision, les réseaux inhibiteurs permettant d'affiner précisément les mouvements (Hammond & Garvey, 2006). Cette fine régulation de l'utilisation des mains observée chez le jeune adulte est donc permise par une asymétrie des circuits inhibiteurs intra-corticaux entre les deux hémisphères cérébraux. Avec l'âge, la finesse des mouvements manuels est altérée, et de manière plus significative pour le membre qui était jusqu'alors le plus efficace. Une étude récente a montré que cette diminution d'asymétrie de performance manuelle était corrélée avec une diminution de l'asymétrie des circuits inhibiteurs intra-corticaux. En effet, cette asymétrie inhibitrice démontrée chez le jeune adulte s'atténue avec l'âge et corrèle avec une perte de supériorité de l'une des deux mains (Vallence et al., 2017). Ainsi, latéralisation et asymétrie fonctionnelle sont à mettre en lien avec un fonctionnement moteur efficace, révélant un avantage à la latéralisation, si toutefois la meilleure performance de l'un des deux membres est bel et bien à considérer comme un avantage.

L'apparition de tremblements essentiels est un autre trouble moteur pouvant faire intervenir une modulation de la latéralisation du traitement moteur. Une étude a été réalisée chez des sujets sains et des patients souffrant de tremblements essentiels, au cours de laquelle il est demandé aux participants de réaliser de manière répétée des extensions du bras droit. Ces extensions provoquées induisent l'apparition de tremblements chez les patients souffrant de cette pathologie mais pas chez les individus contrôles. L'activité correspondante a été mesurée par IRMf dans le cervelet des individus. Chez les patients souffrant de tremblements essentiels, le cervelet est activé bilatéralement alors que chez les individus contrôles, seule la partie droite du cervelet est activée. Ainsi, la modulation du degré de latéralisation peut être corrélée à l'apparition de pathologies motrices telles que la réalisation autonome de tremblements (Broersma et al., 2015).



Enfin, il est apparu dans une méta-analyse que la prévalence de non-utilisation du pied droit était plus élevée chez des individus présentant des syndromes psychiatriques ou souffrant de désordres neuro-développementaux (Packheiser et al., 2020).

b) Modulation du degré de latéralisation en lien avec des pathologies neurodégénératives et dans le vieillissement normal

Avec l'âge, il a été observé que le degré de latéralisation tendait à diminuer lors de la réalisation de tâches cognitives latéralisées telle que des tâches verbale et spatiale. En effet, Reuter-Lorenz *et al.* ont révélé que chez les individus âgés, de telles tâches induisaient une activation davantage bilatérale des régions cérébrales impliquées, ce qui n'est pas le cas chez des individus jeunes, présentant un fort degré de latéralisation de l'activité cérébrale dans ces régions (Reuter-Lorenz et al., 2000, p.). Concernant les pathologies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer par exemple, Banks *et al.* ont montré que chez des patients présentant des plaques amyloïdes et des altérations cognitives, le réseau cérébral du mode par défaut présente une modulation de sa latéralisation comparativement à celui mesuré chez des individus sans symptôme. En effet, la partie postérieure du réseau est activée bilatéralement tandis qu'elle montre un biais vers une activation supérieure dans l'hémisphère gauche chez des participants sains (Banks et al., 2018). Par ailleurs, dans cette étude, les chercheurs ont également observé une activation plus bilatérale chez des individus âgés que chez des individus plus jeunes de la partie antérieure du réseau du mode par défaut. Cette activation moins latéralisée est corrélée avec une diminution des performances de mémoire verbale.

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative particulièrement liée à la latéralisation. Les patients atteints de la maladie de Parkinson présentent une perte de la signalisation dopaminergique des ganglions de la base qui s'opère de manière bilatérale. Cependant, seuls 16,4% des patients atteints de la maladie de Parkinson présentent des symptômes moteurs symétriques, qui sont d'ailleurs corrélés avec une survenue des symptômes plus jeune, un état dépressif plus intense et une incidence plus élevée de complications (Gómez-Esteban et al., 2010). Dans une étude clinique regroupant plus de 1200 individus diagnostiqués comme atteints de la maladie de Parkinson, 46% présentaient des critères asymétriques de la maladie. Ces patients présentent une diminution de l'activité du globus pallidus plus forte dans un des deux hémisphères, qui pourrait en partie expliquer les symptômes latéralisés observés dans la suite du développement de la maladie (G. Wu et al., 2016). Le côté présentant le plus de symptômes est, dans la plupart des cas, le côté de la main préférentiellement utilisée (Uitti et al., 2005).

Dans la maladie d'Alzheimer également, on observe l'apparition d'asymétries hémisphériques dans des régions corticales et sous-corticales (Wachinger et al., 2016). Plus précisément, des analyses de la forme des structures ont montré que les dégénérescences neuronales liées à la pathologie ne sont pas symétriques : l'hippocampe et l'amygdale voient leur asymétrie augmenter avec la sévérité des symptômes. Des études plus précises de l'hippocampe ont révélé que le degré d'asymétrie hippocampique pouvait être corrélé avec la sévérité de la maladie d'Alzheimer (Sarica et al., 2018).

Ainsi, en plus d'être modulée par l'âge, la latéralisation semble être affectée par la survenue de maladies neurodégénératives. Les mécanismes sous-tendant l'asymétrie des altérations neuronales dans ces différentes pathologies ne sont pas connus mais suggèrent des différences de susceptibilité des deux hémisphères, qui pourraient elles-mêmes être liées à des différences fonctionnelles et/ou dans l'organisation des circuits neuronaux entre les deux hémisphères.

c) Latéralisation, troubles neuro-développementaux et maladies psychiatriques

Le lien entre altération de la latéralisation cérébrale et l'expression de symptômes de troubles neuro-développementaux ou de maladies psychiatriques fait actuellement l'objet de nombreuses études, offrant des perspectives d'étude très intéressantes pour mieux appréhender ces troubles et maladies.



Des études portant sur le trouble du spectre de l'autisme (TSA) se sont intéressées aux éventuelles modulations de l'asymétrie habituellement observée dans les tâches verbales. Kleinhans *et al.* ont mesuré, chez des enfants au développement neurologique normal ou atteints du TSA, l'activité induite dans le cortex frontal par une tâche évaluant la capacité à former des mots commençant par l'une des lettres projetées sur un écran. Il est apparu que chez les enfants atteints du TSA, l'asymétrie était moins prononcée que chez les enfants contrôles lors de la réalisation de cette tâche (Kleinhans *et al.*, 2008).

Par ailleurs, concernant la communication interhémisphérique, des analyses de corrélations d'activité ont révélé une diminution de la connectivité fonctionnelle interhémisphérique chez les individus atteints du TSA, notamment pour le cortex somesthésique et moteur, l'insula antérieure ou le gyrus fusiforme. Par ailleurs, à l'échelle du groupe, les individus souffrant du TSA montraient également une diminution du volume du corps calleux comparativement au groupe contrôle. Cependant, la corrélation entre connectivité fonctionnelle et volume du corps calleux n'a pas pu être établie, suggérant une autre cause de la diminution de la connectivité fonctionnelle que la diminution de la communication *via* le corps calleux, possiblement *via* la commissure antérieure ou le fornix (J. S. Anderson *et al.*, 2011).

Enfin, une méta-analyse de 2013 s'est intéressée au possible lien entre TSA, préférence manuelle et latéralisation. Bien qu'une tendance ait pu être observée entre développement du TSA et diminution de la latéralisation, cette dernière ne s'est pas avérée significative (Preslar *et al.*, 2014). Cependant, cette tendance incite à explorer davantage encore ce lien entre latéralisation et expression de symptômes du TSA, afin de mieux appréhender ce trouble encore mal compris.

La schizophrénie est une maladie dont le lien avec l'asymétrie cérébrale a également été sérieusement envisagé. En effet, chez les patients atteints de schizophrénie, une diminution de l'asymétrie cérébrale fonctionnelle est très souvent repérée, indiquant sans doute un défaut dans l'expression de la latéralisation cérébrale (de Kovel *et al.*, 2017; Kronbichler *et al.*, 2017; Mitchell, 2005; Wiberg *et al.*, 2019).

2. Défauts de mise en place de la latéralisation lors du développement du système nerveux

Outre le rôle primordial des battements de cils lors du développement embryonnaire dans la mise en place de l'axe de polarité gauche-droite, les bases génétiques de la mise en place de la latéralisation cérébrale sont encore assez peu connues (Güntürkün *et al.*, 2020). Des études du génome à grande échelle ont permis d'identifier des gènes susceptibles d'intervenir dans la mise en place de la latéralisation fonctionnelle que nous décrivons ici, notamment des gènes impliqués dans la latéralisation manuelle. En effet, des études d'activité cérébrale et des analyses génétiques ont révélé que la latéralisation manuelle était corrélée à la présence de quatre loci dont trois intervenant dans le développement du système nerveux. Qui plus est, ces gènes, codant des protéines interagissant avec le cytosquelette, sont en partie impliqués dans la survenue de pathologies neuronales telles que les maladies de Parkinson et d'Alzheimer ou encore la schizophrénie. Ainsi, ces gènes impliqués dans le développement cérébral interviennent sans doute dans la mise en place d'un fonctionnement latéralisé du système nerveux, et dans les prédispositions à développer certaines pathologies neuronales (Wiberg *et al.*, 2019).

Les asymétries dans la maladie de Parkinson ont été observées dans les formes sporadiques de la pathologie en majorité, mais aussi dans les formes monogéniques de la maladie (Riederer & Sian-Hülsmann, 2012). En effet, des formes héréditaires de la maladie de Parkinson semblent caractérisées par l'apparition unilatérale de symptômes : des patients présentant des mutations de la protéine « Parkin », de la « glucocerebrosidase » ou de la « leucine-rich repeat kinase 2 » et des symptômes de la maladie de Parkinson révèlent une asymétrie de l'assimilation d'un radioligand, lié à la dopamine, suggérant l'intervention de facteurs génétiques dans l'apparition latéralisée des symptômes (Lohmann *et al.*, 2003; McNeill *et al.*, 2013). Cependant, les mécanismes d'apparition unilatérale des symptômes de la maladie demeurent méconnus (Martinu *et al.*, 2014).



Dans la maladie d'Alzheimer, des modulations génétiques ont également été mises en relation avec les asymétries observées chez des patients atteints de la pathologie. Plus précisément, l'étude de gènes candidats SNP (Single Nucleotide Polymorphism), précédemment identifiés comme corrélés avec l'apparition de la maladie d'Alzheimer et la régulation du volume de régions sous-corticales, a révélé leur association avec des asymétries anatomiques de l'amygdale, de l'hippocampe et du putamen (Wachinger et al., 2018).

3. Mieux comprendre la latéralisation pour mieux prendre en charge ces pathologies

La survenue de symptômes latéralisés peut être une aide précieuse au diagnostic. En effet, l'observation de symptômes asymétriques chez des patients atteints de maladies neurodégénératives constituerait un bon indice en faveur d'un diagnostic de la maladie de Parkinson plutôt qu'un autre syndrome s'en rapprochant (la démence des corps de Lewy, l'atrophie multi-systèmes ou encore la paralysie supranucléaire progressive) (Brooks & Pavese, 2009).

L'asymétrie de forme de certaines régions cérébrales clés dans la maladie d'Alzheimer pourrait constituer un indice permettant de prédire l'apparition de la maladie. En effet, des analyses d'asymétrie longitudinale du cerveau d'individus atteints de la maladie d'Alzheimer ont révélé l'apparition d'asymétries de forme des structures corrélées avec la progression de la maladie. De manière intéressante, aucune corrélation n'a été trouvée entre asymétrie volumique et la progression de la maladie contrairement aux asymétries de forme des structures. Ainsi, l'analyse de l'asymétrie de la forme des structures, plutôt que de leur volume pourrait constituer un outil de diagnostic très intéressant, en permettant de classer très tôt les différentes formes de la maladie et faciliter alors la prise en charge des patients au plus tôt de la progression de la maladie (Wachinger et al., 2016). D'un point de vue génétique également, des études récentes se sont intéressées au lien entre prédisposition génétique et apparition des symptômes latéralisés des maladies neurodégénératives telle que celle d'Alzheimer (Wachinger et al., 2018).

Une étude récente menée par Sun *et al.* s'est intéressée à l'asymétrie du traitement des informations chez des patients atteints de schizophrénie. Pour cela, des données IRMf ont été analysées grâce à la théorie des graphes, afin d'estimer les caractéristiques de communication au sein des hémisphères. Bien que l'organisation en cluster de régions cérébrales, dont le fonctionnement semble concerté, soit conservé chez les patients atteints de schizophrénie, le traitement hémisphérique présente une diminution de l'intégration globale, c'est-à-dire de connectivité fonctionnelle entre les hémisphères, comparativement au réseau identifié chez les individus sains. De plus, la communication intra-hémisphérique, à l'origine d'une asymétrie fonctionnelle forte chez les individus sains, semble diminuée chez les patients atteints de schizophrénie, notamment dans les régions frontales et l'hippocampe (Sun et al., 2015). De telles études offrent des perspectives très intéressantes d'utilisation de la théorie des graphes dans l'identification de réseaux neuronaux fonctionnels qui pourraient être impactés dans des maladies psychiatriques telles que la schizophrénie.

Ainsi, bien qu'encore en partie méconnu, le lien entre prédispositions génétiques, apparition latéralisée de symptômes et survenue des maladies neurodégénératives ou psychiatriques est de plus en plus exploré, offrant la perspective de diagnostics facilités et/ou plus précoces et donc d'une meilleure prise en charge des patients, ainsi que d'un éclairage sur la fonction de la latéralisation grâce à l'observation des troubles fonctionnels associées à ses altérations.

4. Latéralisation au cours de la vie de l'individu

Pour conclure cette première partie sur la latéralisation cérébrale, nous proposons de considérer la latéralisation cérébrale à l'échelle de la vie de l'individu, de sa mise en place au cours du développement normal, gouvernée par ses bases génétiques, à sa modulation *via* l'expérience fournie par les stimulations environnementales qui en modulent les contours, jusqu'à son éventuelle altération au cours du vieillissement et lors de la survenue de pathologies.



En audition, l'asymétrie de performances observées entre l'oreille droite et l'oreille gauche se retrouve dès le plus jeune âge chez l'humain. En effet, dans une étude mesurant l'émission d'ondes otoacoustiques évoquées par une stimulation auditive, il est apparu que la stimulation de l'oreille droite chez les nouveau-nés induisait des réponses à la stimulation plus fortes que celles enregistrées pour une stimulation de l'oreille gauche (Ari-Even Roth et al., 2016). Cela suggère une latéralisation du système auditif mise en place dès le plus jeune âge, susceptible ensuite d'être modulée par l'expérience et le développement post-embryonnaire de l'individu soumis à son environnement. De même, Ratnarajah *et al.* se sont intéressés à la connectivité au sein de chaque hémisphère chez les nouveau-nés en utilisant la théorie des graphes pour étudier des données de connectivité structurale obtenues par IRM. Il est alors apparu que les deux hémisphères présentent dès le plus jeune âge une organisation structurale bien déterminée, chaque région cérébrale étant intimement connectée à ses régions voisines, sans différence de connectivité majeure entre les deux hémisphères. De manière très intéressante, les régions cérébrales de l'hémisphère gauche, impliquées chez l'adulte dans les fonctions motrices, de langage et de mémoire, présentent déjà une organisation particulière chez le nouveau-né, participant aux communications efficaces au sein de l'hémisphère gauche, tandis que les régions impliquées dans les émotions dans l'hémisphère droit chez l'adulte sont aussi déjà intimement connectées chez le nouveau-né (Ratnarajah et al., 2013). Ces résultats suggèrent donc une forme de détermination de la latéralisation cérébrale en amont de toute expérience post-natale, qui joue cependant à n'en pas douter un rôle dans le remodelage de la latéralisation au cours du développement post-natal.

Dans des expériences réalisées chez la seiche, Jozet-Alves et son équipe, ont étudié les liens entre vision et olfaction et plus particulièrement le rôle de stimulations olfactives lors du développement embryonnaire sur la mise en place de la latéralisation visuelle chez l'adulte. Ils ont montré qu'au stade embryonnaire, une exposition à des odeurs de prédateurs induisait la mise en place d'une latéralisation visuelle chez l'adulte, qui présente un biais à tourner vers la gauche lorsqu'il se retrouve face à un obstacle (Jozet-Alves & Hébert, 2013, p.). De manière intéressante, tous les individus présentent ce biais à tourner vers la gauche lorsque l'odeur du prédateur est présente dans le milieu au moment du test, mais seuls les individus ayant été exposés à l'odeur au stade embryonnaire conservent ce biais dans un milieu sans odeur de prédateur au moment du test. Ainsi, le lien entre olfaction et vision semble jouer des rôles importants dans la mise en place des deux systèmes sensoriels, possiblement très tôt dans le développement et dans l'installation du phénomène de latéralisation.

Des indices archéologiques ont révélé que l'être humain présentait des comportements latéralisés depuis le Paléolithique, au moins dans l'utilisation de ses deux mains, avec près de 90% de la population utilisant préférentiellement sa main droite pour manipuler des outils (Steele & Uomini, 2009). Cependant, il a fallu attendre le milieu du XIX^{ème} siècle pour observer et scientifiquement attester de cette latéralisation, aujourd'hui élargie à de nombreuses autres fonctions non-motrices et de nombreuses espèces animales ; Cependant les mécanismes sous-tendant cette latéralisation (sa mise en place, son maintien, ses modulations) demeurent encore en grande partie méconnus. Pourtant, une meilleure compréhension des mécanismes à l'origine de la latéralisation se révèle très intéressante dans une perspective fondamentale de compréhension de l'organisation fonctionnelle cérébrale dont elle est semble-t-il une caractéristique essentielle. Identifier les bases neurales de la latéralisation pourrait offrir de précieux outils dans la compréhension de mécanismes neuronaux impliqués dans de très nombreuses et diverses fonctions cérébrales. Ces connaissances seraient utiles aussi dans l'optique de mieux comprendre les pathologies qui peuvent être associées à des altérations de cette latéralisation.



II. Le système olfactif chez la souris, un modèle d'étude du traitement des informations sensorielles

Identifiée dans de nombreuses modalités sensorielles, la latéralisation n'a encore que très peu été étudiée dans la modalité olfactive. L'olfaction est un sens chimique très ancien d'un point de vue évolutif et fortement conservé au cours de l'évolution. Étudier les bases neurales du phénomène de la latéralisation dans cette modalité sensorielle semble particulièrement intéressant dans l'optique d'identifier les composantes et les mécanismes à l'origine des processus de latéralisation de cette modalité sensorielle, qui pourront alors être étendus aux autres modalités sensorielles. En effet, le système olfactif constitue un modèle d'étude particulièrement intéressant vis-à-vis des connaissances déjà acquises concernant son fonctionnement, dans de nombreuses espèces modèles et dans de nombreuses conditions d'étude, en raison de son importance écologique chez l'animal, mais aussi chez l'humain. Après avoir rapidement rappelé l'intérêt de l'étude du système olfactif à la lumière des problématiques de santé actuelles, nous allons présenter quelques éléments généraux d'organisation anatomo-fonctionnelle du système olfactif ; l'asymétrie du système olfactif et la latéralisation fonctionnelle qui le caractérisent feront l'objet de la partie suivante (**partie III. La latéralisation dans le traitement des informations olfactives**).

A. L'olfaction comme modèle d'étude adapté à de nombreuses problématiques

L'importance de la modalité olfactive chez l'humain est souvent sous-estimée, l'olfaction étant considérée comme un sens *a priori* moins important que l'audition ou la vision, qui semblent être au cœur de l'essentiel des interactions sociales ou de nombreux comportements. Toutefois, l'olfaction elle aussi, joue un rôle clé dans la perception que l'organisme a de son environnement, tant dans les interactions sociales (Calvi et al., 2020; Cheal, 1975; Majid, 2021) que dans l'échantillonnage de l'environnement avec la détection de dangers par exemple (odeur de fumée ou de gaz, odeur de nourriture avariée, etc.) (Dielenberg & McGregor, 2001) et pourrait être un facteur déterminant prédisant l'espérance de vie (Pinto et al., 2014).

Des défauts de la perception olfactive peuvent grandement altérer la qualité de vie de patients souffrant de ce type d'altérations sensorielles.

1. Dépression, anhédonie et dysosmie

La dépression est diagnostiquée par la présence d'une variété de symptômes parmi lesquels on compte la perte de motivation, d'intérêt, une diminution de l'énergie et l'anhédonie, définie comme l'incapacité à ressentir des émotions positives lors de situations qui pourtant y sont sujettes, des troubles du sommeil et de la prise alimentaire (Höflich et al., 2019). De manière intéressante, la diminution des capacités olfactives est étroitement liée à l'expression de symptômes caractéristiques de la dépression. En effet, une diminution des capacités olfactives est observée chez des patients souffrant de dépression, dans des tâches comportementales olfactives de détection, d'identification et de discrimination de stimuli olfactifs. Par ailleurs, l'étude d'une cohorte de participants dont la perception olfactive était normale ou présentait des altérations (hyposmie ou anosmie, correspondant respectivement à une baisse ou une suppression de la perception olfactive) a montré des scores plus élevés chez les individus dysosmiques pour des tests d'évaluation de l'état dépressif, suggérant la possible future expression de symptômes caractéristiques de la dépression chez ces sujets à la perception olfactive altérée (Kohli et al., 2016).

L'étude du système olfactif et la recherche des bases neurales qui sous-tendent le lien entre pertes olfactives et mise en place de symptômes de la dépression font l'objet de nombreuses recherches qui pourraient offrir des perspectives de prise en charge plus précoce et plus efficace des patients souffrant de dépression. Qui plus est, l'identification du lien entre l'altération de la perception olfactive et la mise en place de la dépression est susceptible



de constituer une voie d'action privilégiée sur les symptômes de la dépression en envisageant par exemple des thérapies faisant intervenir des enrichissements olfactifs des patients (Canbeyli, 2010; Komori et al., 1995; Naudin et al., 2012).

2. Maladies neurodégénératives et pertes olfactives

Certaines maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer sont caractérisées par des pertes olfactives qui apparaissent précocement dans l'expression des signes cliniques de la maladie (Bahuleyan & Singh, 2012). En effet, des dysfonctionnements de la perception olfactive peuvent survenir plusieurs années avant que n'apparaissent les premiers signes cliniques de la maladie tels que les symptômes moteurs ou le déclin cognitif. Par ailleurs, des études en imagerie cérébrale ont pu révéler des corrélations entre asymétries anatomiques de certaines structures cérébrales mesurées chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et diminution des capacités olfactives. Chez ces patients, une diminution du volume de l'hippocampe gauche était corrélée avec une baisse des performances dans les tests d'identification des odeurs (Murphy et al., 2003).

L'olfaction pourrait alors constituer un marqueur clinique de l'avancée des maladies neurodégénératives et offrir des perspectives de meilleure prise en charge des patients, à un moment d'avancée précoce de la maladie précoce. En combinant marqueur de la perception olfactive, indices cliniques, biologiques et marqueurs en neuro-imagerie, la détection de patients souffrant de maladies neurodégénératives pourrait alors être grandement améliorée (Marin et al., 2018).

3. COVID-19 et pertes olfactives

L'actualité sanitaire n'a fait que confirmer l'importance de l'olfaction dans la vie quotidienne et les impacts néfastes que pouvait avoir une altération de la perception olfactive. Constituant l'un des principaux symptômes de l'infection virale par la COVID-19, la perte de l'olfaction et du goût, touche près d'un patient infecté sur deux (41% parmi 8 348 patients examinés en juin 2020) (Agyeman et al., 2020). Heureusement, près de 72% des patients ayant perdu le sens de l'olfaction déclarent l'avoir récupéré un mois après avoir déclaré les premiers symptômes (Reiter et al., 2020). Cependant, certains patients ne récupèrent que très lentement leurs capacités olfactives, voire pas du tout. Les raisons de cette variabilité de la durée des symptômes n'ont pas encore été précisément déterminées : les symptômes courts seraient à attribuer à une infection des cellules de l'épithélium olfactif, fortement renouvelé, tandis que les pertes olfactives plus longues pourraient être causées par des infections plus centrales du système olfactif. Mais les études sont encore actuellement en cours afin de mieux comprendre les causes de ces pertes olfactives et surtout de mettre en place des thérapies de récupération des capacités olfactives, notamment *via* l'exposition répétée à des stimulations odorantes lors d'enrichissements olfactifs (Boesveldt et al., 2017; Marshall, 2021).

B. Organisation générale du système olfactif chez les Mammifères

Le système olfactif permet la perception des informations olfactives présentes dans l'environnement de l'organisme. Les informations olfactives sont portées par des molécules volatiles, dispersées dans l'environnement. La perception olfactive a lieu *via* la capture de ces molécules au niveau de récepteurs spécifiques, leur codage en signaux nerveux qui pourront ensuite être traités par des structures cérébrales spécialisées, permettant d'émettre une réponse comportementale adaptée au stimulus détecté.



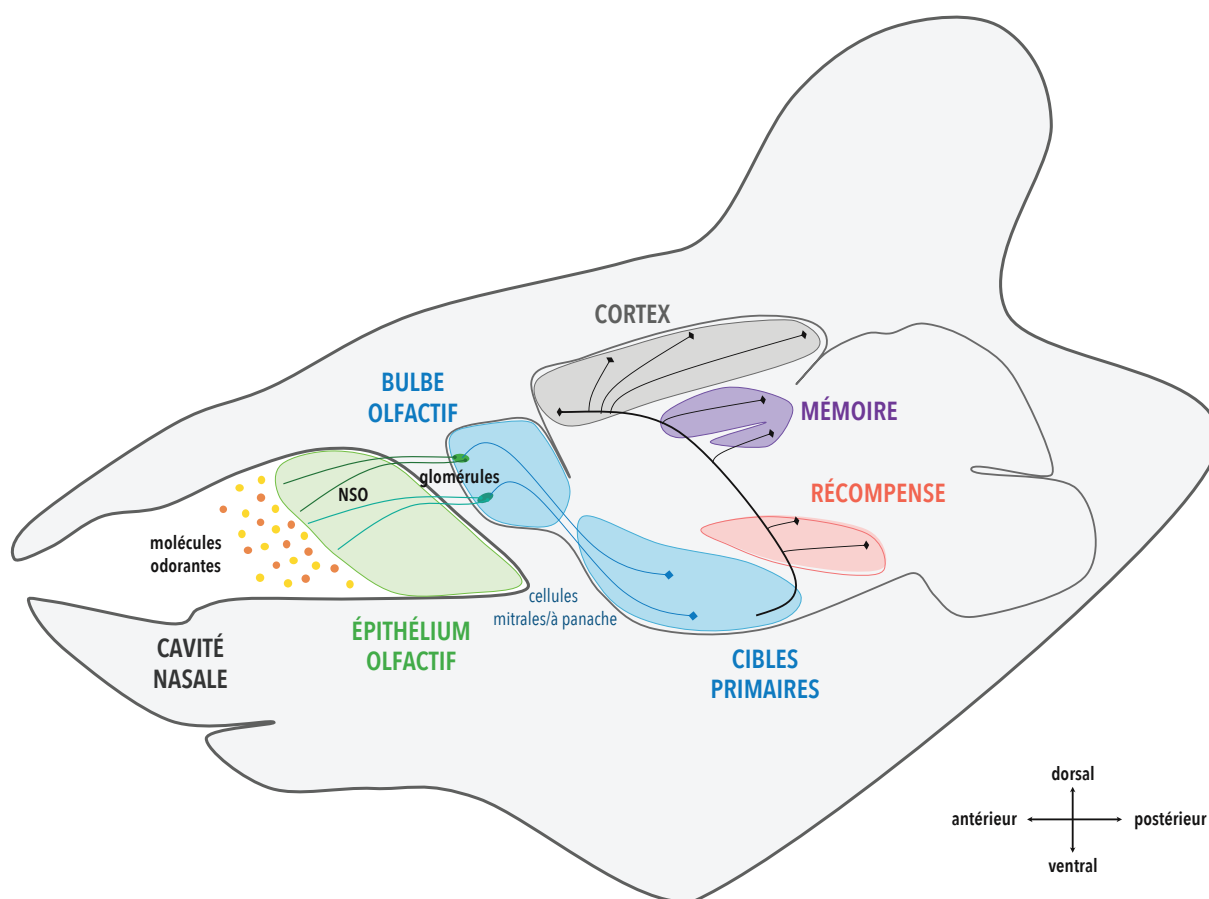


Figure 7 : Organisation générale du système olfactif chez la souris

Le système olfactif permet la capture des molécules odorantes qui arrivent au niveau de l'épithélium olfactif (vert) via la cavité nasale. Elles interagissent avec les récepteurs olfactifs des neurones sensoriels olfactifs (NSO) qui projettent vers les glomérules des bulbes olfactifs. Au-delà des bulbes olfactifs, l'information poursuit son trajet vers les cibles primaires olfactives (bleu) via les cellules mitrales et les cellules à panache. Une fois arrivées au niveau des cibles primaires, l'information olfactive est ensuite transférée à d'autres régions cérébrales qui communiquent avec le système olfactif : les régions du système de la récompense (rose), les régions du système de la mémoire (violet) ou encore les régions corticales (gris).

1. De la capture des molécules odorantes aux bulbes olfactifs : le système olfactif périphérique

Chez les Mammifères, l'organisation globale du système olfactif est conservée entre les espèces. Elle fait intervenir un système en périphérie, composé de l'épithélium olfactif et des nerfs olfactifs, et un système central, comprenant les bulbes olfactifs (BO) gauche et droit et leurs cibles (**Figure 7**). Au niveau de la cavité nasale, on trouve quatre types d'épithéliums : stratifié, respiratoire, transitionnel et olfactif (Harkema et al., 1987, 2006). L'épithélium olfactif, localisée dans la partie supérieure de la cavité nasale, est capable de capter les molécules volatiles au niveau des neurones sensoriels olfactifs (NSO), cellules réceptrices spécialisées, qui projettent sur les BO, premier relais et premier niveau de traitement des informations olfactives, situés en région antérieure du cerveau. Les NSO possèdent des cils, prolongements membranaires, au sein desquels se trouvent les récepteurs membranaires qui vont interagir avec les molécules odorantes. Ces récepteurs olfactifs sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à une protéine G, réalisant la transduction du message chimique porté par la molécule odorante dans le milieu extérieur en un message intracellulaire. Leur découverte par Linda Buck et Richard Axel a été récompensée par le Prix Nobel de physiologie ou médecine en 2004 (Buck & Axel, 1991). Ces récepteurs olfactifs sont codés par une famille multigénique contenant de très nombreux membres, à l'origine d'une diversité de récepteurs olfactifs impressionnante. En effet, les



récepteurs olfactifs seraient codés par environ 1000 gènes chez les humains, valeur à rapporter aux 25 000 gènes humains totaux (Mombaerts, 1999a, 1999b; Pilpel et al., 1998). La perception olfactive fait intervenir un codage combinatoire des récepteurs olfactifs : pour une molécule odorante donnée, un sous-ensemble de récepteurs olfactifs va être activé et c'est l'activation concertée de ces récepteurs olfactifs qui va permettre de caractériser la molécule odorante capturée au niveau de l'épithélium olfactif. Par ailleurs, chaque NSO n'exprime qu'un seul type de récepteur olfactif. Ainsi, l'arrivée d'une molécule odorante au niveau de l'épithélium olfactif ne va être perçue que par un sous-ensemble de récepteurs olfactifs spécifiques de cette molécule, et exprimés par un sous-ensemble de NSO. C'est donc l'activation concertée d'un sous-ensemble de NSO qui va permettre le codage combinatoire de l'identité de la molécule odorante (Malnic et al., 1999; K. Mori, 1999). Les axones des NSO projettent ensuite vers les BO via le nerf olfactif.

2. Les bulbes olfactifs, premier niveau de traitement central de l'information olfactive

Les axones des NSO arrivent aux BO au niveau de structures ovoïdes nommées glomérules, au sein desquels les NSO établissent des synapses excitatrices sur les dendrites des cellules mitrales et des cellules à panache des BO (Pinching & Powell, 1971; Gordon M. Shepherd, 2004). Les glomérules sont des neuropiles relativement larges (de 100 à 200µm de diamètre) qui constituent des unités de traitement de l'information olfactive : chez la souris, un glomérule donné constitue un centre intégrateur où convergent des informations en provenance de plusieurs milliers de NSO exprimant un même type de récepteur olfactif ; à la sortie du glomérule, l'information est transférée à environ une vingtaine de cellules mitrales (Royet et al., 1998). En considérant un glomérule avec ses neurones associés comme un module glomérulaire, le BO peut être représenté comme l'association d'environ 1800 modules.

Les cellules mitrales et les cellules à panache qui reçoivent l'information en provenance des NSO répondent à des molécules odorantes qui partagent des caractéristiques communes, parmi lesquelles la structure stéréochimique générale de la chaîne carbonée ainsi que le type et la position des fonctions chimiques qui y sont liées (K. Mori, 1999; Kensaku Mori & Yoshihara, 1995). Ces caractéristiques des molécules odorantes sont en quelque sorte similaires à celles des épitopes, intervenant dans les interactions antigène-anticorps que l'on retrouve dans le système immunitaire, et sont nommées en olfaction « odotopes » (G. M. Shepherd, 1987). Il résulte de tout cela que les glomérules, unités de convergence d'informations olfactives, constituent des centres d'intégration d'informations olfactives portées par des molécules aux caractéristiques communes, qui ne sont pas encore clairement identifiées mais qui leur ont permis d'activer un même récepteur moléculaire. Ainsi, des cellules mitrales et des cellules à panache qui ne font pas partie du même type de module glomérulaire ne vont pas présenter le même champ récepteur moléculaire (K. Imamura et al., 1992; K. Mori, 1999). La perception d'une odeur, constituée de l'association de multiples molécules odorantes, fait donc intervenir l'activation concertée et cohérente d'une sous-population de neurones précise et spécifique du type de molécules odorantes qui constituent la signature moléculaire de l'odeur.

En plus du traitement hiérarchique des NSO vers les cellules mitrales et les cellules à panache, des projections horizontales régulatrices interviennent également dans le traitement des informations olfactives dans le BO. Parmi ces connexions régulatrices, des interneurons inhibiteurs, les cellules périglomérulaires et les cellules granulaires, établissent des contacts dendrodendritiques sur les cellules mitrales et les cellules à panache. Ces connexions régulatrices font intervenir le neurotransmetteur inhibiteur GABA (Rall & Shepherd, 1968). Ainsi, l'activation des cellules mitrales et à panache suite à une stimulation olfactive va également induire l'activation de ces interneurons inhibiteurs qui vont à leur tour inhiber l'activation des cellules mitrales et à panache des autres modules glomérulaires, assurant ainsi une certaine spécificité d'activation des modules en réponse aux stimulations qui leur sont spécifiques (Yokoi et al., 1995). Le BO en retour est la cible de nombreuses projections issues des sites de projections du BO et des systèmes neuromodulateurs qui contribuent à la modulation du message olfactif sortant avec l'expérience ou l'apprentissage olfactif et donc la perception (Mandairon & Linster, 2009).



A la sortie du BO, l'information olfactive, ayant déjà subi un premier traitement, va être transféré vers les cibles primaires du BO où le traitement des informations olfactives va se poursuivre et s'affiner, permettant une intégration complète de l'information échantillonnée dans l'environnement (Cleland & Linster, 2019).

3. Les cibles primaires du bulbe olfactif

Le traitement de l'information olfactive par le BO a suscité l'intérêt de nombreuses études et est déjà partiellement compris. En revanche, le traitement de l'information olfactive dans les cibles primaires du bulbe n'est encore que très partiellement élucidé et fait l'objet de recherches intensives dans le domaine. Nous allons rapidement présenter ces cibles primaires du BO et les informations que l'on possède déjà concernant leur rôle.

a) Le cortex piriforme

Le cortex piriforme est la région la plus importante du point de vue de sa taille dans le système olfactif, pouvant représenter jusqu'à près de 10% du volume cortical chez certaines espèces. Il s'agit de la région recevant le plus de projections en provenance des BO. Bien que son rôle dans le traitement des informations olfactives soit considéré comme majeur, son fonctionnement précis présente encore de nombreuses parts d'ombre. (Srinivasan & Stevens, 2018; Yang & Sun, 2015).

Les axones des cellules mitrales et des cellules à panache issues des BO projettent de manière distribuée au sein du cortex piriforme, au niveau de nombreuses sous-régions. De manière similaire, les axones issus des cellules pyramidales du cortex piriforme projettent largement dans le cortex piriforme lui-même, sur d'autres cortex et sur les BO en retour également.

L'organisation générale du cortex piriforme fait intervenir une superposition de trois couches cellulaires, typique d'un paléocortex. (Illig & Wilson, 2014). Bien que l'essentiel des neurones soient des neurones pyramidaux glutamatergiques, des interneurons GABAergiques sont aussi présents, répartis dans l'ensemble des couches du cortex piriforme.

Les projections en provenance des BO ne représentent qu'une petite fraction des projections que reçoit le cortex piriforme, avec notamment des projections en provenance du cortex piriforme lui-même, ou encore de régions corticales plus en aval du traitement comme le cortex orbitofrontal ou des structures associées à d'autres systèmes comme le cortex entorhinal, voie d'entrée du système de la mémoire, ou encore l'amygdale corticale. Le cortex piriforme est également la cible de diverses aires neuromodulatrices qui régulent son activité *via* l'envoi de neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine en provenance de la bande horizontale de Broca (HDB) (Barkai & Hasselmo, 1997), la noradrénaline en provenance du locus coeruleus (Bouret & Sara, 2002) ou encore la sérotonine provenant du noyau du raphé (Sheldon & Aghajanian, 1990; Wang et al., 2020). Ces connexions neuromodulatrices s'effectuent sur les dendrites et les axones situés dans les couches Ib, II et III (C. Linster & Hasselmo, 2001; Christiane Linster & Cleland, 2016).

La structure générale du cortex piriforme peut être sous-divisée en régions antérieure, ventrale et postérieure, qui diffèrent par leur architecture interne, les projections qu'elles reçoivent et les réponses qu'elles génèrent. Par exemple, la région ventrale est celle qui reçoit le plus de projections en provenance du BO tandis que la région postérieure n'en reçoit que très peu, et uniquement de cellules mitrales. Le cortex piriforme joue un rôle clé dans la reconnaissance et la discrimination des odeurs

b) Le noyau olfactif antérieur (NOA)

Le noyau olfactif antérieur (NOA) est une structure localisée juste à l'arrière du BO, avec qui il est très fortement connecté anatomiquement *via* des fibres non-myélinisées. C'est une région cérébrale absente chez les animaux



anosmiques comme les dauphins et dont la taille est particulièrement réduite chez les animaux microsmatiques, c'est-à-dire chez qui la partie olfactive du cerveau est peu développée, comme les primates (Jacobs et al., 1971; Stephan & von Möllendorff, 1975).

L'organisation générale du NOA présente une structure laminaire similaire à celle du cortex piriforme : les cellules mitrales et les cellules à panache du BO projettent au niveau de la couche plexiforme supérieure sur les dendrites apicales de neurones pyramidaux glutamatergiques qui constituent l'essentiel de la population neuronale de cette région cérébrale. Les corps cellulaires des neurones pyramidaux sont situés dans la couche inférieure. Des interneurons GABAergiques sont dispersés dans l'ensemble du NOA, suggérant un traitement de l'information olfactive au sein du NOA. Toutefois, la proportion de neurones inhibiteurs qui projette au sein du NOA ou à l'extérieur demeure inconnue pour le moment (Illig & Wilson, 2014).

En plus des projections en provenance des BO, le NOA reçoit également des projections du cortex piriforme, de régions impliquées dans la mémoire telles que la région nommée corne d'Ammon 1 (CA1) de l'hippocampe, de la HDB et de l'amygdale corticale olfactive.

Le NOA a été découpé en cinq régions d'un point de vue purement anatomique selon la position physique de ces régions, nommées *pars* : *medialis*, *dorsalis*, *lateralis*, *ventralis* et *externa*. Outre les *pars medialis* et *pars externa*, ces noms ont été attribués sans tenir compte des caractéristiques neuro-architecturales des cellules qui les composent.

Les recherches actuelles sur les rôles du NOA dans le traitement des informations olfactives sont particulièrement actives et suggèrent l'intervention du NOA dans le codage temporel des stimulations olfactives (Tsuji et al., 2019), dans l'affinement du traitement réalisé ensuite par le cortex piriforme (Russo et al., 2020) et les autres régions du système olfactif du fait de l'excitabilité particulière de ses neurones qui projettent sur de nombreuses cibles (McGinley & Westbrook, 2011). Par ailleurs, le NOA apparaît essentiel dans des apprentissages olfactifs contexte-dépendants (Levinson et al., 2020) ou encore dans le stockage et le recrutement des représentations olfactives mises en mémoire (Aqrabawi & Kim, 2020).

Enfin, mentionnons le fait que le NOA permet l'échange d'informations entre les BO gauche et droit *via* des projections controlatérales (Yan et al., 2008), que nous décrivons dans la partie suivante (**partie III.B.4. La communication entre les bulbes olfactifs**), et dont le rôle dans le phénomène de latéralisation du traitement des informations olfactives doit être conséquent.

c) Le tubercule olfactif

Le tubercule olfactif (TO) est organisé en trois couches, recevant des projections monosynaptiques du BO. La structure générale tridimensionnelle du TO prend la forme d'une succession de monts et de vallées au sein desquels se trouvent des îlots denses de cellules nommés « îlots de Calleja » (Xiong & Wesson, 2016).

Les cellules majoritaires du TO sont, comme dans le striatum, des neurones épineux moyens, dont la densité en épines peut varier, de neurones denses en épines à des neurones pauvres en épines. La communication au sein du TO est permise par un réseau de connexions entre les cellules du TO (Haberly & Price, 1978).

Les informations olfactives arrivent au tubercule *via* des synapses glutamatergiques en provenance des BO. Ce sont les cellules à panache qui représentent la majorité des afférences en provenance du BO (F. Imamura et al., 2011). Le TO reçoit également des informations olfactives du cortex piriforme, lui-même alimenté par des cellules mitrales. Ainsi, l'association des transferts mono- et bi-synaptique permet d'acheminer l'intégralité de l'information olfactive au niveau du TO.

Du fait de sa position au sein du cerveau, le TO permet de faire le lien entre système olfactif et système de la récompense. Très proche par sa localisation anatomique et par sa connectivité du pallidum ventral et du noyau accumbens, le TO offre une voie de transfert de l'information olfactive vers le système de la récompense et joue à ce titre un rôle majeur dans le traitement du caractère récompensant ou non des odeurs chez le rongeur (Midroit et al., 2021).



De manière intéressante, un article récent a identifié une activation asymétrique du tubercule olfactif suite à l'exposition répétée à une odeur, mesurée par l'expression du gène précoce *cfos*. Alors qu'un tel paradigme n'induit pas de différence d'activation dans le cortex piriforme, les auteurs ont montré que le TO ipsilatéral à la stimulation olfactive présentait une activité neuronale supérieure au TO controlatéral. De plus, cette asymétrie d'activité du TO est permise et conditionnée par la *pars externa* du NOA, qui permet le transfert de l'information olfactive entre les deux hémisphères. En effet, en cas de lésion du NOA *pars externa*, l'asymétrie d'activité du TO est abolie (Jae et al., 2020).

d) Le cortex entorhinal

Le cortex entorhinal est une région cérébrale impliquée dans la mémoire et plus particulièrement en olfaction. Situé sous l'hippocampe, il constitue une voie d'entrée de l'information olfactive dans l'hippocampe pour leur traitement mnésique. Le cortex entorhinal reçoit des projections directes du BO et intervient dans le traitement des informations olfactives en projetant à son tour sur l'amygdale corticale et le cortex piriforme (Mouly & Di Scala, 2006). En plus de son rôle dans la mise en mémoire olfactive, le cortex entorhinal intervient dans des fonctions cognitives variées telles que l'encodage de la direction, des bords ou encore de la position des stimuli visuels (Kobro-Flatmoen & Witter, 2019). Le cortex entorhinal intervient également dans la consolidation de la mémoire (Takehara-Nishiuchi, 2014) ou encore la mise en mémoire associative d'informations olfactives et tactiles (Boisselier et al., 2014). Enfin, le cortex entorhinal en association avec l'hippocampe, permet la réalisation d'apprentissages associatifs.

e) L'amygdale corticale

L'amygdale corticale fait partie du système limbique et coderait la valence négative surtout des émotions. Recevant des projections directes en provenance du BO, l'amygdale intervient dans le traitement des informations olfactives (Andy et al., 1975) et la mémoire olfactive (Buchanan et al., 2003). Elle est également considérée comme impliquée dans le codage de l'association entre stimuli et récompense, outre ses rôles déjà identifiés dans le traitement des émotions négatives et le conditionnement à la peur (Baxter & Murray, 2002).

4. Les systèmes communiquant avec le système olfactif

a) La mémoire olfactive

La mise en mémoire des informations olfactive fait intervenir différentes régions cérébrales. Parmi elles, des régions que nous avons déjà présentées ont été démontrées comme nécessaires lors de certaines tâches comportementales olfactives. A ce titre, l'activité du NOA est nécessaire et suffisante à la bonne mise en mémoire et à l'utilisation d'informations olfactives stockées comme des engrammes épisodiques olfactifs (Aqrabawi & Kim, 2020).

Outre les rôles joués par les régions que nous avons déjà évoquées, d'autres régions peuvent intervenir dans la mise en mémoire et l'utilisation des informations olfactives traitées. L'hippocampe, région cérébrale clé dans les phénomènes mnésiques, intervient également dans la mémoire olfactive. En effet, il a été montré chez le rongeur qu'une lésion de l'hippocampe induisait une perte rapide des informations olfactives stockées et nécessaires à des tâches comportementales au cours desquelles l'animal doit différencier deux odeurs (Stäubli et al., 1984). Une étude récente de Woods *et al.* utilisant l'imagerie calcique à haute résolution a révélé que le gyrus denté de l'hippocampe permettait d'encoder les informations olfactives nécessaires à la discrimination de deux odorants. De plus, ces représentations hippocampiques des odeurs sont modulées et renforcées par un apprentissage associatif. Enfin, le transfert d'informations olfactives du cortex entorhinal, cible primaire du BO, vers les cellules granulaires du gyrus denté se révèle nécessaire à l'encodage hippocampique des informations olfactives (Woods et al., 2020).



Bien que les projections retour principales vers le BO proviennent du NOA, près de 10% de ces projections retour se font à partir de régions non considérées comme faisant partie du système olfactif telles que l'hippocampe, et plus particulièrement sa région CA1, ou encore le cortex entorhinal anatomiquement directement connectés au BO. Ces régions projettent principalement sur les cellules granulaires du BO, fortement impliquées dans le traitement des informations olfactives (Krishnan Padmanabhan et al., 2019). En ce qui concerne les projections en provenance de la région CA1 de l'hippocampe, il s'agit des seules projections de cette région vers une aire sensorielle primaire (Oh et al., 2014).

Le septum médian et le septum latéral sont intimement liés à l'hippocampe, projetant directement sur lui et recevant des projections retour pour ce qui concerne le septum médian. Le septum médian présente également des projections bidirectionnelles avec l'aire hypothalamique latérale, impliquée dans les comportements motivés. Enfin, le septum médian est considéré comme un générateur de rythmes thêta qui vont coordonner l'ensemble du système limbique (Tsanov, 2018).

b) Le système de la récompense

Les régions olfactives sont également intimement liées au système de la récompense, qui comprend plusieurs régions cérébrales, parmi lesquelles le noyau accumbens, le pallidum ventral, le globus pallidus et l'aire tegmentale ventrale. Toutes ces régions sont impliquées dans l'encodage de la valeur récompensante d'un stimulus et leur activité constitue donc un bon indice du traitement qui est fait du stimulus, dans une tâche d'apprentissage associatif par exemple (Midroit et al., 2021).

c) Les régions corticales supérieures

Enfin, citons les aires corticales supérieures, moins directement liées au processus du traitement des informations olfactives mais dont l'activité est tout de même modulée par celle des régions olfactives et qui vont permettre la réalisation d'un comportement adapté à l'information portée par le stimulus, telles que les cortex somesthésiques, moteurs, pariétal ou encore orbitofrontal (qui sont également une cible secondaire du BO).

Nous avons fait un rapide tour d'horizon des différents éléments du système olfactif impliqués dans la perception olfactive chez les mammifères. Toutes ces régions cérébrales sont évidemment présentes en deux exemplaires, chacune d'entre elle localisée dans un des deux hémisphères cérébraux. La communication entre ces deux hémisphères dans la modalité olfactive fera l'objet de la prochaine partie (**partie III.B. Les bases neuro-anatomiques de la latéralisation en olfaction**).



III. La latéralisation dans le traitement des informations olfactives

Les informations olfactives sont donc traitées en premier lieu par les bulbes olfactifs, présents en double exemplaire, un à gauche et l'autre à droite de l'organisme. Ils reçoivent l'information sensorielle de manière ipsilatérale depuis l'épithélium olfactif : les NSO en provenance de la cavité nasale gauche projettent sur le BO gauche et il en va de même pour les NSO de la cavité nasale droite sur le BO droit. Au cours de leur traitement, les informations olfactives empruntent des voies cérébrales parallèles avec cependant des possibilités de transfert de l'information d'un côté de la voie olfactive à l'autre et semblent présenter des degrés de latéralisation variables qui s'expriment aux niveaux comportemental ou fonctionnel que nous allons aborder à présent.

A. Les asymétries comportementales en olfaction

Un premier outil d'étude de la latéralisation du traitement des informations olfactives est l'analyse comportementale, comme pour les autres modalités sensorielles entrevues précédemment (vision, audition, etc.). Pour cela, le comportement exploratoire peut être mesuré dans différents paradigmes expérimentaux : les différences de performance selon le canal d'entrée utilisé (point d'entrée imposé par le dispositif expérimental et mesure des performances pour chacun d'eux), l'utilisation préférentielle de l'un des deux canaux d'entrée (narine gauche *versus* narine droite selon le type de stimulus olfactif présenté), etc. Ce sont ces aspects comportementaux de l'olfaction et leur éventuelle asymétrie, pouvant indiquer une latéralisation du traitement des informations olfactives, que nous allons étudier à présent.

1. Des performances olfactives différentes selon la narine utilisée pour échantillonner l'odeur

En olfaction humaine, des tests permettent d'évaluer la perception des individus testés en leur présentant des odeurs qu'on leur demande de caractériser selon plusieurs dimensions. Parmi ces tests, on trouve des tests d'identification, où les individus doivent reconnaître l'identité d'une odeur. Ces tests sont souvent indicés (reconnaître l'odeur parmi des noms proposés) car les performances spontanées des sujets non entraînés sont médiocres sinon (Sorokowska et al., 2015). Il est possible également de déterminer le seuil de perception, (Albrecht et al., 2008), ou encore de réaliser des tests de discrimination au cours desquels on évalue les capacités des individus à percevoir deux odeurs comme différentes (Laska, 1999). Au cours de chacun de ces tests, l'odeur est présentée dans un flux d'air imposé dans les narines, de manière spontanée au rythme de la respiration, ou contrôlée par l'expérimentateur. La présence de deux narines questionne quant à l'éventuelle différence de performance des deux narines dans la réalisation de ces différents tests.

Des études comportementales ont été menées dans ce sens afin d'évaluer les performances des deux narines chez l'humain. Par exemple, une odeur présentée de manière monorhinale, c'est-à-dire à une seule des deux narines, et aléatoirement dans la narine gauche ou droite est mieux détectée par la narine droite que la narine gauche (J. Frasnelli et al., 2008). Dans une étude prenant en compte 458 participants, 278 sujets sains et 180 sujets souffrant d'hyposmie (présentant une diminution de leurs capacités olfactives), il est apparu que chez les sujets contrôles comme chez les patients, les deux narines ne présentent pas les mêmes scores aux tests d'identification et de discrimination olfactive. De manière intéressante, il n'est pas apparu que l'une des deux narines, gauche ou droite, était toujours la meilleure en moyenne ; cependant, pour un individu donné, il existe toujours une narine qui est meilleure que l'autre, suggérant une asymétrie constitutive en olfaction, bien que le côté plus performant ne soit pas fixe. Dans une autre étude, il a été montré que la narine gauche d'hommes droitiers présente de meilleurs scores que la narine droite dans l'identification d'odeurs (Zang, Han, et al., 2020). Une étude équivalente sur des gauchers permettrait peut-être de conclure sur un éventuel lien entre latéralité manuelle et olfactive. Par ailleurs, ces résultats ayant été obtenus sur un



panel de plus de quatre-cents participants semblent contradictoires avec ceux obtenus précédemment par Hummel *et al.*, dans une étude au nombre de participants bien plus modeste, d'environ onze hommes (Hummel *et al.*, 1998). Même si encore incomplètes et parfois contradictoires, ces données font apparaître des différences de performance entre les deux narines, tout en suggérant l'existence de facteurs de variabilité encore mal identifiés ou qu'il est difficile de mesurer et de prendre en compte lors de la réalisation de ces mesures, tels que la préférence manuelle ou le cycle nasal des participants, que nous aborderons un peu plus loin (**partie III.B.1 Le point d'entrée du système olfactif, premier point de latéralisation possible : asymétrie lors de l'échantillonnage de l'environnement**).

Des expériences menées chez le pigeon voyageur ont révélé des capacités différentes pour des pigeons chez qui l'une des deux narines est bouchée, notamment pour des tâches de navigation. Il apparaît que lorsque la narine droite est bloquée, les déplacements des animaux pour retrouver leur chemin sont beaucoup plus tortueux que ne le sont ceux des animaux contrôle. Le blocage de la narine gauche modifie également le comportement des animaux mais dans une moindre mesure (A. Gagliardo *et al.*, 2011). Ainsi, le choix du canal d'entrée gauche ou droit affecte le comportement. Il est difficile en revanche à ce stade de déterminer si ces différences comportementales induites par l'utilisation de l'une ou l'autre narine dérivent de mécanismes asymétriques périphériques affectant l'épithélium (par exemple, une répartition différente ou une densité différente en récepteurs olfactifs) ou centraux, dans le traitement de l'information olfactive. Les asymétries rapportées pour l'hippocampe, essentiel à la navigation spatiale chez le rongeur, dans l'organisation anatomique de certaines projections interhémisphériques et dans leur capacité à produire de la potentialisation à long terme suggèrent que de tels mécanismes centraux sont à l'œuvre (Goto & Ito, 2017; Kawakami *et al.*, 2003). De manière intéressante, des asymétries dans l'activation de l'hippocampe à gauche et à droite ont également été mises en évidence chez l'humain et corrélées à la stratégie égocentrique ou allocentrique dans des tâches de navigation (Iglói *et al.*, 2010).

Non seulement présentes chez les organismes vertébrés, les différences de performances olfactives liées à l'utilisation de l'un ou l'autre des deux canaux d'entrée peuvent se retrouver chez les espèces non-vertébrées comme chez l'abeille. Chez l'abeille, il a d'abord été proposé que les stimuli tactiles et olfactifs seraient mémorisés unilatéralement alors que les stimuli visuels seraient mémorisés bilatéralement (Erber *et al.*, 1997; Menzel *et al.*, 1974). Plus précisément, concernant l'olfaction, des abeilles ayant appris à reconnaître un stimulus odorant avec une seule des deux antennes ne sont pas capables de reconnaître ce même stimulus avec l'autre antenne. Cependant, il a depuis été montré que des abeilles sont capables de transmettre l'information perçue par l'une ou l'autre des deux antennes, à condition que ces informations ne soient pas contradictoires. Ainsi, si l'une des deux antennes apprend à associer un odorant avec une récompense, l'autre antenne répondra également positivement à ce stimulus. En revanche, si une antenne apprend à associer un odorant avec une récompense tandis que l'autre antenne apprend à associer ce même odorant avec un renforcement négatif, l'information propre à chaque antenne est conservée de chaque côté sans que l'une des deux antennes ne prenne le dessus et n'écrase l'information apprise par l'autre (Jean-Christophe Sandoz & Menzel, 2001). Par ailleurs, Letzkus *et al.* ont démontré en 2006 que chez l'abeille, *Apis mellifera*, l'apprentissage olfactif bilatéral pouvait donner des résultats différents au moment de tester les individus ayant réalisé l'apprentissage selon que le test faisait intervenir l'antenne gauche ou droite de l'animal. En effet, en apprenant aux abeilles à associer une odeur avec une récompense, il est apparu que les animaux présentaient de meilleurs résultats lorsque le test faisait intervenir l'antenne droite, l'antenne gauche étant recouverte de silicone pour ne pas interférer dans le test (Letzkus *et al.*, 2006). Des études anatomiques en microscopie électronique ont analysé la composition des antennes et les éventuelles différences entre antennes gauche et droite. Parmi les récepteurs présents à la surface des antennes des abeilles, les récepteurs olfactifs majoritaires, les *sensilla placodea*, sont plus nombreux sur l'antenne droite que sur l'antenne gauche d'environ 10%, pouvant en partie expliquer les capacités supérieures de l'antenne droite sur l'antenne gauche dans l'apprentissage associatif olfactif. Ces résultats ont été ensuite confirmés par Frasnelli *et al.* qui ont analysé davantage d'individus et de récepteurs présents sur les antennes des abeilles. Il est apparu que les antennes droites possèdent davantage de *sensilla* impliqués dans l'olfaction (*placodea*, *trichodea* et *basiconica*), tandis que les antennes gauches possèdent plus de *sensilla* non impliqués dans l'olfaction (*campaniformia*, *coeloconica* et *chaetica*), conférant



possiblement des avantages à l'antenne gauche dans d'autres formes d'apprentissage que l'olfaction (E. Frasnelli et al., 2010). Enfin, des enregistrements électrophysiologiques ont révélé des réponses plus fortes de l'antenne droite comparativement à la gauche à des stimulations olfactives (Anfora et al., 2010). Ces différences de performances pour les antennes gauche et droite sont retrouvées dans de nombreuses autres espèces d'hyménoptères (Anfora et al., 2010, 2011b; E. Frasnelli et al., 2011; Meng et al., 2012).

Ainsi, présentes chez de nombreuses espèces, ces différences de performance dans des tâches olfactives selon le côté utilisé pour la stimulation révèlent des différences dans le traitement central des informations olfactives et sont de bons indices pour entrevoir un fonctionnement latéralisé du système olfactif. La nature de la tâche ou le niveau du traitement cognitif associé à l'odeur, entre une tâche de détection et une tâche d'identification par exemple, pourrait être un facteur de variabilité de la latéralisation comportementale.

2. Une utilisation différente des deux narines selon la valeur portée par la stimulation olfactive

Les différences de performance recensées entre les deux narines pourraient être la conséquence de différences de traitement, au niveau central, de stimuli olfactifs porteurs d'une information différente. Ainsi, selon l'information portée par l'odeur, les deux hémisphères ne seraient pas aussi efficaces pour permettre la réalisation de différentes tâches en olfaction. En accord avec cette hypothèse, de nombreux résultats expérimentaux révèlent un traitement latéralisé en fonction de la valeur écologique ou émotionnelle du stimulus. La perception des odeurs est intimement liée à celle des émotions, dans la mesure les voies olfactives se confondent en partie avec celles du système limbique en anatomie et où les odeurs évoquent très souvent une réaction émotionnelle forte : un sentiment agréable ou non selon la valeur hédonique de l'odorant, un souvenir s'il s'agit d'un odorant déjà rencontré de nombreuses fois où dans un contexte précis, etc.

La première preuve de latéralisation fonctionnelle dans le système olfactif des oiseaux a été apportée chez les poussins en exploitant le phénomène d'empreinte maternelle pour exposer et faire mémoriser aux jeunes des stimuli odorants (Vallortigara & Andrew, 1994). Cette étude montra que les poussins avaient de meilleurs scores dans une tâche de discrimination olfactive entre des stimuli familiers et non familiers lorsque la stimulation était délivrée dans la narine droite.

Des expériences menées chez le chien ont également démontré un choix de la narine gauche ou droite dépendant de la valeur émotionnelle portée par l'odeur de stimulation. Pour cela, on présente aux animaux un coton imprégné d'une odeur, posé devant une caméra qui filme et permet d'identifier la narine utilisée, et suffisamment isolé de l'animal pour qu'il s'en approche pour le sentir sans y avoir directement accès. Face à des stimuli non familiers sans valeur émotionnelle aversive (odeurs de nourriture ou d'animaux de la même espèce mais non connus par les animaux testés), les chiens utilisent préférentiellement leur narine droite. De manière intéressante, si ces stimulations sont répétées et que l'odeur devient familière, les chiens utilisent alors préférentiellement leur narine gauche pour échantillonner l'odeur. En revanche, si les stimuli sont composés d'odeurs possédant une valeur émotionnelle aversive (odeur corporelle du vétérinaire, adrénaline supposée activer le système de peur, etc.), les chiens utilisent leur narine droite bien que la présentation soit répétée. Ainsi, il semble que, chez le chien, le système olfactif mobilise la narine droite face à des stimuli nouveaux, non familiers, puis un changement s'opère vers la narine gauche lorsque l'odeur devient familière, à condition que celle-ci n'ait pas de valeur émotionnelle désagréable (Siniscalchi et al., 2011). Dans une étude complémentaire, les auteurs montrent que, lorsqu'ils sont exposés à une odeur émise par un individu de la même espèce ayant éprouvé un sentiment de peur, les chiens échantillonnent le stimulus avec leur narine droite alors que c'est la narine gauche qui est utilisée pour sentir une odeur émise par un humain ayant éprouvé la peur (Siniscalchi, d'Ingeo, & Quaranta, 2016). Il semble donc qu'au-delà de la valeur émotionnelle, l'espèce à partir de laquelle l'odeur a été isolée joue également un rôle important dans le choix de la narine utilisée pour l'échantillonnage de l'odeur. Cela suggère d'une part que les connexions ou le traitement central du message olfactif issu de l'une ou l'autre narine diffère et d'autre part que les processus olfacto-moteurs sont modulés de manière descendante (top-down).



Chez d'autres espèces de mammifères également, des différences d'utilisation peuvent être observées entre les deux narines selon l'information portée par l'odorant. C'est le cas chez le cheval, dont l'utilisation préférentielle de l'une des deux narines a été évaluée en présentant au cheval une odeur de fèces de congénères : les résultats montrent un biais vers l'utilisation préférentielle de la narine droite pour échantillonner l'odeur (McGreevy & Rogers, 2005). Par ailleurs, d'autres études ont montré que lorsque les odeurs présentées aux chevaux sont porteuses d'une valeur émotionnelle, ils utilisent préférentiellement leur narine droite pour les échantillonner ; c'est par exemple le cas pour les odeurs d'adrénaline ou d'urine de femelle en œstrus (Siniscalchi et al., 2015).

Une expérience menée chez l'humain a révélé qu'il existe bel et bien une latéralisation du traitement des informations olfactives en fonction de la narine d'échantillonnage dans la mesure où l'intensité d'un odorant est évaluée comme plus forte lorsqu'il est présenté à la narine droite comparativement à la gauche. Aucune différence concernant l'évaluation du caractère plaisant des odeurs selon la narine utilisée n'a en revanche été mise en évidence (Thurauf et al., 2008) même si les odorants plaisants sont traités plus rapidement par la narine droite que gauche (M Bensafi et al., 2002).

Dans une tâche de discrimination olfactive monorhinale, les sujets humains droitiers sont meilleurs lorsqu'ils utilisent leur narine droite pour discriminer des odorants qui ne leur sont pas familiers. En revanche, s'il s'agit d'odorants familiers, le taux de succès est le même pour les deux narines. Une interprétation de ces résultats fait intervenir l'hypothèse d'une influence par la dimension sémantique du traitement des informations olfactives. En effet, lorsque les sujets ne connaissaient pas les odeurs, leur traitement était possiblement principalement localisé à droite du cerveau. En revanche, pour des odorants familiers, les sujets cherchaient à nommer les odeurs et cela pourrait solliciter des régions du langage, majoritairement situées à gauche (I. Savic, 2000).

D'un point de vue comportemental, les preuves d'une utilisation différente des deux canaux d'entrée de la perception olfactive sont nombreuses et retrouvées dans diverses espèces, suggérant des mécanismes sous-jacents et des bases neurales plus ou moins similaires et conservées entre les espèces. La question de savoir s'il existe des bases neuro-anatomiques permettant la latéralisation en olfaction va être abordée à présent.

B. Les bases neuro-anatomiques de la latéralisation en olfaction

Les travaux s'étant intéressés aux bases neurales du traitement cérébral latéralisé en olfaction demeurent peu nombreux comparativement aux autres modalités sensorielles. Dans une étude récente menée chez l'humain, des analyses anatomiques du sillon olfactif droit et gauche chez des individus droitiers et gauchers n'ont révélé aucune différence liée à la préférence manuelle : chez tous les sujets, le sillon olfactif droit s'est révélé plus profond que le gauche, sans que cette différence anatomique ne puisse être associée à un processus fonctionnel (Zang, Whitcroft, et al., 2020). Cependant, les mécanismes sous-jacents et les bases neurales pouvant au moins en partie expliquer la latéralisation demeurent méconnus. Nous allons à présent nous intéresser à ces bases neuro-anatomiques de la latéralisation en olfaction.

1. Le point d'entrée du système olfactif, premier point de latéralisation possible : asymétrie lors de l'échantillonnage de l'environnement

a) Les deux narines, deux voies d'entrée parallèles possibles

Chez les espèces non vertébrées comme les abeilles ou les mouches comme chez les espèces mammifères évoquées plus haut, l'entrée du stimulus olfactif au niveau périphérique peut se faire des deux côtés de l'organisme. L'existence de deux antennes ou narines autorise l'utilisation préférentielle de l'une ou de l'autre selon les



caractéristiques du stimulus rencontré. Nous avons vu dans le paragraphe précédent que des différences de performances peuvent être mesurées entre les deux narines selon le type de stimulus olfactif utilisé, toutefois, la différence entre voie d'entrée gauche et droite n'est pas totale et exclusive : les deux voies d'entrée parallèles semblent utilisées simultanément, chacune présentant ses avantages.

Au sein de chaque narine, l'anatomie interne induit des déplacements d'air dirigés et orientés, permettant la capture des molécules odorantes. Ces flux d'air au sein des narines peuvent avoir un rôle conséquent sur la perception olfactive comme l'ont montré Wu *et al.* récemment (Y. Wu *et al.*, 2020). Dans une expérience au cours de laquelle les sujets se voyaient présenter un flux d'air odorisé dans une narine tandis que l'autre narine ne recevait que de l'air, sans odeur, il est apparu que lorsque la quantité d'air sans odeur présentée à la narine controlatérale diminue, l'intensité de l'odeur perçue dans la narine stimulée diminue elle aussi systématiquement. De plus, cette action concertée entre les deux narines est bel et bien due à une modification de la perception dans la narine controlatérale, ne recevant pas de stimulation odorante, car une anesthésie locale de celle-ci diminue également l'intensité de l'odeur perçue par la narine stimulée. Ainsi, le flux d'air dans les narines semble jouer un rôle majeur dans la perception olfactive chez l'humain, au-delà du simple apport des molécules odorantes *via* le transport par l'air.

b) Le cycle nasal, alternance de dominance d'une narine sur l'autre

Il y a plus de cent ans, Kayser fit l'observation de changements spontanés de la résistance au passage de l'air dans les narines chez l'humain (Kayser, 1895). En effet, à chaque instant, l'une des deux narines est en partie obstruée par la vasodilatation de la muqueuse nasale. Ce processus de vasodilatation a lieu dans une des deux narines puis dans l'autre, décrivant un cycle nommé cycle nasal. La périodicité de ce cycle nasal est liée à la régulation physiologique du système autonome mais est très difficile à déterminer. Récemment, Kahana-Zweig *et al.* ont mis au point un système capable de mesurer le flux d'air dans chacune des deux narines, de manière continue pendant 24 heures. Grâce à ce dispositif, certaines caractéristiques du cycle nasal humain ont pu être déterminées. Chez les 33 participants de l'étude, la dominance de la narine gauche était légèrement plus longue que celle de la narine droite ($2,63 \pm 0,89\text{h}$ contre $2,17 \pm 0,89\text{h}$), les cycles nasaux étaient sensiblement plus courts en phase d'éveil comparativement aux phases de sommeil ($2,02 \pm 1,7\text{h}$ contre $1,5 \pm 1,7\text{h}$) et enfin, le cycle était influencé par la posture, de sorte qu'être allongé sur un côté entraînait un flux d'air plus fort dans la narine controlatérale (Kahana-Zweig *et al.*, 2016). La dominance de l'une des deux narines sur l'autre pourrait jouer un rôle majeur dans l'utilisation préférentielle de l'une ou l'autre des deux narines et il semble alors particulièrement important d'estimer le flux d'air entrant dans chacune des narines lors d'expériences de comportement en olfaction, au cours desquelles l'utilisation préférentielle de l'une des deux narines sert d'indice de latéralisation. En effet, le choix de l'une des deux narines pourrait être, tout du moins en partie, conditionné par l'état de congestion de l'une des deux narines.

Concernant la conservation de ce cycle nasal d'un point de vue évolutif, des alternances de dominance entre narine gauche et droite ont également été rapportées chez le rat et le lapin (Bojsen-Moller & Fahrenkrug, 1971). Chez le rat, les phases de dominance varient de 20 à 85 minutes ; chez le lapin, elles sont légèrement plus longues, comprises entre 80 et 150 minutes. Des études anatomiques ont pu révéler que chez ces espèces également, l'alternance de dominance est due à des variations de vasodilatation dans les deux muqueuses nasales. Cependant, des données indiquant l'absence de cycle nasal chez le rat ont aussi été publiées (Parthasarathy & Bhalla, 2013).

Les bases génétiques et moléculaires du contrôle du cycle nasal n'ont pas encore été précisément déterminées mais certains acteurs ont pu être identifiés chez l'humain et chez le rongeur. Parmi eux, les gènes circadiens *per1*, *per2*, *clock* et *bmal1* montrent des patterns d'expression asymétriques dans les muqueuses nasales des narines gauche et droite (Kim *et al.*, 2018).

Ainsi, bien qu'observé il y a déjà plus de 100 ans chez l'humain, le cycle nasal présente encore de nombreuses caractéristiques méconnues qui pourraient pourtant être déterminantes dans l'utilisation de l'une ou l'autre des deux narines. De manière intéressante chez le rongeur, Kurnikova *et al.* ont utilisé des thermocouples pour mesurer le flux



d'air entrant dans les narines de rats à qui ils ont fait sentir des odeurs et étudié le comportement, notamment les mouvements des vibrisses, en réponse à des modifications de l'environnement péri-personnel (Kurnikova et al., 2017). De tels outils pourraient se révéler utiles dans des tâches comportementales olfactives, afin de mesurer les flux d'air entrant dans les deux narines.

2. Les différences au niveau périphérique : capture des molécules odorantes

Au niveau périphérique, une fois entrées dans les narines, les molécules odorantes se lient aux récepteurs moléculaires aux odeurs portés par les NSO présents dans la muqueuse nasale. La répartition, possiblement asymétrique, de ces NSO dans les muqueuses olfactives gauche et droite pourrait jouer un rôle dans les différences de performance observées entre narines gauche et droite. En effet, si l'une des deux muqueuses devait ne pas exprimer un type de NSO, le type d'odorant capturé par ces NSO ne pourrait alors qu'être capté par l'autre narine. Chez l'humain, il n'existe actuellement pas de données concernant une répartition asymétrique entre narine gauche et droite de la sensibilité des NSO. En revanche, des études chez des espèces modèles ont permis de mettre en évidence des asymétries dans le traitement olfactif dès la périphérie.

Il existe une forme d'asymétrie dans la perception olfactive qui trouve son origine dès le niveau périphérique chez *Caenorhabditis elegans*. Ce nématode ne possède qu'un nombre relativement limité de neurones : 302 neurones parmi 952 cellules somatiques et seulement 32 neurones impliquées dans la perception chimique. Ces neurones chimiosensoriels permettent la réalisation de comportements d'attraction ou de répulsion en réponse à des stimuli chimiques. Parmi ceux-ci, des molécules volatiles induisent des réponses des neurones AWA, AWB et AWC : les neurones AWA et AWC répondent aux molécules attractives tandis que les neurones AWB répondent aux molécules répulsives (Bargmann et al., 1993; Troemel et al., 1995). Les neurones AWC sont particulièrement intéressants du point de vue de la répartition asymétrique des récepteurs olfactifs. En effet, l'expression asymétrique du récepteur couplé à la protéine G STR-2 dans le neurone AWC gauche ou droit semble nécessaire à la discrimination entre deux odeurs chez *C. elegans*. Wes et Bergmann ont isolé un mutant, *ky542*, présentant des défauts de perception olfactive, chez qui cette protéine est exprimée dans les deux neurones AWC (Wes & Bargmann, 2001). De plus, Troemel *et al.* ont montré, en utilisant l'expression du transgène fluorescent *str-2*, codant le récepteur couplé à la protéine G du même nom, que chez l'adulte, seul l'un des deux neurones AWC, le gauche ou le droit, pourtant morphologiquement identiques, exprime ce gène (Troemel et al., 1999). De manière surprenante, cette asymétrie d'expression du gène *str-2* semble être aléatoirement attribuée au neurone AWC gauche ou droit, posant question quant au rôle physiologique de cette asymétrie d'expression. Pour l'instant, *str-2* est le seul gène de récepteur olfactif connu exprimé dans les neurones AWC. Toutefois, d'autres gènes de ce genre pourraient également exister et être eux aussi exprimés asymétriquement. Si tel était le cas, ces asymétries d'expressions seraient-elles co-régulées ? Permettent-elles la mise en place d'une organisation asymétrique spécifique des récepteurs olfactifs ? Chez *C. elegans*, les neurones ASE, capables de détecter des molécules attractives solubles, expriment de manière asymétrique une guanylyl cyclase considérée comme un récepteur chimiosensoriel qui pourrait détecter des molécules chimiques non volatiles (Bargmann, 1993). Cependant, cette expression asymétrique n'est pas aléatoire et semble déterminée génétiquement : deux membres de la famille des guanylyl cyclases sont exprimés dans le neurone ASE de gauche tandis qu'un autre membre de cette famille est exprimé dans le neurone ASE droit (Yu et al., 1997).

Ainsi, des différences périphériques, dans la capacité des neurones sensoriels à lier les molécules odorantes, pourraient jouer un rôle important dans les différences de performance observées entre narine gauche et droite et encouragent à étudier plus précisément la répartition de l'expression des récepteurs olfactifs chez d'autres espèces animales évolutivement plus proches de l'humain voire chez l'humain directement.

3. De l'épithélium olfactif aux bulbes olfactifs



Chez la drosophile, les projections anatomiques des neurones sensoriels vers leurs cibles sont bilatérales (Stocker et al., 1990). D'un point de vue fonctionnel, en revanche, Gaudry *et al.* ont montré que ces neurones récepteurs libèrent environ 40% de neurotransmetteurs en plus à leurs cibles ipsilatérales qu'à leurs cibles contralatérales (Gaudry et al., 2013). Ainsi, en réponse à une stimulation olfactive symétrique, les neurones centraux ipsilatéraux aux neurones sensoriels stimulés, émettent une réponse légèrement plus précoce et plus forte que les neurones centraux contralatéraux.

Au contraire de ces projections bilatérales des neurones récepteurs olfactifs chez la drosophile, chez les mammifères, les NSO projettent sur le BO ipsilatéral (G. M. Shepherd et al., 2004; Gordon M. Shepherd, 2004). De manière surprenante, dans chaque BO, l'organisation des glomérules activés présente une certaine symétrie: les NSO exprimant un même récepteur olfactif projettent vers au moins un glomérule latéral et un glomérule médian du BO localisés en miroir, selon qu'ils proviennent des cornets les plus latéraux ou les plus médians de l'épithélium olfactif (Mombaerts et al., 1996). Au sein de chaque BO, les cellules en panache d'un glomérule activé dans la partie latérale projettent sur les cellules granulaires inhibitrices situées en aval des cellules mitrales d'un glomérule homologue situé dans la partie médiane du BO. Ainsi, les deux colonnes olfactives d'un même BO sont interconnectées (Lodovichi et al., 2003). Toutefois, le rôle précis de cette communication inhibitrice entre les deux cartes en miroir intra-bulbaire n'a pas encore été élucidé. Bien que symétriques en apparence, les cartes d'activation des glomérules au sein des BO semblent en partie asymétrique, notamment dans le cas de la réponse à une stimulation olfactive réalisée avec de l'urine murine. En effet, les glomérules P2 latéraux présentent davantage de cellules périglomérulaires répondant à cette stimulation que les glomérules P2 médians (davantage de cellules exprimant c-Fos en réponse à la stimulation). De plus, d'un point de vue neuro-anatomique, les glomérules latéral et médian diffèrent: le glomérule latéral est en moyenne plus petit et contient moins de cellules périglomérulaires. De manière intéressante, la réduction de l'expression du facteur neurotrophique BDNF abolit cette asymétrie entre glomérules P2 (Oliva et al., 2008).

Bien que les études actuelles n'aient pas encore révélé de différences majeures dans l'organisation des deux cartes en apparence symétrique au sein de chaque bulbe (à l'exception des travaux d'Oliva *et al.*), le rôle de cette redondance intra-BO n'a pas encore été élucidé. En revanche, la connectivité entre les deux BO a fait l'objet de plusieurs études ayant pu révéler quelques bases neuro-anatomiques de la communication entre les deux BO.

4. La communication entre les bulbes olfactifs

Une fois arrivée dans le BO, gauche ou droit, l'information olfactive est analysée dans chacun des deux BO en parallèle et également partagée entre les BO, permettant une intégration bilatérale dès le BO. Les travaux de Kucharski *et al.* offrent quelques pistes concernant la mise en place du système olfactif chez le rongeur et les communications qui peuvent exister entre les deux hémisphères. En entraînant des rats de 6 jours avec une narine ouverte (stimulée) et l'autre fermée (non stimulée), les rats sont capables de répondre à la stimulation olfactive lors du test lorsque celle-ci est présentée à la narine entraînée spécifiquement. Ces premiers résultats suggèrent un traitement unilatéral des informations olfactives chez le jeune, n'autorisant aucun transfert entre les deux hémisphères, ni lors de la phase d'apprentissage, ni lors de la phase d'exploitation de l'information olfactive traitée (Kucharski et al., 1986). Ce phénomène peut sans doute s'expliquer par le caractère immature du système olfactif à cet âge chez le rongeur, et notamment concernant les connexions interhémisphériques comme la commissure antérieure, qui n'est pas encore complètement mise en place (Schwob & Price, 1984). En effet, les mêmes expériences réalisées chez des ratons âgés de 18 jours ont révélé que malgré la stimulation unilatérale, à cet âge, les ratons sont capables de transférer l'information issue de l'entraînement d'une narine à l'autre: les rats présentent des résultats comportementaux équivalents qu'ils soient testés avec la narine initialement entraînée ou non. Le rôle de la commissure antérieure dans ce transfert d'informations entre les deux narines a été confirmé par des expériences de section de cette dernière qui conduisent à des résultats similaires à ceux obtenus chez les ratons de 6 jours: l'utilisation de la narine précédemment



entraînée conduit à des résultats comportementaux supérieurs à l'utilisation de la narine non entraînée. Enfin, une dernière expérience de cette étude a révélé que les capacités identiques des deux narines, entraînée ou non, est due au fait que la narine initialement non entraînée est capable de recruter l'information stockée unilatéralement par la narine initialement entraînée. En effet, la section de la commissure antérieure après la phase d'entraînement et avant la phase de test chez les rats âgés de 18 jours abolit les capacités de la narine non entraînée de réussir le test (Kucharski et al., 1990; Kucharski & Hall, 1988).

Le BO reçoit d'abondantes projections centrifuges bilatérales en provenance de régions olfactives plus centrales, parmi lesquelles le NOA, le cortex piriforme et d'autres régions neuromodulatrices (Matsutani & Yamamoto, 2008). Cependant, la communication inter-bulbaire demeure assez peu connue et fait l'objet de recherches actives. A ce titre, Kermen *et al.* se sont récemment intéressés à la communication inter-bulbaire chez le poisson zèbre et ont montré que celle-ci était particulièrement importante dans la perception olfactive, notamment celle des phéromones. Comme chez les mammifères, chez le poisson zèbre, les BO sont la cible de projections retour en provenance de régions plus centrales dans le traitement olfactif. Mais, de manière intéressante, les deux BO communiquent également de manière directe : des projections directes des cellules mitrales entre les BO, conservant l'organisation topographique de l'activité, permettent la communication entre les colonnes olfactives homologues, traitant les mêmes informations dans les deux BO (Kermen et al., 2020). Ces communications inter-bulbaires interviennent dans la modulation des réponses aux odeurs chez ces animaux et permettent d'augmenter la détection des phéromones.

Chez les mammifères, la communication entre les deux BO semble faire intervenir un acteur intermédiaire, le NOA, dont les projections vers le BO sont abondantes et forment des synapses sur les cellules granulaires (K. Padmanabhan et al., 2016; Price & Powell, 1970).

Après avoir montré que les souris étaient capables d'orienter leurs narines en direction d'un nouveau stimulus olfactif, et ce dès le premier sniff, Esquivelzeta Rabell *et al.* se sont intéressés à la communication inter-narine et inter-bulbaire permettant la réalisation de ce comportement. Pour cela, ils ont étudié les connexions entre les deux bulbes *via* la commissure antérieure et le NOA. En sectionnant la commissure antérieure, l'orientation en direction de la stimulation olfactive était empêchée, indiquant un rôle majeur de la communication interhémisphérique dans cette réponse comportementale. Par ailleurs, en réalisant des stimulations optogénétiques du NOA, ils ont montré qu'une activation asymétrique de cette région était nécessaire et suffisante à induire la réponse comportementale observée lors de l'orientation vers le nouveau stimulus olfactif (Esquivelzeta Rabell et al., 2017). Ces résultats confirment et complètent les résultats déjà obtenus sur le NOA et son rôle majeur dans la communication inter-bulbaire. En effet, Yan *et al.* avaient déjà montré que le NOA, et plus particulièrement sa région la plus externe, nommée *pars externa* (NOApE), permettait de connecter les colonnes olfactives présentes dans les deux BO, autorisant ainsi une communication interhémisphérique dès les premiers stades de traitement des informations olfactives (Yan et al., 2008). Grobman *et al.* ont précisé la nature de ces connexions entre les deux BO *via* le NOApE : les cellules mitrales/à panache d'un BO vont activer le NOApE ipsilatéral qui va à son tour communiquer avec les cellules mitrales/à panache du BO controlatéral (**Figure 8**). Ainsi, ce circuit bulbaire permettrait le partage de l'information olfactive afférente olfactive entre les deux BO. Cela suggère également que les cartes olfactives observées dans les glomérules, au niveau des BO, pourraient être dans la modalité olfactive les équivalents des cartes sensorielles corticales retrouvées dans les autres modalités sensorielles comme le toucher (Grobman et al., 2018).

L'activité neuronale en réponse à une stimulation olfactive a pu être mesurée dans le NOApE. De manière intéressante, il apparaît que cette région répond de manière plus importante à une stimulation appliquée précisément dans la narine ipsilatérale qu'à une stimulation présentée à cette narine mais à une position légèrement plus éloignée. En revanche, si la stimulation a lieu *via* la narine controlatérale, la réponse est inhibitrice. Ainsi, les neurones du NOApE sont capables d'induire des réponses différentes selon la narine stimulée et constituent un lieu d'intégration de l'information spatiale liée à la stimulation olfactive. De manière plus générale, les neurones du NOApE répondent plus



fortement aux stimulations ipsilatérales, avec une partie d'entre eux répondant de manière équivalente aux stimulations ipsi- et controlatérales (S. Kikuta et al., 2010).

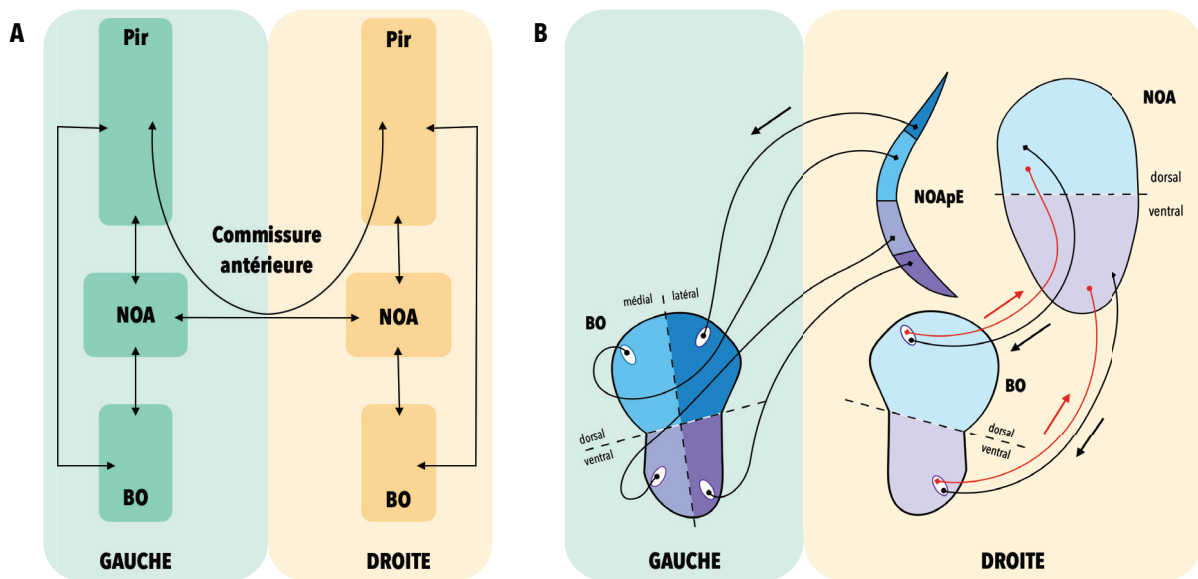


Figure 8 : La communication interhémisphérique dans le système olfactif chez la souris

La communication interhémisphérique dans le système olfactif du rongeur permettant le transfert des informations olfactives entre les deux hémisphères fait intervenir un circuit précis, notamment la commissure antérieure et la communication *via* le noyau olfactif antérieur (NOA).

A : Organisation générale de la voie olfactive, des bulbes olfactifs (BO) aux cortex piriformes (Pir) en passant par le NOA. Majoritairement ipsilatéral, le traitement des informations olfactives fait toutefois intervenir la communication interhémisphérique *via* la commissure antérieure et les transferts d'information entre NOA gauche et droit. Adapté de Haberly et Price (1978) & Illig *et al.* (2009)

B : Détail de l'organisation des connexions entre BO gauche et droit *via* le NOA et sa région la plus externe, *pars externa* (NOApE). Les informations en provenance du BO projettent sur le NOA ipsilatéral, en conservant l'organisation dorso-ventrale de l'information traitée dans le BO. Ce NOA droit projette ensuite de manière controlatérale vers le BO gauche en conservant l'organisation précise dorso-ventrale du NOApE et dorso-ventrale/médio-latérale du BO, assurant ainsi une forme de ségrégation de l'information et une conservation de l'organisation de celle-ci entre les deux BO. Adapté de Schoenfeld et Macrides (1984), Yan *et al.* (2008), Illig *et al.* (2009) & Grobman *et al.* (2018).

Les projections du BO vers le NOA sont organisées de sorte que les cellules mitrales et les cellules à panaches dorsales et ventrales projettent respectivement vers les régions dorsales et ventrales du NOA, assurant la conservation de la ségrégation de l'information olfactive selon l'axe dorso-ventral (Miyamichi et al., 2011). Cette ségrégation des informations en région dorsale ou ventrale permettrait de différencier des circuits olfactifs permettant de réaliser des comportements innés ou appris (Kobayakawa et al., 2007). De manière intéressante, l'organisation particulière des projections du BO vers le NOA semble, au moins en partie, conservée pour les projections retour du NOApE vers le BO : les projections ipsilatérales du NOA vers le BO sont distribuées uniformément tandis que les projections du NOA controlatéral révèlent un fort biais vers le côté ventral du BO (K. Padmanabhan et al., 2016). Dans la mesure où les traitements des informations olfactives du BO vers les cortex olfactifs sont principalement ipsilatéraux, une fois l'information olfactive correctement traitée de manière ipsilatérale, on peut imaginer une régulation controlatérale des régions les plus en aval vers les régions les plus en amont du traitement des informations olfactives (Grobman et al., 2018). Les projections retour du NOApE vers le BO étant majoritairement ventrales, certains auteurs, sur la base des travaux de Kobayakawa montrant un rôle du BO dorsal dans le traitement des informations aversives innées, ont supposé que ces projections ventrales jouent un rôle particulier dans le partage des informations olfactives apprises.



Cependant, des données récentes montrent que la valeur hédonique non apprise des odeurs est également encodée dans la partie ventrale du BO (Kermen et al., 2016).

Ainsi, le NOA permet la communication interhémisphérique entre les deux BO. Il fait également le lien entre BO et structures olfactives supérieures du cortex olfactif. Les neurones du NOA projettent leurs axones vers le cortex olfactif ipsilatéral ainsi que vers le NOA et le cortex olfactif controlatéraux *via* la commissure antérieure (Brunjes et al., 2005; Schoenfeld & Macrides, 1984). Le NOA reçoit en parallèle des informations en provenance du NOA et du cortex olfactif controlatéraux (Haberly & Price, 1978) ainsi que des informations sensorielles en provenance des épithélia olfactifs ipsi- et controlatéral (Lei et al., 2006; Donald A. Wilson, 1997). En cas d'obstruction de la narine ipsilatérale, le NOA continue de recevoir des informations olfactives de l'environnement via le circuit controlatéral (Shu Kikuta et al., 2008). L'organisation topographique du NOApE est conservée dans ses projections vers le BO. Les neurones en périphérie du NOApE projettent exclusivement vers le BO controlatéral : la région dorsale du NOApE projette vers le quadrant dorsomédial du BO, la partie dorsolatérale vers le quadrant dorsolatéral, la partie ventrolatérale vers le quadrant ventrolatéral et enfin la région ventrale du NOApE vers le quadrant ventromédian du BO (Schoenfeld & Macrides, 1984).

Ainsi, longtemps considéré à tort comme un système ipsilatéral jusqu'au cortex piriforme, l'ensemble des données aujourd'hui disponibles indique que l'activité afférente parvient bilatéralement aux BO, même si, contrairement aux autres systèmes sensoriels chez les mammifères, en tout cas chez qui l'information afférente est distribuée aux deux côtés du cerveau, le partage de l'information olfactive issue des deux capteurs est indirect et passe par le NOA.

5. Les retours d'informations des régions centrales vers les régions les plus périphériques

Des expériences d'EEG ont démontré que lorsque l'une des deux narines inspire une plus grande quantité d'air que l'autre, on mesure par EEG une activité plus forte dans l'hémisphère controlatéral à cette narine. De plus, quand la narine dominante change, on peut mesurer un changement de l'hémisphère le plus actif en EEG vers l'hémisphère controlatéral à la nouvelle narine dominante (Werntz et al., 1983). Dans une autre étude, les mêmes auteurs ont démontré que si l'on empêche la réalisation du cycle nasal en imposant une respiration unilatérale par la narine congestionnée, on induit des modifications dans la répartition de l'activité relative mesurée par EEG entre les deux hémisphères, de sorte que l'hémisphère controlatéral à la narine congestionnée, qui était donc peu actif, voit son activité EEG augmenter (Werntz et al., 1987). Ainsi, l'utilisation préférentielle de l'une des deux narines, de manière physiologique au cours du cycle nasal, ou forcée, est susceptible de modifier l'activité cérébrale dans les hémisphères ipsi- et controlatéraux. Ce phénomène suggère un mécanisme bottom-up, grâce auquel, selon la narine utilisée, l'hémisphère activé pour traiter les informations olfactives capturées changera. Au niveau basal, sans stimulus saillant dans l'environnement, l'hémisphère le plus actif serait l'hémisphère controlatéral à la narine congestionnée. En revanche, on peut imaginer un mécanisme top-down si un stimulus saillant apparaît dans l'environnement olfactif : la détection du stimulus pourrait induire un changement de la narine dominante, malgré le cycle nasal en cours, permettant d'utiliser la narine et l'hémisphère les plus performants dans la réception et/ou le traitement de ce type d'informations olfactives.

L'élucidation des mécanismes neuronaux à l'origine des asymétries comportementales en olfaction n'est encore que très partielle et pourtant suggère déjà l'implication de différents acteurs du système olfactif. Les futures études dans ce domaine offriront une meilleure compréhension de l'intervention de ces différents acteurs au cours du traitement de l'information olfactive et permettront de mieux appréhender la connectivité fonctionnelle interhémisphérique en olfaction.



C. Coopération fonctionnelle entre les deux hémisphères

Au-delà des différences de fonctionnement entre les deux hémisphères, l'utilisation concertée des deux hémisphères semble également essentielle au bon déroulement de nombreuses fonctions cérébrales. Voyons à présent quelques exemples de cette synchronisation entre régions olfactives entre les deux hémisphères.

1. Communication entre régions olfactives centrales

Chez les oiseaux, la latéralisation a principalement été envisagée dans la vision, notamment dans les tâches de localisation spatiale (Prior & Güntürkün, 2001; Rashid & Andrew, 1989). Des preuves d'une latéralisation en olfaction chez les oiseaux ont été rapportées, suggérant un rôle tout aussi important de la répartition des tâches entre les deux hémisphères lors de la réalisation de nombreux comportements (Roper, 1969). A ce titre, l'équipe de Gagliardo *et al.*, a montré que les cortex piriformes gauche et droit sont tous les deux essentiels pour les pigeons voyageurs. En effet, le phénomène de navigation chez ces animaux fait intervenir l'utilisation d'indices olfactifs permettant de créer une carte olfactive de l'endroit duquel ils partent, carte qu'ils pourront alors utiliser ensuite au moment de retrouver cet endroit à la signature olfactive caractéristique (Ioalè *et al.*, 1990; Papi *et al.*, 1971; Wallraff & Andreae, 2000). Comme chez les mammifères, le cortex piriforme des oiseaux est la cible principale des projections en provenance des BO. Ainsi, de manière peu surprenante, l'ablation des deux cortex piriformes, gauche et droit, altère fortement le comportement navigatoire des pigeons voyageurs (Anna Gagliardo *et al.*, 2005). Un autre groupe de pigeons ayant subi une lésion unilatérale du cortex piriforme, gauche ou droit, montre que les animaux dont le cortex piriforme gauche est lésé sont les plus impactés. Cependant, que la lésion touche le cortex piriforme gauche ou droit, tous les animaux voient leurs capacités de navigation diminuées comparativement au groupe contrôle, suggérant un rôle essentiel de coopération entre les deux cortex piriformes chez le pigeon voyageur lors de la navigation.

Le cortex entorhinal reçoit des projections directes des cellules mitrales du BO et des neurones pyramidaux du cortex piriforme et constitue un carrefour d'intégration entre les informations olfactives traitées par les régions olfactives et leur arrivée dans l'hippocampe. De plus, ce cortex entorhinal projette à son tour vers le BO et le cortex piriforme. Des expériences de section des projections entorhinales bilatérales impactent fortement les capacités de discrimination olfactive d'une tâche complexe alors qu'elles n'ont que peu d'impact lors d'une tâche simple. En revanche, des lésions du cortex piriforme impactent les résultats de cette tâche simple. Le cortex entorhinal étant impliqué dans de nombreuses fonctions telles que la mémoire de travail et l'intégration multi-sensorielle, ces résultats suggèrent un rôle particulier du cortex entorhinal dans la modulation du traitement des informations olfactives au niveau cortical ainsi que dans la perception olfactive et cela *via* ses projections retour à la fois ipsi- et contralatérales (Chapuis *et al.*, 2013).

Chez le rongeur, les neurones pyramidaux du cortex piriforme, qui reçoivent les informations olfactives en provenance des cellules mitrales des BO, présentent des champs récepteurs de plusieurs types. Alors que certains neurones du cortex piriforme répondent de manière équivalente à des stimulations des deux narines, certains d'entre eux sont spécifiquement activés par une stimulation ipsilatérale tandis que d'autres le sont par une stimulation contralatérale (D. A. Wilson, 2001; Donald A. Wilson, 1997). Le rôle de cette variété de réponses différentes des neurones du piriforme n'a pas encore été identifié mais on peut supposer qu'elle intervient dans le phénomène de localisation de la source odorante que nous nous proposons de présenter rapidement ci-après.

2. Une utilisation concertée des deux narines permettant la localisation de la source odorante

En 1964, Georg von Békésy s'est intéressé au rôle des deux narines dans la capacité à localiser la source d'une odeur, en s'inspirant de travaux réalisés en audition. En effet, en audition, le décalage temporel d'activation entre les deux oreilles en réponse à un stimulus est utilisé par le cerveau pour encoder la position de la source auditive (Rayleigh,



1907). Ainsi, en olfaction également, malgré la proximité spatiale, des différences de temps de l'ordre de 0,1 ms et des différences d'intensité du signal entre les deux narines peuvent être perçues et pourraient permettre la localisation de la source olfactive avec une précision de l'ordre de 7 à 10° chez l'humain (von Békésy, 1964).

Des résultats plus récents confortent les observations réalisées au siècle dernier par v. Békésy et semblent indiquer que la comparaison des stimuli perçus entre les deux narines permet bien de localiser la source du stimulus olfactif. L'équipe de Porter *et al.*, a montré que l'activité dans des régions du cortex olfactif primaire (cortex piriforme et TO) présentait des réponses spécifiques des deux narines, qui permettait de prédire l'exactitude de la localisation de la source à gauche ou à droite (Porter *et al.*, 2005). Ainsi, les observations comportementales réalisées par v. Békésy semblent présenter des bases neurales solides attestant de l'aptitude des humains à localiser la source des stimuli odorants. Par ailleurs, des mesures de l'activité cérébrale dans le gyrus temporal supérieur, région impliquée dans la localisation visuelle et auditive (Knudsen & Konishi, 1979), ont montré que cette région était également activée dans cette tâche de localisation olfactive (Porter *et al.*, 2005).

L'équipe de Rajan *et al.* a apporté la preuve que l'échantillonnage birhinal (réalisé par les deux narines simultanément) était nécessaire à la localisation de la source des odeurs échantillonnées, notamment grâce aux différences d'intensité et de temps d'arrivée du signal entre les deux narines (Rajan, 2006). Dernièrement, il est apparu que lors du premier sniff chez la souris, les concentrations mesurées entre les deux narines semblent être comparées avant que ne s'opère une série de sniff plus courts et répétés pendant lesquels l'animal se déplace, permettant ainsi d'affiner la localisation spatiale de la source odorante (Liu *et al.*, 2020). De plus, confrontées à une nouvelle odeur, les souris orientent leurs narines vers cette nouvelle odeur au cours du premier sniff, alors même que celui-ci n'est pas encore terminé (Esquivelzeta Rabell *et al.*, 2017). Le fait que le mouvement soit initié au cours du premier sniff suggère une rapidité de communication particulièrement efficace entre les deux narines pour permettre la réalisation d'un comportement cohérent aussi rapidement.

Chez d'autres espèces également, il a été montré que l'utilisation des deux narines simultanément permettait de faciliter la localisation d'une source odorante. Chez les taupes, bloquer l'une des deux narines induit un comportement d'errance sur les quelques premiers centimètres de recherche de la source, mais à longue distance le comportement n'est pas empêché et la source odorante, associée à une récompense, est trouvée. Il semble donc que l'utilisation concertée des deux narines confère un avantage significatif dans cette tâche. Cependant, en absence d'un échantillonnage bilatéral, d'autres mécanismes compensatoires semblent être exploités pour pallier l'absence de l'une des deux narines (Catania, 2013). Chez la drosophile, des expériences permettant de n'exprimer qu'un seul neurone olfactif fonctionnel ont montré que la présence d'un seul de ces neurones autorise le phénomène de chimiotaxie, et donc la localisation de la source odorante. Toutefois, les résultats obtenus lorsque l'information olfactive peut être échantillonnée de manière bilatérale sont bien meilleurs. L'exploration bilatérale pourrait aussi permettre d'affiner le ratio signal/bruit et ainsi faciliter la localisation de la source odorante (Louis *et al.*, 2008).

Chez l'humain enfin, une différence de concentration du stimulus d'un ratio un pour quatre peut être perçue par des individus et induire une réponse comportementale. En effet, bien que les sujets n'aient pas pu verbaliser quelle narine avait senti le stimulus le plus concentré, une réponse visuelle en direction du côté le plus concentré peut être mesurée (Y. Wu *et al.*, 2020). Cette expérience apporte une preuve comportementale directe de la capacité des humains à sentir en stéréo comme cela a déjà été montré dans d'autres espèces de mammifères (Catania, 2013; Liu *et al.*, 2020; Rajan, 2006).

La communication interhémisphérique ne fait plus de doute dans les différentes modalités sensorielles largement étudiées depuis la découverte de la répartition asymétrique des fonctions cognitives entre les deux côtés du cerveau. L'intérêt porté depuis quelques années à la modalité olfactive a permis d'entrevoir les bases de la latéralisation en olfaction, d'abord du point de vue comportemental, et cela, dans de nombreuses espèces. Les recherches récentes ont permis de mieux comprendre certaines caractéristiques neurales de cette latéralisation, d'identifier les connexions interhémisphériques et quelques-uns des mécanismes neuronaux sous-jacents. Les études futures permettront



d'encore mieux élucider les bases fonctionnelles qui sous-tendent la latéralisation en olfaction et les éventuelles modulations de cette latéralisation olfactive. Cette question de la modulation de la latéralisation olfactive et ses bases neurales constitue le cœur des travaux de ma thèse. Cette dernière partie introductive a pour objectif de contextualiser les différentes problématiques liées à la modalité olfactive que nous avons décidé d'aborder au cours de nos expériences.

IV. La modulation de la latéralisation du traitement des informations olfactives

Plusieurs aspects de la latéralisation de la modalité olfactive demeurent encore complètement méconnus. Parmi eux, la modulation de la latéralisation en olfaction n'a encore que très peu été étudiée. Nous nous proposons ici d'aborder quelques paramètres pouvant faire varier le degré de latéralisation dans la modalité olfactive. Tout d'abord, intéressons-nous au rôle du type de tâche cognitive étudiée lors de l'analyse du traitement des informations olfactives. Ensuite, nous verrons les éventuels effets de l'environnement, plus particulièrement de l'environnement périnatal, et des stimulations sensorielles qui en découlent sur la mise en place de la latéralisation cérébrale. Enfin, nous nous intéresserons rapidement aux différences de capacités révélées entre individus mâles et femelles et à l'éventuel rôle de la latéralisation dans l'expression de ces différences.

A. Variabilité des tâches cognitives et latéralisation

Nous avons vu dans la partie précédente que selon la tâche comportementale étudiée, et plus précisément le type d'odorant utilisé, les observations de latéralisation comportementales sont variables. Voyons à présent quel type d'information pourrait être à l'origine de différences dans le degré de latéralisation du traitement des informations olfactives.

1. Codage de la valeur hédonique et latéralisation du traitement des informations olfactives

En olfaction, lorsqu'il est question d'évaluer des stimulations olfactives, le premier critère utilisé par les participants est l'évaluation du caractère plaisant de l'odorant senti (Richardson & Zucco, 1989; Yeshurun & Sobel, 2010). Nous avons vu dans la partie précédente des évidences comportementales d'utilisation préférentielle de l'une des deux narines lors de l'échantillonnage d'odorants dont l'information était variable. C'est notamment le cas chez le chien, pour qui l'on observe un changement d'utilisation des narines pour une odeur inconnue sans valeur émotionnelle forte (nourriture, odeur d'un conspécifique inconnu) lorsque celle-ci devient connue grâce à l'exposition répétée à cette odeur. En revanche, lorsqu'il s'agit d'une odeur induisant une réaction émotionnelle forte, telle que l'odeur d'un vétérinaire, la narine utilisée pour échantillonner l'odeur ne change pas, que l'odeur soit présentée une seule fois ou de manière répétée (Siniscalchi et al., 2011). Les mécanismes fonctionnels sous-tendant ces différences d'échantillonnage des odorants selon leur caractère attractif ou non demeurent méconnus.

Chez l'humain, des études en imagerie cérébrale ont cherché à déterminer des activations asymétriques de régions d'intérêt, en fonction de la valeur hédonique des odorants utilisés lors de la stimulation. A ce titre, une étude utilisant la tomographie par émission de positons (TEP) a démontré une activation asymétrique du cortex orbitofrontal bien que le cortex piriforme semble activé bilatéralement pour des odorants dont la valeur hédonique était variable (odeur d'essence, de patchouli, de fleurs de fruits, etc.) (Zatorre et al., 1992). Ainsi, le cortex orbitofrontal droit semble plus fortement impliqué dans le traitement des informations olfactives. Une autre étude ayant utilisé la technique d'IRMf s'est intéressée à l'activation des hémisphères gauche et droit en réponse à une stimulation olfactive plaisante



(isoamylacétate) ou déplaisante (pyridine). Il est apparu que l'hémisphère gauche était davantage activé en réponse à une stimulation plaisante, tandis que c'était l'hémisphère droit qui l'était davantage en réponse à une stimulation désagréable. Par ailleurs, les mêmes mesures d'activité par IRMf ont été réalisées chez ces participants à qui l'on a demandé d'imaginer ces odeurs sans que celles-ci ne leur soient présentées. De manière très intéressante, des résultats équivalents ont été obtenus, suggérant qu'il existe bel et bien une latéralisation du traitement des informations olfactives plaisantes et déplaisantes, perçues ou même imaginées (Henkin & Levy, 2001).

Patin *et al.* ont révélé, par IRMf également, une activation différente de l'amygdale selon le caractère plaisant ou non de la stimulation olfactive : l'amygdale droite est plus fortement activée en réponse à un odorant déplaisant alors que l'activation de l'amygdale est bilatérale ou davantage observée dans l'hémisphère gauche pour une odeur plaisante (Patin & Pause, 2015). Toutefois, des résultats en partie contradictoire ont également été obtenus par Gottfried *et al.*, qui ont montré que bien que davantage activée par des odeurs désagréables à gauche, l'amygdale était activée de manière bilatérale pour une odeur agréable telle que la vanilline ou pour une odeur désagréable (acide 4-méthylpentanoïque) (Gottfried *et al.*, 2002). Le caractère plaisant des odeurs, bien que partagé par la majorité des individus, est un paramètre qui varie d'un individu à l'autre. On peut imaginer que cette variabilité du caractère plaisant des odorants puisse expliquer en partie les différences obtenues dans ces études. Par ailleurs, la tendance de l'activation de l'amygdale plus forte à gauche en réponse aux odorants déplaisants est conservée et suggère ainsi que l'amygdale pourrait jouer des rôles plus complexes que simplement coder la valeur hédonique des odorants, bien qu'elle y participerait activement. A ce titre, Anderson *et al.* ont montré que chez l'humain, l'amygdale pourrait coder l'intensité des odorants, la valeur hédonique étant possiblement plus fortement codée par le cortex orbitofrontal (A. Anderson *et al.*, 2003). Par ailleurs, les travaux récents de l'équipe ayant étudié le rôle du BO et du TO dans le codage de la valeur hédonique des odeurs n'ont pas exploré l'éventuelle asymétrie de ces régions dans ce traitement de l'information (Kermen *et al.*, 2016; Midroit *et al.*, 2021). Concernant le cortex orbitofrontal, Gottfried *et al.* ont révélé des activations différentes de chaque côté selon la valeur hédonique de la stimulation : c'est le cortex orbitofrontal gauche, dans sa partie postérolatérale, qui est activé en réponse à une odeur désagréable, alors que c'est le cortex orbitofrontal droit, dans sa partie médiale, qui est activé en réponse à une odeur agréable (Gottfried *et al.*, 2002). Enfin, Zelano *et al.* ont révélé qu'en réponse à une stimulation par des odeurs désagréables et irritantes, le cortex piriforme droit et le TO droit sont plus activés que le gauche, suggérant, encore une fois, une dissociation des deux systèmes olfactifs dans le traitement de la valence des odeurs, notamment les odeurs négatives (Zelano *et al.*, 2007).

Chez le rongeur également, une étude récente menée par Jozet-Alves et son équipe a révélé une différence d'échantillonnage des odorants selon leur caractère plaisant ou non. En effet, les odorants ont été présentés à des souris, au sein d'un cône de pipette, et l'utilisation préférentielle de l'une des deux narines a été mesurée. Il est apparu que les souris utilisaient préférentiellement leur narine droite pour échantillonner des odorants attractifs alors que c'est la narine gauche qui est utilisée pour des odorants aversifs (Jozet-Alves *et al.*, 2019).

Ainsi, bien que les bases neurales sous-tendant le traitement de la valeur hédonique n'aient pas encore été complètement élucidées et soient parfois contradictoires, les preuves d'asymétrie du traitement de cette information se révèlent de plus en plus nombreuses et suggèrent un rôle de la latéralisation dans le codage de la valeur hédonique en olfaction.

De manière plus anecdotique, une étude visant à déterminer les bases neurales du traitement de la structure et de la qualité des odorants a mesuré l'activité cérébrale induite par l'exposition à des paires d'odorants perçus comme similaires ou différents (Gottfried *et al.*, 2006). Il apparaît que les régions clés où l'activité change principalement selon qu'il s'agit d'odeurs similaires ou non sont le cortex piriforme gauche, l'hippocampe gauche et le cortex orbitofrontal droit, suggérant l'implication de nombreuses régions, réparties dans les deux hémisphères, pour traiter la qualité des odorants et estimer si des odeurs sont similaires ou non. Ces résultats sont cohérents avec les études précédentes réalisées chez l'animal (Tanabe *et al.*, 1975) ou chez l'humain (Gottfried *et al.*, 2002; Gottfried & Dolan, 2003; Ivanka Savic *et al.*, 2000).



2. Complexité croissante de la tâche et degré de latéralisation

La notion de latéralisation cérébrale, initialement découverte dans une fonction cognitive complexe telle que le langage chez l'humain, a longtemps été considérée comme un mécanisme neural ayant permis l'apparition de capacités cognitives supérieures au cours de l'évolution. En effet, les régions étant présentes en double exemplaire dans le cerveau, la spécialisation de l'un des deux côtés dans la réalisation d'une tâche cognitive pourrait laisser la région homologue présente dans l'autre hémisphère libre de réaliser une autre tâche cognitive simultanément.

Pour tenter de répondre à cette question du lien entre degré de latéralisation et réalisation de tâches de complexité croissante, des études d'imagerie cérébrale ont été menées chez l'humain. Brechmann *et al.* ont récemment exploré ce lien dans la modalité auditive. Pour cela, les sujets devaient réaliser deux types de tâches, une tâche de catégorisation et une tâche de comparaison de stimuli auditifs, supposées impliquer davantage les cortex auditifs droit et gauche respectivement. Pour faire varier la complexité de la tâche, la fréquence du stimulus était variable. De plus, un bruit blanc était présenté à l'une des deux oreilles tandis que le stimulus était présenté à l'autre. Du fait du traitement majoritairement controlatéral en audition, l'oreille percevant le stimulus prend alors le dessus lors du traitement de l'information auditive, induisant une activation supérieure des régions auditives controlatérales à l'oreille stimulée. De manière intéressante, en augmentant la difficulté de la tâche, les auteurs ont constaté une réorganisation de l'activité cérébrale dans les régions auditives : alors que les aires auditives droites sont de plus en plus recrutées selon que le degré de complexité de la tâche augmente, et cela pour les deux tâches, les aires auditives gauches, quant à elles, sont de plus en plus recrutées pour la tâche de catégorisation mais de moins en moins pour la tâche de comparaison (Brechmann & Angenstein, 2019). Ainsi, le degré de complexité de la tâche cognitive envisagée en audition est source de modulation du degré de latéralisation observé dans le traitement des informations sensorielles.

Toutefois, les expériences permettant d'évaluer les phénomènes de latéralisation selon la complexité de la tâche cognitive réalisée demeurent peu nombreuses chez l'animal non humain, *a fortiori* en olfaction, et à juste titre. Il est en effet très difficile d'évaluer la complexité d'une tâche cognitive à proprement parler, la seule mesure que l'on ait de la complexité s'exprimant dans la durée d'apprentissage nécessaire à l'animal pour atteindre le critère de réussite de la tâche.

3. Expertise et degré de latéralisation

Outre le rôle de la tâche cognitive étudiée lors de l'évaluation du phénomène de latéralisation cérébrale, les capacités sensorielles des individus testés peuvent également jouer un rôle dans l'utilisation de l'un ou l'autre hémisphère, si l'expertise, *via* l'entraînement, est capable de moduler le recrutement de circuits préférentiels.

La latéralisation en olfaction a été évaluée lors de l'analyse de vin chez des individus novices et experts en œnologie (Brand & Brisson, 2012). Pour cela, les sujets ont été testés sur leurs capacités à détecter l'odeur de vin avec leurs deux narines séparément. Dans le groupe des novices, le seuil de détection était plus faible pour la narine gauche comparativement au groupe d'experts. La valeur hédonique attribuée selon que le vin a été senti par la narine gauche ou droite a également été évaluée. Chez les novices, le vin était toujours évalué comme plus plaisant lorsqu'il était présenté à la narine gauche alors qu'aucune différence de ce genre n'a été observée dans le groupe d'experts. Ainsi, en olfaction, l'expertise et donc l'entraînement olfactif semble être capable de modifier la latéralisation « basale » qui existe dans le groupe de novices. Dans une tâche d'imagerie mentale de l'odeur, une moindre latéralisation de l'activation cérébrale a également été observée chez des experts, comparativement à des sujets novices (Moustafa Bensafi *et al.*, 2017).

Une étude récente s'est intéressée aux effets de l'entraînement olfactif sur l'anatomie de la périphérie du système olfactif chez l'humain. Pour cela, 97 sujets sains ont suivi un entraînement olfactif pendant 4 mois, au cours duquel ils ont senti 4 odeurs (citron, rose, eucalyptus et clou de girofle) deux fois par jour en utilisant toujours une seule de leurs deux narines, l'autre étant bouchée. Aucune différence des capacités olfactives mesurable grâce à des tests



d'identification n'a été mise en évidence suite à l'entraînement. Cependant, de manière intéressante, des mesures IRM anatomiques réalisées avant et après cet entraînement ont révélé une augmentation bilatérale de la taille des BO chez ces sujets, de 11,3 et 13,1% pour les narines entraînées et non entraînées respectivement. Cette étude est la première à avoir révélé que l'entraînement olfactif pouvait faire intervenir des processus top-down chez l'humain, notamment possiblement à l'origine de cette augmentation bilatérale de la taille des BO (Negoiias et al., 2017). Ainsi, bien qu'asymétrique dans sa réalisation, l'entraînement olfactif semble avoir des effets bilatéraux chez l'humain. Il reste cependant à déterminer si ces effets bilatéraux au niveau anatomique peuvent avoir des répercussions fonctionnelles dans le traitement au moins en partie asymétrique des informations olfactives.

Ainsi, selon l'information portée par la stimulation sensorielle, les circuits du système sensoriel recrutés ne sont pas les mêmes et sont susceptibles d'être le lieu d'expression de la latéralisation cérébrale. En olfaction, le caractère plaisant ou non des odorants, la complexité de la tâche comportementale employée ou encore le niveau d'expertise des individus testés peuvent jouer un rôle majeur dans la latéralisation cérébrale alors mesurée.

B. Modifications de l'environnement précoce et latéralisation

Au-delà des effets liés aux tests utilisés lors des expériences et de manière plus directement liée aux individus qui réalisent les tests, l'histoire sensorielle des individus peut jouer un rôle crucial dans leur traitement des informations sensorielles. Il est dorénavant admis que des formes d'enrichissement environnemental peuvent avoir des effets majeurs sur les capacités cognitives des individus et des modifications neuronales suite à l'enrichissement ont été rapportées (van Praag et al., 2000). Concernant des effets de l'enrichissement sur la latéralisation cérébrale, des preuves de latéralisation du traitement des informations sensorielles chez des animaux ayant subi des formes d'enrichissements sensoriels *via* leur environnement ont également été rapportées (Erreur ! Source du renvoi introuvable.).

De manière intéressante, la stimulation sensorielle en période périnatale semble jouer un rôle très important dans l'établissement des circuits latéralisés dans différentes modalités sensorielles. A ce titre, les expériences réalisées par Rogers *et al.* dans la modalité visuelle chez le poussin sont nombreuses et attestent de l'importance de la stimulation lumineuse chez le poussin au stade embryonnaire dans l'œuf. En effet, des expériences de recherche de nourriture chez le poussin ont démontré un avantage visuel pour l'œil droit lorsqu'il doit trouver de la nourriture sous forme de graines dispersée parmi des galets. De manière intéressante, des poussins dont les œufs ont été incubés à l'obscurité ne présentent pas d'avantage d'utilisation de l'un des deux yeux dans ce type de tâche comportementale (Lesley J. Rogers, 1990). Les auteurs parlent alors de poussins latéralisés lorsque les œufs ont été incubés à la lumière, induisant une latéralisation comportementale dans la modalité visuelle, et de poussins non latéralisés lorsque les œufs ont été incubés dans le noir. Dans une expérience allant encore plus loin dans l'utilisation préférentielle de l'un des deux yeux chez le poussin, Rogers *et al.* ont montré que les individus latéralisés, suite aux stimulations visuelles périnatales, sont meilleurs dans la réalisation de deux tâches simultanées, et donc d'une certaine manière dans la réalisation d'une tâche de complexité accrue. Au cours de cette tâche, les poussins doivent à nouveau trouver de la nourriture dispersée parmi des galets, tout en surveillant en même temps un mobile, figurant un prédateur, qui passe au-dessus de leurs têtes (Dharmaretnam & Rogers, 2005; L. J. Rogers et al., 2004). De manière très intéressante, les effets de la stimulation lumineuse au sein de l'œuf ont été étudiés au niveau moléculaire et ont révélé des asymétries d'expression génétique en réponse à la stimulation asymétrique. En effet, la stimulation lumineuse dans l'œuf n'atteint que l'œil droit du poussin et donc l'hémisphère gauche du fait de la position du poussin au sein de l'œuf, son œil gauche étant caché sous son aile et donc non soumis aux stimulations lumineuses (Lesley J. Rogers, 1990). La mesure de l'expression du gène rapporteur *cfos* révèle une plus forte expression de ce gène dans l'hémisphère gauche suite à l'exposition lumineuse comparativement à des œufs exposés à l'obscurité et cela même après l'arrêt de l'exposition, indiquant une forme de délai de l'effet de la stimulation lumineuse. De plus, dans les œufs exposés à l'obscurité, l'hémisphère droit présente une plus forte expression de c-Fos, notamment dans l'aire pré-optique, suggérant une forme de latéralisation



basale en absence de stimulation lumineuse (Lorenzi et al., 2019). Ainsi, au niveau moléculaire, au cours du développement du système visuel, des asymétries d'expression génétique existent en absence de toute modification de l'environnement sensoriel. De plus, ces asymétries sont soumises aux stimulations sensorielles de l'environnement périnatal, et susceptibles d'être modulées par celui-ci.

Avant les expériences de Rogers *et al.* ayant exploré la modalité visuelle chez le poussin, des expériences menées par Denenberg *et al.* chez le rat dans les années 1970 avaient déjà révélé un effet de la stimulation périnatale, mais sur le comportement à l'âge adulte cette fois. Lors de ces expériences, des portées de rats ont été manipulées durant les 20 premiers jours de leur vie. Une fois à l'âge adulte, les rats ont subi une ablation du néocortex droit ou gauche. Le comportement exploratoire des rats manipulés et de rats contrôles a été évalué en openfield. Ce test consiste à placer l'animal dans un espace vide délimité par quatre murs, espace sur lequel des carrés sont tracés au sol, et dans lesquels il peut se déplacer librement. L'activité de l'animal est mesurée en comptant le nombre de carrés qu'il traverse (V. H. Denenberg, 1969). Chez les rats manipulés, des scores d'activité très différents ont été observés chez les individus selon qu'ils aient subi une ablation de leur néocortex droit ou gauche. En effet, une ablation du néocortex droit entraîne une modification importante du comportement exploratoire des rats. Le comportement exploratoire est donc latéralisé chez les rats manipulés, avec une dominance de l'hémisphère droit. En revanche, chez les rats non manipulés, aucune différence dans le score d'activité n'a été observée entre les individus lésés à droite ou à gauche. Les rats non manipulés ne sont donc pas latéralisés pour ce qui concerne le comportement exploratoire dans le test de l'openfield. Ces résultats ont donc montré que la manipulation des rats entraîne une latéralisation du comportement exploratoire, et par conséquent que l'environnement précoce peut présenter une influence sur la latéralisation (V. Denenberg et al., 1978). Des résultats similaires ont également été obtenus chez le lapin, montrant que l'environnement et les expériences précoces peuvent jouer un rôle dans la latéralisation chez plusieurs espèces (Victor H. Denenberg, 1981).

Enfin, des résultats récents obtenus par Levy *et al.* dans la modalité auditive chez la souris viennent encore appuyer et conforter l'idée d'un rôle crucial des stimulations sensorielles périnatales dans la mise en place de la latéralisation observée dans les différentes modalités sensorielles. En évaluant l'activité cérébrale des cortex auditifs gauche et droit grâce à la cartographie de l'expression du gène rapporteur *cfos*, ils ont pu mettre en évidence une activité plus importante du cortex auditif gauche en réponse à des stimulations composées de vocalisations de congénères tandis que c'est le cortex auditif droit qui est plus fortement activé en réponse à des fréquences plus générales. Ces résultats suggèrent un rôle plus important du cortex auditif gauche dans la détection des signaux de vocalisation tandis que le cortex auditif droit est plus généraliste et capable d'intégrer des signaux aux caractéristiques spectrales plus larges. Par ailleurs, ces expériences ont permis d'identifier une connectivité synaptique propre à chacun des deux hémisphères dans l'organisation du système auditif. Cette connectivité asymétrique pour les deux hémisphères est soumise au rôle clé joué par les stimulations auditives périnatales dans la mise en place de ces circuits auditifs latéralisés chez la souris (Levy et al., 2019).



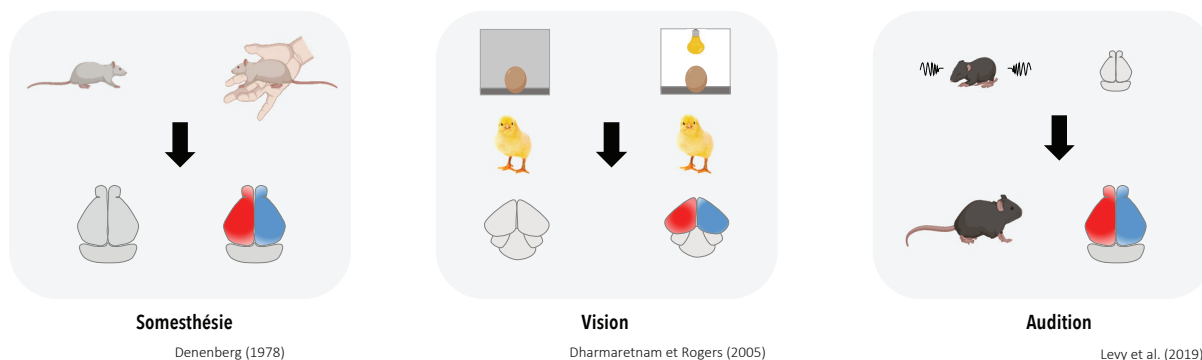


Figure 9 : Stimulation sensorielle périnatale et mise en place de la latéralisation cérébrale dans différentes modalités sensorielles

Des expériences menées chez le rongeur et le poussin ont révélé un rôle important de la stimulation sensorielle périnatale dans la mise en place de la latéralisation cérébrale dans la somesthésie, la vision et l'audition. Des rats manipulés pendant leur sevrage, des poussins exposés à de la lumière ou encore des souris étant soumises à des stimulations auditives vont ensuite présenter une forme de latéralisation cérébrale.

Tous ces résultats indiquent un rôle clé de la stimulation sensorielle présente dans l'environnement périnatal et suggèrent l'existence de période critique, propre à chaque modalité sensorielle, dans l'établissement des circuits des systèmes qui vont permettre de traiter ces informations sensorielles. Les phénomènes de latéralisation cérébrale rencontrés dans chacune des modalités sensorielles sont donc eux aussi possiblement soumis aux modulations exercées par ces stimulations précoces. Concernant l'olfaction, il n'existe à ce jour pas d'étude ayant recherché un effet de la stimulation olfactive périnatale sur la mise en place d'une latéralisation du traitement des informations olfactives. Les recherches futures permettront d'évaluer la part que peuvent jouer ces stimulations périnatales dans l'établissement des réseaux de traitement des informations sensorielles et dans leur latéralisation.

C. Sexe et latéralisation du traitement des informations olfactives

Chez l'humain, des différences de capacités olfactives ont été observées à de nombreuses reprises et suggèrent des traitements de l'information olfactive, en partie, spécifiques du sexe considéré (Betchen & Doty, 1998; Doty et al., 1985; Doty & Cameron, 2009). Cependant, bien que quelques études aient pu révéler des différences anatomiques chez l'humain, comme la présence de davantage de neurones et de cellules gliales dans les BO des femmes comparativement aux hommes par exemple (Oliveira-Pinto et al., 2014), les bases neurales qui pourraient sous-tendre ces différences n'ont pas encore été élucidées. Pour cela, les modèles animaux offrent des voies d'entrée tout à fait intéressantes. Comme chez l'humain, chez le rongeur également, des différences de capacités olfactives liées au sexe ont été mises en évidence (Francesconi et al., 2020; Kass et al., 2017; Mihalick et al., 2000; Shiao et al., 2012). Ces différences de perception olfactive selon le sexe suggèrent l'intervention des hormones sexuelles, déjà connues pour moduler fortement le développement des organismes et notamment le développement du système nerveux (Adhya et al., 2018; Arambula & McCarthy, 2020; Gegenhuber & Tollkuhn, 2019; Juraska et al., 2013; Nelson & Lenz, 2017)

D'un point de vue fonctionnel, Kass *et al.* ont montré des différences selon le sexe dans la détection des stimuli olfactifs en périphérie du traitement. Il est apparu que chez les individus femelles, les réponses évoquées par une stimulation olfactive dans les NSO étaient plus rapide et recrutait davantage de NSO que ce n'était le cas chez des individus mâles (Kass et al., 2017). Ainsi, bien que possiblement aussi causées par des différences de traitement au niveau plus central, les informations olfactives sont, dès la périphérie, traitées de manière différente chez les individus mâles et femelles.



Une étude récente de van der Linden *et al.* s'est intéressé aux effets de la séparation ou non des souris mâles et femelles sur la constitution de leur répertoire de récepteurs olfactifs. Les résultats obtenus révèlent un effet majeur de la cohabitation et donc de l'exposition des animaux aux individus de l'autre sexe. En effet, selon que les animaux aient été élevés dans des cages contenant les deux sexes ou non, les individus ne présentent pas le même répertoire de récepteurs olfactifs. Ainsi, les souris élevées dans des cages ne contenant qu'un seul sexe présentent un répertoire plus différent de celui des souris élevées ensemble. De manière intéressante, les différences dans ces récepteurs concernent principalement des récepteurs permettant de détecter les congénères de l'un ou l'autre des deux sexes. Les auteurs proposent un modèle selon lequel il existerait un jeu de récepteurs permettant l'identification des congénères mâles et un autre celle des congénères femelles. Si les individus sont élevés dans des cages où les sexes sont séparés, la détection d'odeurs d'individus du même sexe va conduire à la suppression des récepteurs spécifiques de ce sexe. Ainsi, des mâles élevés entre mâles ne vont plus exprimer ces récepteurs spécifiques de la détection des mâles, et réciproquement pour des femelles élevées seules (van der Linden *et al.*, 2018). Ces résultats apportent des informations particulièrement intéressantes du point de vue des différences liées au sexe au niveau périphérique de la perception olfactive. L'existence de récepteurs olfactifs différents chez les mâles et les femelles pourrait en partie expliquer les différences comportementales liées au sexe déjà recensées.

Concernant l'éventuel rôle de la latéralisation dans les différences de traitement des informations olfactives liées au sexe, rien n'est disponible actuellement au niveau plus central du système olfactif. Les futures investigations devraient permettre de mieux comprendre si les différences au niveau périphérique déjà découvertes sont encore accentuées par des traitements éventuellement asymétriques et possiblement avec un degré de latéralisation différent chez les individus mâles et femelles.



OBJECTIFS DE LA THESE



Les éléments présentés en introduction mettent en avant à la fois la quantité et la diversité des données concernant la latéralisation cérébrale. Ces données relèvent d'études comportementales, d'exploration de l'asymétrie de l'activité cérébrale des niveaux d'organisation les plus intégrés en imagerie cérébrale jusqu'aux niveaux neuronal et moléculaire, d'approches comparatives pour éclairer la valeur adaptative de la latéralisation ou encore de l'étude des altérations de la latéralisation cérébrale rencontrées dans des maladies du cerveau, psychiatriques ou neurodégénératives. Pour autant, l'intégration des données comportementales aux données cérébrales qui pourrait aider à comprendre la fonction de la latéralisation cérébrale, et les mécanismes cognitifs et structurels qui la sous-tendent n'est pas réalisée. Ainsi, les bases neuronales des asymétries comportementales sont souvent méconnues et la signification comportementale des données cérébrales reste difficile à établir.

Dans une première réalisation du travail de thèse, nous avons tenté d'éclairer cet état de l'art en choisissant de nous concentrer sur le système olfactif en tant que système modèle. En effet, l'olfaction semble présenter des caractéristiques intéressantes pour l'étude de la latéralisation du traitement de l'information sensorielle. C'est un sens phylogénétiquement ancien et bien conservé, essentiel à la survie de l'individu et de l'espèce, et dont l'organisation anatomique confère un poids majeur aux connexions ipsilatérales. En accord avec les considérations générales exposées plus haut, les données en olfaction permettent de discuter les propriétés de traitement par les hémisphères cérébraux gauche et droit des signaux olfactifs en comparant les performances des deux canaux d'entrée et de montrer que les études sur les bases neuronales de la latéralisation olfactive semblent encore souvent contradictoires. Il ressort cependant de ces études que la latéralisation, qu'elle soit observée à l'échelle du comportement ou à celle de l'activité cérébrale, varie avec le caractère familier ou non du stimulus, sa valence hédonique, ou encore son lien biologique avec l'espèce. Par ailleurs, la nature de la tâche olfactive, depuis la discrimination jusqu'à l'identification de l'odeur chez l'humain ou la mémoire chez l'abeille par exemple, semble également être un paramètre important régulant la latéralisation cérébrale.

Dans une première étude expérimentale, pour clarifier le lien entre valeur de l'odeur et latéralisation cérébrale, nous avons poursuivi deux objectifs. Le premier était de mettre en évidence une latéralisation du traitement du stimulus olfactif chez la souris, choisi afin de pouvoir contrôler les conditions d'apprentissage et accéder à la mesure de l'activité cérébrale à l'échelle cellulaire. Le second objectif était d'évaluer la régulation de l'asymétrie fonctionnelle par la valeur comportementale de l'odeur. Nous avons mis en place trois tâches olfactives différentes et mesuré l'activité cérébrale. Les tâches comprenaient un apprentissage perceptif de discrimination, un apprentissage associatif classique odeur-récompense alimentaire et une tâche originale de flexibilité cognitive. Nous avons analysé l'activité cérébrale des deux côtés du cerveau en termes de niveaux d'activité et de connectivité. L'activité cérébrale a été mesurée par l'expression de la protéine c-Fos et analysée en termes de niveau d'activité et de connectivité fonctionnelle grâce aux outils de la théorie des graphes. Les résultats confirment l'hypothèse en apportant des données originales indiquant que chaque tâche olfactive produit un motif spécifique de connectivité cérébrale asymétrique avec une prédominance de l'hémisphère gauche pour les tâches impliquant l'association de l'odeur à une récompense. En étudiant la connectivité spécifique du système olfactif, nous avons pu émettre des hypothèses sur l'origine des différences gauche/droite observées à l'échelle du réseau total.

Dans une deuxième étude expérimentale, nous avons cherché à moduler la mise en place de la latéralisation pour mieux comprendre son lien avec la fonction olfactive. En nous appuyant sur des données anciennes montrant l'effet de la manipulation de jeunes rats sur l'établissement de la spécialisation des hémisphères cérébraux ou plus récentes sur le rôle de l'expérience sonore précoce dans la mise en place de circuits asymétriques dans le cortex auditif, nous avons choisi de soumettre des souris de la naissance jusqu'au sevrage à un enrichissement olfactif constitué par l'exposition à une odeur nouvelle chaque jour. Nous avons ainsi mis en évidence une augmentation,



surprenante par son ampleur, de la connectivité cérébrale chez l'adulte, suite à l'enrichissement olfactif précoce. Dans cette étude, nous avons élargi l'analyse des réseaux de connectivité à la comparaison entre mâles et femelles, parent pauvre de la recherche dans ce domaine, comme dans d'autre en biologie, et nous avons ainsi révélé des modulations de l'asymétrie fonctionnelle différente selon le sexe. Cette étude, doit être complétée par l'étude de la latéralisation au moment du sevrage afin de commencer à décrypter la trajectoire développementale de la mise en place de la latéralisation.

Dans un troisième volet encore préliminaire, en lien avec les études menées dans l'équipe sur les bases neuronales du codage de la valeur hédonique (Kermen et al., 2016; Midroit et al., 2021), nous avons étudié la connectivité et la latéralisation des réseaux traitant des odorants attractifs ou non pour la souris. Les données confirment l'utilisation de réseaux très différents qualitativement et quantitativement selon la valeur hédonique. Plus spécifiquement les odorants non attractifs sollicitent un réseau beaucoup plus large de structures cérébrales impliquant plus de connexions intra- et interhémisphériques. Cependant, aucun des deux réseaux ne montre de différence de densité de connexions entre les hémisphères. Le réseau évoqué par les odorants plaisants est plus ségrégué et montre un biais en faveur d'une connectivité accrue à droite.





Lessons from behavioral lateralization in olfaction

Matthias Cavelius, Théo Brunel and Anne Didier

Lyon Neuroscience Research Center, Neuroplasticity and Neuropathology of Olfactory Perception Team, University Lyon 1, CNRS UMR 5292, INSERM U1028, Lyon University, France.

TO BE SUBMITTED

Corresponding author

Anne DIDIER

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon

Neuropop team

CH Le Vinatier - Bâtiment 462 – Neurocampus

95 Boulevard Pinel, 69500 Bron

anne.didier@univ-lyon1.fr

00 33 (0)4 81 10 65 18



ABSTRACT

Sensory information, sampled by sensory organs positioned on each side of the body may play a crucial role in organizing brain lateralization. This question is of particular interest with regards to the growing evidence of alteration in lateralization in several psychiatric conditions. In this context, the olfactory system, an ancient, mostly ipsilateral and well-conserved system across phylogeny may prove an interesting model system to investigate the behavioral significance of brain lateralization. Here, we focused on behavioral data strongly suggesting that the two hemispheres of the brain differentially processed olfactory cues to achieve diverse sensory operations such as detection, discrimination, identification of behavioral valuable cues or learning. These include reports across different species on best performances with one nostril or the other or active odorant sampling by one nostril or the other, depending on odorants or contexts. Hints from peripheral anatomical or functional asymmetry are proposed to explain these asymmetries in behavior. Brain activation or more rarely brain connectivity asymmetric patterns evoked by odorants revealed a complex picture which is discussed with respect to behavioral data. Along the steps of the discussed literature, we propose avenues for future research.

Key words: Olfaction - Behavior- Brain lateralization



Introduction

Behavioral and brain functional asymmetry is now a well-documented evidence across phylogeny, from humans (Broca, 1865; Dax, 1865; Gazzaniga, 2005; Manning & Thomas-Antérion, 2011) to other vertebrates or non-vertebrate species as recently reviewed (Güntürkün *et al.*, 2020; Vallortigara & Rogers, 2020). Lateralized behaviors go far back in phylogeny, since asymmetry in feeding behavior has been recently reported in a Paleozoic reptile (Reisz *et al.*, 2020). In humans, initial discoveries by Broca in brain-lesioned aphasic patients, followed by the studies in commissurectomized, split-brain patients provided evidence that the two sides of the brain sub serve different functions such as language or visuo-spatial cognition for the left and right hemispheres respectively (Volz & Gazzaniga, 2017). Brain imaging studies provided more evidence of lateralization of cognitive functions and recently, a large-scale analysis showed that brain activity was lateralized in a comprehensive set of cognitive domains. Furthermore, the lateralized activation patterns were used to reveal a low-dimension organization of the main brain functions across distinct axes including perceptive/motor, communication, decision making and emotion (Karolis *et al.*, 2019). Left-right asymmetry in the organization of cortical functional connectivity at rest was also reported and linked to verbal ability (Gotts *et al.*, 2013). Thus, lateralized brain activity may represent a fundamental feature of behavior control and it has been suggested that brain lateralization could confer some advantages in specific behavioral tasks such as food search, predator survey or social communication (Fabre-Thorpe *et al.*, 1993; McGrew & Marchant, 1999; Güntürkün *et al.*, 2000; Rogers, 2000; Dadda & Bisazza, 2006) or song production in birds (Nottebohm, 1970). However, there is no unified theory yet and the function of brain lateralization remains largely a mystery (Rogers, 2014; Güntürkün *et al.*, 2020; Vallortigara & Rogers, 2020).

The brain is fed by sensory information and any asymmetry in sensory reception, sampling or processing may play a large part in overall brain lateralization. Hence, a better understanding of asymmetric sensory processing may shed light onto the function of lateralization. Behavioral studies in different species documented the concept of sensory dominance corresponding to a best sensory channel whose stimulation led to better perceptive performance than that of the other side. In humans, eye dominance has been largely studied



at the behavioral level (Chaumillon *et al.*, 2015) and was found to depend on whether one measures visual acuity, the best eye to achieve a monocular task or the eye dominating when two conflicting stimuli are presented to the two eyes (Seyal *et al.*, 1981; Mendola & Conner, 2007). In other species, such as fishes (Facchin *et al.*, 1999; Bisazza & de Santi, 2003), birds (Mench & Andrew, 1986; Zucca & Sovrano, 2008), cuttlefish (Schnell *et al.*, 2016) or non-vertebrate species, such as Crustacea (Daly *et al.*, 2017), an eye performed better or is actively preferred by the animal over the other one to achieve specific tasks. For instance, chicks preferentially use their right eye to deal with a potential predator's attack (Facchin *et al.*, 1999; Bisazza & de Santi, 2003; Zucca & Sovrano, 2008), and their left eye to perform a fine visual discrimination task (Rogers, 2014) or for conspecific recognition (Zucca & Sovrano, 2008; Guo *et al.*, 2009). Taking advantage of the almost complete decussation at the optic chiasm and of the lack of corpus callosum in the visual pathway in chicks (Cowan *et al.*, 1961), resulting in a contralateral processing of the visual inputs, it can be concluded that the left and right hemispheres are specialized in processing visual stimuli bearing distinct ecological significance. In the auditory system, where contralateral projections of sensory information dominate, the calls emitted by the newborn rats out of the nest triggered the maternal response (collect the babies and bring them back to the nest), only when processed by the right ear, i.e. the left hemisphere (Ehret, 1987). Such lateralized stimulus processing was also reported in acoustic recognition of conspecifics in California sea lions (Böye *et al.*, 2005), European starlings (George *et al.*, 2002) or Japanese macaques (Petersen *et al.*, 1978) (for review see Rogers, 2014). Thus, there are strong evidence for hemispheric specialization in sensory processing across the animal kingdom.

Among sensory functions, olfaction has not attracted as much attention as other sensory systems while it may have specific characteristics of interest. Considered as an ancient or "primitive" sense, well-conserved, and often presented as unilateral given the ipsilateral projections of the olfactory epithelium to the brain, it may retain original features of sensory lateralization. However, recent studies reported more extensive connections between the olfactory bulbs (OB) than previously reported in some species (Yan *et al.*, 2008; Grobman *et al.*, 2018; Schaffer *et al.*, 2018; Kermen *et al.*, 2020) suggesting more interhemispheric interactions than commonly thought.



In the light of studies conducted in other sensory systems, we propose a descriptive state of the art of the literature regarding asymmetry in reception, sampling and processing the olfactory stimulus, from which we can try to draw testable hypothesis to gain a better understanding of the role of olfactory lateralization. We first focus on the behavioral evidence of lateralized olfactory sampling, then we discuss asymmetric activations induced by odorant stimulation in relation to the anatomy of the olfactory pathway and to behavior.

Behavioral evidence of lateralized olfactory processing

Olfactory dominance: is there a best nostril? Studies in humans revealed different perceptual performances when the odorant stimulus is experimentally delivered to the right or to the left nostril. Measuring detection performance, Toulouse and Vaschide reported a left nostril advantage for camphor detection in 56 out of 64 (86%) subjects including males, females and children (Toulouse & Vaschide, 1900). A more recent study reported no nostril advantage for amylacetate detection in a group of forty male and female right-handed subjects (Koelega, 1979). In another work, right-handers performed better with their right nostril, whereas left-handers were more sensitive with their left nostril (Youngentob et al., 1982), suggesting a link between handedness and olfaction. Partially in line with this, Manescu et al. showed a right nostril advantage in eucalyptol detection in right-handers but no best nostril in left-handers (Manescu et al., 2017). However, testing detection of several different odorants in a large group of right and left handed subjects revealed no nostril advantage with no effect of handedness (Zatorre & Jones-Gotman, 1990). Other authors reported no difference in detection thresholds between the two nostril regardless of handedness (Betchen & Doty, 1998). A confounding factor in these studies could be the ability of the stimuli to stimulate the trigeminal system, as for eucalyptol. The trigeminal system is a bilateral and crossed sensory system reporting on the pungent, irritant or toxic component of odorant molecules and may interfere with olfactory responses (Frasnelli et al., 2008). Regarding intensity rating, experiments carried out in humans revealed that the intensity of an odorant is evaluated as stronger when it is presented to the right nostril compared to the left (Thuerauf et al., 2008; Manescu et al., 2017). The same benefit of the right nostril has been observed in response to high concentration eugenol presentation (Burne & Rogers, 2002). However, Pendse et al. showed a right nostril advantage in determining odorant concentrations in women but not in men (Pendse, 1987). In a discrimination task, Hummel et al. reported that left-handers and right-handers showed respectively a left and right nostril dominance (Hummel et al., 1998). A right nostril advantage was also described in males and females even though the relationships with handedness was weak (Zatorre & Jones-Gotman, 1990). In another study, right-handed human subjects were also found to be better at discriminating odorants using their right nostril providing odorants were unfamiliar. In



contrast, if they were familiar scents, the success rate was the same for both nostrils (Savic, 2000). An interpretation of these results involves an influence of the semantic dimension of the processing of olfactory information. Indeed, unfamiliar scents would be processed by the right hemisphere while when the subjects were familiar with the scents, they sought to name the scents and this would solicit the regions of language, located in the left hemisphere. Recently, in an odor identification task, a nostril advantage was reported in right-handed subjects, switching from the right nostril in younger subjects (< 18 years) to the left nostril in adults (Zang et al., 2020). Such switch from the right to the left hemisphere could possibly be linked to an enlargement of the semantic repertoire associated to odorants in adults compared to younger subjects, leading to a greater solicitation of the left hemisphere to identify odorants. The right nostril stimulation was also reported to elicit faster responses to a pleasant versus an unpleasant odorant in a task of affective judgement (Bensafi et al., 2002). However, no difference in the assessment of the pleasantness of odors according to the stimulated nostril was found (Thuerauf et al., 2008).

In birds, the first evidence of olfactory functional lateralization was found in chicks, by exploiting the phenomenon of maternal imprint to make the young memorize odorous stimuli (Vallortigara & Andrew, 1994). This study uncovered that chicks performed better on an olfactory discrimination task between familiar and unfamiliar stimuli when the stimulations were delivered to the right nostril. An advantage for the right antenna in olfactory learning was reported in honeybees (Letzkus et al., 2006). In summary, nostril dominance has been studied principally in human. It appears to depend on several factors such as the nature of the stimulus or the olfactory task under investigation, manual preference, age, and gender, notwithstanding the effects of their combination. Nevertheless, given the predominantly ipsilateral connection of the olfactory epithelium to OB and piriform cortex, these data suggested that when present, nostril asymmetry may reflect specialized olfactory information processing by the two sides of the olfactory brain, accounting for performance differences. In this context, and despite discrepancies in the literature, an emerging picture designates the right nostril/hemisphere as best performing for detection and discrimination and left nostril/hemisphere as best performing for odor identification or odor detection and discrimination of already memorized stimuli like familiar ones (**Figure 1.A**).

A preferred nostril according to the value carried by the olfactory stimulation. Pursuing on the comparison with other sensory modalities, it appeared from behavioral asymmetry in visual tasks that the two hemispheres process visual stimuli carrying different information such as predator or food-related stimuli as mentioned above. Thus, depending on the information borne by the scent, the two hemispheres would not be as effective in carrying out different tasks in olfaction. Consistent with this view, numerous experimental results, almost exclusively obtained in animal species (but sparse data were reported in humans, Millot & Brand, 2000), revealed a lateralized sampling of the odorant



depending on its ecological or emotional value. In other words, many species actively choose one or the other nostril for sampling the odorant.

Experiments conducted in dogs, using video recording of the position of the nostrils with regard to the odor source, revealed that they preferentially used their right nostril when facing unfamiliar stimuli with no aversive emotional value. Interestingly, if these stimulations were repeated and the scent then became familiar, then dogs preferentially used their left nostril to sample the scent. On the other hand, if the stimuli used smells having an aversive emotional value (vet sweating, adrenaline supposed to activate the fear system, etc.), the dogs used their right nostril even when the exposure was repeated. Thus, in dogs, the olfactory system mobilizes the right nostril in the face of new, unfamiliar stimuli, and then a change takes place towards the left nostril when the smell becomes familiar, provided that the latter has no negative emotional value (Siniscalchi *et al.*, 2011). In a complementary study the authors showed that, exposed to an odor emitted by an individual of the same species having experienced fear, dogs sample the stimulus with their right nostril. In contrast, the left nostril is used to smell an odor emitted by a human having experienced fear (Siniscalchi *et al.*, 2016). So, beyond emotional value, the species from which the stimulus was isolated plays an important role in which nostril is used for scent sampling.



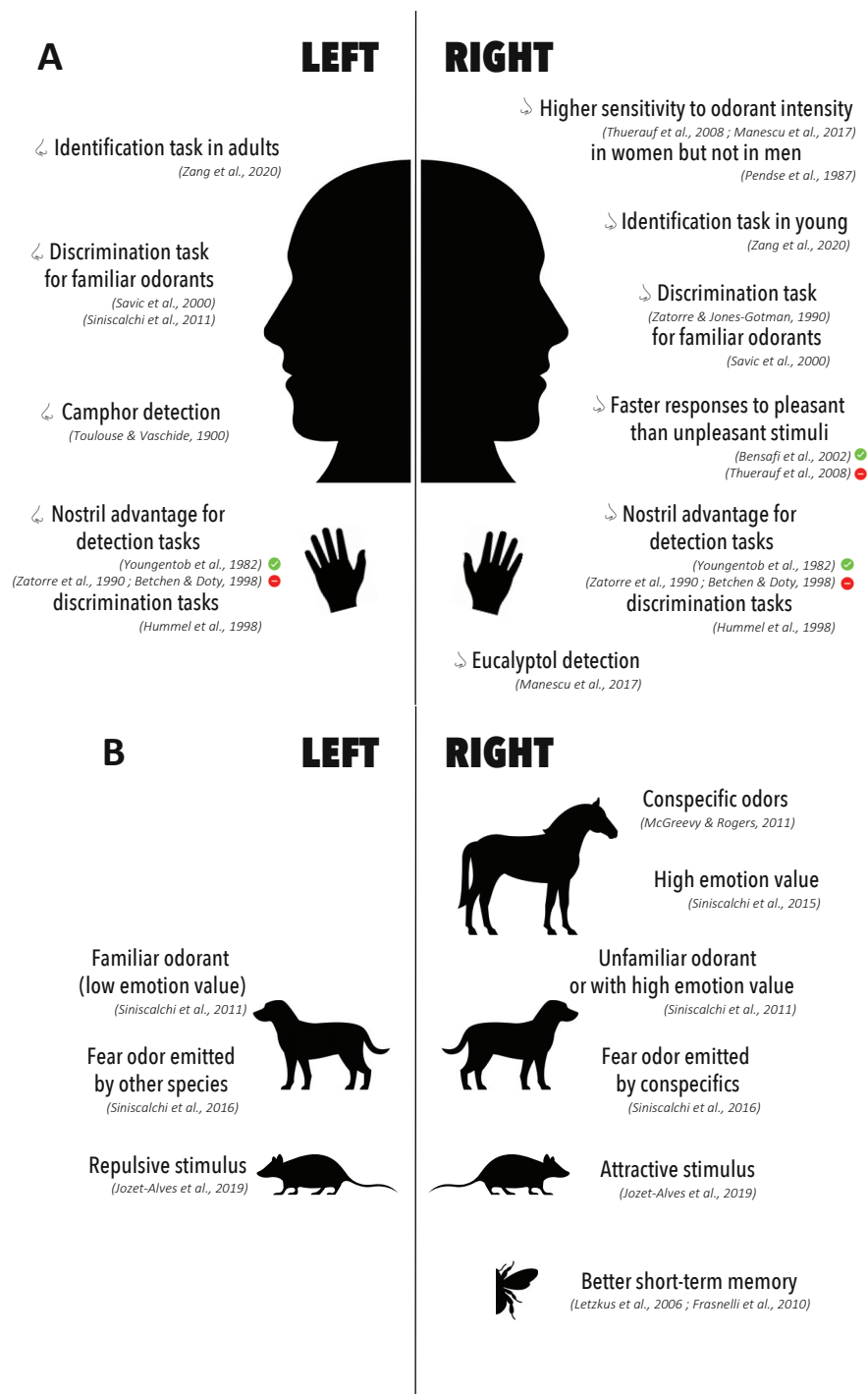


Figure 1: Left and right nostril asymmetries in human and non-human animal species.

A: Reported differences in nostril performances in humans, involving handedness or not.

B: Preferred nostril uses in non-human animal species. Red and green dots respectively infirm and confirm the nostril advantage.

In other mammalian species as well, differences in use can be observed between the two nostrils. This is the case, for example, in horses for which the preferential use of one of the two nostrils was evaluated by presenting to the horse an odor of faeces of congeners. The results showed a bias towards the preferential use of the right nostril to sample the scent



(McGreevy & Rogers, 2005). In addition, when the odors presented to horses carries emotional value, they preferentially used their right nostril to sample them. This is the case, for example, for the odors of adrenaline or female urine in estrus (Siniscalchi *et al.*, 2015). Finally, in mice, attractive stimuli were reported to be sampled by the right nostril and less attractive stimuli by the left nostril (Jozet-Alves *et al.*, 2019) (**Figure 1.B**).

Importantly, these behavioral data expanded the notion of best nostril describing better performance of one nostril over the other when a stimulus is delivered unilaterally by the experimenter, to that of preferred nostril, considering the decision made by the animal to use one nostril or the other, and the behavioral value of the stimulus. Although available data are too scarce to draw a coherent general scheme, a consistent finding in dogs and horses was active sampling by the right nostril for unfamiliar or intraspecific aversive stimuli. Further and more systematic investigation of the preferred nostril would be useful in humans and diverse animal species to extract the common features of the stimuli actively explored with either side of the olfactory system and get a better picture of hemispheric specialization in odorant processing. In this context, it would be relevant to assess sampling biases for biological odorants and for odorants to which learning would have assigned a behavioral significance. It follows from the existence of a preferred nostril that olfactory-motor processes have to be modulated in a top-down and asymmetric manner, shortly during the first sampling of the odorant to implement the nostril choice made by the animal. Motor adjustments may include head orientation, as in the chick turning its head to select one eye or the other according to the visual stimulus and nose twitching. In line with this, fast nose orientation towards a laterally positioned source of odorant was demonstrated in head-fixed mice (Esquivelzeta Rabell *et al.*, 2017). In addition, one could hypothesize asymmetric modulation of the sniff amplitude or frequency. Indeed, sniffing is a highly regulated olfacto-motor behavior. It is modulated by familiarity and learned significance of the odorant in rodent (Lefèvre *et al.*, 2016) or by the hedonic value of the odorant in humans (Bensafi *et al.*, 2003) and modulation can occur within less than 200 ms (Johnson *et al.*, 2003). However, although not fully identified, the brain circuit underlying olfacto-motricity is closely related to that controlling respiratory muscles and there is no evidence yet that it would be able to implement an asymmetric control of sniffing.

Anatomical or functional asymmetry of the peripheral olfactory organs



The nasal cycle. An obstacle to interpreting any superiority of one nostril over the other or the choice of the preferred nostril is the physiological alternance that occurs in the odorant-carrying airflow between the two nostrils. Indeed, in humans, nostrils are alternatively congested, leading to reduction of the airflow entering the nostrils. The period of the nasal cycle was reported to be of about 2 hours for one nostril (Kahana-Zweig *et al.*, 2016). Nostril disadvantage could thus be a consequence of congestion and reduced airflow during one phase of the nasal cycle. In rodents, a nasal cycle with a period of 30 to 85 minutes was reported (Bojsen-Moller & Fahrenkrug, 1971) but a more recent work using pressure sensors failed to measure any nasal airflow rhythm in rat (Parthasarathy & Bhalla, 2013).

Although not in the focus of the present survey, it should be mentioned that as in the auditory system, the respective position of the two nostrils induces temporal shifts and intensity differences in the stimulus reaching the sensory organs facilitating odor source localization in humans (see for instance Rajan, 2006; Louis *et al.*, 2008; Esquivelzeta Rabell *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2020).

Peripheral morphologic or functional differences. Nostril dominance may arise from peripheral morphologic or functional differences between the two sides of the nasal cavity or olfactory epithelium. Regarding morphology in humans, nasal cavity asymmetry measurements have been carried and reported mostly in pathologies (James *et al.*, 1991; Freeman *et al.*, 2013) and asymmetry in nasal cavity may be of low significance in healthy subjects. On the functional aspect, a main source of asymmetry could relate to olfactory sensory neurons (OSN) and/or olfactory receptors distribution introducing differences in sensitivity or selectivity. While the spatial pattern of olfactory receptors expression within the olfactory epithelia is well-described in humans and rodents (Mori *et al.*, 2000), comparisons between the two sides has not been documented yet to the best of our knowledge. This would be a step to take in order to elucidate a possible peripheral origin of nostril dominance for some odorants.

In other animal species, especially in non-vertebrate, research has been more intensive. In honeybees, Letzkus *et al.* asked if the right antenna advantage in olfactory learning could arise from asymmetry in reception between the two antennae (Letzkus *et al.*, 2006). Olfactory receptors named sensilla placodea were counted on the bee antennae using scanning electron



microscopy (SEM) and proved to be 10% more numerous on the right compared to the left antenna. However, only a part of the antenna was analyzed and only one type of sensilla was counted. Nevertheless, Frasnelli et al. confirmed these observations in the honeybee species *Apis mellifera* : the right antenna is better than the left in olfactory short-term memory (<1h) and contained more putative olfactory sensilla (placodea, trichodea and basiconica), whereas the left antenna contained more sensilla not involved in olfaction (campaniformia, coeloconica and chaetica) (Frasnelli et al., 2010). Furthermore, electrophysiological responses showed a higher responsiveness of the right compared to the left antenna to olfactory stimuli (Anfora et al., 2010). This asymmetric repartition of sensilla on both antennae could improve the reception of the stimulus and account for the difference in learning and memory performances using one or the other antenna. A right antenna advantage in olfactory learning has then been reported in other Hymenoptera species such as the bumblebee species *Bombus terrestris* (Anfora et al., 2011), three different stingless honeybee species *Trigona carbonaria*, *Trigona hockingsi* and *Austroplebeia australis* (Frasnelli et al., 2011), and in female wasps *Anastatus japonicus* (Meng et al., 2012).

In *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*), olfactory asymmetry was described at the odorant receptor level. In *C. elegans*, the number of neurons is relatively limited: 302 neurons out of 952 somatic cells and among them, 32 are chemosensory neurons. These chemosensory neurons drive attractive or repulsive behaviors to different stimuli. Among these stimuli, volatile molecules elicited responses from AWA, AWB and AWC neurons: AWA and AWC neurons responded to attractants whereas AWB neurons responded to repellants (Bargmann et al., 1993; Troemel et al., 1995). The AWC neurons are of special interest when considering asymmetric repartition of olfactory receptors. Indeed, Troemel showed using the expression of a fluorescent *str-2* transgene, that in adult nematodes, only one of two morphologically identical AWC neuron expressed the gene *str-2*, either the left or right one (Troemel et al., 1999). Surprisingly, this asymmetry of *str-2* expression appeared to be stochastically allocated to the left or right AWC neuron, raising the question of its physiological role. Indeed, the *C.elegans* mutant ky542, expressing *str-2* on both sides exhibited degraded olfactory perception (Wes & Bargmann, 2001). The question of the possible existence of other such genes, that may be asymmetrically expressed is open. If it is the case, are their asymmetric expression coregulated? Do they allow a precise asymmetric olfactory receptor organization



and what are the behaviors regulated on the basis of the asymmetric expression of olfactory receptors? Still in *C. elegans*, ASE neurons are other chemosensory neurons detecting soluble attractants (Bargmann *et al.*, 1993). They asymmetrically express a guanylyl cyclase thought to be a chemosensory receptor detecting non-volatile chemicals. Nonetheless, this asymmetric expression is non-stochastic and appears strictly regulated: two members of the guanylyl cyclase family are expressed in the left ASE neuron while one other member is expressed in the right ASE neuron (Yu *et al.*, 1997). Asymmetric distribution of olfactory receptors in invertebrates may provide interesting models to assess the detailed neural connectivity of the lateralized neurons and decipher how such asymmetric circuits drive odorant approach or escape behaviors, inspired by the way other sensorimotor mechanisms were dissected out in invertebrate (Jovanic *et al.*, 2016).

Taken together, these data should prompt the determination of olfactory receptors expression in the two sides of mammalian olfactory mucosa as a potential basis for nostril dominance and lateralized processing of olfactory signals.

Asymmetric central processing of olfactory inputs

Insights from anatomy. In mammals, the ascending olfactory projections are ipsilateral from the olfactory epithelium to the OB and piriform cortex but there are several levels of inter-hemispheric interaction allowing sharing olfactory signals between the two hemispheres. OSN project onto the relay neurons, the mitral/tufted cells of the ipsilateral OB within neuropils called glomeruli (Pinching & Powell, 1971; Mori, 1999). OSN expressing the same olfactory receptor innervate a set of glomeruli which in turn receive inputs only from one type of molecular receptor (Mombaerts *et al.*, 1996). As a result, any odorant elicits a stereotyped spatial pattern of activated glomeruli reflecting the tuning of the sensory neurons. This activation map was described as symmetrical in the left and right OB, at least at the macroscale of glomeruli positions (Sullivan *et al.*, 1995; Mori & Sakano, 2011). The two OB maps are topographically connected to each other by an indirect pathway involving bilaterally the outermost region of the anterior olfactory nucleus pars externa (AONpE) (Yan *et al.*, 2008). Interestingly, AONpE can be activated by a stimulation applied in the ipsilateral nostril and inhibited by a contralateral nostril stimulation and this integrative property may sub serve odorant source localization (Kikuta *et al.*, 2010). In addition, unilateral optogenetic stimulation of the OB was found to elicit mirror activation maps in the contralateral OB (Grobman *et al.*, 2018). Further investigations confirmed that AONpE projects to the iso-functional mirror-symmetric mitral-tufted cells of the



contralateral OB through excitatory glutamatergic mechanisms. A computational approach suggested that the contralateral odorant representation contained information allowing for odor identity decoding (Grobman *et al.*, 2018). Thus, this inter-bulbar circuit would allow sharing olfactory afferent information between the two OB. The OB then projects ipsilaterally to the piriform cortex and left and right piriform cortices exchange information through the anterior commissure. Indeed, in the piriform cortex, neurons can be found with receptive fields in the right or left epitheliums as well as neurons responding to bilateral stimulation (Wilson, 1997).

In the zebrafish, projections from the epitheliums are unilateral and ipsilateral but direct reciprocal connections between the OB were recently demonstrated (Kermen *et al.*, 2020). Mitral cells were found to be directly connected between the two MBOs, with preserved topographical organization, allowing for communication between homologous olfactory columns. These inter-bulbar communications increased the detection of pheromones. In drosophila, OSN located in the olfactory epithelium project to both the left and right sides of the brain (Stocker *et al.*, 1990). Despite this bilateral structural connectivity, Gaudry *et al.* showed that at the functional level, OSN released about 40% more neurotransmitter to their ipsilateral than to their contralateral target. In turn, in response to an asymmetric odor stimulation, the ipsilateral central neurons began to fire slightly earlier than contralateral central neurons. These functional asymmetries of odor processing results in a lateralized behavior in which the drosophila turns towards the odor source, *i.e.* to the side of the antenna that catches the odorant (Gaudry *et al.*, 2013).

Thus, in most species, the olfactory system projects ipsilaterally. However, the afferent message reaches the OB bilaterally and symmetrically, although, unlike other sensory system in which the afferent information is directed to both sides of the brain, olfactory information follows an indirect path the contralateral side. In mammals, it goes through a multi synaptic pathway through the AON. Therefore, the contralateral representation is attenuated (Yan *et al.*, 2008) and is likely be delayed along the multi synaptic circuit. One may hypothesize that both phenomena will lead to an asymmetric odor representation from the early stage of olfactory processing, especially in case of asymmetric odor sampling.



Odorant-evoked asymmetric brain activity. In humans, asymmetry in odor-evoked brain responses was first described using PET brain imaging in the orbitofrontal cortex which exhibited higher level of activation than its left counterpart in response to olfactory stimulations (Zatorre *et al.*, 1992). This finding was consolidated by several fMRI studies and appeared consistent with the best performance of the right nostril reported in odor detection as discussed above. However, higher right orbitofrontal activation occurred regardless of the stimulated nostril. In addition, detection tasks tended to be associated with a lower level of lateralization than identification tasks, suggesting that deeper cognitive processes were associated with enhanced asymmetry. Piriform cortex and orbitofrontal cortex were also asymmetrically activated by odor recognition tasks and familiarity judgements with a stronger involvement of the right hemisphere (reviewed in (Royet & Plailly, 2004)). These latter data do not appear consistent with the left nostril advantage described by some authors in an identification task (Zang *et al.*, 2020) and will need to be clarified. Asymmetric brain responses were also reported for hedonic judgements, pleasant odorants producing larger responses in the left hemisphere and negative value odorants in the right hemisphere, promoting the view of dissociated pathways along the left or right hemisphere for positive or negative hedonic odorant values respectively. Asymmetric responses included those of the orbitofrontal cortex and amygdala (Patin & Pause, 2015) and piriform cortex (Zelano *et al.*, 2007). Partially conflicting results were also reported for amygdala, showing a predominant left activation in response to unpleasant odorants and bilateral balanced activation in response to pleasant odorants (Gottfried *et al.*, 2002) and it was further suggested that that previous finding were obscured by an effect of odorant concentration (Anderson *et al.*, 2003). Here again, the link with the best or preferred nostril is unclear. Indeed, in humans, hedonic judgements were reported to be unaffected by the side of the stimulation although processed faster through the right nostril (Bensafi *et al.*, 2002; Thuerauf *et al.*, 2008). In mice, asymmetry in odorant sampling suggested a lateralization pattern opposite to what is proposed in humans, with attractive odorants sampled by the right nostril and *vice versa* (Jozet-Alves *et al.*, 2019) but no data on brain responses are available. To sum up, asymmetries were reported regarding odor-evoked brain activation but, obviously, before more systematic investigations of the effect of the stimulation side on brain lateralization in different types of olfactory tasks, it is hazardous to draw any conclusion regarding the extent to which the best or preferred nostril determines the lateralized activation in the olfactory pathway and beyond. Furthermore, intrinsic



properties of cortical circuits may also account for asymmetric processing of sensory information. No data are yet available on the olfactory cortex but in audition, left and right auditory cortex for instance, microcircuits are organized to process distinct spectro-temporal features of sounds, some of them potentially related to biological significance such as vocalizations (Levy *et al.*, 2019). The analogy with odorant molecule features remained to be investigated. Some physico-chemical properties of odorants governing perception would be good candidates, such as molecular complexity which is correlated to hedonics in humans and animals (Khan *et al.*, 2007; Kermen *et al.*, 2011).

Besides activation levels, afferent stimulation may drive changes in connectivity within or between hemispheres. In rat, using LFP recordings, olfactory learning induced first a decrease in temporal coherence between the left and right piriform cortex during the initial phase of learning recovering as the animals became experts in the task (Cohen *et al.*, 2015). Changes in intra-hemispheric connectivity between the piriform and orbitofrontal cortices were also observed in relation to the stages of olfactory learning (Cohen & Wilson, 2017). A better understanding of the asymmetric functioning of the olfactory brain will then require to continue to assess brain connectivity in future studies. Interestingly, in humans, asymmetry in evoked-related potentials between the two hemispheres was shown to be reduced in culinary experts compared to control subjects during olfactory mental imagery suggesting an effect of experience on hemispheric functional connectivity (Bensafi *et al.*, 2017).

Conclusions

Lateralized patterns of brain responses to odorant stimulations were reported, mostly in humans. They were obtained using multiple olfactory tasks and stimuli and this might be a reason why it is currently difficult to gain a global understanding of their functional significance. In particular, the level of familiarity, the hedonic value and olfactory learning may interfere with olfactory brain lateralization in terms of activity and connectivity but no general rule relating the nature of the task to brain lateralization could be enacted. Numerous behavioral evidence suggested that olfactory brain lateralization may arise from peripheral asymmetry. This view is supported by asymmetry in perceptive performances varying according to the stimulated nostril. A best nostril has been described in all species that were



investigated, the left or the right one, depending on the type of odorants or tasks. Considering the dominant ipsilateral organization of the olfactory pathway, these data were interpreted as reflecting hemispheric specialization of olfactory information processes. However, the relationships between the best nostril and lateralization of brain patterns remained unclear. We argue that the asymmetry in olfactory sampling, which represents animal' decision on which side of the brain should be privileged for a given stimuli, is of particular interest in this perspective. It is an active process, conserved over the phylogeny, involving olfacto-motor control and dependent on the olfactory tasks to be accomplished, as suggested by current data. Asymmetry in odorant sampling may be of strong ecological pertinence and as such might prove to be functionally related to the lateralized brain patterns, a hypothesis that remained to be tested. Hemispheric specialization in olfactory processing could also arise in a non-exclusive manner from distinct properties of the sensory organs of the two sides of the body, organization of the sensory pathway or intrinsic properties of cortical circuits of the left and right hemispheres. Better knowledge on the regulation and function of brain lateralization may help the understanding of neurodevelopmental or psychiatric pathological conditions showing altered brain lateralization (Kleinhans *et al.*, 2008; Anderson *et al.*, 2011; Wachinger *et al.*, 2018; Wiberg *et al.*, 2019). To achieve this, the rodent olfactory system, well-conserved along the phylogeny, in which the sensory information fed to the brain can be controlled and brain network manipulated, may be a model system of interest for further studies.

REFERENCES

- Anderson, A. K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D. G., Glover, G., Gabrieli, J. D. E., & Sobel, N. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience*, 6(2), 196–202. <https://doi.org/10.1038/nn1001>
- Anderson, J. S., Druzgal, T. J., Froehlich, A., DuBray, M. B., Lange, N., Alexander, A. L., Abildskov, T., Nielsen, J. A., Cariello, A. N., Cooperrider, J. R., Bigler, E. D., & Lainhart, J. E. (2011). Decreased Interhemispheric Functional Connectivity in Autism. *Cerebral Cortex*, 21(5), 1134–1146. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq190>
- Anfora, G., Frasnelli, E., Maccagnani, B., Rogers, L. J., & Vallortigara, G. (2010). Behavioural and electrophysiological lateralization in a social (*Apis mellifera*) but not in a non-social (*Osmia cornuta*) species of bee. *Behavioural Brain Research*, 206(2), 236–239. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.09.023>
- Anfora, G., Rigosi, E., Frasnelli, E., Ruga, V., Trona, F., & Vallortigara, G. (2011). Lateralization in the Invertebrate Brain: Left-Right Asymmetry of Olfaction in Bumble Bee, *Bombus terrestris*. *PLoS ONE*, 6(4), Article 4. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018903>
- Bargmann, C. I., Hartweg, E., & Horvitz, H. R. (1993). Odorant-selective genes and neurons mediate olfaction in



- C. elegans. *Cell*, 74(3), 515–527. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)80053-H](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)80053-H)
- Bensafi, M., Rouby, C., Farget, V., Vigouroux, M., & Holley, A. (2002). Asymmetry of pleasant vs. Unpleasant odor processing during affective judgment in humans. *Neuroscience Letters*, 328(3), 309–313. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00548-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00548-7)
- Bensafi, Moustafa, Fournel, A., Jossain, P., Poncelet, J., Przybylski, L., Rouby, C., & Tillmann, B. (2017). Expertise shapes domain-specific functional cerebral asymmetry during mental imagery: The case of culinary arts and music. *European Journal of Neuroscience*, 45(12), 1524–1537. <https://doi.org/10.1111/ejn.13596>
- Bensafi, Moustafa, Porter, J., Pouliot, S., Mainland, J., Johnson, B., Zelano, C., Young, N., Bremner, E., Aframian, D., Khan, R., & Sobel, N. (2003). Olfactomotor activity during imagery mimics that during perception. *Nature Neuroscience*, 6(11), 1142–1144. <https://doi.org/10.1038/nn1145>
- Betchen, S. A., & Doty, R. L. (1998). Bilateral Detection Thresholds in Dextrals and Sinistrals Reflect the More Sensitive Side of the Nose, Which Is Not Lateralized. *Chemical Senses*, 23, 453–457.
- Bisazza, A., & de Santi, A. (2003). Lateralization of aggression in fish. *Behavioural Brain Research*, 141(2), 131–136. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432802003443>
- Bojsen-Moller, F., & Fahrenkrug, J. (1971). Nasal swell-bodies and cyclic changes in the air passage of the rat and rabbit nose. *Journal of Anatomy*, 110(Pt 1), 25.
- Böye, M., Güntürkün, O., & Vauclair, J. (2005). Right ear advantage for conspecific calls in adults and subadults, but not infants, California sea lions (*Zalophus californianus*): Hemispheric specialization for communication? *European Journal of Neuroscience*, 21(6), 1727–1732. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04005.x>
- Broca, P. (1865). Sur le siège de la faculté du langage articulé. *Bulletins de la Société d'anthropologie de Paris*, 6(1), 377–393. <https://doi.org/10.3406/bmsap.1865.9495>
- Burne, T. H. J., & Rogers, L. J. (2002). Chemosensory input and lateralization of brain function in the domestic chick. *Behavioural Brain Research*, 133(2), 293–300. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(02\)00009-8](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(02)00009-8)
- Chaumillon, R., Alahyane, N., Senot, P., Vergne, J., Lemoine, C., Doré-Mazars, K., Blouin, J., Vergilino-Perez, D., & Guillaume, A. (2015). Vers une quantification de la dominance oculaire pour une meilleure prise en charge des pathologies de l'œil. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 38(4), 322–332. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2014.10.009>
- Cohen, Y., Putrino, D., & Wilson, D. A. (2015). Dynamic cortical lateralization during olfactory discrimination learning: Piriform cortical asymmetry during odour learning. *The Journal of Physiology*, 593(7), 1701–1714. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.288381>
- Cohen, Y., & Wilson, D. A. (2017). Task-Correlated Cortical Asymmetry and Intra- and Inter-Hemispheric Separation. *Scientific Reports*, 7(1), 14602. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15109-x>
- Cowan, W. M., Adamson, L., & Powell, T. P. S. (1961). An experimental study of the avian visual system. *Journal of Anatomy*, 95(Pt 4), 545–563. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1244067/>
- Dadda, M., & Bisazza, A. (2006). Does brain asymmetry allow efficient performance of simultaneous tasks? *Animal Behaviour*, 72(3), 523–529. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2005.10.019>
- Daly, I. M., How, M. J., Partridge, J. C., & Roberts, N. W. (2017). The independence of eye movements in a stomatopod crustacean is task dependent. *The Journal of Experimental Biology*, 220(7), 1360–1368. <https://doi.org/10.1242/jeb.153692>
- Dax, M. (1865, April 28). Lésions de la moitié gauche de l'encéphale coïncidant avec l'oubli des signes de la pensée. *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 259–260.
- Ehret, G. (1987). Left hemisphere advantage in the mouse brain for recognizing ultrasonic communication calls. *Nature*, 325(6101), 249–251. <https://doi.org/10.1038/325249a0>
- Esquivelzeta Rabell, J., Mutlu, K., Noutel, J., Martin del Olmo, P., & Haesler, S. (2017). Spontaneous Rapid Odor Source Localization Behavior Requires Interhemispheric Communication. *Current Biology*, 27(10), 1542–1548.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.04.027>
- Fabre-Thorpe, M., Fagot, J., Lorincz, E., Levesque, F., & Vauclair, J. (1993). Laterality in cats: Paw preference and performance in a visuomotor activity. *Cortex*, 29, 15–24. <https://doi.org/10.1016/S0010->



9452(13)80208-0

- Facchin, L., Bisazza, A., & Vallortigara, G. (1999). What causes lateralization of detour behavior in fish? Evidence for asymmetries in eye use. *Behavioural Brain Research*, *103*(2), 229–234. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432899000431>
- Frasnelli, E., Anfora, G., Trona, F., Tessarolo, F., & Vallortigara, G. (2010). Morpho-functional asymmetry of the olfactory receptors of the honeybee (*Apis mellifera*). *Behavioural Brain Research*, *209*(2), 221–225. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.01.046>
- Frasnelli, E., Vallortigara, G., & Rogers, L. J. (2011). Origins of brain asymmetry: Lateralization of odour memory recall in primitive Australian stingless bees. *Behavioural Brain Research*, *224*(1), 121–127. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.05.026>
- Frasnelli, J., Charbonneau, G., Collignon, O., & Lepore, F. (2008). Odor Localization and Sniffing. *Chemical Senses*, *34*(2), 139–144. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn068>
- Freeman, A. K., Mercer, N. S. G., & Roberts, L. M. (2013). Nasal asymmetry in unilateral cleft lip and palate. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, *66*(4), 506–512. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2012.12.001>
- Gaudry, Q., Hong, E. J., Kain, J., de Bivort, B. L., & Wilson, R. I. (2013). Asymmetric neurotransmitter release enables rapid odour lateralization in *Drosophila*. *Nature*, *493*(7432), 424–428. <https://doi.org/10.1038/nature11747>
- Gazzaniga, M. S. (2005). Forty-five years of split-brain research and still going strong. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(8), 653–659. <https://doi.org/10.1038/nrn1723>
- George, I., Cousillas, H., Richard, J.-P., & Hausberger, M. (2002). Song perception in the European starling: Hemispheric specialisation and individual variations. *Comptes Rendus Biologies*, *325*(3), 197–204. [https://doi.org/10.1016/S1631-0691\(02\)01430-0](https://doi.org/10.1016/S1631-0691(02)01430-0)
- Gottfried, J. A., Deichmann, R., Winston, J. S., & Dolan, R. J. (2002). Functional Heterogeneity in Human Olfactory Cortex: An Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *The Journal of Neuroscience*, *22*(24), 10819–10828. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-24-10819.2002>
- Gotts, S. J., Jo, H. J., Wallace, G. L., Saad, Z. S., Cox, R. W., & Martin, A. (2013). Two distinct forms of functional lateralization in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(36), E3435–E3444. <https://doi.org/10.1073/pnas.1302581110>
- Grobman, M., Dalal, T., Lavian, H., Shmuel, R., Belevovsky, K., Xu, F., Korngreen, A., & Haddad, R. (2018). A Mirror-Symmetric Excitatory Link Coordinates Odor Maps across Olfactory Bulbs and Enables Odor Perceptual Unity. *Neuron*, *99*(4), 800–813.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.07.012>
- Güntürkün, O., Diekamp, B., Manns, M., Nottelmann, F., Prior, H., Schwarz, A., & Skiba, M. (2000). Asymmetry pays: Visual lateralization improves discrimination success in pigeons. *Current Biology*, *10*(17), 1079–1081. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(00\)00671-0](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(00)00671-0)
- Güntürkün, O., Ströckens, F., & Ocklenburg, S. (2020). Brain Lateralization: A Comparative Perspective. *Physiological Reviews*, *100*(3), 1019–1063. <https://doi.org/10.1152/physrev.00006.2019>
- Guo, K., Meints, K., Hall, C., Hall, S., & Mills, D. (2009). Left gaze bias in humans, rhesus monkeys and domestic dogs. *Animal Cognition*, *12*(3), 409–418. <https://doi.org/10.1007/s10071-008-0199-3>
- Hummel, T., Mohammadian, P., & Kobal, G. (1998). Handedness is a determining factor in lateralized olfactory discrimination. *Chemical Senses*, *23*(5), 541–544. <https://doi.org/10.1093/chemse/23.5.541>
- James, N. K., Mercer, N. S. G., Peat, B., Pigott, R. W., & McComb, H. (1991). Nasal symmetry: A lo-year comparison between the Pigott and McComb nasal correction. *British Journal of Plastic Surgery*, *44*, 562–566. [https://doi.org/10.1016/0007-1226\(91\)90088-2](https://doi.org/10.1016/0007-1226(91)90088-2)
- Johnson, B. N., Mainland, J. D., & Sobel, N. (2003). Rapid Olfactory Processing Implicates Subcortical Control of an Olfactomotor System. *Journal of Neurophysiology*, *90*(2), 1084–1094. <https://doi.org/10.1152/jn.00115.2003>
- Jovanic, T., Schneider-Mizell, C. M., Shao, M., Masson, J.-B., Denisov, G., Fetter, R. D., Mensh, B. D., Truman, J. W., Cardona, A., & Zlatić, M. (2016). Competitive Disinhibition Mediates Behavioral Choice and Sequences in *Drosophila*. *Cell*, *167*(3), 858–870.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.009>



- Jozet-Alves, C., Percelay, S., & Bouet, V. (2019). Olfactory Laterality Is Valence-Dependent in Mice. *Symmetry*, *11*(9), 1129. <https://doi.org/10.3390/sym11091129>
- Kahana-Zweig, R., Geva-Sagiv, M., Weissbrod, A., Secundo, L., Soroker, N., & Sobel, N. (2016). Measuring and Characterizing the Human Nasal Cycle. *PLOS ONE*, *11*(10), e0162918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162918>
- Karolis, V. R., Corbetta, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2019). The architecture of functional lateralisation and its relationship to callosal connectivity in the human brain. *Nature Communications*, *10*(1), 1417. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09344-1>
- Kermen, F., Chakirian, A., Sezille, C., Jousain, P., Le Goff, G., Ziessel, A., Chastrette, M., Mandairon, N., Didier, A., Rouby, C., & Bensafi, M. (2011). Molecular complexity determines the number of olfactory notes and the pleasantness of smells. *Scientific Reports*, *1*, 206. <https://doi.org/10.1038/srep00206>
- Kermen, Florence, Lal, P., Faturios, N. G., & Yaksi, E. (2020). Interhemispheric connections between olfactory bulbs improve odor detection. *PLOS Biology*, *18*(4), e3000701. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000701>
- Khan, R. M., Luk, C.-H., Flinker, A., Aggarwal, A., Lapid, H., Haddad, R., & Sobel, N. (2007). Predicting Odor Pleasantness from Odorant Structure: Pleasantness as a Reflection of the Physical World. *The Journal of Neuroscience*, *27*(37), 10015–10023. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1158-07.2007>
- Kikuta, S., Sato, K., Kashiwadani, H., Tsunoda, K., Yamasoba, T., & Mori, K. (2010). Neurons in the anterior olfactory nucleus pars externa detect right or left localization of odor sources. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(27), 12363–12368. <https://doi.org/10.1073/pnas.1003999107>
- Kleinmans, N. M., Müller, R.-A., Cohen, D. N., & Courchesne, E. (2008). Atypical functional lateralization of language in autism spectrum disorders. *Brain Research*, *1221*, 115–125. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.04.080>
- Koelega, H. S. (1979). Olfaction and sensory asymmetry. *Chemical Senses*, *4*(1), 89–95. <https://doi.org/10.1093/chemse/4.1.89>
- Lefèvre, L., Courtiol, E., Garcia, S., Thévenet, M., Messaoudi, B., & Buonviso, N. (2016). Significance of sniffing pattern during the acquisition of an olfactory discrimination task. *Behavioural Brain Research*, *312*, 341–354. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.06.039>
- Letzkus, P., Ribi, W. A., Wood, J. T., Zhu, H., Zhang, S.-W., & Srinivasan, M. V. (2006). Lateralization of Olfaction in the Honeybee *Apis mellifera*. *Current Biology*, *16*(14), 1471–1476. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.05.060>
- Levy, R. B., Marquarding, T., Reid, A. P., Pun, C. M., Renier, N., & Oviedo, H. V. (2019). Circuit asymmetries underlie functional lateralization in the mouse auditory cortex. *Nature Communications*, *10*(1), 2783. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10690-3>
- Liu, A., Papale, A. E., Hengenius, J., Patel, K., Ermentrout, B., & Urban, N. N. (2020). Mouse Navigation Strategies for Odor Source Localization. *Frontiers in Neuroscience*, *14*, 218. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00218>
- Louis, M., Huber, T., Benton, R., Sakmar, T. P., & Vosshall, L. B. (2008). Bilateral olfactory sensory input enhances chemotaxis behavior. *Nature Neuroscience*, *11*(2), 187–199. <https://doi.org/10.1038/nn2031>
- Manescu, S., Daniel, B., Filiou, R.-P., Lepore, F., & Frasnelli, J. (2017). Nostril Advantage in Trigeminal/Olfactory Perception and Its Relation to Handedness. *Perception*, *46*(3–4), 377–392. <https://doi.org/10.1177/0301006616680375>
- Manning, L., & Thomas-Antérion, C. (2011). Marc Dax and the discovery of the lateralisation of language in the left cerebral hemisphere. *Revue Neurologique*, *167*(12), 868–872. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2010.10.017>
- McGreevy, P. D., & Rogers, L. J. (2005). Motor and sensory laterality in thoroughbred horses. *Applied Animal Behaviour Science*, *92*(4), 337–352. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2004.11.012>
- McGrew, W. C., & Marchant, L. F. (1999). Laterality of hand use pays off in foraging success for wild chimpanzees. *Primates*, *40*(3), 509–513. <https://doi.org/10.1007/BF02557586>



- Mench, J. A., & Andrew, R. J. (1986). Lateralization of a Food Search Task in the Domestic Chick. *Behavioral and Neural Biology*, 46(2), 107–114. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3767825>
- Mendola, J. D., & Conner, I. P. (2007). Eye Dominance Predicts fMRI Signals in Human Retinotopic Cortex. *Neuroscience Letters*, 414(1), 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.12.012>
- Meng, Z. J., Yan, S. C., Yang, C. P., & Ruan, C. C. (2012). Asymmetrical distribution of antennal sensilla in the female *Anastatus japonicus* Ashmead (Hymenoptera: Eupelmidae). *Microscopy Research and Technique*, 75(8), 1066–1075. <https://doi.org/10.1002/jemt.22032>
- Millot, J. L., & Brand, G. (2000). Behavioral lateralization during spontaneous smelling tasks. *Perceptual and Motor Skills*, 90(2), 444–450. <https://doi.org/10.2466/pms.2000.90.2.444>
- Mombaerts, P., Wang, F., Dulac, C., Chao, S. K., Nemes, A., Mendelsohn, M., Edmondson, J., & Axel, R. (1996). Visualizing an Olfactory Sensory Map. *Cell*, 87, 675–686. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81387-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81387-2)
- Mori, K. (1999). The Olfactory Bulb: Coding and Processing of Odor Molecule Information. *Science*, 286(5440), 711–715. <https://doi.org/10.1126/science.286.5440.711>
- Mori, Kensaku, Campenhausen, H. von, & Yoshihara, Y. (2000). Zonal organization of the mammalian main and accessory olfactory systems. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 355(1404), 1801–1812. <https://doi.org/10.1098/rstb.2000.0736>
- Mori, Kensaku, & Sakano, H. (2011). How Is the Olfactory Map Formed and Interpreted in the Mammalian Brain? *Annual Review of Neuroscience*, 34(1), 467–499. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-112210-112917>
- Nottebohm, F. (1970). Ontogeny of Bird Song. *Science*, 167(3920), 950–956. <https://doi.org/10.1126/science.167.3920.950>
- Parthasarathy, K., & Bhalla, U. S. (2013). Laterality and Symmetry in Rat Olfactory Behavior and in Physiology of Olfactory Input. *Journal of Neuroscience*, 33(13), 5750–5760. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1781-12.2013>
- Patin, A., & Pause, B. M. (2015). Human amygdala activations during nasal chemoreception. *Neuropsychologia*, 78, 171–194. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.10.009>
- Pendse, S. G. (1987). Hemispheric Asymmetry in Olfaction on a Category Judgement Task. *Perceptual and Motor Skills*, 64(2), 495–498. <https://doi.org/10.2466/pms.1987.64.2.495>
- Petersen, M., Beecher, M., Zoloth, S., Moody, D., & Stebbins, W. (1978). Neural lateralization of species-specific vocalizations by Japanese macaques (*Macaca fuscata*). *Science*, 202(4365), 324–327. <https://doi.org/10.1126/science.99817>
- Pinching, A. J., & Powell, T. P. S. (1971). The neuropil of the periglomerular region of the olfactory bulb. *Journal of Cell Science*, 9(2), 379–409.
- Rajan, R. (2006). Rats Smell in Stereo. *Science*, 311(5761), 666–670. <https://doi.org/10.1126/science.1122096>
- Reisz, R. R., MacDougall, M. J., LeBlanc, A. R. H., Scott, D., & Nagesan, R. S. (2020). Lateralized Feeding Behavior in a Paleozoic Reptile. *Current Biology*, 30(12), 2374–2378.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.04.026>
- Rogers, L. J. (2000). Evolution of Hemispheric Specialization: Advantages and Disadvantages. *Brain and Language*, 73(2), 236–253. <https://doi.org/10.1006/brln.2000.2305>
- Rogers, L. J. (2014). Asymmetry of brain and behavior in animals: Its development, function, and human relevance: Laterality Development in Animal Models. *Genesis*, 52(6), 555–571. <https://doi.org/10.1002/dvg.22741>
- Royet, J.-P., & Plailly, J. (2004). Lateralization of Olfactory Processes. *Chemical Senses*, 29(8), 731–745. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh067>
- Savic, I. (2000). Right-nostril Dominance in Discrimination of Unfamiliar, but Not Familiar, Odours. *Chemical Senses*, 25(5), 517–523. <https://doi.org/10.1093/chemse/25.5.517>
- Schaffer, E. S., Stettler, D. D., Kato, D., Choi, G. B., Axel, R., & Abbott, L. F. (2018). Odor Perception on the Two Sides of the Brain: Consistency Despite Randomness. *Neuron*, 98(4), 736–742.e3. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.04.004>



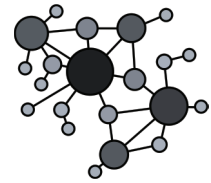
- Schnell, A. K., Hanlon, R. T., Benkada, A., & Jozet-Alves, C. (2016). Lateralization of Eye Use in Cuttlefish: Opposite Direction for Anti-Predatory and Predatory Behaviors. *Frontiers in Physiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00620>
- Seyal, M., Sato, S., White, B. G., & Porter, R. J. (1981). Visual evoked potentials and eye dominance. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 52(5), 424–428. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(81\)90025-0](https://doi.org/10.1016/0013-4694(81)90025-0)
- Siniscalchi, M., d’Ingeo, S., & Quaranta, A. (2016). The dog nose “KNOWS” fear: Asymmetric nostril use during sniffing at canine and human emotional stimuli. *Behavioural Brain Research*, 304, 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.02.011>
- Siniscalchi, M., Padalino, B., Aubé, L., & Quaranta, A. (2015). Right-nostril use during sniffing at arousing stimuli produces higher cardiac activity in jumper horses. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, 20(4), 483–500. <https://doi.org/10.1080/1357650X.2015.1005629>
- Siniscalchi, M., Sasso, R., Pepe, A. M., Dimatteo, S., Vallortigara, G., & Quaranta, A. (2011). Sniffing with the right nostril: Lateralization of response to odour stimuli by dogs. *Animal Behaviour*, 82(2), 399–404. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2011.05.020>
- Stocker, R. F., Lienhard, M. C., Borst, A., & Fischbach, K. F. (1990). Neuronal architecture of the antennal lobe in *Drosophila melanogaster*. *Cell and Tissue Research*, 262(1), 9–34. <https://doi.org/10.1007/BF00327741>
- Sullivan, S. L., Ressler, K. J., & Buck, L. B. (1995). Spatial patterning and information coding in the olfactory system. *Current Opinion in Genetics & Development*, 5(4), 516–523. [https://doi.org/10.1016/0959-437X\(95\)90057-N](https://doi.org/10.1016/0959-437X(95)90057-N)
- Thuerauf, N., Gossler, A., Lunkenheimer, J., Lunkenheimer, B., Maihöfner, C., Bleich, S., Kornhuber, J., Markovic, K., & Reulbach, U. (2008). Olfactory lateralization: Odor intensity but not the hedonic estimation is lateralized. *Neuroscience Letters*, 438(2), 228–232. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.04.038>
- Toulouse, E., & Vaschide, N. (1900). L’asymétrie sensorielle olfactive. *Revue philosophique de la France et de l’Etranger*, 49, 176–186. <https://www.jstor.org/stable/41077089>
- Troemel, E. R., Chou, J. H., Dwyer, N. D., Colbert, H. A., & Bargmann, C. I. (1995). Divergent seven transmembrane receptors are candidate chemosensory receptors in *C. elegans*. *Cell*, 83(2), 207–218. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90162-0](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90162-0)
- Troemel, E. R., Sagasti, A., & Bargmann, C. I. (1999). Lateral Signaling Mediated by Axon Contact and Calcium Entry Regulates Asymmetric Odorant Receptor Expression in *C. elegans*. *Cell*, 99(4), 387–398. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81525-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81525-1)
- Vallortigara, G., & Andrew, R. J. (1994). Olfactory lateralization in the chick. *Neuropsychologia*, 32(4), 417–423.
- Vallortigara, Giorgio, & Rogers, L. J. (2020). A function for the bicameral mind. *Cortex*, 124, 274–285. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.11.018>
- Volz, L. J., & Gazzaniga, M. S. (2017). Interaction in isolation: 50 years of insights from split-brain research. *Brain*, 140(7), 2051–2060. <https://doi.org/10.1093/brain/awx139>
- Wachinger, C., Nho, K., Saykin, A. J., Reuter, M., Rieckmann, A., & Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. (2018). A Longitudinal Imaging Genetics Study of Neuroanatomical Asymmetry in Alzheimer’s Disease. *Biological Psychiatry*, 84(7), 522–530. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.04.017>
- Wes, P. D., & Bargmann, C. I. (2001). *C. elegans* odour discrimination requires asymmetric diversity in olfactory neurons. *Nature*, 410(6829), 698–701. <https://doi.org/10.1038/35070581>
- Wiberg, A., Ng, M., Al Omran, Y., Alfaro-Almagro, F., McCarthy, P., Marchini, J., Bennett, D. L., Smith, S., Douaud, G., & Furniss, D. (2019). Handedness, language areas and neuropsychiatric diseases: Insights from brain imaging and genetics. *Brain*, 142(10), 2938–2947. <https://doi.org/10.1093/brain/awz257>
- Wilson, D. A. (1997). Binocular interactions in the rat piriform cortex. *Journal of Neurophysiology*, 78(1), 160–169.
- Yan, Z., Tan, J., Qin, C., Lu, Y., Ding, C., & Luo, M. (2008). Precise Circuitry Links Bilaterally Symmetric Olfactory Maps. *Neuron*, 58(4), 613–624. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.03.012>
- Youngentob, S. L., Kurtz, D. B., Leopold, D. A., Mozell, M. M., & Hornung, D. E. (1982). Olfactory sensitivity: Is



- there laterality? *Chemical Senses*, 7(1), 11–21. <https://doi.org/10.1093/chemse/7.1.11>
- Yu, S., Avery, L., Baude, E., & Garbers, D. L. (1997). Guanylyl cyclase expression in specific sensory neurons: A new family of chemosensory receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(7), 3384–3387. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.7.3384>
- Zang, Y., Han, P., & Hummel, T. (2020). Lateralization of odor identification in right-handers. *Acta Oto-Laryngologica*, 140(6), 509–513. <https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1730006>
- Zatorre, R. J., & Jones-Gotman, M. (1990). Right-nostril advantage for discrimination of odors. *Perception & Psychophysics*, 47(6), 526–531. <https://doi.org/10.3758/BF03203105>
- Zatorre, R. J., Jones-Gotman, M., Evans, A. C., & Meyer, E. (1992). Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature*, 360, 339.
- Zelano, C., Montag, J., Johnson, B., Khan, R., & Sobel, N. (2007). Dissociated Representations of Irritation and Valence in Human Primary Olfactory Cortex. *J Neurophysiol*, 97, 8.
- Zucca, P., & Sovrano, V. A. (2008). Animal lateralization and social recognition: Quails use their left visual hemifield when approaching a companion and their right visual hemifield when approaching a stranger. *Cortex*, 44(1), 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2006.01.002>



RÉSULTATS



Les résultats obtenus au cours de cette thèse sont présentés sous forme d'articles scientifiques,

- en préparation pour soumission pour les articles 1 et 2 ;
 - en tant que données préliminaires obtenues et analysées, nécessitant encore l'obtention et l'analyse de données pour l'étude 3.
-



Étude 1

Context-dependent asymmetric processing of olfactory information

Cavelius M^{1.2.3}, Greco J^{1.2.3}, Thévenet M^{1.2.3} and Didier A^{1.2.3}

¹Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL), Neuroplasticity and Neuropathology of Olfactory Perception Team, CNRS 5292, Inserm 1098, Bron 69500 France

²Université Claude Bernard-Lyon1, Villeurbanne 69100 France

³Université de Lyon, 69000 Lyon, France

IN PREPARATION

Corresponding author

Anne DIDIER

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon

Neuropop team

CH Le Vinatier - Bâtiment 462 – Neurocampus

95 Boulevard Pinel, 69500 Bron

anne.didier@univ-lyon1.fr

00 33 (0)4 81 10 65 18



ABSTRACT

Lateralization is a long-known feature of brain functional organization but its role remains uncertain. In sensory systems, brain lateralization seems to vary with the behavioral significance or the physical characteristics of the sensory cue. Here, we used the mouse model to test the hypothesis that lateralization of olfactory processing depends on the cognitive context. Mice were submitted to an olfactory cue experienced in three distinct learning contexts including a perceptive discrimination task and two rewarded tasks, a classical associative task and a rule-changing task requiring cognitive flexibility. We used c-Fos cellular mapping to uncover neuronal activity in selected brain regions of the left and right hemispheres and applied the graph theory to analyze connectivity. Results indicated that each task induced a specific pattern of brain connectivity obeying to a small world organization and showing left/right asymmetries. Indeed, each task-related network exhibited different and lateralized hubs, indicating that the two hemispheres do not similarly process the olfactory cue in any of the task. In addition, the rewarded tasks led to a prominence of left intra-hemispheric connectivity. This left/right difference in connection density was present from the olfactory regions in the associative task, pointing to bottom-up mechanism of brain lateralization while in the rule-changing no asymmetric olfactory connectivity was observed suggesting higher order mechanisms. Altogether, the present finding demonstrated asymmetric processing of olfactory information in the mouse brain and its modulation as a function of the context.

Key words: brain connectivity – olfaction – learning – lateralization – mouse



INTRODUCTION

Brain lateralization is documented in humans since the original discovery of a left hemisphere specialization for language and research in commissurectomized split-brain patients, revealing the visuo-spatial and holistic superiority of the right over the left hemisphere (Volz & Gazzaniga, 2017). Recent advances based on functional brain imaging studies indicated that the pattern of brain lateralization varies with the nature of the cognitive domain being under investigation (Karolis *et al.*, 2019). Long-thought to be the singularity of humans, brain lateralization was retrieved in a variety of species spanning along the phylogenetic scale and fueled the notion that the two sides of the brain do not symmetrically process information (reviewed in Güntürkün *et al.*, 2020). Early evidence came from behavioral approaches of sensory information sampling or processing. For instance, birds or fishes choose one eye or the other to collect distinct types of visual information (predator versus food) and performances in learning or recognition were shown to depend on the side of the body to which the stimulus was applied (Rogers, 2014). These behavioral data were interpreted as proofs for asymmetric functioning of the two hemispheres. Importantly, behavioral asymmetry depended on the significance of the sensory stimuli being processed such as familiarity or social value (Rogers, 2014), but also on stimulus physical features such as temporal or spectral features in audition (Levy *et al.*, 2019). Here we designed an experiment in mice aimed at testing the hypothesis that brain lateralization of sensory processing evolves with the behavioral significance of the stimulus, independently of stimulus features. For that purpose, three learning tasks conferring distinct significance to a given sensory cue were implemented in mice. We conducted the experiments using an olfactory stimulus as olfaction is of primary ecological prominence in rodents. In addition, although direct connections between the olfactory bulbs have been recently described in mice and fish (Grobman *et al.*, 2018; Kermen *et al.*, 2020), the olfactory system is essentially ipsilateral in its anatomical projections from the sensory neurons of the nasal cavity to the primary piriform cortex (Shepherd *et al.*, 2004). Such organization may prove suitable to reveal functional specialization of the hemispheres. We used c-Fos cellular mapping to uncover neuronal activity in selected brain regions of the left and right sides of the brain and applied the graph theory to analyze connectivity (Wheeler *et al.*, 2013). Results indicated that the olfactory learning tasks including perceptive, associative, and rule-changing learnings induced specific



patterns of brain connectivity with prominent left/right asymmetries. Indeed, odorant experience in the associative and rule-changing tasks was associated with more intra-hemispheric connections in the left than in the right hemisphere and for all three tasks, network hubs were found to be unilateral and task-specific. Finally, we reported that asymmetry in processing occurred from the olfactory system following associative learning, at least partly accounting for brain lateralization in higher-level brain regions.



MATERIAL AND METHODS

Ethics statements

All experimental procedures were carried out in accordance with international (European parliament Directive 2010/63/UE) and national legislations (Decree no. 2013-118) in the laboratory animals' care facility and were approved by the Animal Ethics Committee (APAFIS#23631).

Mouse housing

Fourty-two male C57BL/6J mice (8-12 weeks) from Charles River (France) were used in this study, divided in four groups: control no odor (n=10), perceptive learning (n=12), associative learning (n=10) and rule-changing associative learning (n=10). They were housed in groups of 5 or 6 in 12h light/dark cycle, with *ad libitum* access to water and food except for the time of the associative and rule-changing learnings, which were in food deprivation in order to maintain 80% of their initial weight (2g of food/animal/day). All behavioral experiments took place during the light cycle, in the afternoon.

Learning groups

Perceptive discrimination learning. Mice of the perceptive learning group were exposed to +limonene (+lim) for one hour per day during ten days in their home cage containing two tea balls with 100 μ L of pure odorant hanging from the lid. To evaluate mouse olfactory capacities, we assessed their ability to discriminate this odorant, +lim, from another perceptually similar odorant, -lim, which naive mice do not discriminate from +lim (Moreno *et al.*, 2009; Rey *et al.*, 2012). To achieve this, we used a cross-habituation paradigm, in which mice are four consecutively times exposed to the same odorant during habituation trials and then exposed to the other odorant of the pair during the test trial. The odorant is presented in a tea ball hanging from the lid as in the enrichment. Trials lasted 50s and mouse investigation time was measured. Comparisons between first (hab1) and last (hab4) habituations trials and between hab4 and the test trial (test) were performed to evaluate respectively habituation and discrimination.

Associative learning. Mice were food deprived (2g of food/mouse/day) 7 days before the onset of the behavioral experiment, lowering their weight not further than to 80% of their



initial weight. Behavioral experiments were conducted in the afternoon (2-6 p.m., light phase). We used a computer-assisted two-hole board apparatus, in which holes can be odorized and are fitted with sensors to automatically monitor time and duration of visits by the mouse to the holes. Mice were first familiarized to the hole board (shaping, 3 days long, 3 blocks per day, inter-block interval=5 min, 4 trials of 120 sec per block, inter-trial interval 30 sec). Then, mice learned to associate +lim with the food reward. For that purpose, one hole of the hole board contained a clean polypropylene swab under a grid covered with clean bedding whereas the second hole contained a polypropylene swab impregnated with 20 μ L of pure +lim, under a grid covered with clean bedding in which a food reward (small piece of cereal) was hidden. Each day, animals had to perform three blocks of four consecutive trials, spaced with a five-minute interval as during shaping. Blocks were composed of four rewarded trials, in which one of the two holes was odorized and rewarded and the other one was non-odorized and non-rewarded. The position of the rewarded hole was randomized between trials to prevent any spatial learning. To assess learning, we measured the success rate. A successful trial was a trial in which the first visit was to the odorized hole.

Rule Changing learning. To solicit behavioral flexibility, mice of the rule-changing associative learning underwent a first associative training as described for the associative learning group (training 1) and then a second training phase. In the training 2, one block was composed of three consecutive rewarded trials and one last unrewarded trial, in which the odorized hole was not rewarded anymore. We measured the latency to visit the odorized hole, as learning should lead the mice to refrain from exploring the odorized hole on the last trial of each block. Mice were trained for ten days. The position of the holes was randomized along training 2 as during training 1.

Olfactory stimulation and Sacrifice

Animals from the perceptive learning group were stimulated for one hour +lim (pure, 20 μ L) presented in a tea ball, one hour before sacrifice. In the associative and rule-changing groups, sacrifice was done one hour following the last behavioral block session.

A control group that did not perform any olfactory learning was sacrificed one hour following a 1-hour fake stimulation with an empty tea ball.

Mice were then deeply anesthetized with an intraperitoneal injection of euthasol (100mg/kg) and perfused transcardially with saline (0.9%), followed by an ice-cold solution of 4%



paraformaldehyde in phosphate buffer (PB 0.1 M, pH 7.4). After two hours of post-fixation in the same fixative at 4°C, brains were washed with phosphate buffer and cryoprotected for seven days in a sucrose solution (20% in distilled water) at 4°C. Brains were then rapidly frozen and stored at -20°C. 14 µm-thick coronal sections were cut on cryostat.

c-Fos immunostaining

A rabbit anti-c-Fos primary antibody (1:2000; ProteinTech, 26192-1-AP) was combined with biotinylated goat anti-rabbit antibody (1:200; Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA). Brain sections were then processed through an avidin-biotin-peroxidase complex (ABC Elite Kit, Vector Laboratories) coupled to diaminobenzidine as a chromogen. Following dehydration in graded ethanol solutions, sections were defatted in xylene and cover slipped in DPX (Fluka, Sigma).

c-Fos positive cell quantification

Quantitative analyses of c-Fos positive (c-Fos+) cells were performed using a mapping software (Mercator, Exploranova, La Rochelle) coupled to a Zeiss optical microscope. The quantification of c-Fos+ cells was carried out at 20x magnification in the entire brain, from the olfactory bulbs to the most posterior region of interest, *ie* 9.84 mm to -0.36 mm along the antero-posterior axis (0 at inter aurial lines) with an interval of 210 µm. Once detected, c-Fos+ cells were matched to a digitized mouse brain atlas using a software developed in the team (Midroit *et al.*, 2018) to obtain the density of activated cells in each of the twenty-seven selected brain regions in left and right hemispheres. The selected regions included regions of the olfactory system (granular and glomerular cell layer of the olfactory bulb, accessory olfactory bulb, anterior olfactory nucleus, piriform cortex, olfactory tubercle, anterior, basolateral and posterolateral cortical amygdala, tenia tecta and entorhinal cortex), of the memory system (hippocampus, lateral and medial septal nuclei, horizontal limb of the diagonal band of Broca), of the reward system (accumbens nucleus shell and core, ventral pallidum, globus pallidus and ventral tegmental area) and some cortical areas (somatosensory 1 and 2, motor, auditory, parietal medial prefrontal and orbitofrontal cortices) (see **Figure 1** for repartition and abbreviations). A threshold of staining positivity for c-Fos was manually determined for each animal.



Functional connectivity analysis

Correlation matrices. Within each of the four experimental groups (No odor, Perceptive, Associative and Rule-changing), all possible pairwise correlations between the c-Fos signal in the 27 regions of each hemisphere were determined by computing Pearson's correlation coefficients (1431 correlations in total, distributed in 27x27 interhemispheric and 27x26 intra-hemispheric correlations). Each set of correlations was displayed as color-coded correlation matrices using R software.

Network construction. Networks were constructed by thresholding inter-regional correlations in each group of animals. The primary networks were constructed by considering correlations with Pearson's $r > 0.83$, which corresponded to a one-tailed significance level of $p < 0.025$, uncorrected for multiple comparisons. Networks with higher ($p < 0.01$, $r > 0.87$) and lower ($p < 0.05$, $r > 0.75$) threshold significance were constructed and analyzed to exclude any threshold-specific results. Negative and positive correlations were both considered. The nodes in the network represent brain regions and the correlations that survived thresholding were considered connections. Matlab© was used to visualize networks, with node size set proportional to degree (number of connected regions) and connection line weights reflecting the strength of the correlation, positive correlations in red, negative in blue.

Connection density. To reveal feature differences between learning network organizations, we measured the connection density of the overall and different subnetworks, such as intra- and interhemispheric or intra-system subnetworks. The connection density, expressed in %, is defined as the ratio of the number of significant correlations over the number of all possible correlations (intra-hemispheric subnetwork $27 \times 26 = 702$ possible correlations; inter-hemispheric subnetwork $27 \times 27 = 729$ and same type of calculation for other subsystem analysis).

Graph theory analysis

Graph theory measures were used to characterize properties of the networks, in accordance with previous reported c-Fos functional connectivity networks (Wheeler *et al.*, 2013; Babayan *et al.*, 2017; Vetere *et al.*, 2017).

Generation of control random networks. For each learning network, 1000 random, null hypothesis networks were generated, following the same number of active nodes, connections, and same degree distribution as experimental networks. Experimental network



properties were then compared to averaged values from these corresponding control networks. Network analyses and control network construction were conducted using Matlab© and functions of the brain connectivity toolbox (<https://www.brain-connectivity-toolbox.net/>). To determine if network properties differed between learning and control networks, ninety-five percent confidence intervals are reported on each measure. Bootstrapping gave access to means and confidence intervals for network measures. This was performed by resampling subjects with replacement one thousand times and recalculation of the network measures.

Small world organization. To compare learning networks with random control networks we used two particular measures of network connectivity. First, a measure of network integration, the global efficiency, which is the inverse of the characteristic path length. In the network, the shortest path length represents the minimal number of nodes you must go through to get from one given node to another in the network. The characteristic path length is the average shortest path length for all pairs of nodes in the network. Thus, global efficiency is high for a dense network with a small characteristic path length. Second, a measure of network segregation, the mean clustering coefficient. The clustering coefficient is the fraction of node's neighbors that are neighbors of each other's. The mean clustering coefficient is then the average clustering coefficient for all the active nodes in the network.

Network visualization and hub identification

Network representation was performed using Cytoscape©. Hub regions play a key role in the function of a network. Two measures of centrality, degree and betweenness were used to identify such regions. Degree corresponds to the number of nodes to which a given node is connected. Node betweenness measures the number of times a given node appears in all shortest path lengths of the network. Thus, nodes with high betweenness are involved in many shortest path lengths. All nodes were ranked by degree and betweenness and candidate hubs were considered to be regions that were ranked above 80th percentile for both measures.

Statistical analysis

All statistical analysis was performed using RStudio® software. Data normality was assessed using Shapiro tests. In turn, further mean comparisons were realized using either Kruskal-



Wallis/Friedman or ANOVA tests, with consecutive Wilcoxon or Student tests, for non-parametric and parametric data respectively. Proportion comparisons were conducted using pairwise comparisons. All p-values were corrected with Holm correction.

RESULTS

Behavior

In order to estimate the contribution of the left and right hemispheres in olfactory processing, we used three olfactory learning tasks in which mice were exposed to the same odorant (+limonene, +lim) carrying different information. In the first, perceptive learning (group Perceptive), mice were passively exposed one hour per day, during ten days to +lim (**Figure 1Ai**). At the end of the enrichment, mice were tested on their ability to discriminate +lim from a perceptively very similar odorant, the -limonene (-lim) (Moreno *et al.*, 2009), using a habituation/dishabituation test. In this test, mice were exposed four consecutive times (habituation trials) to the habituation odorant and upon the fifth trial (test trial) to the second odorant of the pair, the test odorant. The time spent investigating the odorant decreased along habituation trials (trials hab1 to hab4, one way ANOVA, $F(4,44)=4.96$, $p=0.0022$ and t-test hab 1 versus hab4 $t(11)=6.42$, $p<0.0001$) indicating habituation to the odorant. Then, upon the fifth trial, the time spent investigating the test odorant increased indicating that mice discriminated the two odorants (t-test hab4 versus test, $t(11)=-5.33$, $p<0.0001$), in line with previous studies (Mandairon *et al.*, 2006; Moreno *et al.*, 2009) (**Figure 1Aii**).

Another group of mice was submitted to an associative learning (Associative group) in which mice learned to associate the +lim odorant with a reward. The training took place on a two-hole board apparatus (Mandairon *et al.*, 2009) and consisted in three blocks of four rewarded trials per day during three days. One hole was odorized by +lim and rewarded (piece of cereal) while the other hole was non-odorized and non-rewarded (**Figure 1Bi**). The success rate increased along blocks (Friedman test, $\chi^2(8)=29.05$, $p<0.0001$) and was significantly higher at the ninth block than at the first one (Wilcoxon test, $V=0$, $p=0.00065$) (**Figure 1Bii**) indicating that the mice could learn the task.

In a last group of mice, we used a rule-changing paradigm to address mouse cognitive flexibility (group Rule-changing). Mice first performed the same training as the associative group (day 1 to day 3, **Figure 1Ci**, training 1) and similarly showed increased success rate



(Friedman test, $\chi^2(8)=16.32$, $p=0.038$; Wilcoxon test, $V=0$, $p=0.0063$ for difference between block 1 and block 9, **Supp Figure 1**). Once the association was established, the rule changed (**Figure 1Ci**, training 2). Each block was no longer composed of four rewarded trials but of three consecutive rewarded trials and a last unrewarded trial, in which the odorant was still present in one of the two holes but no longer rewarded. Latency to visit the odorized hole was measured. Upon the fourth trial, longer latency would reflect the loss of motivation to visit the hole progressively identified by the animal as non-rewarded. Increased in latency upon the fourth trial was thus used as an index of learning. During the first five days of training 2 (days 4 to 8), the latency was not different between trials (**Figure 1Cii**). From the sixth day of training 2 (day 9) on, the latency varied between trials (Friedman test, latency per trial averaged across blocks; d9: $\chi^2(3)=10.2$, $p=0.017$; d10: $\chi^2(3)=14.76$, $p=0.002$; d11: $\chi^2(3)=10.2$, $p=0.017$; d12: $\chi^2(3)=14.64$, $p=0.002$). Direct comparison of trial 1 and trial 4 revealed an increased latency upon the fourth trial from day 9 to day 12 (Wilcoxon test, d9: $V=8$, $p=0.024$; d10: $V=0$, $p<0.0001$; d11: $V=3$, $p=0.0049$; d12: $V=3$, $p=0.0049$). Hence, the mice refrained from visiting the odorized hole upon the fourth trial from day 9, suggesting that they demonstrated cognitive flexibility and learned the second rule.

Learning symmetrically increased c-Fos positive cell density

Using c-Fos-positive (c-Fos+) cell mapping, we measured the neuronal activity of 27 brain regions of interest in the left and right hemispheres in animals that underwent the three behavioral tasks and in a control no odor group (No odor). The brain regions of interest were selected in the olfactory system (glomerular cell layer GL, granular cell layer Gr, accessory olfactory bulb AOB, anterior olfactory nucleus AON, piriform cortex Pir, olfactory tubercle Tub, cortical Amygdala CoA (Anterior ACo, postero-lateral PLCo and basolateral BLA), tenia tecta TT and entorhinal cortex Ecx), in the memory system (hippocampus Hip, lateral septal nucleus LS, medial septal nucleus MS, horizontal limb of the diagonal band of Broca HDB), in the reward system (accumbens shell AS, accumbens core AC, ventral pallidum VP, globus pallidus GP, ventral tegmental area VTA) and in cortical areas (somatosensoriel S1 and S2, motor Mot, auditory Audi, parietal Par, medial prefrontal mPF and orbitofrontal OF) (**Figure 2A**). c-Fos+ cells were analyzed in the regions of interest one hour following a one-hour exposure to the empty odorant container (No odor) or the learned odorant for the Perceptive group or following the last behavioral trial in the Associative and Rule-changing groups. c-Fos density



was measured using a semi-automatic procedure and a custom-made matching-to-atlas software (Midroit *et al.*, 2018) (**Figure 2B and D**). Inter-regional correlation matrices were calculated (**Figure 2C**).

We first conducted within-group analysis of c-Fos+ cell density (**Figure 2B**). We observed that c-Fos+ cell density varied between brain regions (Kruskal-Wallis, $p < 0.00001$ $df=26$ for all groups, No odor left $\chi^2=116.44$, No odor right $\chi^2=110.4$; Perceptive Left $\chi^2=90.85$, Perceptive Right $\chi^2=84.14$, Associative Left, $\chi^2=81.89$, Associative Right $\chi^2=88$; Rule-changing Left $\chi^2=116.44$, Rule-changing Right $\chi^2=110.41$). However, for each individual region, corrected Wilcoxon tests revealed no significant difference (intra-group, between-region differences, **Suppl Table 1**). We also compared c-Fos+ cell density in the left and right hemispheres for each region of interest and found no difference between the two hemispheres for any region in any groups (pairwise corrected Wilcoxon tests, **Suppl Table 2**).

In order to conduct between-group comparisons, we averaged c-Fos expression across hemispheres and regions within each group (**Figure 2D**). The overall brain activation varied between groups (one way ANOVA, $F(3,26)=36.95$, $p < 0.0001$) and was lower in the No odor group compared to the three learning groups ($p < 0.001$ for the three learning groups), indicating that the behavioral response to olfactory stimulation induced brain c-Fos expression. In addition, c-Fos+ cell density was lower in the Rule-changing group compared to the Perceptive or Associative groups ($p=0.003$ and $p=0.006$ respectively).

Global network connectivity analysis

c-Fos+ cell densities were used to compute inter-regional Pearson's correlations within (left on left regions and right on right regions) and between (right regions to left regions and *vice versa*) hemispheres (**Figure 2C**). For two regions, the correlation expresses the co-variation of the c-Fos+ cell densities across animals providing a measure of functional connectivity (Wheeler *et al.*, 2013; Babayan *et al.*, 2017; Vetere *et al.*, 2017). Correlations proved to be positive or negative (respectively red and blue in **Figure 2C**). Noteworthy, because temporal dimension is not available from c-Fos data, the connectivity is non-directional, meaning that we cannot determine which of the two correlated regions is driving the interaction. We selected significant correlations at the threshold of $p < 0.025$, corresponding to a correlation coefficient $r > 0.83$ and calculated a connection density (proportion of correlated regions among all the possible correlations). We found between-task differences in overall



connectivity (**Figure 2E**). The Associative group showed the highest density of connections and was different from all other groups (corrected multiple proportion comparisons, $p < 0.00001$ for difference between Associative and No odor, Perceptive or Rule-changing). This increased connectivity in the Associative group was supported by increases in both intra- and interhemispheric connectivity (**Supp Figure 2A and B**). Importantly, increased connectivity could not be ascribed to an overall increase in c-Fos+ cell density since the Perceptive group showed level of c-Fos+ cell density similar to that of the Associative group together with a lower proportion of connected regions. Other between-group differences included less functional connectivity in the No odor group compared to the Perceptive or Associative groups (No odor versus Associative $p < 0.00001$, No odor versus Perceptive $p = 0.031$). To ensure robustness of the finding, the same analysis was performed using a correlation significance set at $p < 0.05$ ($r > 0.75$) or $p < 0.01$ ($r > 0.87$) and yielded very similar results (**Supp Figure 3**). The increased in connectivity in the Associative group was underlined by a spread of degree distribution toward high values, the degree representing the total number of connections for a given region (Kolmogorov-Smirnov test for difference in degree distribution, $p < 0.00001$ $D = 0.74$; 0.57 ; 0.72 for Associative versus No odor, Perceptive and Rule-Changing respectively), associated with a higher median degree (Wilcoxon test for differences in median degree, $p < 0.00001$) (**Supp Figure 2C**).

To sum up, the overall c-Fos+ density was increased by the olfactory tasks compared to the No odor group and showed no left/right asymmetry. Global connectivity was higher in Associative versus the other olfactory learning groups or the No odor group, as a result of increases in both intra- and inter-hemispheric connectivity.

Left and right connectivity analysis revealed task-dependent asymmetry

To go beyond the analysis of the whole network, we analyzed left versus right connectivity. We first represented for each task individual connections within (**Figure 3A**) and between the hemispheres (**Figure 3B**). This representation illustrated the quantitative and qualitative left/right asymmetries within and between tasks that we further analyzed. Firstly, intra-hemispheric connection density for the left and the right hemispheres revealed intra-task asymmetry. More specifically, the left hemisphere showed more connections compared to the right hemisphere in the Associative ($p < 0.00001$) and Rule Changing ($p = 0.031$) groups. In contrast, in the Perceptive and No odor groups, the two hemispheres exhibited the same



density of connections ($p=0.78$ and $p=0.56$ respectively) (**Figure 3C**). The measure of degree was then used to further assess left/right asymmetry. Degree was calculated for each left and right hemisphere region, including its intra- and interhemispheric neighbors. In the Associative group, we found a left/right asymmetry in the degree distribution (Kolmogorov-Smirnov for difference in distribution between left and right $D=0,44$, $p=0.0097$). Functional asymmetry was further evidenced by a median degree of 17 in the left hemisphere, against 9 in the right hemisphere for the Associative group (Wilcoxon $p=0.019$) (**Figure 3Dii**). Thus, in the Associative group, regions of the left hemisphere connected significantly more regions of the network than those of the right hemisphere. For the Rule-changing group, degree distribution was also asymmetric in the same direction as the Associative group, with left hemisphere regions being more connected than right hemisphere regions (Kolmogorov-Smirnov $D=0.37$, $p=0.049$; median left =4, median right =2, Wilcoxon $p=0.012$) (**Figure 3Diii**). These results demonstrated a task-dependent asymmetry in connectivity between the left and right hemispheres.

In order to analyze the structure of the networks we calculated the clustering coefficient describing for a given region the trend for its neighbors to be interconnected and thus for the network to be segregated. Clustering coefficients were higher in the three learning groups than in their respective random networks (see methods) indicating that the patterns of connectivity after learning were more segregated than expected if connectivity was randomly assigned. Such segregated networks are showing a so-called small world organization (**Figure 4A**). In contrast to the learning groups, the No odor group showed no difference between experimental and randomly calculated clustering coefficients (**Supp Figure 4**). Network efficiency is another network metrics reflecting the functional proximity between regions. More precisely it measures the path length between two regions, the shortest the path length, the higher the efficiency. Efficiency was not different in experimental groups compared to their respective random networks (**Figure 4A**).

To summarize, olfactory learning circuits showed a pattern of small world organization reflecting the emergence of task-related circuits within the networks, which was not retrieved in the No odor group and asymmetric left/right connectivity in Associative and Rule-changing groups.

In the three segregated learning groups, we next identified the hubs as regions exhibiting the degree and centrality (or betweenness, corresponding to the proportion of the shortest path



lengths in which a given region is involved) in the highest 80 percentiles (**Supp Figure 5**). Hubs can thus be viewed as integrative regions with a pivotal role in the network. Networks and hubs were represented using Cytoscape© (**Figure 4B**). Hub identification discriminated well the three task-related networks since none was common between the different tasks. Interestingly, hubs were asymmetric meaning that none of them was retrieved bilaterally, further illustrating the differential contribution of each hemisphere to the olfactory task-related information processing. In the Perceptive group, hubs included right Tub and AC and left S1. Associative learning network exhibited 5 hubs distributed in the right (Hip, S1 and mPF) and left (PLCo and VP) hemispheres. In the Rule-changing group, only left AC and right Mot emerged as hubs.

Taken together, the data indicated that olfactory tasks are processed by asymmetric brain circuits as evidenced by densest left than right connectivity in Associative and Rule-changing tasks and asymmetric hubs in all tasks. These findings raised the issue of asymmetric processing by the olfactory regions themselves, which stands at the entrance and fed the networks.

Asymmetric connectivity in and from the olfactory system

In order to assess whether information processing asymmetry occurred from the olfactory system, we first analyzed the connectivity among olfactory regions. A left/right asymmetry was observed in the Associative group, the intra-hemispheric connection density being higher in the left compared to the right olfactory regions (14,72 vs 7,79%, $p=0.027$). The Perceptive and Rule-changing groups did not exhibit such left/right difference in olfactory connectivity (**Figure 5A**). These data indicated that in the Associative group, asymmetric connectivity retrieved at the level of the global network (**Figure 3Ci**) occurred from the olfactory regions. Interestingly, when looking at the connections between the olfactory system and the other brain systems, we found that, in this same Associative group, the left olfactory system was more connected to the rest of the network than its right counterpart in a striking manner (29.83 vs 6.82%, $p<0.00001$) (**Figure 5B**). No asymmetry in connections of the olfactory system to the rest of the network was found in the Perceptive and Rule-changing groups. Altogether, this data indicated that when present, asymmetric olfactory processing paralleled that of the global network. The opposite was not true. Indeed, the left/right asymmetry in connectivity that was found at the scale of the entire network in the Rule-changing group (**Figure 3Cii**) was



not retrieved at the level of the olfactory system. Thus, Associative and Rule-changing groups which both exhibited a global left/right asymmetry differed with respect to the intra-hemispheric connectivity of the olfactory system.

Finally, we noticed two group-specific features of the olfactory subsystem connectivity. First, both sides considered, the mean correlation coefficient was higher in the Perceptive group compared to the two other learning groups (not shown, mean r Perceptive 0.927 ± 0.012 , Associative 0.885 ± 0.019 , Rule-changing 0.873 ± 0.017 ; Perceptive versus Associative $p=0.0006$; Perceptive versus Rule-changing $p=0.0001$). Secondly, the Rule-changing network was characterized by 18 negative correlations indicative of inhibitory relationships against 1 in the Perceptive group and none in the Associative group. 10 out of these 18 edges involved the olfactory bulb (Gr or GL) and its relationships to the reward system and to Mot. More precisely, the left OB was positively correlated to both sides of the reward system in the Associative group and negatively in the Rule-changing group (**Figure 5 Ci and Cii**). In addition, the right OB which was not correlated with Mot in Associative (**Figure Di**) was negatively correlated to Mot in the Rule-changing group (**Figure Dii**). These observations were summarized in **Figure E**.

DISCUSSION

In the present study, we demonstrated that the olfactory stimulus is processed asymmetrically in the olfactory system and the brain, in a task-dependent way. To get to this conclusion, we investigated the lateralization of brain networks in processing an olfactory cue bearing different behavioral significance. For that purpose, we used three olfactory tasks of graded cognitive demand. In the perceptive task, the odorant became easier to discriminate following passive exposure. In the associative task, the odorant became predictive of a food reward. In the third rule-changing task, the animals learned the reward-predictive value of odorant cue as in the associative task at first but then, they learned a complex rule, asking them to ignore the olfactory cue on specific unrewarded trials occurring on a regular basis among rewarded ones. c-Fos expression was measured to assess neuronal activation in a set of 27 regions distributed in the olfactory, memory and reward systems and in motor and sensory cortices. We first verified that the stimulation by the learned odorant induced c-Fos expression compared to a no odor control. In addition, we reported that the overall c-Fos



activation levels were similar for all learning tasks and importantly did not show any difference between the left and right hemispheres. Because recent studies pointed out changes in within and between hemispheres dynamics in response to learning in mice (Cohen *et al.*, 2015; Cohen & Wilson, 2017), we explored network connectivity using correlation matrices and graph theory metrics which were previously successfully applied to analyze fear memory networks in mice (Wheeler *et al.*, 2013; Vetere *et al.*, 2017).

We reported that following associative and rule-changing learning, in which the odorant cue was rewarded, the activated network showed a left hemisphere bias which was not retrieved in the perceptive task. Indeed, in these two groups, regions of the left hemisphere exhibited more connections than those of the right hemisphere. Further evidence that the acquired rewarding value of the olfactory stimulus could actually drive this connectivity mode in the left hemisphere came from the identification of the hubs in the networks. In the Associative group, the left VP, known as a hedonic spot in the pleasure brain system (Berridge & Kringelbach, 2015) was identified as a hub. Interestingly, the left AC appeared as a hub in the Rule-changing group but not the Associative group. The AC is a main target of dopamine afferents from the ventral tegmental area which encodes prediction error. Its central position in the Rule-changing network could thus be related to the bimodal value of the odorant cue, which was rewarded or not depending on the trial, possibly generating prediction errors. This hypothesis is somehow reinforced by the negative correlations between olfactory structures and the reward system observed selectively in the Rule-changing group. Taken together, these observations support the view that handling the rewarding value of the olfactory cue would involve an asymmetric connectivity of the hemispheres biased in favor of the left hemisphere. The other hubs observed in the associative task included the left PLCo, which is a direct synaptic target of the OB, involved in emotional processing, and could contribute to disseminating emotionally connotated olfactory messages in brain circuits. In the right hemisphere, the two hubs, Hip and mPF could collaborate to memorization of the cue and its associated context. Asymmetry in memory processing were reported in mice. Indeed, afferences from the left hippocampus to the ipsi- and contralateral hippocampal CA3, and not the homologous projections from the right hippocampus, were shown to support long term potentiation and spatial memory formation thanks to different synaptic size and glutamate receptor subunits content than their right counterparts (Kawakami *et al.*, 2003; Kohl *et al.*, 2011)(Shipton *et al.*, 2014). Thus, the right and left hippocampus may support different



function in memory formation that remain to be investigated. Here, the involvement of the right hippocampus would be consistent with its involvement in the recall of an olfactory memory formed during training, although further work should confirm this hint. Finally, S1 was found to be a hub in the right hemisphere. S1 collects somesthetic information emanating possibly from eating the reward and from whisking, an activity closely related to sniffing (Kurnikova *et al.*, 2017; McElvain *et al.*, 2018). The hub position of S1 in the network may underline the crucial value of these sensory feedbacks in reward processing and reinforcement learning. Its right localization suggested a predominance of the right hemisphere in these processes that will need to be further documented.

In the rule-changing task, besides the left hubs discussed above in the left reward system, our analysis revealed a single hub, localized to the right Mot. Although speculative, an interpretation of having the Mot at the core of the network could be related to the nature of the task. Indeed, in the rule-changing task, animals produced a NO-GO response every fourth trial. Refraining from visiting the odorized hole may require heavy motor control, accounting for retrieving the Mot in a central network position. Its right hemisphere localization raised the issue of a lateralized motor control in mice but remained enigmatic.

In the perceptive discrimination learning, the odorant evoked a balanced left and right connectivity. However, hub regions which were different from the two rewarded tasks, also described an asymmetric pattern of connectivity. Tub and AC hubs were reminding of the circuit involved in hedonic processing (Midroit *et al.*, 2021). This similarity could be related to the positive hedonic value ascribed to +lim in mice (Kermen *et al.*, 2016). The right hemisphere localization of this hubs is consistent with the right nostril superiority reported at least in some studies in humans in hedonic judgements and olfactory discrimination task (Hummel *et al.*, 1998).

With the aim of bringing insight into the origin of the lateralized brain patterns we observed, we looked at whether olfactory connectivity paralleled and thus could account, at least partly, for the whole network lateralization. This analysis proved to discriminate the three learning tasks. In the Associative group, the same pattern of left/right asymmetry in intra-hemispheric connectivity was retrieved when considering the whole network or the olfactory system itself. In addition, and importantly, the olfactory system was asymmetrically connected to the rest of the network. This suggested that the olfactory system asymmetry fed that of the global network in a bottom-up manner. In contrast, the left/right asymmetry observed in the Rule-



changing network was not paralleled by olfactory left/right interhemispheric differences nor by asymmetric connectivity between the olfactory system and the rest of the brain. From these observations, one may hypothesize that in this more complex task (as measured from the number of trials required to success in the task), asymmetric brain processing may have resulted from top-down influences or at any rate from higher level asymmetric processing than in the case of the associative task. The perceptive task markedly differed from the two reinforced tasks since it evoked similar levels of connectivity in both hemispheres. However, as mentioned above, asymmetric hubs were identified, possibly explained by memory or hedonic processes.

To conclude, the present study provided original and strong evidence for lateralization of olfactory brain processing that evolved with the cognitive demand bared by the task and concomitantly the use the animal had of the odorant. The reinforced learning tasks showed a left hemisphere bias while in the perceptive task the odorant was more symmetrically processed.

Acknowledgements

This work was supported by CNRS, INSERM, Lyon1 University and École Normale Supérieure de Lyon (fellowship to MC) and Fondation de France/ Fondation Roudnistka (fellowship to JC).

Competing Interests

The authors declare no competing financial interests.

Author contribution

Conceived and designed the experiments: MC and AD. Performed the experiments: MC. Analyzed the data: MC, JG, MT, and AD. Wrote the article: MC and AD.



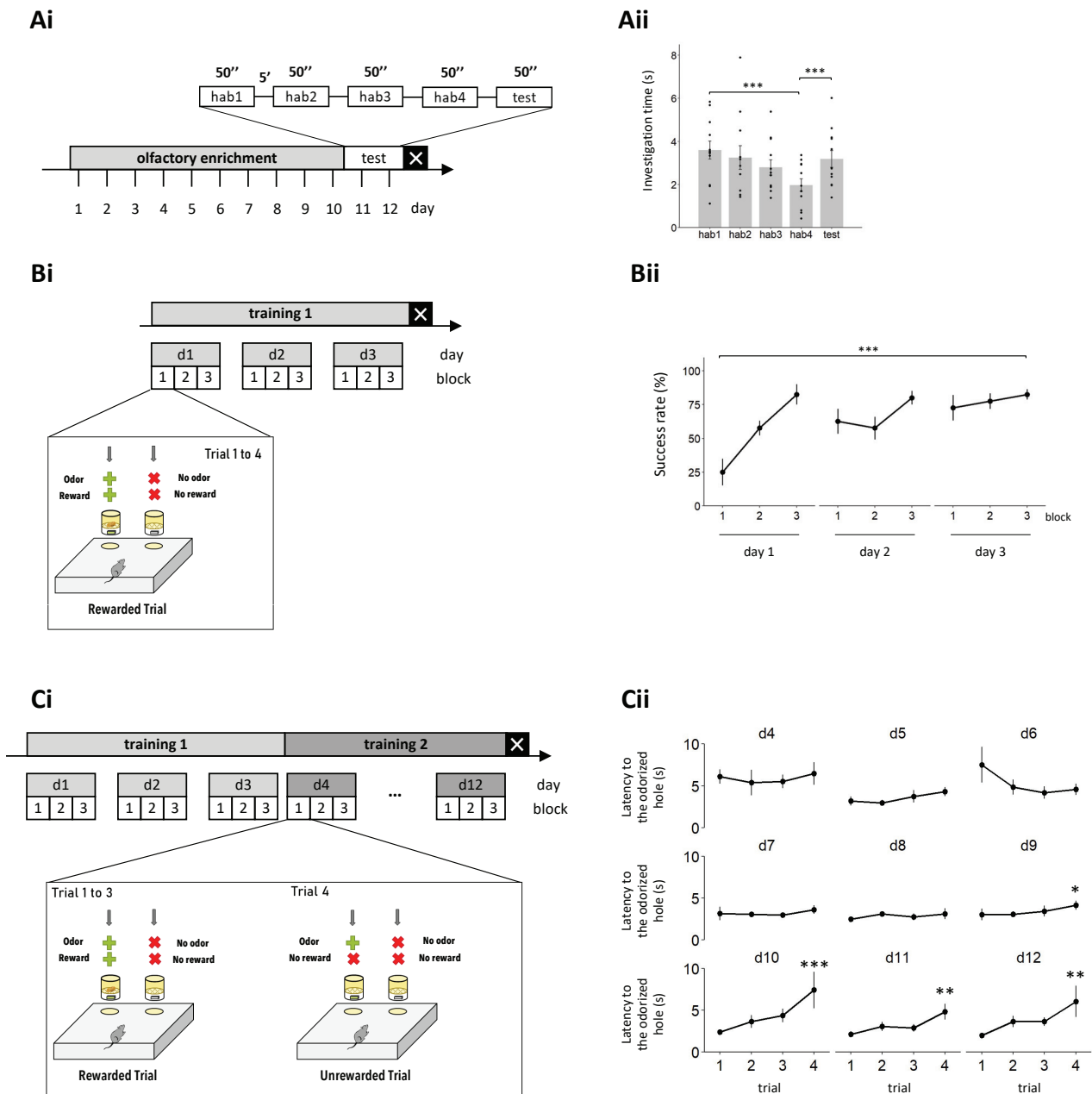


Figure 1: Behavioral procedures and results.

A same odorant, (+)limonene, +lim, was used in three different olfactory learnings: a Perceptive learning (A), an Associative learning (B), and a Rule-changing associative learning (C).

A: Mice were daily exposed one hour to +lim for ten days (Ai). Mouse ability to discriminate +lim from another perceptually similar odorant, -lim, was then assessed using a cross-habituation test (Aii). Results represent the time mice spent investigating the odorant.

B: Mice were trained to associate the odor with the reward (training 1): they performed three blocks of four rewarded trials for three days on a two-hole box (Bi). A rewarded trial consisted in a trial with one hole being odorized, +lim, and rewarded, a piece of cereal, the other hole left without odor and reward. Mouse success rate was measured across blocks, a first visit to the odorized hole being considered as a success (Bii).

C: Mice underwent two successive trainings with different rules (Ci). The first (training 1) was the same as that of the Associative learning (Bi). Then, for the second training (training 2), the rule changed, one block being now composed of three successive rewarded trials followed by one last unrewarded trial. In the unrewarded trial, the odorized hole is not rewarded anymore. Mouse latency to visit the odorized hole was measured to assess mouse learning (Cii).

X indicates the sacrifice after a last olfactory stimulation. Data represents mean \pm sem. Statistical significance: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.



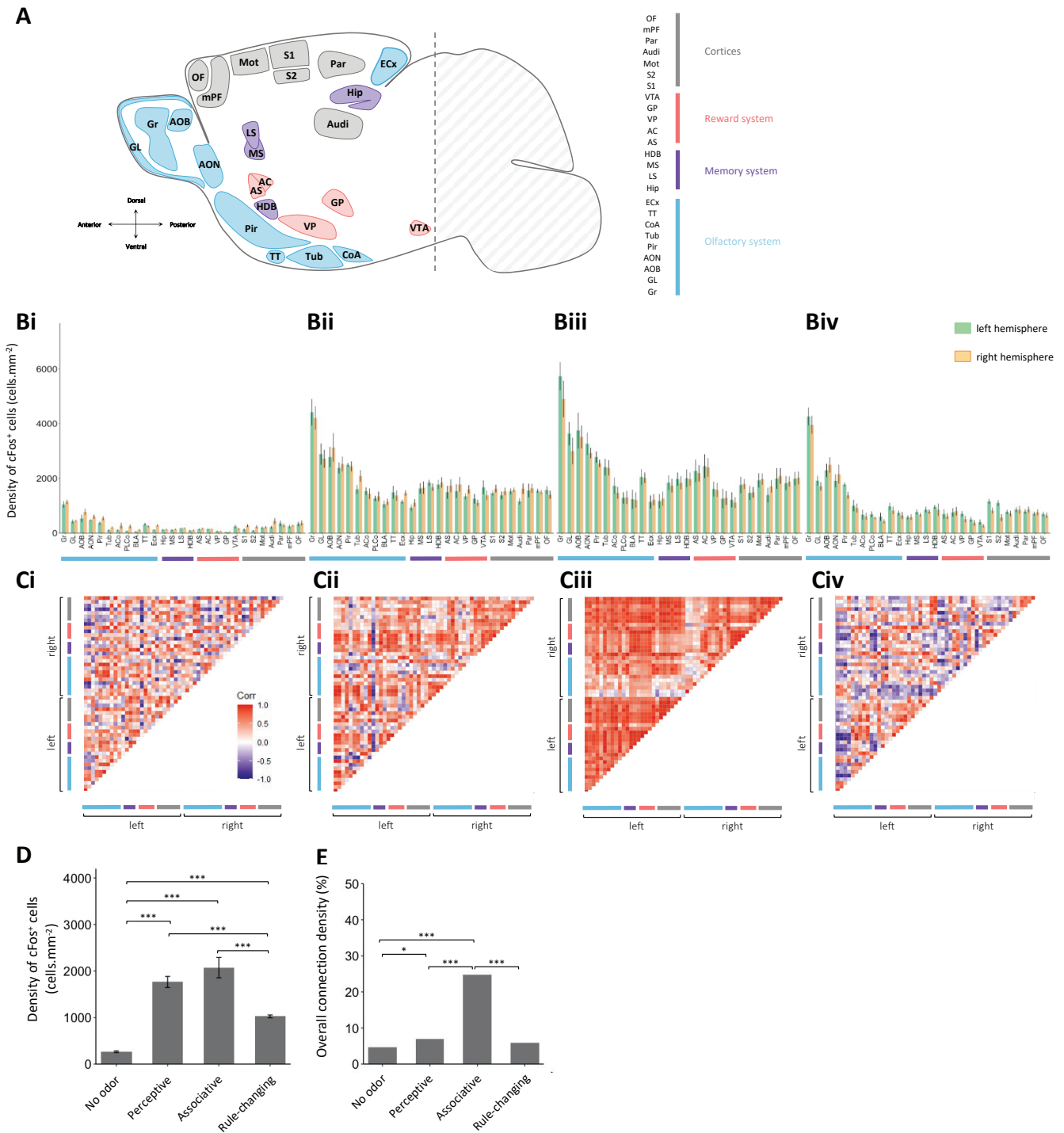


Figure 2: Task-specific but hemisphere-symmetric cFos+ cell densities in response to an odor bearing different information.

A: Schematic representation of the 27 brain regions selected in the olfactory system (in blue), the memory system (in violet), the reward system (in pink) and cortical areas (in grey).

B: Brain activity estimated via the density of cFos positive (cFos+) cells (cells.mm⁻²) in the 27 selected brain regions in the left (in green) and right (in orange) hemispheres for the No odor (**Bi**), the Perceptive (**Bii**), the Associative (**Biii**) and the Rule-changing (**Biv**) groups. Data represent mean \pm sem.

C: Correlation matrix of intra- and interhemispheric connectivity between the 27 selected brain regions for the No odor (**Ci**), the Perceptive (**Cii**), the Associative (**Ciii**) and the Rule-changing (**Civ**) groups. Positive and negative Pearson correlation coefficients (r) are represented in red and blue, respectively.

D: Overall brain density of cFos+ cells (cells.mm⁻²) in the four groups.

E: Overall brain connection density (%). Connection density represents the ratio of observed significant correlations over the number of total possible correlations.

Statistical significance: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.



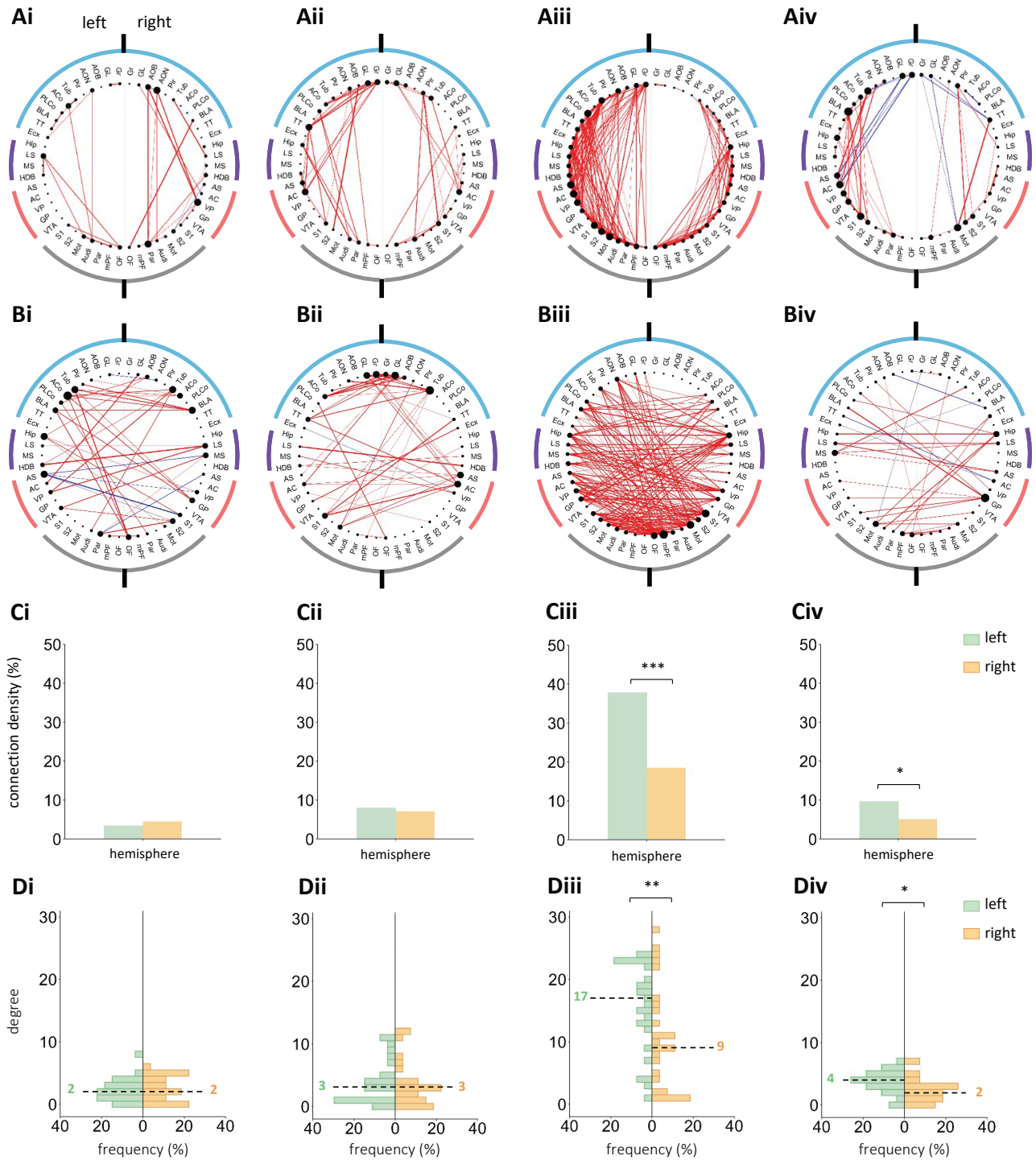


Figure 3: Task dependent connectivity asymmetries.

A-B: Intra-(**A**) and interhemispheric (**B**) connectivity representations of positive (in red) and negative (in blue) correlations for the No odor (**Ai,Bi**), the Perceptive (**Aii,Bii**), the Associative (**Aiii,Biii**) and Rule-changing (**Aiv, Biv**) groups. Each region is represented by a dot, the size of the dot is a function of the degree, the number of regions to which a given region is connected. Regions of the different systems are color-coded: olfactory (blue), memory (violet), reward (pink) systems and cortical regions (grey). The thickness of the line increases with the associated correlation coefficient.

C: Left (green) and right (orange) intra-hemispheric connection density (in %) for the No odor (**Ci**), the Perceptive (**Cii**), the Associative (**Ciii**) and the Rule-changing (**Civ**) groups.

D: Degree distribution of left (green) and right (orange) regions for the No odor (**Di**), the Perceptive (**Dii**), the Associative (**Diii**) and the Rule-changing (**Div**) groups. The median degree is represented with the dotted line. Between hemisphere differences are represented.

Statistical significance: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$



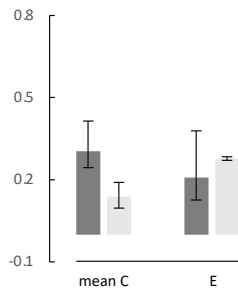
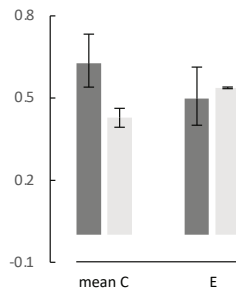
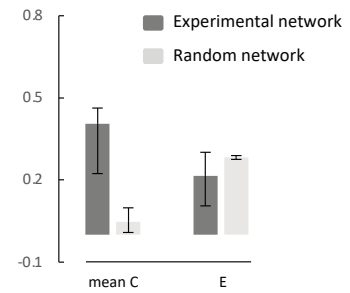
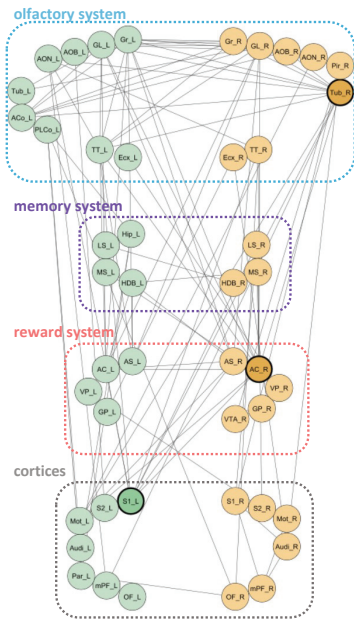
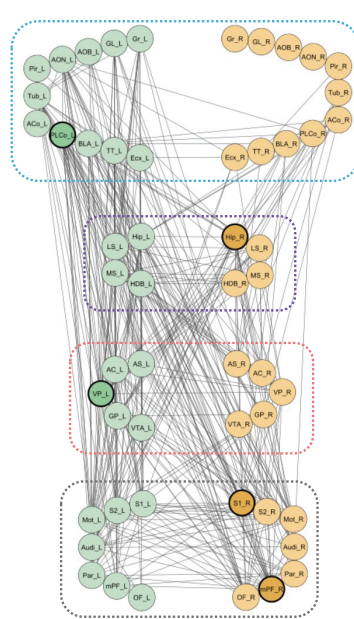
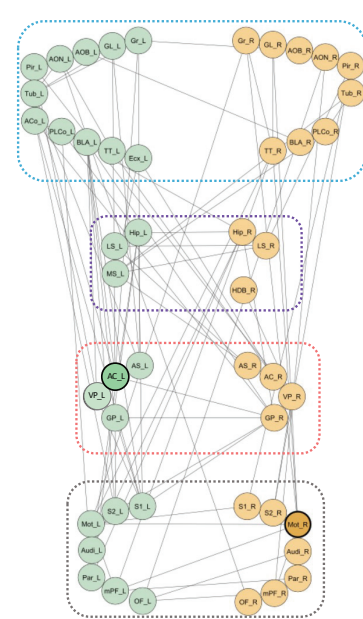
Ai**Aii****Aiii****Bi****Bii****Biii**

Figure 4: Small world organization and task/hemisphere specific hubs for odor-elicited brain networks.

A: Mean clustering coefficient (mean C) and global efficiency (E) for the Perceptive (**Ai**), Associative (**Aii**) and Rule-changing (**Aiii**) groups vs their respective random networks. Error bars represent 95% confidence intervals.

B: Networks summarizing functional connections between the 27 selected regions of the left (green) and right (orange) hemispheres in the olfactory (blue), memory (violet), reward (pink) systems and cortical regions (grey) for the Perceptive (**Bi**), Associative (**Bii**) and Rule-changing (**Biii**) groups. Only significant correlations are represented. Candidate hub regions of the left or right hemispheres are represented by a darker green or orange color respectively, and thicker contour.



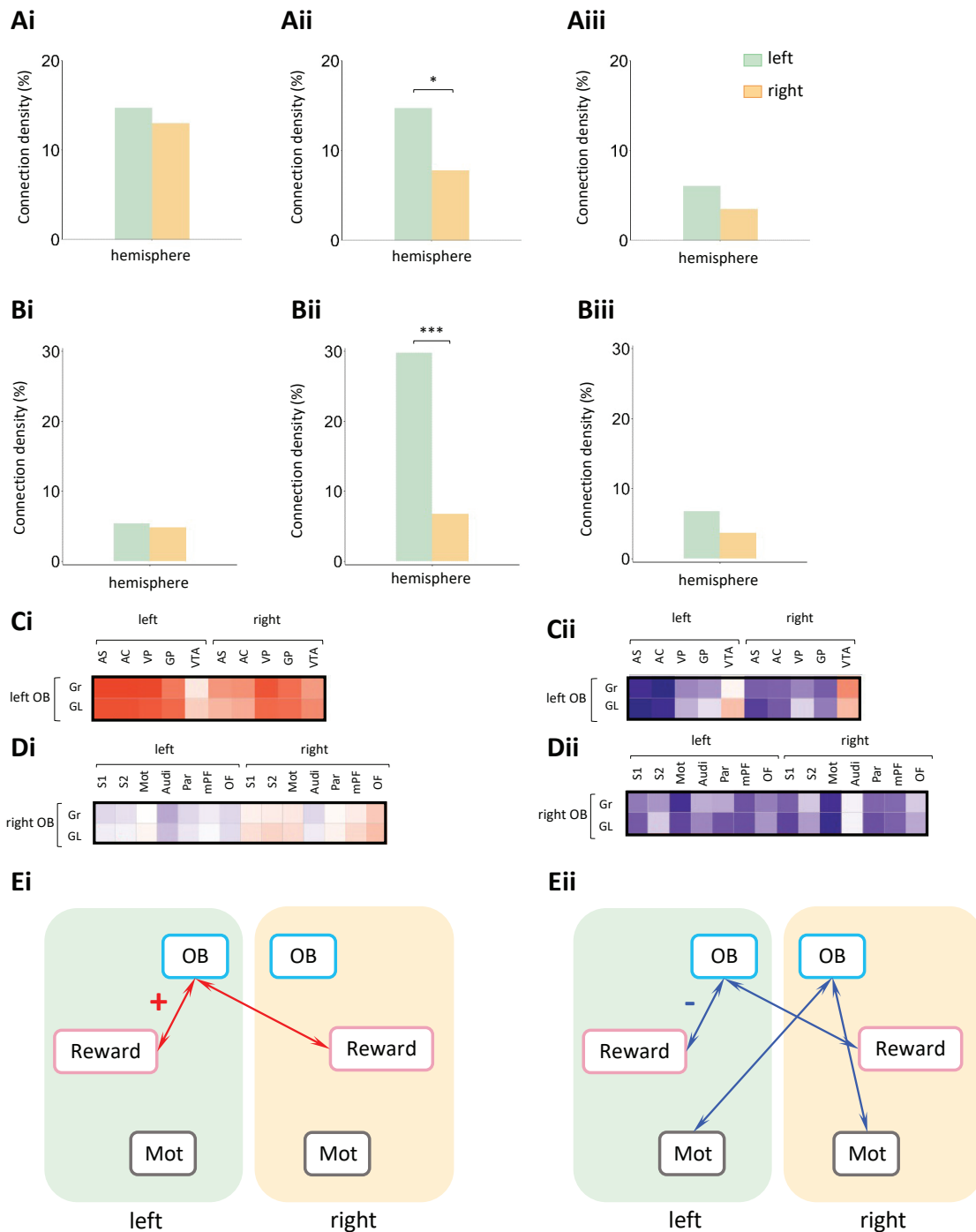


Figure 5: Connectivity asymmetry for the olfactory system.

A: Left (green) and right (orange) connection density for regions within the olfactory system in the Perceptive (**Bi**), Associative (**Bii**) and Rule-changing (**Biii**) groups.

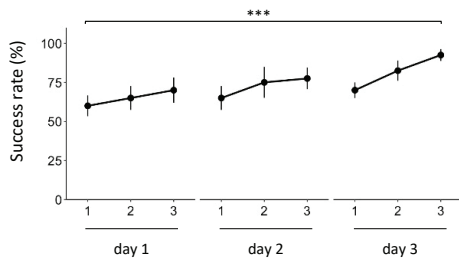
B: Left (green) and right (orange) connection density for regions from the olfactory system with regions from the other systems (memory, reward system, and cortical regions) in the Perceptive (**Ci**), Associative (**Cii**) and Rule-changing (**Ciii**) groups.

C-D: Color-coded matrices showing inter-regional correlations for the left olfactory bulb (OB) and the reward system (**C**) or the right OB and cortical regions (**D**) in the Associative (**Ci**, **Di**) and Rule-changing (**Cii**, **Dii**) groups. All correlations are represented, positive values in red, and negative values in blue.

E: Schematic representation of the connectivity between the left and right olfactory bulb (OB) with the reward system and the motor cortex region (Mot) for the Associative (**Ei**) and the Rule-changing (**Eii**) groups. Positive and negative correlations are represented in red and blue respectively.

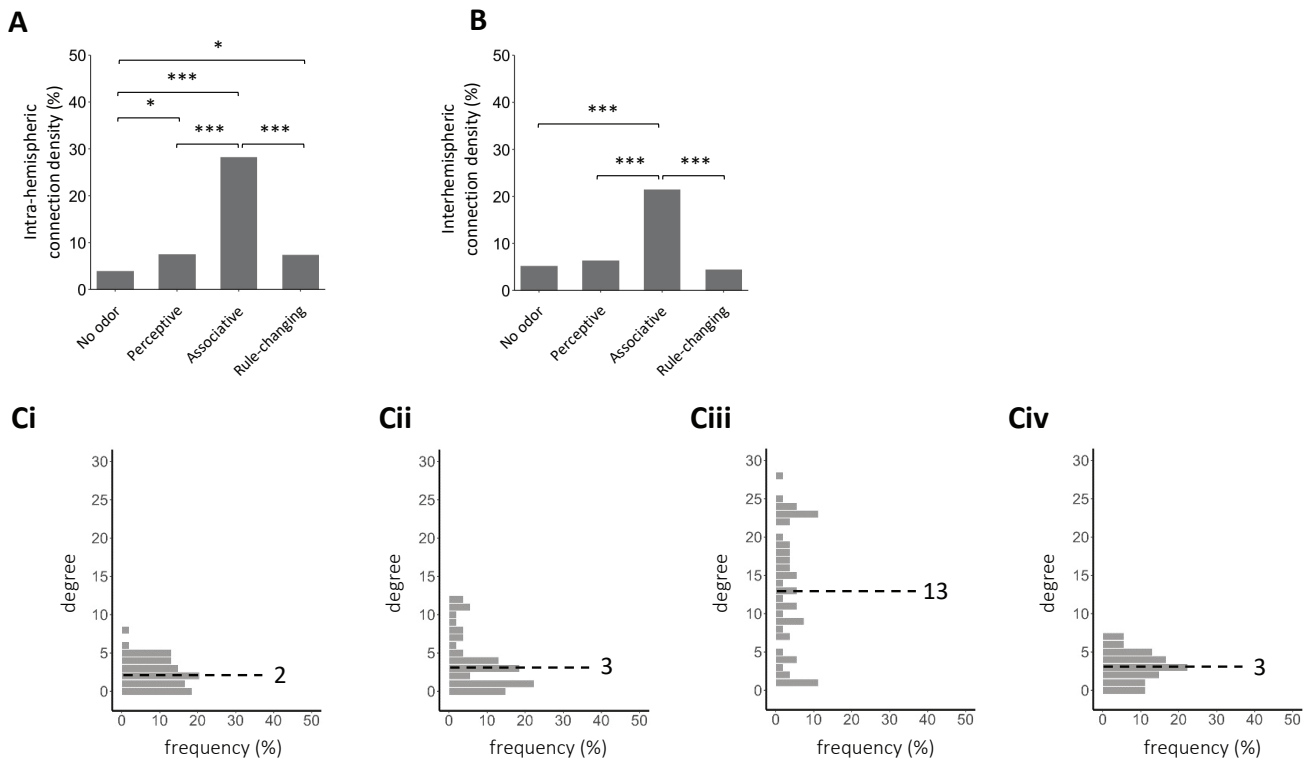
Statistical significance: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$





Supplementary Figure 1: Training1 success rate in the Rule-changing group

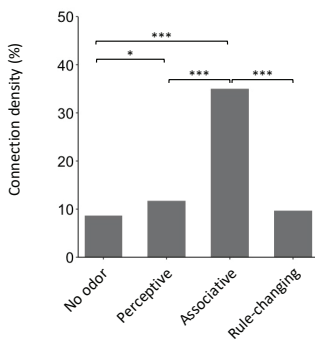
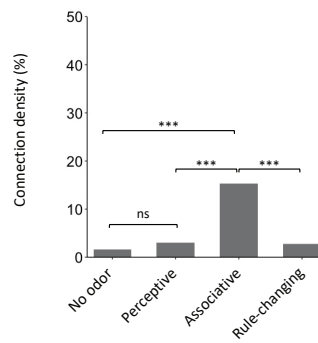
Mouse success rate for the training1, with blocks composed of four successive rewarded trials. Success rate was measured across blocks during the three days. Statistical significance: *** $p < 0.001$



Supplementary Figure 2: Global network connectivity.

A-B: Intra- (A) and interhemispheric (B) connection density for the No odor, Perceptive, Associative and Rule-changing groups. **C:** Overall degree distribution in the No odor (Ci), Perceptive (Cii), Associative (Ciii) and Rule-changing (Civ) groups. The median degree is indicated by the dotted black line, value written at the right side of the graphs.



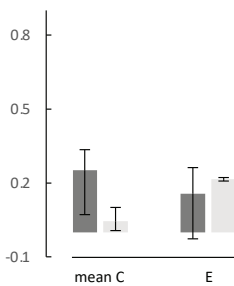
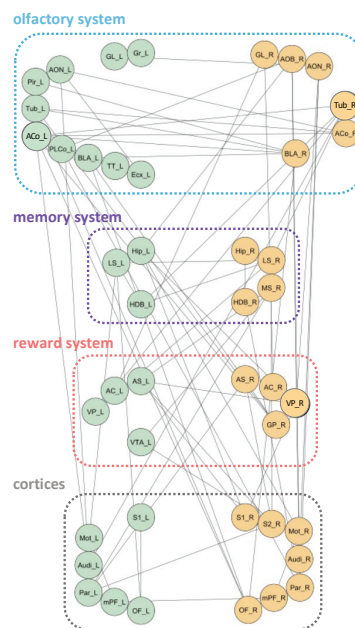
A**B**

Supplementary Figure 3: Global connection density for different levels of significance thresholds.

A: Connection density for inter-regional correlation with $p < 0.05$ for the four different groups.

B: Connection density for inter-regional correlation with $p < 0.01$ for the four different groups.

Statistical significance: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

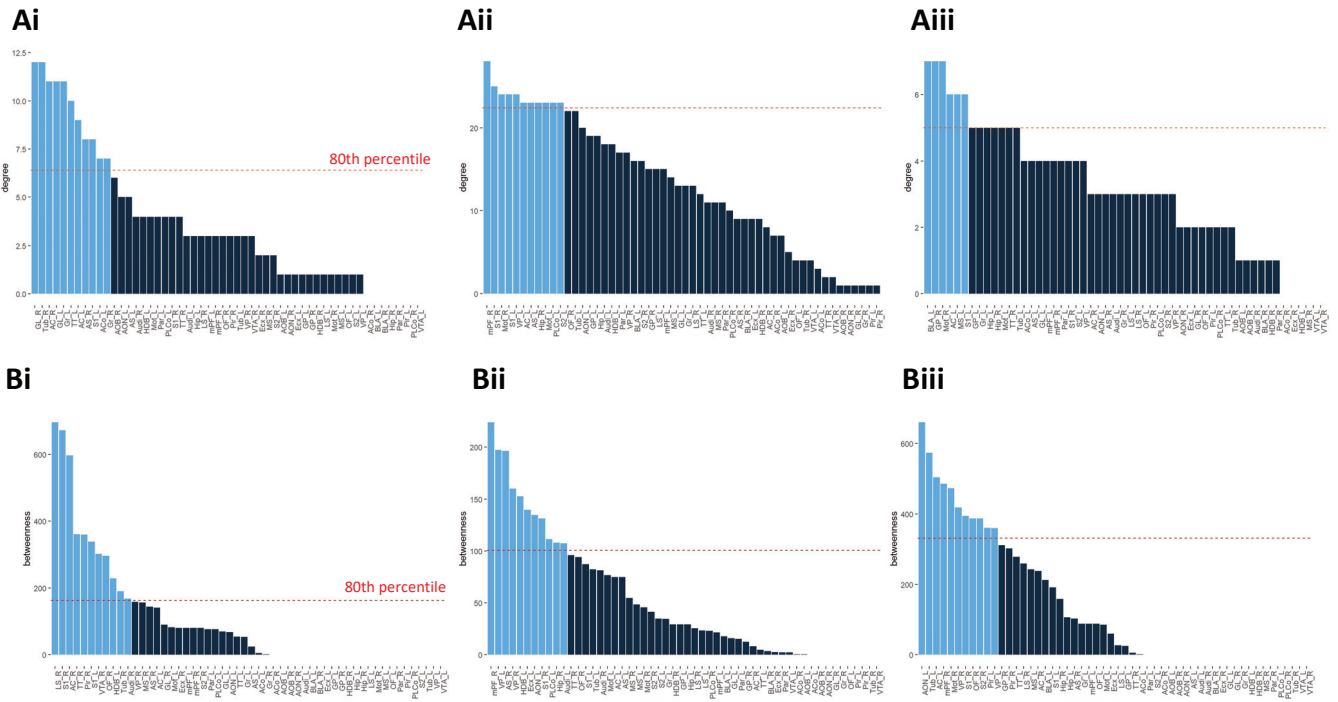
A**B**

Supplementary Figure 4: Graph theory analysis and network representation for the No odor group.

A: Mean clustering coefficient (mean C) and global efficiency (E). Error bars indicate 95% confidence intervals.

B: Network representation of the significant ($p < 0.025$) inter-regional correlations in the olfactory (blue), memory (violet), reward (pink) systems and in cortical regions (grey) for the No odor group. Left and right regions are represented in green and orange respectively.





Supplementary Figure 5: Hub identification using degree and betweenness in clustered networks.

A-B: Degree (A) and betweenness (B) values for all 54 analyzed regions in the Perceptive (Ai, Bi), Associative (Aii, Bii) and in the Rule-changing (Aiii, Biii) groups. The red dotted line represents the 80th percentile. Regions above the 80th percentile are in light blue, others in dark blue.



REFERENCES

- Babayan, B. M., Watilliaux, A., Viejo, G., Paradis, A.-L., Girard, B., & Rondi-Reig, L. (2017). A hippocampo-cerebellar centred network for the learning and execution of sequence-based navigation. *Scientific Reports*, *7*(1), 17812. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18004-7>
- Berridge, K. C., & Kringelbach, M. L. (2015). Pleasure Systems in the Brain. *Neuron*, *86*(3), 646–664. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.02.018>
- Cohen, Y., Putrino, D., & Wilson, D. A. (2015). Dynamic cortical lateralization during olfactory discrimination learning: Piriform cortical asymmetry during odour learning. *The Journal of Physiology*, *593*(7), 1701–1714. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.288381>
- Cohen, Y., & Wilson, D. A. (2017). Task-Related Cortical Asymmetry and Intra- and Inter-Hemispheric Separation. *Scientific Reports*, *7*(1), 14602. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15109-x>
- Grobman, M., Dalal, T., Lavian, H., Shmuel, R., Belevsky, K., Xu, F., Korngreen, A., & Haddad, R. (2018). A Mirror-Symmetric Excitatory Link Coordinates Odor Maps across Olfactory Bulbs and Enables Odor Perceptual Unity. *Neuron*, *99*(4), 800–813.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.07.012>
- Güntürkün, O., Ströckens, F., & Ocklenburg, S. (2020). Brain Lateralization: A Comparative Perspective. *Physiological Reviews*, *100*(3), 1019–1063. <https://doi.org/10.1152/physrev.00006.2019>
- Hummel, T., Mohammadian, P., & Kobal, G. (1998). Handedness is a determining factor in lateralized olfactory discrimination. *Chemical Senses*, *23*(5), 541–544. <https://doi.org/10.1093/chemse/23.5.541>
- Karolis, V. R., Corbetta, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2019). The architecture of functional lateralisation and its relationship to callosal connectivity in the human brain. *Nature Communications*, *10*(1), 1417. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09344-1>
- Kawakami, R., Shinohara, Y., Kato, Y., Sugiyama, H., Shigemoto, R., & Ito, I. (2003). Asymmetrical Allocation of NMDA Receptor Epsilon2 Subunits in Hippocampal Circuitry. *Science*, *300*, 990–994. <https://doi.org/10.1126/science.1082609>
- Kermen, F., Lal, P., Faturios, N. G., & Yaksi, E. (2020). Interhemispheric connections between olfactory bulbs improve odor detection. *PLOS Biology*, *18*(4), e3000701. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000701>
- Kermen, F., Midroit, M., Kuczewski, N., Forest, J., Thévenet, M., Sacquet, J., Benetollo, C., Richard, M., Didier, A., & Mandairon, N. (2016). Topographical representation of odor hedonics in the olfactory bulb. *Nature Neuroscience*, *19*(7), 876–878. <https://doi.org/10.1038/nn.4317>
- Kohl, M. M., Shipton, O. A., Deacon, R. M., Rawlins, J. N. P., Deisseroth, K., & Paulsen, O. (2011). Hemisphere-specific optogenetic stimulation reveals left-right asymmetry of hippocampal plasticity. *Nature Neuroscience*, *14*(11), 1413–1415. <https://doi.org/10.1038/nn.2915>
- Kurnikova, A., Moore, J. D., Liao, S.-M., Deschênes, M., & Kleinfeld, D. (2017). Coordination of Orofacial Motor Actions into Exploratory Behavior by Rat. *Current Biology*, *27*(5), 688–696. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.01.013>
- Levy, R. B., Marquarding, T., Reid, A. P., Pun, C. M., Renier, N., & Oviedo, H. V. (2019). Circuit asymmetries underlie functional lateralization in the mouse auditory cortex. *Nature Communications*, *10*(1), 2783. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10690-3>
- Mandairon, N., Stack, C., Kiselycznyk, C., & Linster, C. (2006). Enrichment to odors improves olfactory discrimination in adult rats. *Behavioral Neuroscience*, *120*(1), 173–179. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.120.1.173>
- Mandairon, N., Sultan, S., Rey, N., Kermen, F., Moreno, M., Busto, G., Farget, V., Messaoudi, B., Thevenet, M., & Didier, A. (2009). A computer-assisted odorized hole-board for testing olfactory perception in mice. *Journal of Neuroscience Methods*, *180*(2), 296–303. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2009.04.008>
- McElvain, L. E., Friedman, B., Karten, H. J., Svoboda, K., Wang, F., Deschênes, M., & Kleinfeld, D. (2018). Circuits in the Rodent Brainstem that Control Whisking in Concert with Other Orofacial Motor Actions. *Neuroscience*, *368*, 152–170. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.08.034>



- Midroit, M., Chalençon, L., Renier, N., Milton, A., Thevenet, M., Sacquet, J., Breton, M., Forest, J., Noury, N., Richard, M., Raineteau, O., Ferdenzi, C., Fournel, A., Wesson, D. W., Bensafi, M., Didier, A., & Mandairon, N. (2021). Neural processing of the reward value of pleasant odorants. *Current Biology*, *31*(8), 1592-1605.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.01.066>
- Midroit, M., Thevenet, M., Fournel, A., Sacquet, J., Bensafi, M., Breton, M., Chalençon, L., Cavellius, M., Didier, A., & Mandairon, N. (2018). Non-imaged based method for matching brains in a common anatomical space for cellular imagery. *Journal of Neuroscience Methods*, *304*, 136–145. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.04.004>
- Moreno, M. M., Linster, C., Escanilla, O., Sacquet, J., Didier, A., & Mandairon, N. (2009). Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(42), 17980–17985. <https://doi.org/10.1073/pnas.0907063106>
- Rey, N. L., Sacquet, J., Veyrac, A., Jourdan, F., & Didier, A. (2012). Behavioral and cellular markers of olfactory aging and their response to enrichment. *Neurobiology of Aging*, *33*(3), 626.e9-626.e23. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.026>
- Rogers, L. J. (2014). Asymmetry of brain and behavior in animals: Its development, function, and human relevance: Laterality Development in Animal Models. *Genesis*, *52*(6), 555–571. <https://doi.org/10.1002/dvg.22741>
- Shepherd, G. M., Press, O. U., & Fund, R. E. C. M. (2004). *The Synaptic Organization of the Brain*. Oxford University Press, USA. <https://books.google.fr/books?id=xICqS0EODUoC>
- Shipton, O. A., El-Gaby, M., Apergis-Schoute, J., Deisseroth, K., Bannerman, D. M., Paulsen, O., & Kohl, M. M. (2014). Left–right dissociation of hippocampal memory processes in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(42), 15238–15243. <https://doi.org/10.1073/pnas.1405648111>
- Vetere, G., Kenney, J. W., Tran, L. M., Xia, F., Steadman, P. E., Parkinson, J., Josselyn, S. A., & Frankland, P. W. (2017). Chemogenetic Interrogation of a Brain-wide Fear Memory Network in Mice. *Neuron*, *94*(2), 363-374.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.03.037>
- Volz, L. J., & Gazzaniga, M. S. (2017). Interaction in isolation: 50 years of insights from split-brain research. *Brain*, *140*(7), 2051–2060. <https://doi.org/10.1093/brain/awx139>
- Wheeler, A. L., Teixeira, C. M., Wang, A. H., Xiong, X., Kovacevic, N., Lerch, J. P., McIntosh, A. R., Parkinson, J., & Frankland, P. W. (2013). Identification of a Functional Connectome for Long-Term Fear Memory in Mice. *PLoS Computational Biology*, *9*(1), e1002853. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002853>



Étude 2

Early-life olfactory enrichment and sex effects on brain connectivity and lateralization in mice

Matthias Cavelius^{1,2,3}, Théo Brunel^{1,2,3}, Marc Thévenet^{1,2,3} and Anne Didier^{1,2,3}

¹Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL), Neuroplasticity and Neuropathology of Olfactory Perception Team, CNRS 5292, Inserm 1098, Bron 69500 France

²Université Claude Bernard-Lyon1, Villeurbanne 69100 France

³Université de Lyon, 69000 Lyon, France

IN PREPARATION

Corresponding author

Anne DIDIER

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon

Neuropop team

CH Le Vinatier - Bâtiment 462 – Neurocampus

95 Boulevard Pinel, 69500 Bron

anne.didier@univ-lyon1.fr

00 33 (0)4 81 10 65 18



ABSTRACT

Early-life experience shapes behavior and the anatomical and functional organization of the brain with life-long consequences. In this context, olfactory processing and related brain connectivity or plasticity remain poorly documented. Here, we measured brain connectivity based on between-region correlations of c-Fos positive (c-Fos+) cell density, in different experimental groups including male and female mice, submitted or not to olfactory enrichment from birth to weaning. The pattern of brain connectivity in the adult brain in response to an odorant stimulation was greatly modified by early-life olfactory enrichment in the direction of enhanced connection density in both males and females. Increased connectivity held for both sides of the brain to the exception of enriched females showing a left hemisphere dominance. Concomitantly, a left/right asymmetry of c-Fos+ cell density in favor of the right hemisphere was observed in non-enriched males only. Importantly, increased connectivity expanded beyond olfactory regions to other functional brain systems and this effect was broader in females than in males. Altogether, these findings revealed a strong and long-lasting effect of early-life olfactory enrichment on brain connectivity including lateralization and a sex-related susceptibility to these effects.

Key words: brain connectivity - early-life experience – enrichment – olfaction – sex differences
– mouse



INTRODUCTION

Environmental stimulations in the early life plays a major role in the development of brain connectivity and function (van Praag *et al.*, 2000). Moreover, several studies pointed out the influence of early-life environment on the development of brain lateralization. For instance, chicken eggs raised in the dark give birth to chicks that do not show the right eye advantage in a visual discrimination task demonstrated by chicks born from light-raised eggs (Rogers, 1990, Lorenzi *et al.*, 2019). In addition, handling young rats between birth and weaning induced a lateralized control by the right hemisphere of exploratory behaviors in adults, illustrating the long-lasting effect of early manipulation on hemispheric specialization (Denenberg *et al.*, 1978). Similar results were also obtained in rabbits, showing that the environment and early experience may play a role in lateralization in several species (Denenberg, 1981). More recently, the asymmetry in the left and right auditory cortex in processing different spectro-temporal features of sounds in adult mice was found to depend on early auditory experience (Levy *et al.*, 2019). Olfaction is lateralized as demonstrated by behavioral asymmetry in sampling the odorants by a nostril or the other (Siniscalchi *et al.*, 2011, 2016) and by left/right hemisphere differences in brain activity following olfactory stimulation in the human (Royet & Plailly, 2004) and animal brains (Cohen *et al.*, 2015; Cohen & Wilson, 2017) but the influence of olfactory experience on the patterns of lateralization is unknown. The present study aimed at exploring the effect of early-life olfactory enrichment, from birth to weaning, on adult brain connectivity with an emphasis on lateralization. We also explored sex-differences in the effects of olfactory enrichment on brain connectivity. Indeed, olfactory performances showed sex-related modulations underlined by the influence of sex



hormones on olfactory circuits (Doty & Cameron, 2009) or intrinsic histological differences (Oliveira-Pinto *et al.*, 2014). It is thus conceivable that the effect of enrichment on brain connectivity and lateralization would take different behavioral or neural expressions in males and females. A few indirect evidences support this hypothesis in humans where enriching activity during childhood influenced functional connectivity during adulthood at least partly in a sex-dependent manner (Morris *et al.*, 2021) and in rats showing sex-dependent regulation of BDNF expression in the frontal cortex by environmental enrichment in adolescence (Sadegzadeh *et al.*, 2020). However, whether olfactory lateralization and/or effects of olfactory enrichment differ between males and females remain unknown.

In this study, to address the double issue of the effect of early life olfactory enrichment on brain connectivity and its sex contingency, mice were enriched from birth to weaning with daily exposures to a new odorant (Veyrac *et al.*, 2009; Rey *et al.*, 2012). Connectivity was assessed in adulthood using c-Fos cellular mapping and graph theory analysis of functional connectivity. Results indicated that early-life olfactory enrichment considerably increased functional connectivity in both male and female mice. In addition, we present some sex specific effects of early-life olfactory enrichment in female mice.

MATERIAL AND METHODS

Ethics statements

All experimental procedures were carried out in accordance with international (European parliament Directive 2010/63/UE) and national legislations (Decree no. 2013-118) in the laboratory animals' care facility and were approved by the Animal Ethics Committee (APAFIS#23631).

Mouse housing

Sixty-four, among which thirty-four male and thirty female, C57BL/6J mice (8-12 weeks) from Charles River (France) were used in this study and divided in four groups: non-enriched (n=20) and enriched (n=14) males and non-enriched (n=13) and enriched (n=17) females. They were housed in sex specific groups of 3 to 5 in 12h light/dark cycle, with ad libitum access to water and food. All behavioral experiments took place during the light cycle, in the afternoon.



Olfactory enrichment

Mice were daily exposed to a new monomolecular odorant from birth (day 0) to weaning (day 21). The odorant was presented in a tea ball containing a polypropylene swab impregnated with 200µL of the odorant solution hanging from the cage lid. Odorant solution were diluted in mineral oil to reach 1Pa of vapor pressure. To prevent any stress of the mother caused by the presence of the tea ball on the day of parturition, the stimulation began about two days prior to parturition. The stimulation odorant changed every day (see **Table 1** for the odorant list and respective dilutions).

Olfactory discrimination task

To assess the effect of enrichment on discrimination performances, mouse ability to discriminate between two odorants was assessed in a cross-habituation paradigm using two pairs of odorants: dodecanone/carvone (dodec/carv), easy to discriminate, and +limonene/-limonene (+lim/-lim), difficult to discriminate because of the perceptive similarity of the two odorants. Indeed, naive adult male mice can discriminate between dodec and carv but not between +lim and -lim (Moreno et al., 2009; Rey et al., 2012). The odorants used during the tests were not used for enrichment. In the cross-habituation task, mice were exposed four consecutive times to one of the odorants of the pair (habituation trials, hab1 to hab4). Then, upon the fifth and last trial (test), the other odorant of the pair was used. Odorants are presented in a tea ball containing a polypropylene swab impregnated with the odorant solution diluted to reach 1Pa of vapor pressure. Investigation time, the time mice spent smelling the tea ball, was measured. Differences in investigation time across habituation trials and between hab4 and test were quantified to assess habituation and discrimination respectively.

Olfactory stimulation and sacrifice

Mice were stimulated for one hour with +lim (pure, 20 µL) presented in a tea-ball, one hour before sacrifice. They were then deeply anesthetized with an intraperitoneal injection of euthazol (100mg/kg) and perfused transcardially with saline (0.9%), followed by an ice-cold solution of 4% paraformaldehyde in phosphate buffer (PB 0.1 M, pH 7.4). After two hours of post-fixation in the same fixative at 4°C, brains were washed with phosphate buffer and



cryoprotected for seven days in a sucrose solution (20% in distilled water) at 4°C. Brains were then rapidly frozen and stored at -20°C. 14 µm-thick coronal sections were cut on cryostat.

c-Fos immunostaining

A rabbit anti-c-Fos primary antibody (1:2000; ProteinTech, 26192-1-AP) was combined with biotinylated goat anti-rabbit antibody (1:200; Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA). Brain sections were then processed through an avidin-biotin-peroxidase complex (ABC Elite Kit, Vector Laboratories) coupled to diaminobenzidine as a chromogen. Following dehydration in graded ethanol solutions, sections were defatted in xylene and cover slipped in DPX (Fluka, Sigma).

c-Fos positive cell quantification

c-Fos positive cell (c-Fos+) quantification, mapping and functional connectivity were realized in accordance with the methods previously developed and described (Cavelius et al., in prep.). Quantitative analyses of c-Fos+ cells were performed using a mapping software (Mercator, Exploranova, La Rochelle) coupled to a Zeiss optical microscope. The quantification of c-Fos+ cells was carried out at 20x magnification on brain sections distributed from the olfactory bulbs to the most posterior region of interest, ie 9.84 mm to -0.36 mm along the antero-posterior axis (0 at inter aurial lines) with an interval of 210 µm. Once detected, c-Fos+ cells were matched to a digitized mouse brain atlas using a software developed in the team (Midroit et al., 2018) to obtain the density of activated cells for the twenty-seven selected brain regions in left and right hemispheres. The selected regions included regions of the olfactory system (granular and glomerular cell layer of the olfactory bulb, accessory olfactory bulb, anterior olfactory nucleus, piriform cortex, olfactory tubercle, anterior, basolateral and posterolateral cortical amygdala, tenia tecta and entorhinal cortex), of the memory system (hippocampus, lateral and medial septal nuclei, horizontal limb of the diagonal band of Broca), of the reward system (accumbens nucleus shell and core, ventral pallidum, globus pallidus and ventral tegmental area) and some cortical areas (somatosensory 1 and 2, motor, auditory, parietal medial prefrontal and orbitofrontal cortices). A threshold of staining positivity for c-Fos was manually determined for each animal.

Functional connectivity analysis



Correlation matrices. Within each of the four experimental groups (Male non-enriched= male NE or enriched= Male E and Females non-enriched Female NE or enriched = Female E), all possible pairwise correlations between the c-Fos signal in the 27 regions of each hemisphere were determined by computing Pearson's correlation coefficients (1431 correlations in total, distributed in 27x27 interhemispheric and 27x26 intra-hemispheric correlations). Each set of correlations was displayed as color-coded correlation matrices using R software.

Network construction. Networks were constructed by thresholding inter-regional correlations at the level of Pearson's $r > 0.83$, which corresponded to a one-tailed significance level of $p < 0.025$, uncorrected for multiple comparisons. Networks with higher ($p < 0.01$, $r > 0.87$) and lower ($p < 0.05$, $r > 0.75$) threshold significance were constructed and analyzed to exclude any threshold-specific results. Negative and positive correlations were both considered. The nodes in the network represented brain regions and the correlations that survived thresholding were considered connections. Matlab© was used to visualize networks, with node size set proportional to degree (number of regions connected to the considered node) and connection line weights reflecting the strength of the correlation, positive correlations in red, negative in blue.

Connection density. To reveal between-group feature differences network organizations, we measured the connection density of the overall and different subnetworks, such as intra- and interhemispheric or intra-system subnetworks. The connection density, expressed in %, is defined as the ratio of the number of significant correlations over the number of all possible correlations (intra-hemispheric subnetwork $27 \times 26 = 702$ possible correlations; inter-hemispheric subnetwork $27 \times 27 = 729$ and same type of calculation for other subsystem analysis).

Graph theory analysis

Graph theory was used to characterize properties of the networks, inspired by previously reported c-Fos functional connectivity networks (Wheeler et al., 2013; Babayan et al., 2017; Vetere et al., 2017).

Generation of control random networks. For each group, 1000 random, null hypothesis networks were generated, following the same number of active nodes, connections, and same degree distribution as experimental networks. Experimental network properties were then compared to averaged values from these corresponding control networks. Network analyses



and control network construction were conducted using Matlab© and functions of the brain connectivity toolbox (<https://www.brain-connectivity-toolbox.net/>). To determine if network properties differed between learning and control networks, ninety-five percent confidence intervals were reported on each measure. Bootstrapping gave access to means and confidence intervals for experimental network measures. This was performed by resampling subjects with replacement one thousand times and recalculation of the network measures.

Small world organization. To compare experimental networks with random control networks we used two measures of network connectivity. First, a measure of network integration, the global efficiency, which is the inverse of the characteristic path length. In the network, the shortest path length represents the minimal number of nodes you must go through to get from one given node to another. The characteristic path length is the average shortest path length for all pairs of nodes in the network. Thus, global efficiency is high for a dense network with a small characteristic path length. Secondly, we used a measure of network segregation, the mean clustering coefficient. The clustering coefficient is the fraction of node's neighbors that are neighbors of each other's. The mean clustering coefficient is then the average clustering coefficient for all the active nodes in the network.

Network visualization and hub identification. Network representation was performed using Cytoscape©. Hub regions play a key role in the function of a network. Two measures of centrality, degree and betweenness were used to identify such regions. Degree corresponds to the number of nodes to which a given node is connected. Node betweenness measures the number of time a given node appears in all shortest path lengths of the network. Thus, nodes with high betweenness are involved in many shortest path lengths. All nodes were ranked by degree and betweenness and candidate hubs were considered to be regions that were ranked above 80th percentile for both measures.

Statistical analysis

All statistical analysis was performed using RStudio® software. Data normality was assessed using Shapiro tests. In turn, further mean comparisons were done using either Friedman or ANOVA tests and accordingly pair-wise comparison using Wilcoxon or Student tests, for non-parametric and parametric data respectively. Proportion comparisons were conducted using pairwise comparisons. All p-values were corrected with Holm correction.





RESULTS

Behavioral assessment of olfactory discrimination following early-life enrichment

Olfactory enrichment in adulthood is well known to improve olfactory discrimination (Moreno *et al.*, 2009; Rey *et al.*, 2012). We thus used a cross-habituation test to assess olfactory discrimination in enriched and control mice to assess the functional consequence of early-life olfactory enrichment. Discrimination performances were measured at weaning and in 15-week old males and females, using a pair of odorants easy (dodecanone/carvone, dodec/carv) or difficult (+limonene/-limonene, +lim/-lim) to discriminate (**Figure 1A**). We found that in males, enrichment allowed discrimination of the difficult odorant pair at weaning and in adult mice while easy discrimination was acquired in both non-enriched and enriched animals from weaning to adulthood (see **Table 2** for detailed statistics) (**Figure 1B and C**). Thus, early-life enrichment improved discrimination in male mice from weaning, and this effect could be tracked up to adulthood. Non-enriched and enriched females discriminated +lim/-lim at weaning and in adulthood, suggesting intrinsic higher discrimination performance in females compared to male mice allowing females to achieve a difficult perceptive task without enrichment.

c-Fos expression mapping and functional connectivity analysis

To access the brain network processing of olfactory information, we next mapped c-Fos expression in the four experimental groups at the age of 15 weeks (Male non-enriched: Male NE; Male enriched: Male E; Female non-enriched: Female NE; and Female enriched: Female E) following a 1-h olfactory stimulation with +lim. c-Fos positive (c-Fos+) cells were semi-automatically counted in a series of 27 cerebral regions of the left and right hemispheres belonging to the olfactory system (glomerular cell layer GL, granular cell layer Gr, accessory olfactory bulb AOB, anterior olfactory nucleus AON, piriform cortex Pir, olfactory tubercle Tub, cortical Amygdala CoA (Anterior ACo, postero-lateral PLCo and basolateral BLA), tenia tecta TT and entorhinal cortex Ecx), in the memory system (hippocampus Hip, lateral septal nucleus LS, medial septal nucleus MS, horizontal limb of the diagonal band of Broca HDB), in the reward system (accumbens shell AS, accumbens core AC, ventral pallidum VP, globus pallidus GP, ventral tegmental area VTA) and in cortical areas (somatosensoriel S1 and S2, motor Mot, auditory Audi, parietal Par and orbitofrontal OF) (**Figure 2A**). c-Fos+ cell density data were then



used to generate correlation matrices to explore functional connectivity (**Figure 2B**). For that purpose, we calculated the Pearson's correlation coefficient between the 27 regions within and across hemispheres. Each pixel of the matrix depicts the value of the correlation coefficient established for a pair of regions across animals of the group.

In each of the four experimental groups, c-Fos+ cell density showed region differences (Kruskall-Wallis, $df=26$ and $p<0.00001$ for all groups, Male NE left $\chi^2=114$, Right $\chi^2=128$; Male E Left $\chi^2=134$, Right $\chi^2=129$; Female NE Left $\chi^2=118$, Right $\chi^2=114$; Female E Left $\chi^2=90.3$, Right $\chi^2=81.9$) (**Figure 2A**) but corrected Wilcoxon pair-wise comparisons yielded no significant difference between region pairs (**Supp Table 1**).

Left/right comparison based on the mean c-Fos+ cell density revealed that Male NE exhibited a higher c-Fos+ cell density in the right compared to the left hemisphere (corrected t-test $p=0.0004$). Such asymmetry in c-Fos expression was not retrieved in the other groups where c-Fos+ cell density was similar on both sides of the brain (**Figure 2C**). Between-group comparisons yielded no significant difference neither for the left nor for the right hemisphere (Two-way ANOVA: no effect of the group $F(3,26)=1.39$, $p=0.26$; no effect of the brain side $F(1, 26)=2.29$, $p=0.14$ and no interaction group*side $F(3,26)=0.15$, $p=0.93$).

Despite similar c-Fos expression levels between groups, the analysis of global connectivity considering only significant correlations (at the level of $p<0.025$, $r>0.81$), revealed that females exhibited higher levels of connectivity than males and that enrichment enhanced connectivity (**Figure 2D**). More precisely, the connection density (proportion of significant correlations over all possible correlations) was strikingly increased in enriched males and females compared to their non-enriched counterparts, rising from 4.61 to 16.3% in males ($p<0.00001$) and from 21.2 to 50.4% in females ($p<0.00001$). It was also worth noting that non-enriched females showed higher levels of connectivity than non-enriched males ($p<0.00001$) and that following enrichment, female connectivity exceeded that of males ($p<0.00001$). Interestingly, the group of non-enriched males, showing the lowest density in connection was also the sole group which did not achieve the discrimination task.

We also assessed the distributions of degrees; the degree being defined as the number of functional connections for a given region or node. Degree distributions and median degree were group-specific and demonstrated a significant spread towards high-degree regions from non-enriched male showing degrees compacted around low-degree values, to enriched females showing the larger spread of the distribution from low up to high degrees (**Supp**



Figure 1.A). Thus, the increase in global connectivity in male versus female or in enriched versus non-enriched groups did not rely on a simple shift of the degree of all regions towards higher values, but on an increased degree for a selected number of regions. The observed enhancements of connectivity in enriched males and females were underlined by increases in both intra- and interhemispheric correlations (**Supp Figure 1.B-C**). The effects of olfactory enrichment and sex on brain connectivity were retrieved when considering lower ($p < 0.05$ with $r > 0.75$) and higher ($p < 0.01$ and $r > 0.87$) thresholds of correlation significance (**Supp Figure 2**).

Analysis of left/right asymmetry

The left and right networks for each of the four experimental groups were represented to visualize the enhanced connectivity in enriched versus non-enriched groups and in females versus males described above (**Figure 3A and B**). Nodes and edges showed qualitative asymmetry between the left and the right hemispheres in all groups, indicating that different networks processed olfactory information in both hemispheres. However, left versus right connectivity quantitative analysis uncovered the same connection density in the left and right hemispheres to the exception of the group of non-enriched females (**Figure 3C**). Indeed, in this group, the connection density was higher in the left compared to the right hemisphere ($p = 0.0001$). To further assess the structure of the left versus right networks, we computed the degree distribution and found that it was similar between the left and right sides in all groups (non-significant Kolmogorov-Smirnov test) indicating that the degree spread observed as connectivity increased either between males and females or between enriched and non-enriched groups was similar for the left and right sides of the brain. Nevertheless, in the non-enriched female group, the median degree was higher in the left compared to the right hemisphere meaning that, in this particular group, a given region of the left hemisphere had more connections with other regions of the network than a given region of the right hemisphere (**Figure 3D**).

We then explored the structure of the four odorant-evoked brain networks using graph theory metrics (**Figure 4A**). Non-enriched networks, regardless of sex, showed a small world organization, characterized by a clustering coefficient significantly higher than that of random networks (**Figure 4 Ai and Aiii**). The clustering coefficient reflects to what extent neighbors of a node tend to be connected with each other forming segregated circuits. Thus, odorant-evoked brain connectivity in non-enriched animals formed a segregated network in which it



was possible to identify hubs as nodes showing a degree and a centrality above the 80th percentiles (**Figure 4 Bi and Biii, Supp Figure 3**). In males, hubs were asymmetrically distributed between the two hemispheres, except for Hip which was bilateral, and across the different functional systems including the olfactory (left Tub), memory (left and right Hip) and reward (left VP and GP) systems, as well as several cortical regions (left Mot, right mPF and OF). In females, only one node reached the hub criteria, the left mPF.

In contrast, in enriched male and female groups, we found no segregation of the networks evoked by odorant stimulation, the clustering coefficient being within the range of what can be calculated from randomly constructed networks. Thus, the increase in connectivity induced by olfactory early-life enrichment resulted in the emergence of non-segregated networks in response to odorant stimulation. This effect could not be ascribed to increased connection density in these networks since the segregated non-enriched female network showed a greater connection density than the non-segregated enriched male network (see **Figure 2D**).

Early-life olfactory enrichment affected functional connectivity outside the olfactory system and in a sex-dependent manner.

As we just reported, networks evoked by odorant stimulation after early-life olfactory enrichment were non-segregated. This finding suggests that early-life enrichment may increase connectivity in a relatively non-specific manner with regards to the different functional brain systems and that this could lead to a less specific odorant-evoked brain activation. To evaluate the impact of early-life enrichment on individual functional subnetworks, we measured connectivity within nodes of the olfactory, memory and reward systems and within the different cortical areas, in the four experimental groups (**Figure 4C-F**). In females, early-life olfactory enrichment increased connectivity within the olfactory system (**Figure 4C**) but also within the reward system (**Figure 4D**), within cortical (**Figure 4E**) and memory nodes (**Figure 4F**). In males this was true for the reward system and cortical nodes but not for the olfactory or memory subsystems (**Figure 4C-F**).

DISCUSSION



The present study revealed the bilateral functional connectivity map of a brain network involved in olfactory processing and the striking effect of olfactory early-life enrichment on adult brain connectivity. In addition, we reported interaction between brain connectivity, early-life enrichment, and sex.

The adult brain response to odorant stimulation was characterized by an increase in connectivity in mice which underwent early-life olfactory enrichment compared to controls raised in standard conditions. This effect was large as it more than doubled connection density, regardless of sex, and led to highly connected networks with a relatively diffuse organization as evidenced by the fact that they did not reach the criteria of small world organization networks as defined by the graph theory approach. Environmental enrichment, including increased social interactions and exposure to novel objects, is a paradigm long-known to positively influence brain development and plasticity at the gene expression, neurochemical, cellular and behavioral levels (Rosenzweig & Bennett, 1996; van Praag *et al.*, 2000). A pure olfactory enrichment consisting in daily exposure to novel odors in adult mice was also shown to be beneficial to olfactory neurogenesis, discrimination, and memory (Rey *et al.*, 2012). The current work expanded previous data by demonstrating a long-lasting and strong effect of olfactory early-life enrichment on adult network connectivity. The observation that the experimental group showing the lowest connectivity in the present experiment (male NE) was also exhibiting the lowest discrimination ability supported the view that increased connectivity brought a functional benefit to olfaction. Importantly, we reported that increased connectivity induced by olfactory early-life enrichment was observed not only in the olfactory regions but also in the reward or the memory subsystems as well as between cortical structures. This wide range of functional systems in which enhanced connectivity was retrieved suggests that functions outside the olfactory sphere, such as reinforced learning or decision making for instance linked to the motivational/reward system and orbitofrontal cortex, could well be improved or refined. Further behavioral experiments will thus help understanding how a less segregated network may (or may not) support specific brain functions. Such advances would be valuable because, as the network approach for understanding brain organization and function is rapidly growing, the behavioral significance of functional connectivity remains difficult to assess (Bassett & Sporns, 2017). The mouse



model and the c-Fos based assessment of functional connectivity may prove a useful model to link the connectivity patterns and their plasticity, to specific behaviors.

Another finding of the present study was the sex-related differences in brain connectivity modulation by olfactory early-life enrichment. Indeed, in contrast to females in which all subsystem connectivity was found to be improved by enrichment, in males, the memory and more surprisingly the olfactory system connectivity was unaffected in early-life enriched compared to non-enriched animals. To our knowledge, sex-difference in the effect of enrichment is barely documented yet and gave conflicting results in environmental enrichment procedures and spatial memory assessment (Simpson & Kelly, 2011). Developmental differences in olfactory system maturation, including hormonal-dependent mechanisms and/or temporal difference in the development of functional networks between males and females could explain differential susceptibility towards the effect of early-life enrichment (Gegenhuber & Tollkuhn, 2019; Arambula & McCarthy, 2020).

Finally, males and females showed difference in lateralization of information processing. Indeed, in males, c-Fos+ cell density showed a left/right asymmetry in favor to the right hemisphere that was not present in females. This right hemisphere dominance was consistent with the right nostril preference reported in mice or dogs for sampling unlearned or pleasant odorants, knowing that these studies were in majority conducted in males (Siniscalchi *et al.*, 2011; Jozet-Alves *et al.*, 2019) and that +lim is an attractive odorant to mice (Kermen *et al.*, 2016). However, a left hemisphere activation was reported in rats using PET imaging and a set of unfamiliar odorants (Litaudon *et al.*, 2017). This discrepancy could be related to species differences or more likely to stimulation odorants since the choice of the left or right nostril for odorant sampling highly depended on odor hedonics or biological significance (Jozet-Alves *et al.*, 2019). The asymmetry in c-Fos+ cell density however did not translate into an asymmetry in network connectivity since non-enriched males showed symmetric hemisphere connection density despite higher c-Fos+ cell density in the right hemisphere. In addition, non-enriched females with similar levels of c-Fos+ cell density in left and right hemispheres proved to have higher left hemisphere connectivity. Thus, c-Fos+ cell density did not predict connection density highlighting the view that these two parameters could reflect different forms of brain lateralization with distinct functional implications.



To conclude, early-life olfactory enrichment appeared as a powerful tool to modulate brain connectivity on the long run, not only in olfactory brain structures but beyond the memory or reward systems or for cortico-cortical interactions. Brain lateralization was also modulated in a sex-dependent manner by olfactory early-life enrichment, pointing to a timely need for considering both genders in brain connectivity studies. The mouse model paradigm with olfactory early-life enrichment we proposed here could help gaining a better understanding of the mechanisms of brain connectivity development and experience-induced plasticity. This knowledge could be useful to the understanding of connectivity or lateralization alterations reported in neurodevelopmental disorders such as autism (Kleinhans *et al.*, 2008; Anderson *et al.*, 2011; Preslar *et al.*, 2014) or schizophrenia (Mitchell, 2005; de Kovel *et al.*, 2017; Kronbichler *et al.*, 2017; Wiberg *et al.*, 2019) and could be used to evaluate olfactory enrichment-based remediation at the pre-clinical level.



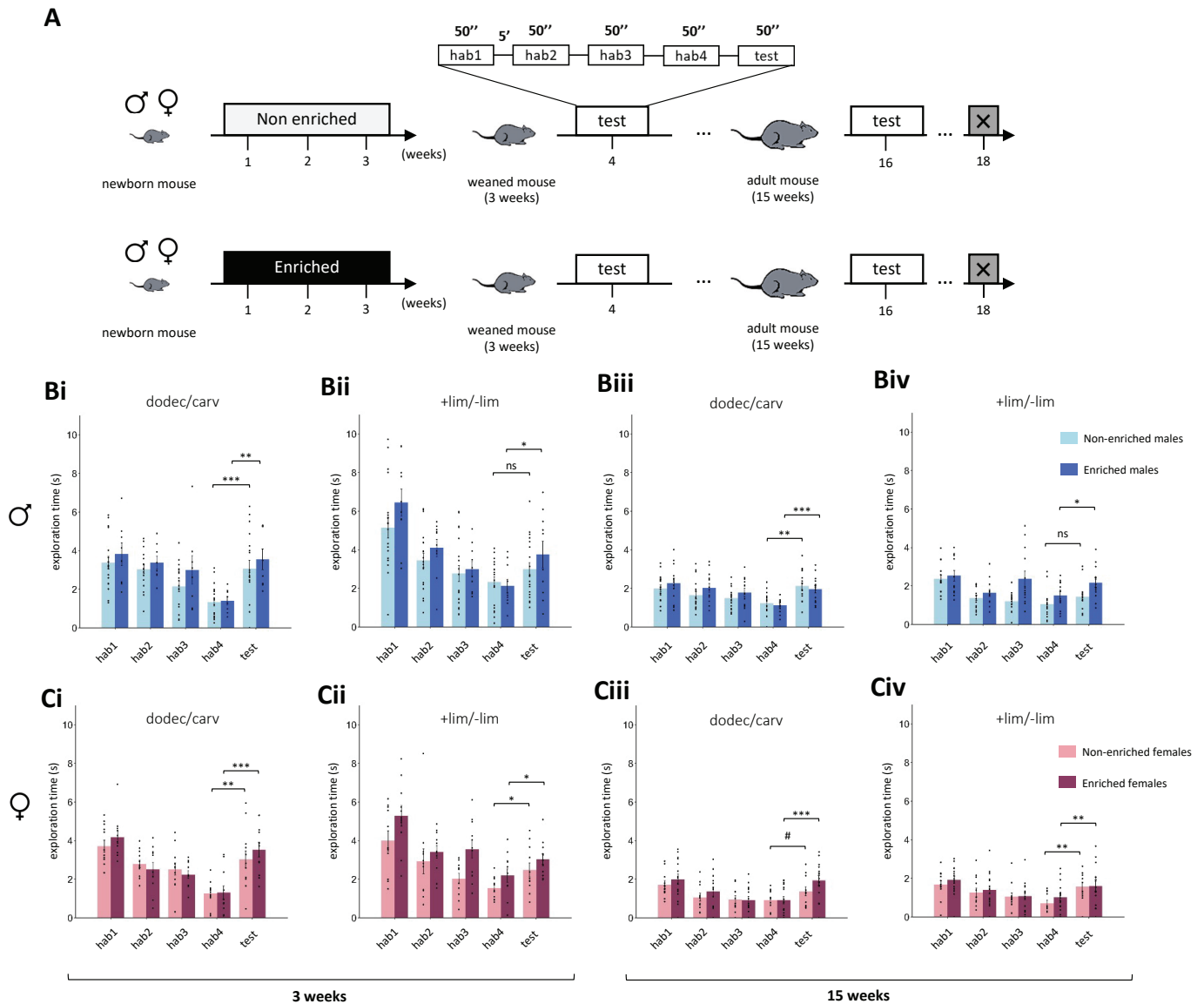


Figure 1: Behavioral procedures and results.

A: Enrichment procedure and olfactory capacity testing. Female and male mice were exposed to a novel odorant every day from birth (day 0) to weaning (day 21). Mouse ability to discriminate between two odorants was assessed using a cross-habituation paradigm with two pairs of odorants: one easy, dodecanone/carvone (dodec/carv) and one difficult, +limonene/-limonene (+lim/-lim) to discriminate. Discrimination was tested in weaned (3-week-old) and adult (15-week-old) mice.

B-C: Behavioral results of habituation/dishabituation tasks for male (**B**) and female (**C**) mice. Olfactory discrimination was tested for two pairs of odorants: dodec/carv in weaned and adult mice (respectively **Bi**, **Ci** and **Bii**, **Cii**), +lim/-lim in weaned and adult mice (respectively **Bii**, **Cii** and **Biv**, **Civ**).

Data show mean±sem. Statistical significance: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.



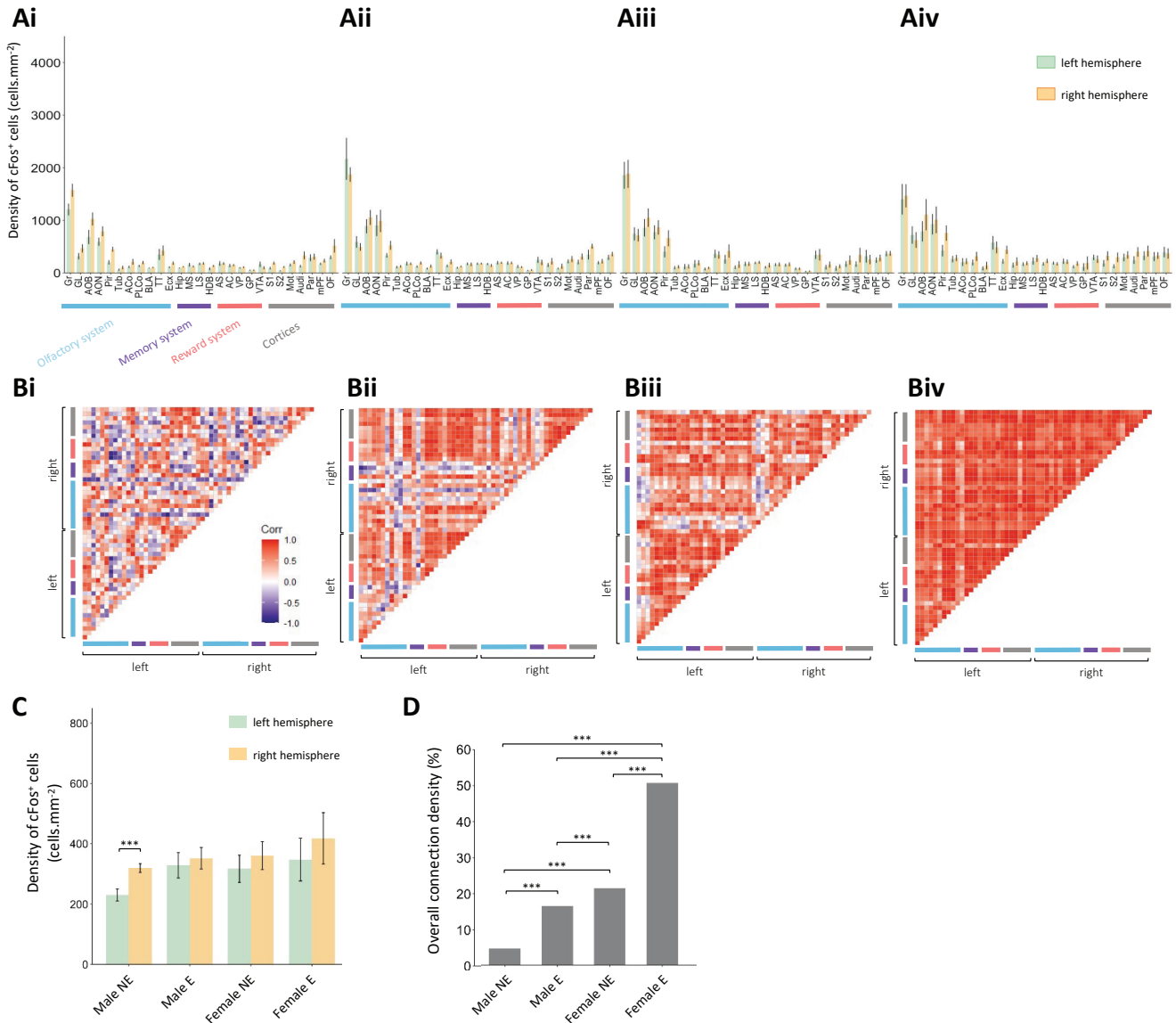


Figure 2: Sex and enrichment specific functional connectivity in response to an olfactory stimulation.

A: Brain activity estimated *via* the density of cFos positive (cFos⁺) cells (cells.mm⁻²) in the 27 selected brain regions in the left (in green) and right (in orange) hemispheres for the male non enriched (MNE) (**Ai**), the male enriched (ME) (**Aii**), the female non enriched (FNE) (**Aiii**) and the female enriched (FE) (**Aiv**) groups. Regions were selected in the olfactory system in blue (granular cell layer Gr, glomerular cell layer GL, accessory olfactory bulb AOB, anterior olfactory nucleus AON, piriform cortex Pir, olfactory tubercle Tub, cortical Amygdala CoA (Anterior ACo, postero-lateral PLCo and basolateral BLA), tenia tecta TT and entorhinal cortex Ecx), in the memory system in violet (hippocampus Hip, lateral septal nucleus LS, medial septal nucleus MS, horizontal limb of the diagonal band of Broca HDB), in the reward system in pink (accumbens shell AS, accumbens core AC, ventral pallidum VP, globus pallidus GP, ventral tegmental area VTA) and in cortical areas in grey (somatosensory S1 and S2, motor Mot, auditory Audi, parietal Par, medial prefrontal mPF and orbitofrontal OF).

B: Correlation matrix of intra- and interhemispheric connectivity between the 27 selected brain regions for the MNE (**Bi**), the ME (**Bii**), the FNE (**Biii**) and the FE (**Biv**) groups. Positive and negative Pearson correlation coefficients (*r*) are represented in red and blue, respectively.

C: Overall brain density of cFos⁺ cells (cells.mm⁻²) for left (green) and right (orange) hemispheres in the four groups.

D: Overall brain connection density (%) for the four groups. Connection density represents the ratio of the number of observed significant correlations over the number of total possible correlations.

Data represent mean ± sem. Statistical significance: **p*<0.05; ***p*<0.01; ****p*<0.001.



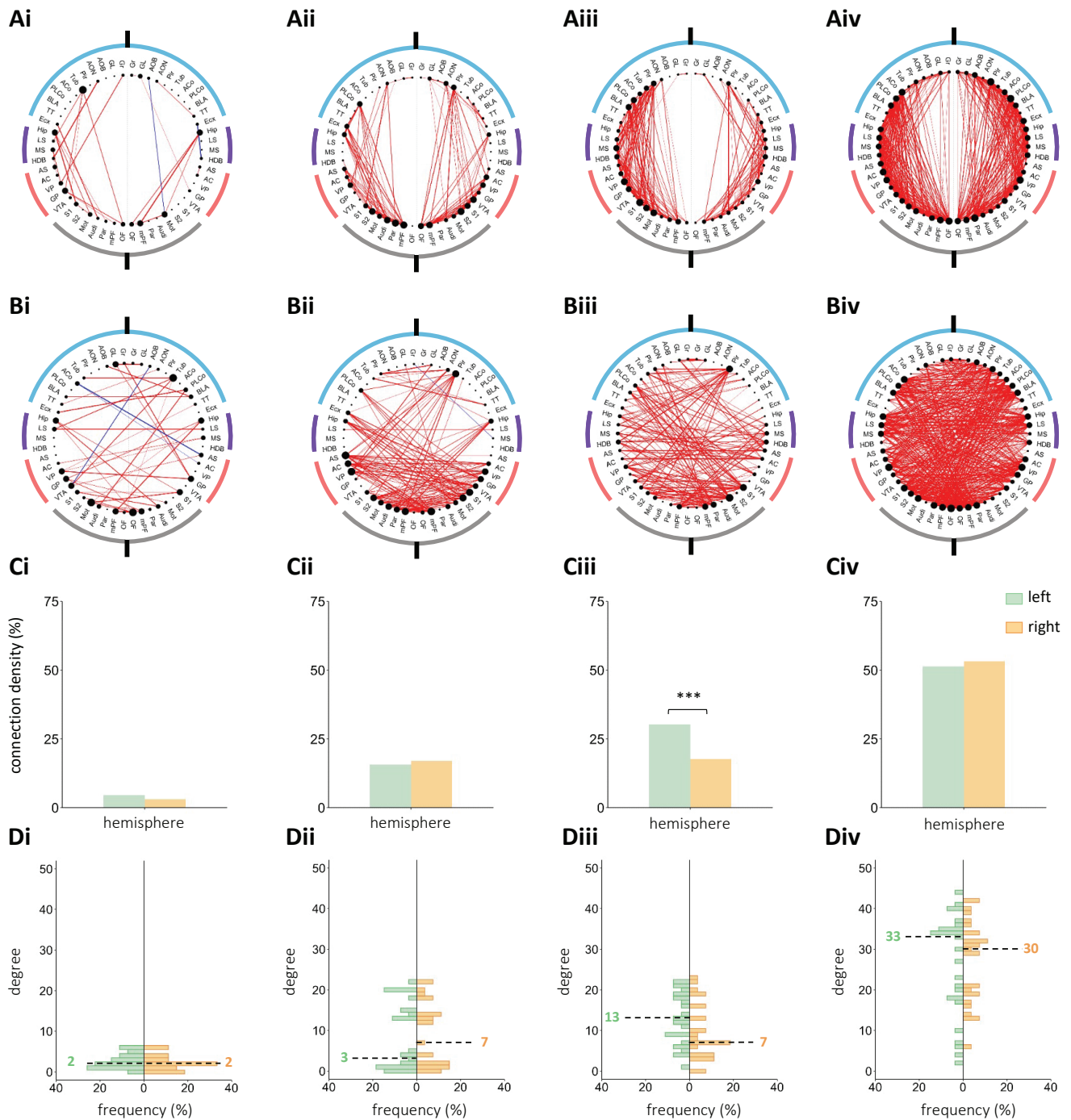


Figure 3: Intra- and interhemispheric functional connectivity.

A-B: Intra-(**A**) and interhemispheric (**B**) connectivity representations of positive (in red) and negative (in blue) correlations for the male non enriched (MNE) (**Ai**,**Bi**), the male enriched (ME) (**Aii**,**Bii**), the female non enriched (FNE) (**Aiii**,**Biii**) and female enriched (FE) (**Aiv**, **Biv**) groups. Each region is represented by a dot, the size of the dot is a function of the degree, the number of regions to which a given region is connected. Regions of the different systems are color-coded: olfactory (blue), memory (violet), reward (pink) systems and cortical regions (grey). The thickness of the line increases with the associated correlation coefficient.

C: Left (green) and right (orange) intra-hemispheric connection density (in %) for the MNE (**Ci**), the ME (**Cii**), the FNE (**Ciii**) and the FE (**Civ**) groups.

D: Degree distribution of left (green) and right (orange) regions for the MNE (**Di**), the ME (**Dii**), the FNE (**Diii**) and the FE (**Div**) groups. The median degree is represented with the dotted line. Between hemisphere differences are represented.

Statistical significance: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$



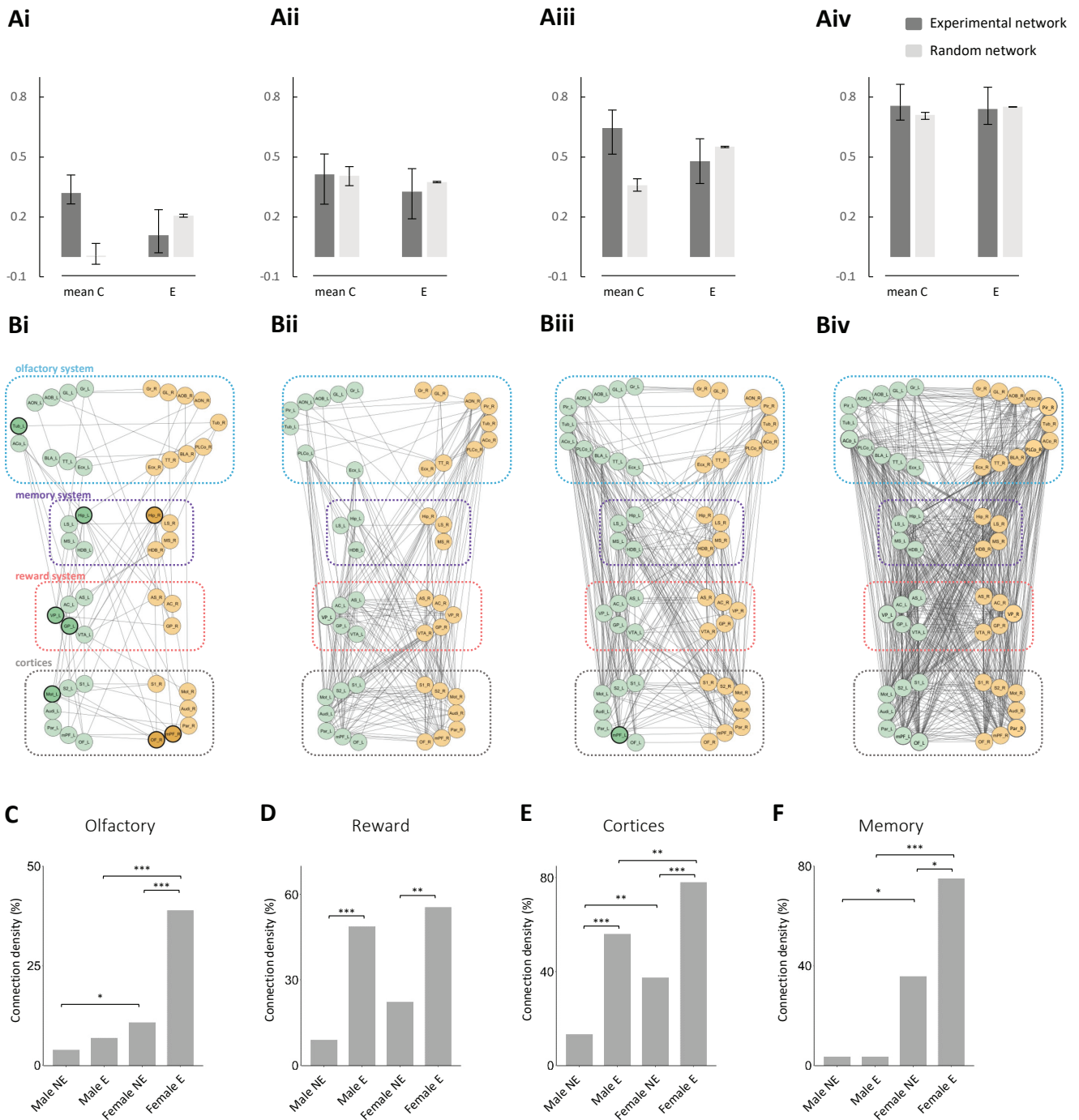


Figure 4: Network structure and organization in the different groups.

A: Mean clustering coefficient (mean C) and global efficiency (E) for the male non enriched (MNE) (Ai), male enriched (ME) (Aii), female non enriched (FNE) (Aiii) and female enriched (FE) (Aiv) groups (dark gray) vs their respective random networks (light gray). Error bars represent 95% confidence intervals.

B: Networks summarizing functional connections between the 27 selected regions of the left (green) and right (orange) hemispheres for the MNE (Bi), ME (Bii), FNE (Biii) and FE (Biv) groups. Only significant correlations are represented. Candidate hub regions of the left or right hemispheres are represented by a darker green or orange color respectively, and thicker contour.

C-F: Intra-system connection densities for the olfactory system (C), the reward system (D), the cortical regions (E) and the memory system (F).



CAS number	odorant name	volume of pure odorant (µL)	volume of mineral oil (µL)	dilution %
98-86-2	acetophenone	28.28	4971.72	0.57%
97-53-0	eugenol	672.42	4327.58	13.45%
90-5-1	guaiacol	104.60	4895.40	2.09%
78-70-6	linalool (+)	108.44	4891.56	2.17%
7785-26-4	alpha pinene	4.99	4995.01	0.10%
71-23-8	1-propanol	0.35	4999.65	0.01%
6728-26-3	trans-2-hexanal	0.39	4999.61	0.01%
66-25-1	hexanal	1.03	4998.97	0.02%
623-37-0	3-hexanol	3.55	4996.45	0.07%
6032-29-7	pentanol	1.32	4998.68	0.03%
60-12-8	2-phenylethanol	133.17	4866.83	2.66%
503-74-2	iso-valeric acid	24.22	4975.78	0.48%
3391-86-4	1-octen-3-ol	28.08	4971.92	0.56%
2216-51-5	menthol	558.55	4441.45	11.17%
124-13-0	octanal	20.07	4979.93	0.40%
123-86-4	butyl acetate	1.11	4998.89	0.02%
119-36-8	methyl salicylate	362.78	4637.22	7.26%
106-44-5	4-methylphenol	92.11	4907.89	1.84%
106-32-1	ethyl octanoate	85.51	4914.49	1.71%
106-24-1	geraniol	564.54	4435.46	11.29%
105-54-4	ethyl butyrate	1.13	4998.87	0.02%

Table 1: Odorants used for the enrichment and their respective dilutions.

All pure monomolecular odorants were diluted in mineral oil to reach solutions with a vapour pressure of 1Pa.

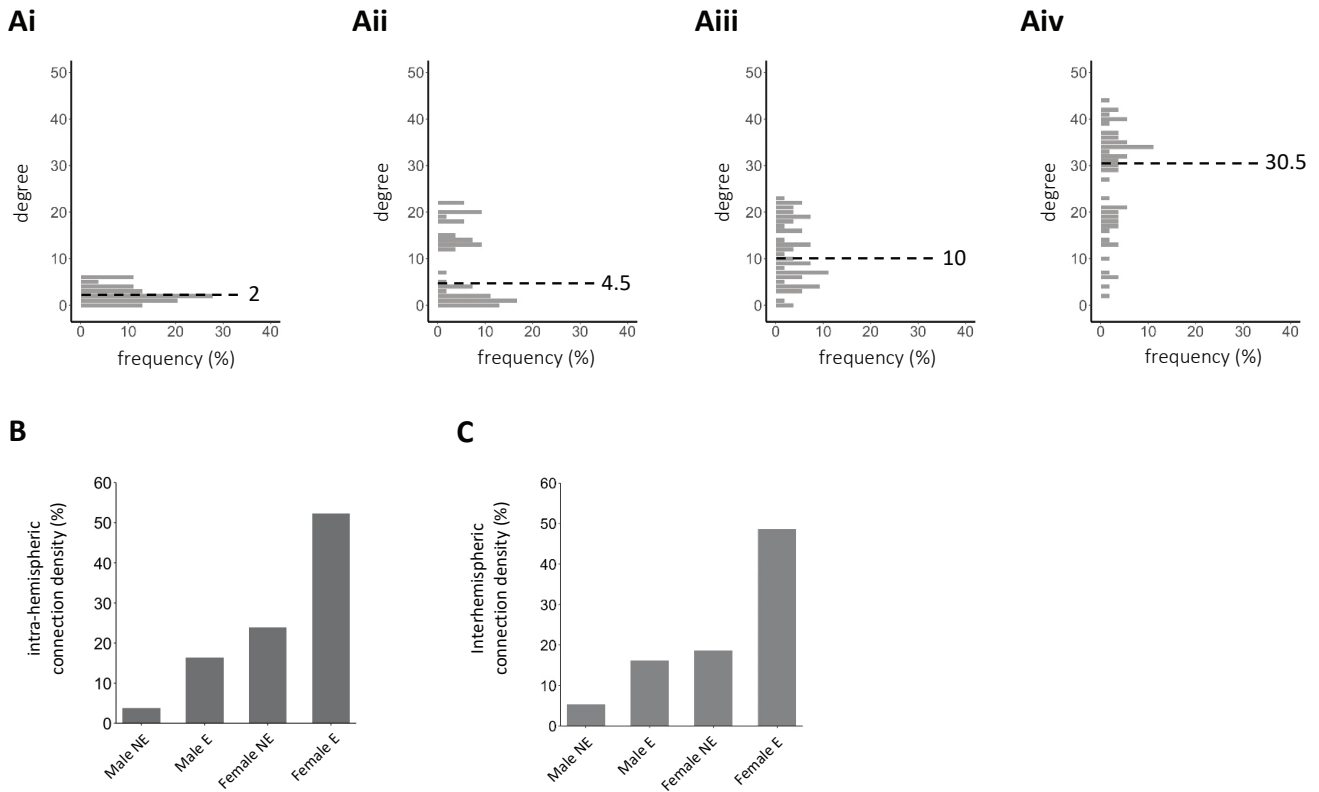
Age	Group	Pair of odorants	Trial effect			Habituation			Discrimination		
			ANOVA			Student			Student		
			F	p	significance	t	p	significance	t	p	significance
3 weeks	Male NE	dodec/carv	F(4,68)=7.1	6.10E-05	***	t(17)=5.76	2.31E-05	***	t(17)=-4.31	4.75E-04	***
		+lim/-lim	F(4,72)=9.22	4.50E-06	***	t(18)=4.75	0.00016	***	t(18)=-1.92	0.07	ns
	Male E	dodec/carv	F(4,28)=3.83	1.32E-02	*	t(7)=4.09	0.0046	**	t(7)=-4.12	0.0044	**
		+lim/-lim	F(4,36)=9.68	2.03E-05	***	t(9)=5.08	0.00067	***	t(9)=-2.29	0.048	*
	Female NE	dodec/carv	F(4,44)=8.25	4.69E-05	***	t(11)=7.55	1.13E-05	***	t(11)=-3.96	0.0022	**
		+lim/-lim	F(4,40)=4.87	2.71E-03	**	t(10)=4.29	0.0016	**	t(10)=-2.6	0.027	*
	Female E	dodec/carv	F(4,40)=11.86	1.90E-06	***	t(10)=7.49	2.10E-05	***	t(10)=-5.01	0.00053	***
		+lim/-lim	F(4,40)=8.91	2.06E-05	***	t(10)=5.1	0.00046	**	t(10)=-2.39	0.038	*
15 weeks	Male NE	dodec/carv	F(4,64)=2.57	1.70E-04	***	t(16)=3.77	0.0017	**	t(16)=-3.97	0.0011	**
		+lim/-lim	F(4,56)=10.06	3.32E-06	***	t(14)=5.6	6.59E-05	***	t(14)=-1.89	0.08	ns
	Male E	dodec/carv	F(4,48)=6.01	5.29E-04	***	t(12)=4.43	0.00082	***	t(12)=-6.11	5.24E-05	***
		+lim/-lim	F(4,48)=3.89	8.08E-03	**	t(12)=2.94	0.012	*	t(12)=-2.61	0.02	*
	Female NE	dodec/carv	F(4,40)=3.86	9.61E-03	**	t(10)=3.2	0.0094	**	t(10)=-1.77	0.053	#
		+lim/-lim	F(4,44)=6.72	2.60E-04	***	t(11)=4.68	0.00067	***	t(11)=-3.98	0.0022	**
	Female E	dodec/carv	F(4,56)=14.2	4.61E-08	***	t(14)=4.53	0.00047	***	t(14)=-7.85	1.70E-06	***
		+lim/-lim	F(4,60)=7.39	6.57E-05	***	t(15)=5.95	2.67E-05	***	t(15)=-3.31	0.0048	**

Table 2: Statistical analysis of the habituation/dishabituation task.

Trial effect (one way ANOVA), habituation (hab1 vs hab4 Student test) and discrimination (hab4 vs test Student test) statistical analysis for the four groups of mice at both ages of 3 and 15 weeks.

Statistical significance: *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

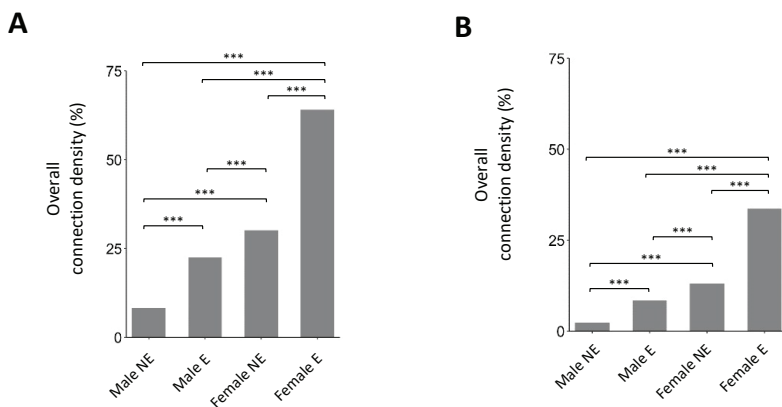




Supplementary Figure 1: Global network connectivity.

A: Degree distribution among the 54 analyzed regions of the network in the male non enriched (**Ai**), male enriched (**Aii**), female non enriched (**Aiii**) and female enriched (**Aiv**) groups. Median degrees are indicated with the dotted black line, values written on the right.

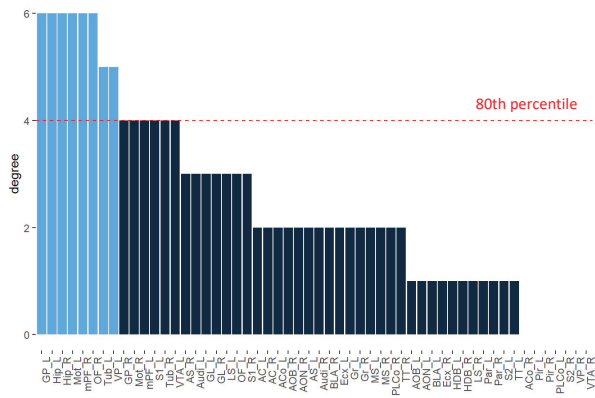
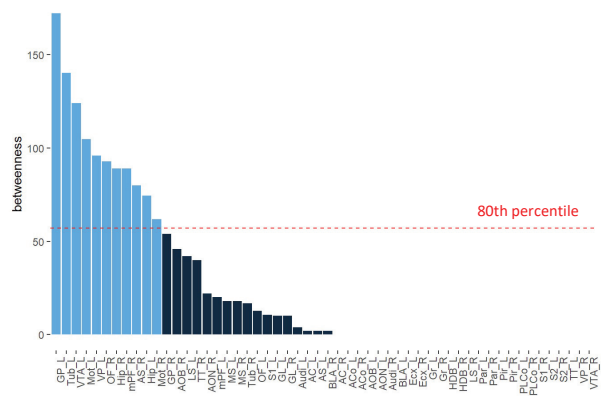
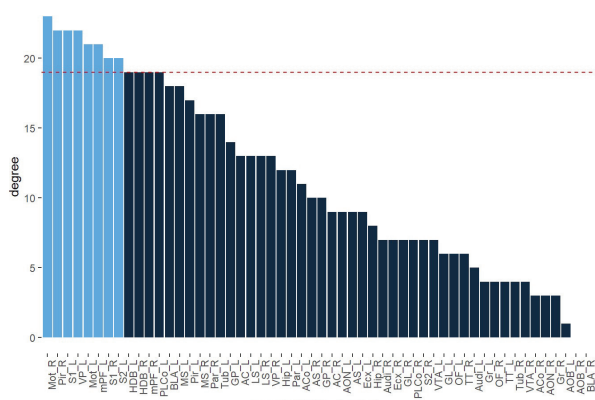
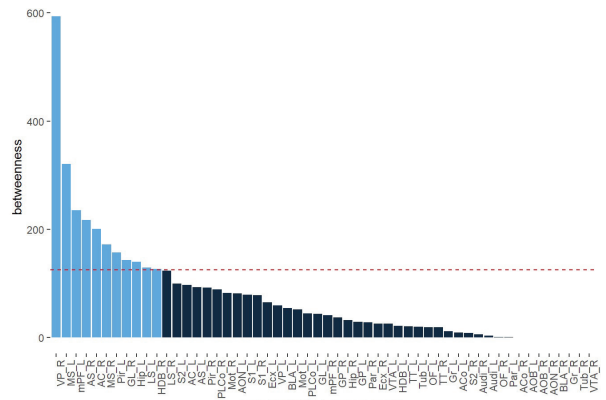
B-C: Intra- (**B**) and interhemispheric (**C**) connection density for the male non enriched (NE), male enriched (E), female NE and female E groups..



Supplementary Figure 2: Global network connectivity for different significance thresholds.

Connection density for inter-regional correlation with $p < 0.05$ (**A**) or $p < 0.01$ (**B**) for the four different groups.



Ai**Aii****Bi****Bii****Supplementary Figure 3: Hub identification using degree and betweenness in clustered networks.**

A-B: Degree (A) and betweenness (B) values for all 54 analyzed regions. The red dotted line represents the 80th percentile. Regions above the 80th percentile are in light blue, others in dark blue.



Acknowledgements

This work was supported by CNRS, INSERM, Lyon1 University and École Normale Supérieure de Lyon (fellowship to MC). We thank Laëtitia Achaintre, member of the animal facility, for her helpful contribution to this work.

Competing Interests

The authors declare no competing financial interests.

Author contribution

Conceived and designed the experiments: MC and AD. Performed the experiments: MC and TB. Analyzed the data: MC, TB, MT, and AD. Wrote the article: MC and AD.

REFERENCES

- Anderson, J. S., Druzgal, T. J., Froehlich, A., DuBray, M. B., Lange, N., Alexander, A. L., Abildskov, T., Nielsen, J. A., Cariello, A. N., Cooperrider, J. R., Bigler, E. D., & Lainhart, J. E. (2011). Decreased Interhemispheric Functional Connectivity in Autism. *Cerebral Cortex*, *21*(5), 1134–1146. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq190>
- Arambula, S. E., & McCarthy, M. M. (2020). Neuroendocrine-Immune Crosstalk Shapes Sex-Specific Brain Development. *Endocrinology*, *161*(6). <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa055>
- Bassett, D. S., & Sporns, O. (2017). Network neuroscience. *Nature Neuroscience*, *20*(3), 353–364. <https://doi.org/10.1038/nn.4502>
- Cohen, Y., Putrino, D., & Wilson, D. A. (2015). Dynamic cortical lateralization during olfactory discrimination learning: Piriform cortical asymmetry during odour learning. *The Journal of Physiology*, *593*(7), 1701–1714. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.288381>
- Cohen, Y., & Wilson, D. A. (2017). Task-Correlated Cortical Asymmetry and Intra- and Inter-Hemispheric Separation. *Scientific Reports*, *7*(1), 14602. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15109-x>
- de Kovel, C. G. F., Lisgo, S., Karlebach, G., Ju, J., Cheng, G., Fisher, S. E., & Francks, C. (2017). Left–Right Asymmetry of Maturation Rates in Human Embryonic Neural Development. *Biological Psychiatry*, *82*(3), 204–212. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.01.016>
- Denenberg, V., Garbanati, J., Sherman, D., Yutzey, D., & Kaplan, R. (1978). Infantile stimulation induces brain lateralization in rats. *Science*, *201*(4361), 1150–1152. <https://doi.org/10.1126/science.684436>
- Denenberg, V. H. (1981). Hemispheric laterality in animals and the effects of early experience. *Behavioral and Brain Sciences*, *4*(1), 1–49. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00007330>
- Doty, R. L., & Cameron, E. L. (2009). Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiology & Behavior*, *97*(2), 213–228. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.032>
- Gegenhuber, B., & Tollkuhn, J. (2019). Sex Differences in the Epigenome: A Cause or Consequence of Sexual Differentiation of the Brain? *Genes*, *10*(6). <https://doi.org/10.3390/genes10060432>
- Jozet-Alves, C., Percelay, S., & Bouet, V. (2019). Olfactory Laterality Is Valence-Dependent in Mice. *Symmetry*, *11*(9), 1129. <https://doi.org/10.3390/sym11091129>



- Kermen, F., Midroit, M., Kuczewski, N., Forest, J., Thévenet, M., Sacquet, J., Benetollo, C., Richard, M., Didier, A., & Mandairon, N. (2016). Topographical representation of odor hedonics in the olfactory bulb. *Nature Neuroscience*, *19*(7), 876–878. <https://doi.org/10.1038/nn.4317>
- Kleinmans, N. M., Müller, R.-A., Cohen, D. N., & Courchesne, E. (2008). Atypical functional lateralization of language in autism spectrum disorders. *Brain Research*, *1221*, 115–125. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.04.080>
- Kronbichler, L., Tschernegg, M., Martin, A. I., Schurz, M., & Kronbichler, M. (2017). Abnormal Brain Activation During Theory of Mind Tasks in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, *43*(6), 1240–1250. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx073>
- Levy, R. B., Marquarding, T., Reid, A. P., Pun, C. M., Renier, N., & Oviedo, H. V. (2019). Circuit asymmetries underlie functional lateralization in the mouse auditory cortex. *Nature Communications*, *10*(1), 2783. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10690-3>
- Litaudon, P., Bouillot, C., Zimmer, L., Costes, N., & Ravel, N. (2017). Activity in the rat olfactory cortex is correlated with behavioral response to odor: A microPET study. *Brain Structure and Function*, *222*(1), 577–586. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1235-8>
- Mitchell, R. L. C. (2005). Right hemisphere language functions and schizophrenia: The forgotten hemisphere? *Brain*, *128*(5), 963–978. <https://doi.org/10.1093/brain/awh466>
- Moreno, M. M., Linster, C., Escanilla, O., Sacquet, J., Didier, A., & Mandairon, N. (2009). Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(42), 17980–17985. <https://doi.org/10.1073/pnas.0907063106>
- Morris, T. P., Chaddock-Heyman, L., Ai, M., Anteraper, S. A., Castañón, A. N., Whitfield-Gabrieli, S., Hillman, C. H., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2021). Enriching activities during childhood are associated with variations in functional connectivity patterns later in life. *Neurobiology of Aging*, *104*, 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.04.002>
- Oliveira-Pinto, A. V., Santos, R. M., Coutinho, R. A., Oliveira, L. M., Santos, G. B., Alho, A. T. L., Leite, R. E. P., Farfel, J. M., Suemoto, C. K., Grinberg, L. T., Pasqualucci, C. A., Jacob-Filho, W., & Lent, R. (2014). Sexual Dimorphism in the Human Olfactory Bulb: Females Have More Neurons and Glial Cells than Males. *PLoS ONE*, *9*(11), e111733. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111733>
- Preslar, J., Kushner, H. I., Marino, L., & Pearce, B. (2014). Autism, lateralisation, and handedness: A review of the literature and meta-analysis. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, *19*(1), 64–95. <https://doi.org/10.1080/1357650X.2013.772621>
- Rey, N. L., Sacquet, J., Veyrac, A., Jourdan, F., & Didier, A. (2012). Behavioral and cellular markers of olfactory aging and their response to enrichment. *Neurobiology of Aging*, *33*(3), 626.e9–626.e23. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.026>
- Rogers, L. J. (1990). Light input and the reversal of functional lateralization in the chicken brain. *Behavioural Brain Research*, *38*(3), 211–221. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(90\)90176-F](https://doi.org/10.1016/0166-4328(90)90176-F)
- Rosenzweig, M. R., & Bennett, E. L. (1996). Psychobiology of plasticity: Effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioural Brain Research*, *78*(1), 57–65. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(95\)00216-2](https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00216-2)
- Royet, J.-P., & Plailly, J. (2004). Lateralization of Olfactory Processes. *Chemical Senses*, *29*(8), 731–745. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh067>
- Sadegzadeh, F., Sakhaie, N., Isazadehfar, K., & Saadati, H. (2020). Effects of exposure to enriched environment during adolescence on passive avoidance memory, nociception, and prefrontal BDNF level in adult male and female rats. *Neuroscience Letters*, *732*, 135133. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135133>
- Simpson, J., & Kelly, J. P. (2011). The impact of environmental enrichment in laboratory rats—Behavioural and neurochemical aspects. *Behavioural Brain Research*, *222*(1), 246–264. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.04.002>



- Siniscalchi, M., Laddago, S., & Quaranta, A. (2016). Auditory lateralization of conspecific and heterospecific vocalizations in cats. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, 21(3), 215–227. <https://doi.org/10.1080/1357650X.2015.1116541>
- Siniscalchi, M., Sasso, R., Pepe, A. M., Dimatteo, S., Vallortigara, G., & Quaranta, A. (2011). Sniffing with the right nostril: Lateralization of response to odour stimuli by dogs. *Animal Behaviour*, 82(2), 399–404. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2011.05.020>
- van Praag, H., Kempermann, G., & Gage, F. H. (2000). Neural consequences of environmental enrichment. *Nature Reviews. Neuroscience*, 1(3), 191–198. <https://doi.org/10.1038/35044558>
- Veyrac, A., Sacquet, J., Nguyen, V., Marien, M., Jourdan, F., & Didier, A. (2009). Novelty Determines the Effects of Olfactory Enrichment on Memory and Neurogenesis Through Noradrenergic Mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 34(3), 786–795. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.191>
- Wiberg, A., Ng, M., Al Omran, Y., Alfaró-Almagro, F., McCarthy, P., Marchini, J., Bennett, D. L., Smith, S., Douaud, G., & Furniss, D. (2019). Handedness, language areas and neuropsychiatric diseases: Insights from brain imaging and genetics. *Brain*, 142(10), 2938–2947. <https://doi.org/10.1093/brain/awz257>



Étude 3

Hedonic value and lateralization of olfactory information

Matthias Cavelius^{1,2,3}, Maëllie Midroit^{1,2,3,4}, Florence Kermen^{1,2,3,5}, Marc Thévenet^{1,2,3},
Nathalie Mandairon^{1,2,3} and Anne Didier^{1,2,3}

PRELIMINARY RESULTS

¹Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL), Neuroplasticity and Neuropathology of Olfactory Perception Team, CNRS 5292, Inserm 1098, Bron 69500 France

²Université Claude Bernard-Lyon1, Villeurbanne 69100 France

³Université de Lyon, 69000 Lyon, France

⁴ current affiliation : Université de Lausanne, Dpt Neurosciences Fondamentale, Synaptic plasticity and cancer in intellectual disability, Lausanne, Switzerland

⁵ current affiliation: Kavli Institute for Systems Neuroscience and Centre for Neural Computation, Faculty of Medicine and Health Sciences, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway

Corresponding author

Anne DIDIER

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon

Neuropop team

CH Le Vinatier - Bâtiment 462 – Neurocampus

95 Boulevard Pinel, 69500 Bron

anne.didier@univ-lyon1.fr

00 33 (0)4 81 10 65 18



When asked to evaluate an olfactory stimulus, the first parameter used by participants is its hedonic value, describing if the odorant is pleasant or not (Engen, 1988). Interestingly, hedonic value appears to be conserved across species, humans and mice showing similar olfactory preferences (Mandaïron *et al.*, 2009). Kermen *et al.* showed recently that, in mice, hedonic value is already encoded in the olfactory bulb (OB), unpleasant odorants coded in its anterior part and pleasant odorants in its posterior part (Kermen *et al.*, 2016). However, little is known about lateralization of odor hedonic value processing. In fact, behavioral experiments showed a preferred use of one nostril over the other for various odor features such as its hedonic value, in humans (Zatorre *et al.*, 1992) but also in rodents (Jozet-Alves *et al.*, 2019). However, brain imaging studies in humans yielded conflicting results (Gottfried *et al.*, 2002; Anderson *et al.*, 2003; Zelano *et al.*, 2007; Patin et Pause, 2015).

To explore the role of lateralization of odor processing in this behavioral asymmetry, we analyzed the functional connectivity in response to a pleasant or unpleasant olfactory stimulation in mice. To achieve this, mice were daily exposed to odorants on a one-hole board with one central odorized hole containing a polypropylene swab impregnated with 60µL of the odorant solution. Different odorants with various hedonic values were used to assess mouse preference (for complete list and dilutions, see **Table 1**). Odorants found to be pleasant or unpleasant were selected to stimulate mice before brain activity measure (for pleasantness definition see (Kermen *et al.*, 2016)). Mice were thus exposed for one hour to a pleasant (+limonene, camphor or citronellol, Pleasant group, n=8) or unpleasant (pyridine, *p*-cresol or guaiacol, Unpleasant group, n=8) odorant placed in a tea ball hanging from the lid, containing a polypropylene swab impregnated with 60µL of the odorant solution (1Pa). One hour after the end of the stimulation mice were deeply anesthetized (euthasol, 100mg/kg) and killed by intracardiac perfusion of 50mL of fixative (PFA 4%, pH=7.4). Brains were there removed, cryoprotected, frozen rapidly and stored at -20°C before sectioning at 14µm with a cryostat. Then, brain activity was assessed using the expression of the early gene *cfos*, against which immunohistochemistry was performed. cFos expression was measured by semi-automatically counting the number of cFos+ cells and densities of cFos+ cells in selected brain regions was calculated (Midroit *et al.*, 2018).

We measured brain activity in 27 brain regions of the left and right hemispheres, distributed among the olfactory, memory and reward system and cortical regions (for



complete list, see **Article 1 and 2**). In both groups, the analysis showed difference of activation between regions in each hemisphere (Kruskal-Wallis, $p < 0.00001$, $df = 26$ for all groups, Unpleasant left $\chi^2 = 103$, and right $\chi^2 = 107$; Pleasant left $\chi^2 = 126$ and right $\chi^2 = 130$). However, corrected pairwise intra-hemispheric between region comparisons revealed no difference. In addition, no difference of activations between hemispheres in each region was noted (pairwise Wilcoxon test corrected for multiple comparisons, $p > 0.05$) (**Figure 1.A**). Global activity measured by the overall density of cFos positive (cFos+) cells in the brain revealed no difference between the Unpleasant and Pleasant group (Student test, $t(11.15) = 1.68$, $p = 0.12$) (**Figure 1.C**). To further analyze lateralization at the functional connectivity level, we calculated the inter-regional correlations within and between hemispheres, positive and negative correlations represented in red and blue respectively (**Figure 1.B**). Interestingly, despite no difference between Unpleasant and Pleasant groups at the mean cFos+ cell density, functional connectivity appeared different between groups. We calculated the connection density, the ratio of observed significant correlations over the total possible correlations and observed a higher global connection density in the Unpleasant group compared to the Pleasant group (proportion comparison: 37.45 vs 11.60%, $p < 0.00001$) (**Figure 1.D**).

In turn, intra- and interhemispheric connectivity was analyzed to explore any difference in olfactory processing depending on the hedonic value of the odorant stimulation. Intra- (**Figure 2.A**) and interhemispheric (**Figure 2.B**) networks were represented for the two groups and their connection density were analyzed. In accordance with global higher connection density in the Unpleasant group compared to the Pleasant group, both intra- (**Figure 2.Aiii**) and interhemispheric (**Figure 2.Biii**) connection densities were higher in the Unpleasant group (40.88 vs 11.53%, $p < 0.00001$ and 35.47 vs 12.11%, $p < 0.00001$ respectively). We also compared intra-hemispheric connection density between left and right hemispheres in the Unpleasant and Pleasant groups and found no difference (**Figure 2.C**).

Finally, to explore differences in the network structures depending on the hedonic value of the odorant, we used graph theory analysis to determine network parameters. In accordance with previous work (Wheeler *et al.*, 2013; Babayan *et al.*, 2017; Vetere *et al.*, 2017; Cavalius *et al.*, in prep.) we analyzed network features of particular interest. First, we calculated the global efficiency of the odor-evoked networks. The first global efficiency corresponds to the inverse of the mean shortest path length of the network, a path length representing the number of nodes you have to through to get from one given node to another



given node. Thus, the shortest mean path length, the highest efficiency. Then, we calculated the network mean clustering coefficient. This parameter gives access to the tendency of the network to be organized in clusters, *i.e.* in associations of selected nodes, forming subnetworks in the global network. For each olfactory network, these metrics were compared to the respective random network (for random network obtention see (Cavelius *et al.*, in prep.)). Surprisingly, the Pleasant but not the Unpleasant network showed different mean clustering coefficient from its random associated network, suggesting a so-called small world organization of the recruited olfactory system only in response to pleasant odorants and not in response to unpleasant odorants (**Figure 3.A**). Further network analysis aimed at determining some key components of the clustered network identified hubs. Hubs are regions central to the network, supposed to be particularly connected to the other members of the networks. To identify them we used two metrics of the graph theory. First, the degree, corresponding to the number of connected regions to one given region. Second, the betweenness, representing the proportion of shortest path length in which a given region is involved. Candidate hubs were selected with both degree and betweenness above the 80th percentiles (**Figure 3.B-C**). The analysis identified five hubs in the Pleasant network: one in the left hemisphere (accumbens core AC) and four in the right hemisphere (granule cell layer Gr, medial septum MS, motor cortex Mot, and orbitofrontal cortex OF). Global networks and their identified hubs are represented in the **Figure 3.D**.

To sum up, present data suggest different olfactory information circuits depending on the hedonic value of the olfactory stimulation. While unpleasant odorants seemed to involve a broad network with many intra- and interhemispheric connections, pleasant odorants recruit some specific regions, mainly in the right hemisphere, organized in clusters, among the olfactory (right Gr), reward (left AC) and memory (right MS) systems, and cortical areas (right Mot and OF). Thus, despite activity symmetry in activity levels between left and right hemispheres in terms of cFos expression, olfactory processing of pleasant odorants appeared somehow lateralized, with a bias to involve right hemisphere regions. Interestingly, these results seem in accordance with previous reports of preferred right nostril use to smell attractive odorants in mice (Jozet-Alves *et al.*, 2019). Further analysis aimed at revealing precise subnetwork organization in the left and right hemispheres are needed, to better understand differences in unpleasant and pleasant odorant processing.



REFERENCES

- Anderson, A., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Gharemani, D., Glover, G., Gabrieli, J. D. E., & Sobel, N. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience*, *6*(2), 196–202. <https://doi.org/10.1038/nn1001>
- Babayan, B. M., Watilliaux, A., Viejo, G., Paradis, A.-L., Girard, B., & Rondi-Reig, L. (2017). A hippocampo-cerebellar centred network for the learning and execution of sequence-based navigation. *Scientific Reports*, *7*(1), 17812. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18004-7>
- Cavelius, M., Greco, J., Thévenet, M., & Didier, A. (in prep.). Context-dependent asymmetric processing of olfactory information. *In Prep.*
- Engen, T. (1988). The acquisition of odour hedonics. In S. Van Toller & G. H. Dodd (Eds.), *Perfumery: The psychology and biology of fragrance* (pp. 79–90). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-009-1215-1_4
- Gottfried, J. A., Deichmann, R., Winston, J. S., & Dolan, R. J. (2002). Functional Heterogeneity in Human Olfactory Cortex: An Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *The Journal of Neuroscience*, *22*(24), 10819–10828. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-24-10819.2002>
- Jozet-Alves, C., Percelay, S., & Bouet, V. (2019). Olfactory Laterality Is Valence-Dependent in Mice. *Symmetry*, *11*(9), 1129. <https://doi.org/10.3390/sym11091129>
- Kermen, F., Midroit, M., Kuczewski, N., Forest, J., Thévenet, M., Sacquet, J., Benetollo, C., Richard, M., Didier, A., & Mandairon, N. (2016). Topographical representation of odor hedonics in the olfactory bulb. *Nature Neuroscience*, *19*(7), 876–878. <https://doi.org/10.1038/nn.4317>
- Mandairon, N., Poncelet, J., Bensafi, M., & Didier, A. (2009). Humans and Mice Express Similar Olfactory Preferences. *PLoS ONE*, *4*(1), e4209. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004209>
- Midroit, M., Thevenet, M., Fournel, A., Sacquet, J., Bensafi, M., Breton, M., Chalénçon, L., Cavelius, M., Didier, A., & Mandairon, N. (2018). Non-imaged based method for matching brains in a common anatomical space for cellular imagery. *Journal of Neuroscience Methods*, *304*, 136–145. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.04.004>
- Patin, A., & Pause, B. M. (2015). Human amygdala activations during nasal chemoreception. *Neuropsychologia*, *78*, 171–194. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.10.009>
- Vetere, G., Kenney, J. W., Tran, L. M., Xia, F., Steadman, P. E., Parkinson, J., Josselyn, S. A., & Frankland, P. W. (2017). Chemogenetic Interrogation of a Brain-wide Fear Memory Network in Mice. *Neuron*, *94*(2), 363-374.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.03.037>
- Wheeler, A. L., Teixeira, C. M., Wang, A. H., Xiong, X., Kovacevic, N., Lerch, J. P., McIntosh, A. R., Parkinson, J., & Frankland, P. W. (2013). Identification of a Functional Connectome for Long-Term Fear Memory in Mice. *PLoS Computational Biology*, *9*(1), e1002853. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002853>
- Zelano, C., Montag, J., Johnson, B., Khan, R., & Sobel, N. (2007). Dissociated Representations of Irritation and Valence in Human Primary Olfactory Cortex. *J Neurophysiol*, *97*, 8.



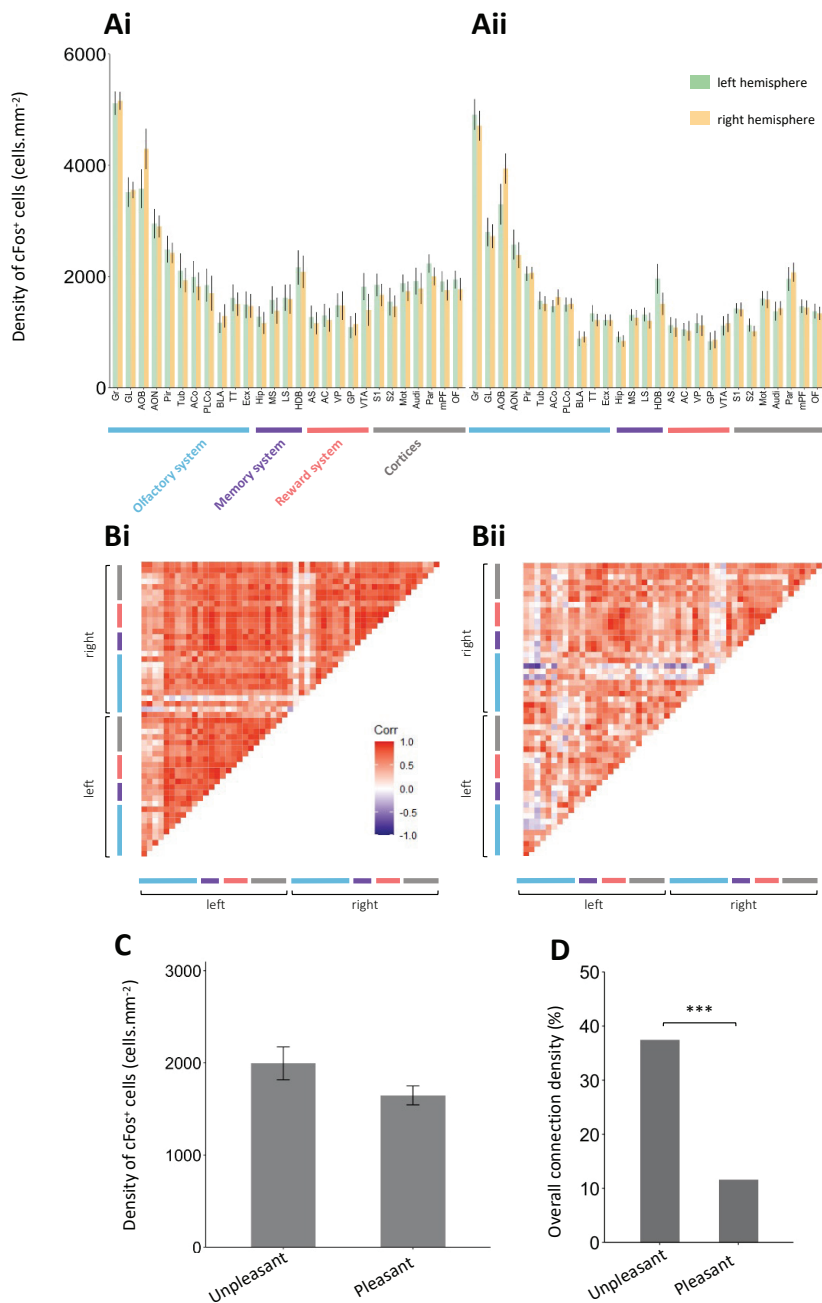


Figure 1: Different network connectivity depending on the hedonic value of the odorant stimulation.

A: Brain activity estimated *via* the density of cFos positive (cFos⁺) cells (cells.mm⁻²) in the 27 selected brain regions in the left (in green) and right (in orange) hemispheres for the Unpleasant (**Ai**) and Pleasant (**Aii**) groups. Regions were selected in the olfactory system in blue (granular cell layer Gr, glomerular cell layer GL, accessory olfactory bulb AOB, anterior olfactory nucleus AON, piriform cortex Pir, olfactory tubercle Tub, cortical Amygdala CoA (Anterior ACo, postero-lateral PLCo and basolateral BLA), tenia tecta TT and entorhinal cortex Ecx), in the memory system in violet (hippocampus Hip, lateral septal nucleus LS, medial septal nucleus MS, horizontal limb of the diagonal band of Broca HDB), in the reward system in pink (accumbens shell AS, accumbens core AC, ventral pallidum VP, globus pallidus GP, ventral tegmental area VTA) and in cortical areas in grey (somatosensoriel S1 and S2, motor Mot, auditive Audi, parietal Par, medial prefrontal mPF and orbitofrontal OF).

B: Correlation matrix of intra- and interhemispheric connectivity between the 27 selected brain regions for Unpleasant (**Bi**) and Pleasant (**Bii**) groups. Positive and negative Pearson correlation coefficients (*r*) are represented in red and blue, respectively.

C: Overall brain density of cFos⁺ cells (cells.mm⁻²) for the Unpleasant and Pleasant groups.

D: Overall brain connection density (%) for the Unpleasant and Pleasant groups. Connection density represents the ratio of observed significant correlations over the number of total possible correlations.

Data represent mean ± sem. Statistical significance: **p*<0.05; ***p*<0.01; ****p*<0.001.



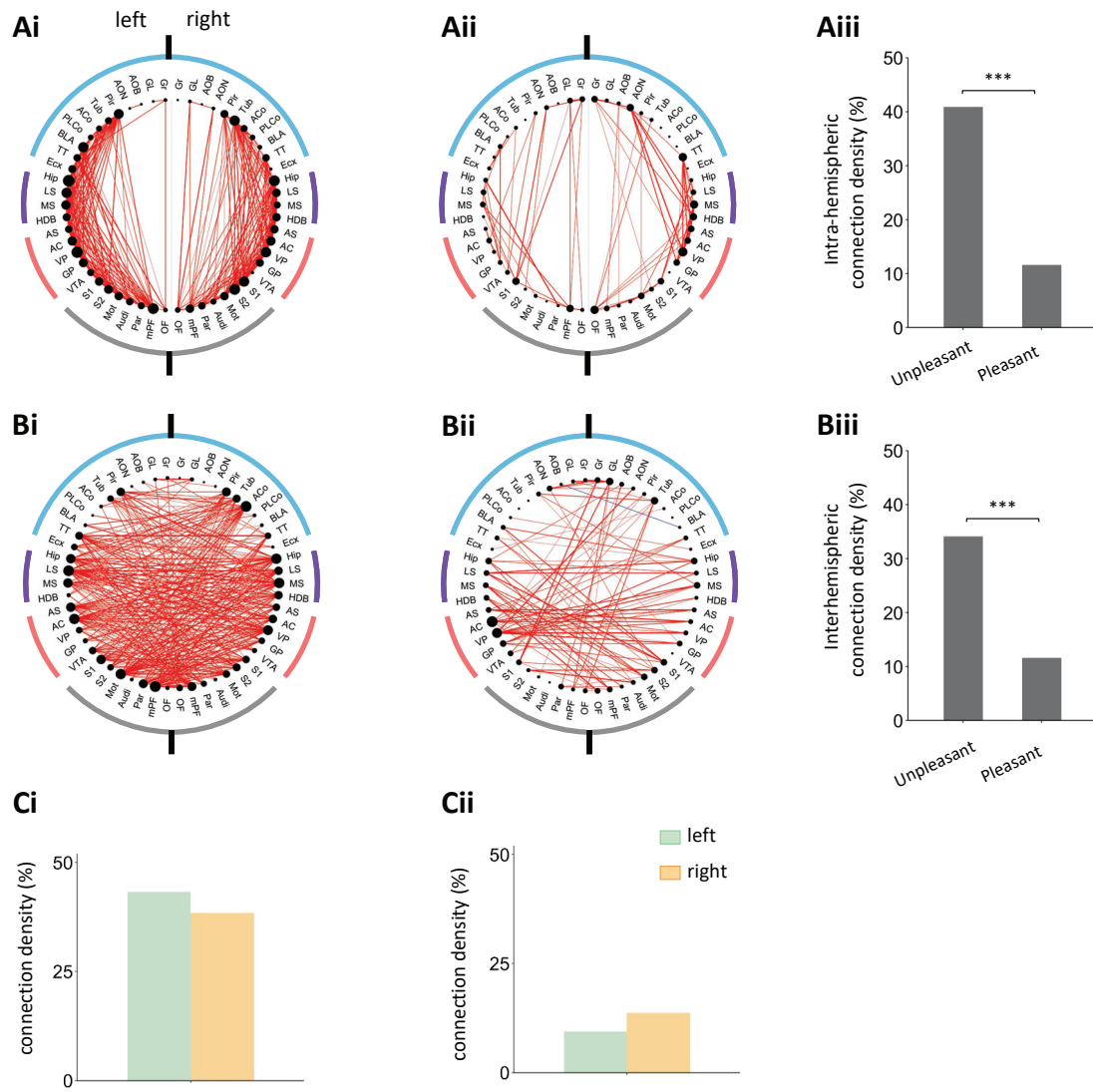


Figure 2: Intra- and interhemispheric connectivity.

A-B: Intra- (**A**) and interhemispheric (**B**) connectivity networks for the Unpleasant (**Ai, Bi**) and Pleasant (**Aii, Bii**) groups. Intra- (**Aiii**) and interhemispheric (**Biii**) connection densities are represented for both groups.

C: Intra-hemispheric connection density in the left (green) and right (orange) hemispheres for Unpleasant (**Ci**) and Pleasant (**Cii**) groups.

Statistical significance: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.



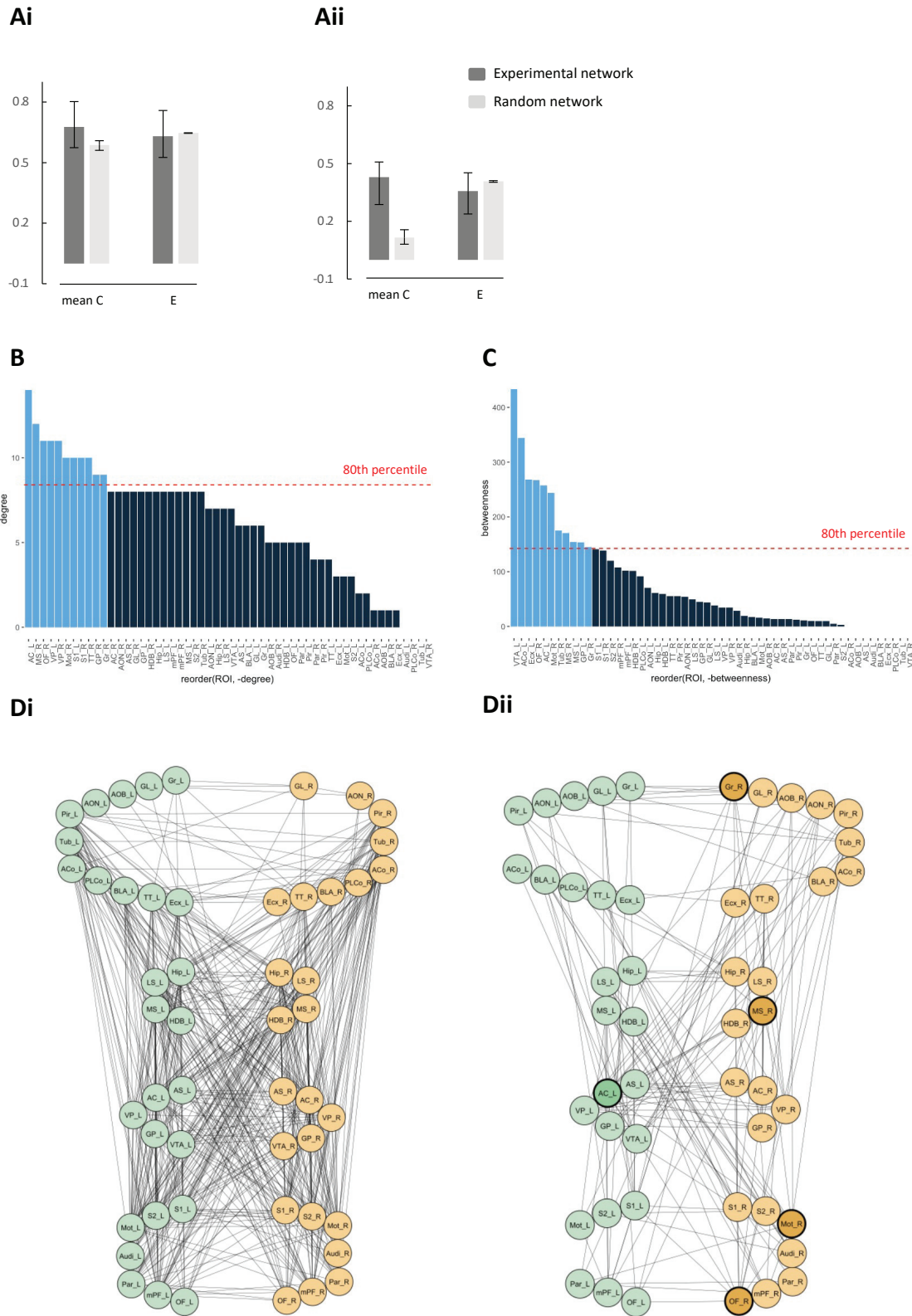


Figure 3: Graph theory analysis for Unpleasant and Pleasant groups.

A: Mean clustering coefficient and global efficiency measures for experimental and random networks in Unpleasant (**Ai**) and Pleasant (**Aii**) groups. Error bars represent 95% confidence intervals.

B-C: Degree (**B**) and betweenness (**C**) values for all 54 analyzed regions in the Pleasant group. The red dotted line represents the 80th percentile. Regions above the 80th percentile are in light blue, others in dark blue.

D: Network representation for the Unpleasant (**Di**) and Pleasant (**Dii**) groups.



Odorants	for 1 Pa vapor in 5 ml (μL)	MO dans 5ml (μL)	dilution %
Trans-2-hexenal	0.39	4999.61	0.01%
3-Hexanol	3.55	4996.45	0.07%
Ethylbutyrate	1.13	4998.87	0.02%
Cineol	8.50	4991.50	0.17%
Benzyl Acetate	73.00	4927.00	1.46%
Cis-3-hexenol	10.90	4989.10	0.22%
β Ionone	1530.00	3470.00	30.60%
Octanal	20.07	4979.93	0.40%
Guaiacol	104.60	4895.40	2.09%
Dodecanone	536.00	4464.00	10.72%
β Citronellol	880.00	4120.00	17.60%
D Carvon	118.00	4882.00	2.36%
Camphor	22.90	4977.10	0.46%
Thioglycolic Acid	16.10	4983.90	0.32%
Geraniol	564.54	4435.46	11.29%
β Caryophyllene	1682.00	3318.00	33.64%
Pyridine	0.40	4999.60	0.01%
p-Cresol	18.20	4981.80	0.36%
Linalool	108.44	4891.56	2.17%
D Limonene +	10.75	4989.25	0.22%

Table 1: Odorants used in assessing hedonic value.

All odorants were used in solutions diluted in mineral oil (MO) to reach vapor pressure of 1Pa. For supplementary information, see (Kermen *et al.* 2016)



DISCUSSION GÉNÉRALE



I. Rappel des résultats principaux

Les résultats présentés dans les études ci-dessus peuvent être résumés dans ce tableau récapitulatif (**Figure 10**). Cette vision d'ensemble permet d'entrevoir les différents paramètres de l'activité cérébrale pouvant faire l'objet d'une latéralisation dans le traitement des informations olfactives : l'activité neuronale évaluée par la densité de cellules c-Fos+, la connectivité du réseau neuronal, la connectivité intra-hémisphérique et l'identité des régions centrales, les hubs, recrutés dans les réseaux neuronaux quand ceux-ci se révèlent clusterisés.

A. La latéralisation cérébrale varie selon la tâche olfactive envisagée

	ARTICLE 1				ARTICLE 2				ARTICLE 3	
	No odor	Perceptive	Associative	Rule-changing	Male Non Enriched	Male Enriched	Female Non Enriched	Female Enriched	Unpleasant	Pleasant
Densité c-Fos+										
Connection density										
Small world organization	✗	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓
Hubs L/R		S1 Tub AC	PLCo VP Hip S1 mPF	AC Mot	Hip VP Tub Mot GP	Hip mPF OF	mPF		AC	Gr MS mPF OF

Figure 10 : Rappel des principaux résultats obtenus

Les principaux résultats obtenus pour les différents groupes étudiés dans cette thèse sont résumés dans ce tableau. Ils concernent les asymétries hémisphériques d'activité cérébrale mesurée par la densité de cellules c-Fos positives (c-Fos+), la densité de connexions (connection density : nombre de corrélations significatives/nombre total de corrélations possibles) intra-hémisphériques mesurée dans les hémisphères gauche et droit, l'existence d'une organisation de type « small world » dans le réseau étudié ainsi que les candidats hubs (régions clé du réseau) identifiés. L'hémisphère gauche est représenté en vert, le droit en orange. Le contour accentué d'un hémisphère indique une connectivité supérieure à celle de l'autre hémisphère.

1. La mesure de la connectivité suggère un engagement asymétrique des deux hémisphères dans les tâches associatives, au profit de l'hémisphère gauche.

De manière intéressante, en accord avec notre hypothèse, l'information portée par l'odeur semble jouer un rôle dans le traitement latéralisé ou non de cette odeur. En effet, l'étude 1 révèle un fonctionnement asymétrique des hémisphères gauche et droit, avec une connectivité intra-hémisphérique supérieure dans l'hémisphère gauche, pour des tâches d'apprentissage dans lesquelles l'odeur est un signal qui a été associé à la présence d'une récompense (tâche d'association de l'odeur avec une récompense alimentaire ou règle changeante en cours d'apprentissage). Cette asymétrie n'est pas observée dans une tâche d'apprentissage perceptif dans laquelle l'odeur est connue mais n'est pas prédictive d'une récompense (**Étude 1**) ni dans les groupes évalués après stimulation par des odeurs non apprises (mâles enrichis ou non dans leur environnement post-natal dans l'étude 2 et groupes « hédoniques » de l'étude 3). L'expérience sensorielle engagerait donc différemment les deux hémisphères dans ce contexte particulier. L'implication différente des deux hémisphères dans la tâche peut être précisée par l'identification des hubs dans les réseaux. Comme discuté dans l'étude 1, les hubs de l'hémisphère gauche dans la tâche Associative suggèrent un rôle de cet hémisphère



dans l'encodage de la valeur positive acquise par l'odeur via l'association avec la récompense (PLCo, VP) alors que dans l'hémisphère droit les hubs Hip et mPF évoquent plutôt des processus mnésiques. Cependant, ces éléments d'interprétation sont difficiles à relier à plus de connectivité à gauche qu'à droite. Pour mieux comprendre la signification fonctionnelle des différents niveaux de connectivité, nous pouvons tenter le même type d'interprétation pour les hubs de la tâche associative avec changement de règle (Rule-changing). Dans ce cas, les hubs pourraient se rapporter à la valeur changeante de l'odeur selon les essais qui serait prise en charge par le système d'évaluation de la récompense et de l'erreur de prédiction impliquant AC à gauche et un contrôle moteur pour gérer la réponse NO GO à droite. Ainsi, l'identification des hubs donne des pistes sur l'implication fonctionnelle des deux hémisphères mais elle révèle aussi qu'un même écart de connectivité entre hémisphères gauche et droit, comme observé dans les deux tâches Associative et Rule-changing est sous-tendu par des relations entre structures cérébrales différentes. La mesure de connectivité à l'échelle de l'hémisphère est donc un indice qui renseigne sur la structure du réseau mais la question de sa signification fonctionnelle n'est pas directement résolue par l'étude des structures sous-jacentes dont l'activité est corrélée. C'est une limite de l'étude de la connectivité, commune à toutes les techniques permettant de la mesurer y compris les mesures dynamiques comme l'imagerie cérébrale ou l'électrophysiologie : les régions sont connectées, mais les contenus qu'elles échangent et l'implication pour la fonction réalisée de ces échanges et de leur densité restent méconnus. L'intégration des données de la connectivité fonctionnelle, ses modulations en lien avec la fonction et de ses bases structurales, avec l'aide des approches de modélisation est un des défis rencontrés en neurosciences (Bassett & Sporns, 2017).

La spécificité de la connectivité accrue dans l'hémisphère gauche dans les tâches impliquant l'association de l'odeur avec la récompense est prise en défaut dans le groupe de femelles non enrichies de l'étude 2 qui montrent aussi une connectivité de l'hémisphère gauche supérieure à celle de l'hémisphère droit alors qu'elles n'ont pas été soumises à une tâche associative. Cette observation pourrait résulter de différences entre mâles et femelles car l'étude 1 n'incluait que des mâles et /ou comme argumenté plus haut, l'asymétrie de connectivité pourrait être ici sous-tendue par des mécanismes neuronaux différents, comme le suggère l'unique hub identifié dans ce réseau suite à l'enrichissement olfactif post-natal.

2. Des mécanismes bottom-up de latéralisation du réseau ?

La connectivité intra-hémisphérique plus dense dans l'hémisphère gauche observée pour les deux tâches d'apprentissage olfactif de l'étude 1 semble faire intervenir des mécanismes neuronaux asymétriques différents pour les deux tâches. En effet, l'analyse de la connectivité fonctionnelle au sein du système olfactif d'une part et entre le système olfactif et les autres systèmes envisagés (mémoire, récompense et régions corticales) d'autre part, révèle une asymétrie en faveur de l'hémisphère gauche pour la tâche d'apprentissage associatif simple uniquement. Cette observation suggère l'intervention de l'asymétrie gauche/droite dès les premiers niveaux de traitement de l'information olfactive par les structures olfactives, qui détermine ensuite l'asymétrie pour l'ensemble du réseau. En revanche, pour la tâche d'apprentissage associatif faisant intervenir un changement de règle, et requérant de fait une forme de flexibilité cognitive chez les animaux, aucune asymétrie de la connectivité n'a été observée au sein du système olfactif ou entre système olfactif et les autres systèmes étudiés. Cette observation suggère dans ce cas la mise en place d'une asymétrie hémisphérique à des niveaux de traitement plus intégrés de l'information, possiblement liée à la demande cognitive plus élevée de cette tâche comportementale.

3. La narine préférée à l'origine des asymétries ?

L'observation d'une différence gauche/droite dans le système olfactif quand elle est présente renvoie à la possibilité que l'échantillonnage de l'odeur par une narine ou l'autre puisse être à l'origine de ces différences. En effet, le choix d'orienter l'une ou l'autre des deux narines vers la source odorante pourrait induire des différences temporelles



ou d'intensité dans la stimulation des deux narines. Dans la littérature, la narine préférée chez l'animal pour échantillonner une odeur connue, sans valence aversive est la gauche (revue (Cavelius et al., in prep.)) en cohérence avec nos résultats. Cependant, les données issues du groupe Associative de l'étude 1 suggèrent que, si différence en intensité de stimulation il y a, elle ne se traduit pas en termes de différence d'activation neuronale, en tout cas mesurable *via* la densité de cellules exprimant c-Fos, que nous avons utilisée puisque nous n'avons pas retrouvé de différence gauche/droite en densité de cellules c-Fos+ dans ce groupe. En revanche, dans le groupe de souris mâles non enrichies de l'étude 2, une différence d'activation mesurée par la densité de cellules c-Fos+ est observée en faveur de l'hémisphère droit. Ainsi, chez la souris, une odeur non connue pourrait être préférentiellement échantillonnée par la narine droite (mâles non enrichis, **article 2**), et un shift pourrait intervenir de la narine droite pour une odeur non connue vers la narine gauche suite à l'exposition répétée à cette odeur (groupe Perceptive, **article 1**), comme cela a pu être observé chez les chiens (Siniscalchi et al., 2011)

Ainsi, les différences d'intensité de stimulation que les individus, humains ou animaux sont capables d'exploiter pour localiser une source odorante par exemple ((Parthasarathy & Bhalla, 2013)), pourraient être liées à l'utilisation d'une narine ou de l'autre mais pourraient ne pas toujours se traduire par des différences de niveaux d'activation mais plutôt par des patterns de connectivité différents.

4. L'hémisphère droit est-il spécialisé dans le traitement des odorants plaisants ?

Le réseau identifié en réponse à une stimulation odorante plaisante de l'étude 3 fait intervenir des hubs principalement situés dans l'hémisphère droit, comme c'est le cas dans le réseau recruté par l'apprentissage perceptif (Étude 1). L'apprentissage perceptif a été réalisé avec l'odorant +limonene, qui est un odorant attractif pour les souris, comme cela a pu être démontré précédemment (Kermen et al., 2016). Bien que les hubs identifiés dans ces deux réseaux ne soient pas identiques, l'implication de l'hémisphère droit en réponse à la stimulation impliquant le +limonene est en accord avec les précédentes observations d'une utilisation préférentielle de la narine droite lors de l'échantillonnage d'odorants agréables par la souris (Jozet-Alves et al., 2019). Cette spécialisation de l'hémisphère droit dans un système à l'organisation majoritairement ipsilatérale, pourrait expliquer l'utilisation préférentielle de la narine droite pour échantillonner des odeurs plaisantes, révélant ainsi une partie des mécanismes à l'origine des différences d'utilisation des deux narines en lien avec la valeur hédonique des odeurs. Enfin, chez les mâles non-enrichis de l'étude 2, une activité plus forte est apparue dans l'hémisphère droit en réponse au +lim. Ces données semblent contredire certaines données obtenues chez l'Homme en IRMf indiquant une activation plus forte de l'hémisphère gauche en réponse aux odeurs plaisantes. Cependant, un temps de réponse plus court pour produire un jugement hédonique a été enregistré pour les odorants plaisants présentés à la narine droite. Ainsi, l'intégration de tous les paramètres mesurés chez différentes espèces ne concordent pas totalement, mais la majorité pointe un rôle privilégié de l'hémisphère droit. Cette conclusion est d'ailleurs cohérente avec la proposition globale issue de la littérature d'une implication de l'hémisphère droit dans le traitement de la valence émotionnelle de l'environnement (Gainotti, 2019).

B. Les effets de l'enrichissement olfactif sur la latéralisation cérébrale

1. Un effet de l'expérience sensorielle sur la latéralisation du taux d'expression de c-Fos



La tâche d'apprentissage perceptif de l'étude 1 pourrait être mise en parallèle des groupes expérimentaux mâles de l'étude 3 car les animaux du groupe Perceptive ont subi un enrichissement olfactif. Toutefois, l'organisation des réseaux correspondant à ces groupes est très différente, ce qui pourrait rendre compte des différences dans l'enrichissement olfactif auquel ils ont été soumis.

Tout d'abord, la différence majeure, sans doute, concerne l'âge auquel l'enrichissement olfactif a été effectué. Dans le groupe Perceptive, l'enrichissement a eu lieu chez des animaux adultes, âgés de 9 semaines, alors qu'il a eu lieu entre la naissance et le sevrage chez les animaux de l'étude 3, période critique au cours de laquelle le développement du système nerveux est susceptible d'être fortement modulé par les stimulations sensorielles de l'environnement (Petrosini et al., 2009).

Ensuite, la nature de l'enrichissement olfactif variait dans les deux expériences. Alors que l'enrichissement ne faisait intervenir qu'un odorant, le +limonene dans le cas du groupe Perceptive, l'enrichissement olfactif était varié dans l'enrichissement post-natal, avec un nouvel odorant tous les jours. De plus, alors que l'enrichissement permettant l'apprentissage perceptif consistait en une exposition d'une heure par jour à l'odorant, l'enrichissement post-natal consistait en une exposition continue à l'odeur qui était changée toutes les 24h. Cependant, dans les deux cas les animaux étaient soumis quotidiennement à une stimulation saillante, saillance importante pour la mise en œuvre des effets de l'enrichissement (van Praag et al., 2000; Veyrac et al., 2009). Par ailleurs, les animaux du groupe Pleasant de l'étude 3 avaient eux aussi une expérience olfactive non nulle au moment d'être stimulés par le +limonene. En effet, dans les semaines qui ont précédé la stimulation et le sacrifice, ils étaient passés sur la planche à trou pour déterminer le caractère plaisant ou non d'une série d'odorants (Kermen et al., 2016). Les souris ont donc été exposées de manière répétée à des odorants. Ainsi, l'activité observée dans le groupe Pleasant possède également, comme dans le groupe Perceptive de l'étude 1 ou enrichis de l'étude 2, une expérience olfactive supérieure à celle d'un animal standard. Dans les expériences rapportées, seuls les animaux mâles non enrichis de l'étude 2, représentent une population standard de laboratoire pour ce qui concerne l'expérience olfactive, n'ayant été exposés que très brièvement aux odorants lors du test d'habituation croisée. De manière intéressante, c'est seulement dans ce groupe qu'une différence d'activation hémisphérique est observée, avec une plus grande activité globale dans l'hémisphère droit en réponse à la stimulation au +limonene. Cette asymétrie d'activité est abolie par l'enrichissement post-natal (mâles enrichis de l'étude 2) et n'est pas non plus retrouvée chez les animaux ayant été olfactivement enrichis à l'âge adulte (Perceptive de l'étude 1). Ainsi, malgré leurs différences, les deux formes d'enrichissement semblent favoriser la symétrie d'activation des hémisphères. Concordant avec cette interprétation, on note que les animaux du groupe Pleasant de l'étude 3 et les autres groupes de l'étude 1 (Associative et Rule-changing), qui ont tous été exposés de manière répétée à des odorants lors de tests hédonique ou des apprentissages respectivement, eux aussi, montrent des activités cérébrales similaires pour les deux hémisphères en termes de densité de cellules c-Fos. On peut rapprocher ce résultat de données rapportées en IRMf chez l'Homme d'une activation cérébrale bilatérale lors d'un exercice d'imagerie mentale olfactive ou musicale, uniquement observée chez les experts (cuisiniers ou musiciens) alors qu'elle est plus forte à gauche pour les non-experts (Moustafa Bensafi et al., 2017). Ces hypothèses pourront être confirmées très prochainement avec l'ajout d'un groupe de souris complètement naïves, n'ayant pas été exposées à des odeurs autres que celles présentes dans l'environnement standard des animaux avant la stimulation permettant l'analyse de l'activité cérébrale.

2. Un effet généralisé de l'enrichissement olfactif précoce sur la connectivité cérébrale à l'âge adulte

Concernant la connectivité fonctionnelle, en revanche, les effets de l'enrichissement sont radicalement différents selon l'âge auquel il a été réalisé. Alors que l'enrichissement au +lim chez l'adulte permet la mise en place d'un réseau avec une organisation en clusters des régions étudiées, l'enrichissement post-natal induit une connectivité globale plus forte comparée à celle des groupes non enrichis (augmentation d'un facteur 3.5 et 2.4 pour les souris mâles et femelles respectivement), sans faire intervenir d'organisation en sous-réseau (pas de « small world



organization »). Ainsi, la nature de l'enrichissement olfactif et l'âge auquel il est réalisé semblent être des facteurs majeurs des modifications de la connectivité fonctionnelle qu'il induit.

Pour mieux décrire et comprendre l'effet de l'enrichissement post-natal sur la mise en place de la connectivité fonctionnelle observée dans l'étude 3, il semble crucial d'étudier les réseaux chez la souris jeune au moment du sevrage, juste après la fin de l'enrichissement. Ainsi, nous pourrions envisager le décours temporel et les éventuelles modulations de cette connectivité au cours du développement du système nerveux. La mise en place de ce groupe expérimental a subi les aléas de la crise sanitaire. Ces analyses sont en cours.

Les mesures comportementales réalisées chez les groupes expérimentaux de l'étude 2 avaient pour objectif d'évaluer en partie les effets de l'enrichissement olfactif, en accord avec les études déjà réalisées suite à des enrichissements olfactifs chez le rongeur (Mandairon et al., 2006; Moreno et al., 2009; Rey et al., 2012). Néanmoins, au vu des effets spectaculaires de l'enrichissement sur la connectivité fonctionnelle, tant au niveau intra-qu'interhémisphérique et dans des régions plus ou moins éloignées du simple traitement des informations olfactives, des effets bien plus larges de cet enrichissement sont envisageables. A ce titre, il paraît intéressant d'évaluer les capacités cognitives de ces animaux dans des contextes d'apprentissage au-delà de la tâche de discrimination proposée dans l'étude 2. Peut-être l'enrichissement olfactif post-natal permet-il d'augmenter significativement les capacités d'apprentissage de ces animaux, en diminuant par exemple le temps nécessaire à l'apprentissage de la règle changeante dans la tâche de flexibilité cognitive de l'étude 1. Dans la mesure où les sous-réseaux fonctionnels étudiés voient également leur connectivité intra-système augmentée suite à l'enrichissement, les connexions qui s'y établissent permettraient peut-être également d'augmenter ou tout du moins de moduler les capacités de comportements qui en dépendent, y compris hors de la sphère olfactive. Ces éléments complémentaires sur les performances associées à ces réseaux enrichis seraient d'autant plus utiles qu'ils permettraient d'éclairer les conséquences fonctionnelles du passage d'un réseau ségrégué (« small world ») chez les animaux non-enrichis à un réseau non ségrégué chez les animaux enrichis. Les réseaux enrichis semblent donc moins spécifiques mais les corrélats comportementaux de cette organisation ne sont pas encore établis.

Enfin, nous n'avons pas évalué l'état de stress des animaux, possiblement augmenté par les manipulations réalisées lors de cette période post-natale, connue pour être particulièrement critique dans la susceptibilité des animaux à éprouver un stress du fait d'une diminution de la qualité des soins maternels (Caldji et al., 2000). Il a par exemple été montré que le renouvellement de la litière durant les 14 premiers jours de vie des animaux, en les exposant ainsi à une nouvelle odeur de litière propre, augmentait les vocalisations émises par les nouveau-nés, modifiait les soins maternels et augmentait le comportement anxieux des jeunes animaux (D'Amato & Cabib, 1987). Néanmoins, ces manipulations ont été appliquées à tous les groupes expérimentaux et ne semblent pas pouvoir expliquer les différences entre les groupes enrichis et non enrichis. Toutefois, l'effet de l'odeur elle-même pourrait comporter une dimension liée au stress. C'est le principe même de l'enrichissement que d'exposer les individus à la nouveauté et la nouveauté induit une réponse d'éveil comportemental, qui est un élément de la réponse comportementale au stress. Ainsi, la frontière entre enrichissement de l'environnement et stress modéré est floue et mériterait d'être explorée aux plans comportemental et hormonal. Néanmoins, les effets de l'enrichissement de l'environnement sur la plasticité cérébrale et les performances cognitives sont très bien documentés comme étant bénéfiques (van Praag et al., 2000),

C. Les différences de latéralisation cérébrale liées au sexe

D'un point de vue de l'activité cérébrale mesurée par la densité de cellules cFos+, une différence entre souris mâles et femelles apparaît dans les groupes non enrichis, avec une asymétrie en faveur de l'activation de l'hémisphère droit chez les souris mâles, absente chez les souris femelles. Ainsi, au niveau de l'activité globale des hémisphères déjà, une forme de latéralisation dépendante du sexe semble intervenir. Concernant la connectivité fonctionnelle, parmi les animaux non enrichis de l'étude 2, seules les femelles présentent une asymétrie de la connectivité intra-hémisphérique, avec davantage de connexions dans l'hémisphère gauche encore une fois. Cette différence dans



l'organisation intra-hémisphérique du réseau recruté selon le sexe chez des animaux non enrichis questionne quant à l'origine et aux mécanismes mis en jeu. Les preuves de l'intervention majeure des hormones sexuelles dans le modelage du système nerveux sont nombreuses et les résultats présentés ci-dessus ne font que confirmer le rôle majeur des différences liées au sexe dans l'organisation générale de la connectivité cérébrale. De plus, l'organisation en clusters est retrouvée pour les deux groupes d'animaux et l'identification des hubs a révélé des régions clé dans le réseau différentes pour les deux sexes. Alors que chez les mâles cinq régions de l'hémisphère gauche (le tubercule olfactif Tub, l'hippocampe Hip, le pallidum ventral VP, le globus pallidus GP et le cortex moteur Mot) et trois régions de l'hémisphère droit (Hip, le cortex préfrontal médian mPF et le cortex orbitofrontal OF) ont été identifiés comme des hubs potentiels du réseau, chez les femelles, chez qui la connectivité globale est pourtant plus forte, seul le mPF gauche semble constituer un hub.

L'enrichissement olfactif post-natal a induit une augmentation de la connectivité fonctionnelle chez les animaux mâles et femelles, dans des proportions sensiblement plus fortes chez les mâles que les femelles (densité de connexion totale de 16.28 et 50.45% chez les souris enrichies contre 4.61 et 21.24 % chez les souris non enrichies, mâles et femelles respectivement). Ainsi, bien qu'à l'origine d'une augmentation globale de la connectivité fonctionnelle, l'enrichissement olfactif a des effets différents selon le sexe des animaux, et cela, bien que l'enrichissement ait lieu de manière équivalente pour les deux sexes, encore hébergés ensemble au moment de l'enrichissement. En effet, la séparation des animaux selon le sexe n'intervenait qu'à l'âge de 21 jours, date de fin de l'enrichissement olfactif post-natal. Ces observations suggèrent à nouveau un rôle des différences entre individus mâles et femelles dans la réponse développementale mise en place suite à la stimulation olfactive. On peut soupçonner l'intervention des hormones sexuelles et une éventuelle interaction entre effets de l'environnement et contrôle hormonal chez les individus, même à des âges aussi précoces du développement. Le rôle des hormones sexuelles dans le développement du système nerveux différent chez les individus mâles et femelles a été largement étudié chez des individus légèrement plus âgés, vers l'adolescence, mais ces résultats suggèrent un rôle possiblement plus précoce des hormones sexuelles en interaction avec l'environnement olfactif. Des investigations plus poussées concernant ces différences de réponse à l'enrichissement selon le genre méritent à ce titre d'être menées et sont actuellement en cours. En évaluant la connectivité fonctionnelle du réseau mis en jeu chez la souris jeune, à la suite de l'enrichissement olfactif, nous pourrions avoir une idée du décours temporel de la mise en place de ces différences de connectivité fonctionnelle entre souris mâles et femelles.

Concernant plus particulièrement la mémoire, on peut noter que la connectivité au sein du système de la mémoire est augmentée chez les animaux femelles suite à l'enrichissement mais pas chez les mâles. Les performances comportementales dans des études ont montré une forme de latéralisation dans l'organisation de l'hippocampe des souris, avec des expressions asymétriques des sous-unités des récepteurs glutamatergiques dans les hippocampes gauche et droit (Kawakami et al., 2003). Cette répartition asymétrique des récepteurs glutamatergiques a été mise en relation avec la susceptibilité des neurones de l'hippocampe gauche et droit à réaliser de la potentialisation à long-terme, mécanisme clé de la mise en mémoire. Il serait intéressant d'étudier les effets de notre enrichissement olfactif périnatal sur la mise en place de cette asymétrie hippocampique et ses éventuelles conséquences comportementales d'un point de vue mnésique.

II. Pistes de réflexion & recherches futures

A. Mesures fonctionnelles indirectes via l'expression du gène rapporteur *cfos*, avantages & limites



Les mesures de l'activité cérébrale effectuées dans ces travaux ont été réalisées grâce à l'expression du gène précoce *cfos*, exprimé en réponse à une stimulation par les neurones. Cette mesure est couramment utilisée en neurosciences pour évaluer l'activité neuronale chez le rongeur (Babayan et al., 2017; Lesburgueres et al., 2011; Vetere et al., 2017; Wheeler et al., 2013). Elle a ici été mise à profit en utilisant un système de recalage semi-automatique permettant de replacer dans un atlas numérisé de cerveau de souris les maquettes ayant identifié les cellules c-Fos+ (Midroit et al., 2018). Cette technique offre une résolution spatiale de l'échelle de la cellule, permettant de détecter spécifiquement chaque cellule neuronale activée par la stimulation olfactive. Nous avons alors accès aux densités de cellules activées au sein de l'ensemble des régions d'intérêt sélectionnées pour chacun des animaux du groupe étudié. L'estimation de la connectivité fonctionnelle du réseau cérébral impliqué dans les différents groupes fait intervenir le calcul de corrélations d'activité des régions entre les animaux du groupe. Ainsi, la connectivité obtenue entre deux régions du réseau est une information sans direction. Pour avoir accès à la direction de la connexion mesurée entre les deux régions, la dimension temporelle s'avère nécessaire mais malheureusement inaccessible avec cette technique. Pour cela, des techniques d'électrophysiologie semblent particulièrement intéressantes afin d'estimer la causalité des connexions identifiées. C'est par exemple ce qui a été réalisé dans le cortex piriforme par Wilson *et al.*, grâce à des mesures de potentiel de champ local, enregistrant l'activité globale d'une région (Donald A. Wilson, 1997). Cette étude a par exemple permis de mettre en évidence l'existence dans le cortex piriforme de cellules répondant à des stimulations de la narine ipsi- ou controlatérale ou encore des deux narines simultanément. Ce genre de techniques permettrait d'envisager la succession temporelle d'activité enregistrée dans différentes régions cérébrales d'intérêt. Toutefois, il faudrait sélectionner précisément quelques régions, l'enregistrement simultané de l'activité de vingt-sept régions cérébrales étant encore impossible aujourd'hui. Dans la première approche de la problématique de la latéralisation en olfaction que nous proposons ici, cette approche ne semblait pas la plus optimale. Cependant, les résultats obtenus nous incitent à poursuivre nos recherches dans ce sens, afin d'étudier des caractéristiques plus fines des réseaux identifiés. A ce titre, nous avons par exemple observé que lors d'une augmentation globale de la densité de connexion dans le réseau, les densités de connexion intra- et interhémisphériques augmentaient systématiquement de concert. Ces résultats questionnent quant à l'éventuel rôle des communications interhémisphériques dans la modulation de l'activité des réseaux intra-hémisphériques. L'enregistrement simultané de l'activité cérébrale dans des régions cibles des deux hémisphères permettrait d'évaluer, au moins en partie, le rôle de la communication interhémisphérique dans l'expression de différences intra-hémisphériques.

Dans ces travaux, nous avons essayé d'entrevoir la latéralisation cérébrale en olfaction à l'échelle de nombreuses régions cérébrales, impliquées dans différents systèmes, olfactif, de la mémoire, de la récompense et aussi quelques régions corticales. Il est bien évidemment impossible d'être exhaustif dans le choix des régions cérébrales étudiées et de fait, certaines régions seront manquantes dans les réseaux identifiés. Cependant, les régions cérébrales identifiées comme particulièrement impliquées dans la perception olfactive ont été étudiées (Cleland & Linster, 2019). Nous pourrions dans l'avenir inclure aux analyses d'autres régions comme par exemple les régions thalamiques, notamment suite aux découvertes récentes de la représentation du BO dans le thalamus, qui est également connecté au cortex piriforme et qui semble affecter la durée de l'échantillonnage olfactif chez le rat (Courtiol et al., 2019; Courtiol & Wilson, 2015).

L'analyse réalisée ici à l'échelle globale du cerveau nous a permis d'apporter des résultats nouveaux concernant la latéralisation du traitement des informations olfactives. L'analyse des données n'est cependant sans doute pas arrivée à son terme et permettra d'évaluer la latéralisation cérébrale à des niveaux entrevus ici, à l'échelle de sous-réseaux par exemple, dans des configurations éventuellement différentes de celles qui avaient été choisies initialement pour nos études. Nous avons identifié dans l'étude 1 une connectivité intéressante entre le BO du système olfactif et le cortex moteur par exemple. L'identification de davantage de connexions clé dans ces sous-réseaux permettra d'analyser ces relations à l'échelle de l'interaction entre deux régions précisément. Par ailleurs, l'analyse des « small world » identifiés dans certains des groupes expérimentaux présentant une structure du réseau recruté toute particulière a permis d'identifier des hubs candidats dans ces réseaux. Ces hubs pourraient constituer des centres d'intégration



particulièrement importants dans l'organisation du réseau cérébral identifié. Il pourrait alors être très intéressant d'imaginer moduler l'activité de ces hubs via des inactivations optogénétiques ou l'utilisation de DREADD (Vetere et al., 2017) lors de la réalisation des tâches comportementales de l'étude 1. Qu'advient-il alors du comportement mesuré chez ces animaux ? Leurs performances comportementales seront-elles significativement altérées ? Outre les hubs candidats, d'autres inactivations pourraient être particulièrement intéressantes, comme l'inhibition de l'arrivée de stimuli olfactifs en provenance de l'une des deux narines.

B. Asymétrie(s) lors de l'échantillonnage ?

Des asymétries comportementales d'utilisation préférentielle de l'une ou l'autre des narines selon l'information portée par la stimulation odorante ont été observées chez de nombreuses espèces animales (McGreevy & Rogers, 2005; Siniscalchi, d'Ingeo, & Quaranta, 2016; Siniscalchi et al., 2011, 2015) dont notamment la souris (Jozet-Alves et al., 2019). Des utilisations différentes des narines gauche et droite pourraient induire un traitement différent de l'information olfactive ensuite par l'un ou l'autre des hémisphères cérébraux, notamment du fait des connexions majoritairement ipsilatérales du système olfactif. Il a été démontré chez l'humain que la dominance d'une narine sur l'autre dans les capacités olfactives décrit un cycle, dont la périodicité est d'environ 2h, légèrement plus long pour la narine gauche que la narine droite (Kahana-Zweig et al., 2016). Ce cycle nasal est dû à la congestion des tissus érectiles présents dans les narines, alternant entre les narines gauche et droite. Cette alternance de congestion de l'une des deux narines a été retrouvée chez les animaux non humains également, notamment le rongeur (Bojsen-Moller & Fahrenkrug, 1971). Il serait intéressant de mesurer l'échantillonnage des odeurs réalisé par les narines gauche et droite lors de nos expériences comportementales. En effet, la latéralisation observée pourrait être due à une utilisation préférentielle de l'une ou l'autre des deux narines lors de la tâche comportementale. Néanmoins, bien qu'il soit impossible de conclure à ce sujet sans avoir réalisé la mesure, il semble peu probable que toutes les souris d'un groupe expérimental se soient trouvées au même stade de leur cycle nasal lors de la réalisation des tâches comportementales, et que ce facteur ait pu avoir un impact fort sur nos résultats. Cependant, pour répondre à cette interrogation, l'utilisation de thermocouples semble particulièrement indiquée si on peut l'adapter à l'animal en comportement (Kurnikova et al., 2017). Ils permettraient de mesurer les flux d'air entrant dans les deux narines pendant que les animaux réalisent la tâche comportementale, donnant ainsi accès aux volumes d'air traversant chaque narine et permettant de vérifier si une asymétrie lors de l'échantillonnage existe bel et bien.

En plus de ces éventuelles asymétries lors de l'échantillonnage, la possible asymétrie fonctionnelle périphérique n'a pas encore été envisagée à notre connaissance. En effet, à notre connaissance, aucune étude ne s'est encore intéressée à une éventuelle asymétrie de répartition des NSO et de leurs récepteurs olfactifs correspondants entre les narines gauche et droite chez le rongeur. On peut imaginer que si ces NSO s'avèrent effectivement asymétriquement répartis entre narines gauche et droite, ils sont susceptibles de conférer des avantages à l'une des deux narines et ainsi d'induire le recrutement d'un réseau en aval lié à cette différence périphérique.

C. Mesures de la connectivité structurale

Nos mesures de connectivité cérébrale sont exclusivement fonctionnelles, attribuant une connectivité à des régions cérébrales dont l'activité est corrélée. Nous n'avons pas exploré les modifications de connectivité structurale pouvant être causées par nos différents apprentissages et enrichissements. En effet, suite à l'enrichissement, des connexions neuronales sont susceptibles d'être recrutées et conservées (Nithianantharajah & Hannan, 2006). Cela pourrait particulièrement être le cas lors de l'enrichissement olfactif post-natal, stimulant le système olfactif activement alors qu'il est encore très plastique. Les fortes augmentations de connectivité fonctionnelle observées suite à l'enrichissement chez les souris mâles et femelles de l'étude 2 pourraient être en partie soutenues par une augmentation de la connectivité structurale du réseau neuronal. Dans l'optique d'étudier cet aspect, des marquages



immuno-histochimiques des voies de communication principales entre les deux hémisphères sont en cours. Tout d'abord au niveau de la commissure antérieure, axe de transfert interhémisphérique particulièrement impliqué dans la communication olfactive (Fenlon et al., 2021) ; puis au niveau du corps calleux, permettant la communication entre régions corticales (Carson, 2020; Suárez et al., 2018). Ces marquages auront pour objectif d'identifier des modifications structurales causées par l'enrichissement olfactif. Un premier marquage dirigé contre la protéine Olig2, marqueur d'oligodendrocytes immatures, permettra de déterminer si les animaux enrichis présentent à l'âge adulte un stock plus important d'oligodendrocytes susceptibles d'être intégrés à la commissure antérieure et au corps calleux. Un marquage dirigé ensuite contre la protéine Olig1, marqueur d'oligodendrocytes matures installés dans le réseau, permettra d'évaluer des différences structurales en termes de densités d'oligodendrocytes dans ces voies de communication, susceptibles d'accélérer le transfert interhémisphérique d'informations en favorisant la myélinisation, si elle est supérieure chez les animaux enrichis (Meijer et al., 2012).

Enfin, des techniques de traçage neuronal pourraient permettre de suivre les neurones permettant la communication interhémisphérique et possiblement d'évaluer si les projections interhémisphériques sont plus nombreuses chez les individus enrichis.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES



- Adhya, D., Annuario, E., Lancaster, M. A., Price, J., Baron-Cohen, S., & Srivastava, D. P. (2018). Understanding the role of steroids in typical and atypical brain development: Advantages of using a “brain in a dish” approach. *Journal of Neuroendocrinology*, 30(2). <https://doi.org/10.1111/jne.12547>
- Agyeman, A. A., Chin, K. L., Landersdorfer, C. B., Liew, D., & Ofori-Asenso, R. (2020). Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(8), 1621–1631. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.030>
- Albrecht, J., Anzinger, A., Kopietz, R., Schopf, V., Kleemann, A. M., Pollatos, O., & Wiesmann, M. (2008). Test-Retest Reliability of the Olfactory Detection Threshold Test of the Sniffin' Sticks. *Chemical Senses*, 33(5), 461–467. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn013>
- Anderson, A., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Gharemani, D., Glover, G., Gabrieli, J. D. E., & Sobel, N. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience*, 6(2), 196–202. <https://doi.org/10.1038/nn1001>
- Anderson, J. S., Druzgal, T. J., Froehlich, A., DuBray, M. B., Lange, N., Alexander, A. L., Abildskov, T., Nielsen, J. A., Cariello, A. N., Cooperrider, J. R., Bigler, E. D., & Lainhart, J. E. (2011). Decreased Interhemispheric Functional Connectivity in Autism. *Cerebral Cortex*, 21(5), 1134–1146. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq190>
- Andy, O. J., Jurko, M. F., & Hughes, J. R. (1975). The amygdala in relation to olfaction. *Confinia Neurologica*, 37(1–3), 215–222. <https://doi.org/10.1159/000102743>
- Anfora, G., Frasnelli, E., Maccagnani, B., Rogers, L. J., & Vallortigara, G. (2010). Behavioural and electrophysiological lateralization in a social (*Apis mellifera*) but not in a non-social (*Osmia cornuta*) species of bee. *Behavioural Brain Research*, 206(2), 236–239. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.09.023>
- Anfora, G., Rigosi, E., Frasnelli, E., Ruga, V., Trona, F., & Vallortigara, G. (2011a). Lateralization in the Invertebrate Brain: Left-Right Asymmetry of Olfaction in Bumble Bee, *Bombus terrestris*. *PLoS ONE*, 6(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018903>
- Anfora, G., Rigosi, E., Frasnelli, E., Ruga, V., Trona, F., & Vallortigara, G. (2011b). Lateralization in the Invertebrate Brain: Left-Right Asymmetry of Olfaction in Bumble Bee, *Bombus terrestris*. *PLoS ONE*, 6(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018903>
- Aqrabawi, A. J., & Kim, J. C. (2020). Olfactory memory representations are stored in the anterior olfactory nucleus. *Nature Communications*, 11(1), 1246. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15032-2>
- Arambula, S. E., & McCarthy, M. M. (2020). Neuroendocrine-Immune Crosstalk Shapes Sex-Specific Brain Development. *Endocrinology*, 161(6). <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa055>
- Ari-Even Roth, D., Hildesheimer, M., Roziner, I., & Henkin, Y. (2016). Evidence for a Right-Ear Advantage in Newborn Hearing Screening Results. *Trends in Hearing*, 20, 2331216516681168. <https://doi.org/10.1177/2331216516681168>
- Babayan, B. M., Watilliaux, A., Viejo, G., Paradis, A.-L., Girard, B., & Rondi-Reig, L. (2017). A hippocampo-cerebellar centred network for the learning and execution of sequence-based navigation. *Scientific Reports*, 7(1), 17812. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18004-7>
- Bahuleyan, B., & Singh, S. (2012). Olfactory memory impairment in neurodegenerative diseases. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 6(8), 1437–1441. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2012/3408.2382>



- Banks, S. J., Zhuang, X., Bayram, E., Bird, C., Cordes, D., Caldwell, J. Z. K., & Cummings, J. L. (2018). Default Mode Network Lateralization and Memory in Healthy Aging and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *66*(3), 1223–1234. <https://doi.org/10.3233/JAD-180541>
- Bargmann, C. I., Hartwig, E., & Horvitz, H. R. (1993). Odorant-selective genes and neurons mediate olfaction in *C. elegans*. *Cell*, *74*(3), 515–527. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)80053-H](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)80053-H)
- Barkai, E., & Hasselmo, M. H. (1997). Acetylcholine and associative memory in the piriform cortex. *Molecular Neurobiology*, *15*(1), 17–29. <https://doi.org/10.1007/BF02740613>
- Bassett, D. S., & Sporns, O. (2017). Network neuroscience. *Nature Neuroscience*, *20*(3), 353–364. <https://doi.org/10.1038/nn.4502>
- Baxter, M. G., & Murray, E. A. (2002). The amygdala and reward. *Nature Reviews. Neuroscience*, *3*(7), 563–573. <https://doi.org/10.1038/nrn875>
- Benelli, G., Donati, E., Romano, D., Stefanini, C., Messing, R. H., & Canale, A. (2015). Lateralisation of aggressive displays in a tephritid fly. *The Science of Nature*, *102*(1–2), 1. <https://doi.org/10.1007/s00114-014-1251-6>
- Bensafi, M., Rouby, C., Farget, V., Vigouroux, M., & Holley, A. (2002). Asymmetry of pleasant vs. Unpleasant odor processing during affective judgment in humans. *Neuroscience Letters*, *328*(3), 309–313. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00548-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00548-7)
- Bensafi, Moustafa, Fournel, A., Jousain, P., Poncelet, J., Przybylski, L., Rouby, C., & Tillmann, B. (2017). Expertise shapes domain-specific functional cerebral asymmetry during mental imagery: The case of culinary arts and music. *European Journal of Neuroscience*, *45*(12), 1524–1537. <https://doi.org/10.1111/ejn.13596>
- Betchen, S. A., & Doty, R. L. (1998). Bilateral Detection Thresholds in Dextrals and Sinistrals Reflect the More Sensitive Side of the Nose, Which Is Not Lateralized. *Chemical Senses*, *23*, 453–457.
- Bisazza, A., Cantalupo, C., Robins, A., Rogers, L. J., & Vallortigara, G. (1997). Pawedness and Motor Asymmetries in Toads. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, *2*(1), 49–64. <https://doi.org/10.1080/713754252>
- Bisazza, Angelo, Cantalupo, C., Capocchiano, M., & Vallortigara, G. (2000). Population lateralisation and social behaviour: A study with 16 species of fish. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, *5*(3), 269–284. <https://doi.org/10.1080/713754381>
- Bisazza, Angelo, & de Santi, A. (2003). Lateralization of aggression in fish. *Behavioural Brain Research*, *141*(2), 131–136. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432802003443>
- Blum, M., & Vick, P. (2015). Left-Right Asymmetry: Cilia and Calcium Revisited. *Current Biology*, *25*(5), R205–R207. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.01.031>
- Boesveldt, S., Postma, E. M., Boak, D., Welge-Luessen, A., Schöpf, V., Mainland, J. D., Martens, J., Ngai, J., & Duffy, V. B. (2017). Anosmia-A Clinical Review. *Chemical Senses*, *42*(7), 513–523. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjx025>
- Boisselier, L., Ferry, B., & Gervais, R. (2014). Involvement of the lateral entorhinal cortex for the formation of cross-modal olfactory-tactile associations in the rat. *Hippocampus*, *24*(7), 877–891. <https://doi.org/10.1002/hipo.22277>
- Bojsen-Moller, F., & Fahrenkrug, J. (1971). Nasal swell-bodies and cyclic changes in the air passage of the rat and rabbit nose. *Journal of Anatomy*, *110*(Pt 1), 25.
- Bourassa, D. C., McManus, I. C., & Bryden, M. P. (1996). Handedness and Eye-dominance: A Meta-analysis of Their Relationship. *Laterality*, *1*, 5–34. <https://doi.org/10.1080/713754206>
- Bouret, S., & Sara, S. J. (2002). Locus coeruleus activation modulates firing rate and temporal organization of odour-induced single-cell responses in rat piriform cortex. *The European Journal of Neuroscience*, *16*(12), 2371–2382. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02413.x>



- Böye, M., Güntürkün, O., & Vauclair, J. (2005). Right ear advantage for conspecific calls in adults and subadults, but not infants, California sea lions (*Zalophus californianus*): Hemispheric specialization for communication? *European Journal of Neuroscience*, 21(6), 1727–1732. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04005.x>
- Brand, G., & Brisson, R. (2012). Lateralisation in wine olfactory threshold detection: Comparison between experts and novices. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, 17(5), 583–596. <https://doi.org/10.1080/1357650X.2011.595955>
- Brechmann, A., & Angenstein, N. (2019). The impact of task difficulty on the lateralization of processing in the human auditory cortex. *Human Brain Mapping*, 40(18), 5341–5353. <https://doi.org/10.1002/hbm.24776>
- Broadbent, D. E. (1954). The role of auditory localization in attention and memory span. *Journal of Experimental Psychology*, 47(3), 191–196. <https://doi.org/10.1037/h0054182>
- Broca, P. (1861). Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau. *Bulletins de la Société d'anthropologie de Paris*, 2, 235–238.
- Broersma, M., van der Stouwe, A. M. M., Buijink, A. W. G., de Jong, B. M., Groot, P. F. C., Speelman, J. D., Tijssen, M. A. J., van Rootselaar, A.-F., & Maurits, N. M. (2015). Bilateral cerebellar activation in unilaterally challenged essential tremor. *NeuroImage: Clinical*, 11, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.nid.2015.12.011>
- Brooks, D. J., & Pavese, N. (2009). Recent imaging advances in the diagnosis and management of Parkinson's disease. *F1000Prime Rep*, 1(82). [https://facultyopinions.com\\$request.getParameter\('target'\)](https://facultyopinions.com$request.getParameter('target'))
- Brunjes, P. C., Illig, K. R., & Meyer, E. A. (2005). A field guide to the anterior olfactory nucleus (cortex). *Brain Research Reviews*, 50(2), 305–335. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2005.08.005>
- Bryden, M. P., & Steenhuis, R. E. (1991). Issues in the assessment of handedness.pdf. In *Cerebral Laterality: Theory and Research* (Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, pp. 35–51). Frederick L. Kitterle.
- Buchanan, T. W., Tranel, D., & Adolphs, R. (2003). A specific role for the human amygdala in olfactory memory. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 10(5), 319–325. <https://doi.org/10.1101/lm.62303>
- Buck, L., & Axel, R. (1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65(1), 175–187. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90418-X](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90418-X)
- Burgstaller, M., & Tichy, H. (2011). Functional Asymmetries in Cockroach ON and OFF Olfactory Receptor Neurons. *Journal of Neurophysiology*, 105(2), 834–845. <https://doi.org/10.1152/jn.00785.2010>
- Caldji, C., Diorio, J., & Meaney, M. J. (2000). Variations in maternal care in infancy regulate the development of stress reactivity. *Biological Psychiatry*, 48(12), 1164–1174. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01084-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01084-2)
- Calvi, E., Quassolo, U., Massaia, M., Scandurra, A., D'Aniello, B., & D'Amelio, P. (2020). The scent of emotions: A systematic review of human intra- and interspecific chemical communication of emotions. *Brain and Behavior*, 10(5), e01585. <https://doi.org/10.1002/brb3.1585>
- Canbeyli, R. (2010). Sensorimotor modulation of mood and depression: An integrative review. *Behavioural Brain Research*, 207(2), 249–264. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.11.002>
- Carson, R. G. (2020). Inter-hemispheric inhibition sculpts the output of neural circuits by co-opting the two cerebral hemispheres. *The Journal of Physiology*, 598(21), 4781–4802. <https://doi.org/10.1113/JP279793>
- Castellano, M. A., Diaz-Palarea, M. D., & Rodriguez, M. (1989). Behavioral Lateralization in Rats and Dopaminergic System: Individual and Population Laterality. *Behavioral Neuroscience*, 103(1), 46–53. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.103.1.46>
- Catania, K. C. (2013). Stereo and serial sniffing guide navigation to an odour source in a mammal. *Nature Communications*, 4(1), 1441. <https://doi.org/10.1038/ncomms2444>
- Cavelius, M., Brunel, T., & Didier, A. (in prep.). Lessons from behavioral lateralization in olfaction. *In Prep.*



- Chapuis, J., Cohen, Y., He, X., Zhang, Z., Jin, S., Xu, F., & Wilson, D. A. (2013). Lateral Entorhinal Modulation of Piriform Cortical Activity and Fine Odor Discrimination. *Journal of Neuroscience*, *33*(33), 13449–13459. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1387-13.2013>
- Charles, P. D., Abou-Khalil, R., Abou-Khalil, B., Wertz, R. T., Ashmead, D. H., Welch, L., & Kirshner, H. S. (1994). MRI asymmetries and language dominance. *Neurology*, *44*(11), 2050. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.11.2050>
- Chaumillon, R., Alahyane, N., Senot, P., Vergne, J., Lemoine, C., Doré-Mazars, K., Blouin, J., Vergilino-Perez, D., & Guillaume, A. (2015). Vers une quantification de la dominance oculaire pour une meilleure prise en charge des pathologies de l'œil. *Journal Français d'Ophtalmologie*, *38*(4), 322–332. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2014.10.009>
- Cheal, M. (1975). Social olfaction: A review of the ontogeny of olfactory influences on vertebrate behavior. *Behavioral Biology*, *15*(1), 1–25. [https://doi.org/10.1016/S0091-6773\(75\)92040-4](https://doi.org/10.1016/S0091-6773(75)92040-4)
- Cleland, T. A., & Linster, C. (2019). Central olfactory structures. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 164, pp. 79–96). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00006-X>
- Cooper, H. M., Parvopassu, F., Herbin, M., & Magnin, M. (1994). Neuroanatomical pathways linking vision and olfaction in mammals. *Psychoneuroendocrinology*, *19*(5), 623–639. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(94\)90046-9](https://doi.org/10.1016/0306-4530(94)90046-9)
- Coren, S., & Kaplan, C. P. (1973). PATTERNS OF OCULAR DOMINANCE*. *Optometry and Vision Science*, *50*(4). https://journals.lww.com/optvissci/Fulltext/1973/04000/PATTERNS_OF_OCULAR_DOMINANCE_.2.aspx
- Corina, D., Vaid, J., & Bellugi, U. (1992). The linguistic basis of left hemisphere specialization. *Science*, *255*(5049), 1258–1260. <https://doi.org/10.1126/science.1546327>
- Courtiol, E., Neiman, M., Fleming, G., Teixeira, C. M., & Wilson, D. A. (2019). A specific olfactory cortico-thalamic pathway contributing to sampling performance during odor reversal learning. *Brain Structure & Function*, *224*(2), 961–971. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1807-x>
- Courtiol, E., & Wilson, D. A. (2015). The olfactory thalamus: Unanswered questions about the role of the mediodorsal thalamic nucleus in olfaction. *Frontiers in Neural Circuits*, *9*, 49. <https://doi.org/10.3389/fncir.2015.00049>
- Cowan, W. M., Adamson, L., & Powell, T. P. S. (1961). An experimental study of the avian visual system. *Journal of Anatomy*, *95*(Pt 4), 545–563. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1244067/>
- Croft, D. P., Botham, M. S., & Krause, J. (2004). Is sexual segregation in the guppy, *Poecilia reticulata*, consistent with the predation risk hypothesis? *Environmental Biology of Fishes*, *71*, 127–133. <https://doi.org/10.1007/s10641-003-0092-5>
- Cunningham, D. J. (1892). Contribution to the surface anatomy of the cerebral hemispheres. *Dublin: Academy House*, 418. <https://archive.org/details/cu31924032226668>
- Dadda, M., & Bisazza, A. (2006). Does brain asymmetry allow efficient performance of simultaneous tasks? *Animal Behaviour*, *72*(3), 523–529. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2005.10.019>
- D'Amato, F. R., & Cabib, S. (1987). Chronic exposure to a novel odor increases pups' vocalizations, maternal care, and alters dopaminergic functioning in developing mice. *Behavioral and Neural Biology*, *48*(2), 197–205. [https://doi.org/10.1016/s0163-1047\(87\)90738-2](https://doi.org/10.1016/s0163-1047(87)90738-2)
- Davidson, R. J. (1992). Emotion and Affective Style: Hemispheric Substrates. *Psychological Science*, *3*(1), 39–43. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1992.tb00254.x>
- Dax, M. (1865, April 28). Lésions de la moitié gauche de l'encéphale coïncidant avec l'oubli des signes de la pensée. *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 259–260.



- de Kovel, C. G. F., Lisgo, S., Karlebach, G., Ju, J., Cheng, G., Fisher, S. E., & Francks, C. (2017). Left-Right Asymmetry of Maturation Rates in Human Embryonic Neural Development. *Biological Psychiatry*, *82*(3), 204–212. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.01.016>
- Deckel, A. W. (1995). Laterality of aggressive responses in Anolis. *Journal of Experimental Zoology*, *272*(3), 194–200. <https://doi.org/10.1002/jez.1402720304>
- Denenberg, V., Garbanati, J., Sherman, D., Yutzey, D., & Kaplan, R. (1978). Infantile stimulation induces brain lateralization in rats. *Science*, *201*(4361), 1150–1152. <https://doi.org/10.1126/science.684436>
- Denenberg, V. H. (1969). Open-field behavior in the rat: What does it mean? *Annals of the New York Academy of Sciences*, *159*(3), 852–859. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1969.tb12983.x>
- Denenberg, Victor H. (1981). Hemispheric laterality in animals and the effects of early experience. *Behavioral and Brain Sciences*, *4*(1), 1–21. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00007330>
- Dewson, J. H. (1977). 4–Preliminary Evidence of Hemispheric Asymmetry of Auditory Function in Monkeys. In S. HARNAD, R. W. DOTY, L. GOLDSTEIN, J. JAYNES, & G. KRAUTHAMER (Eds.), *Lateralization in the Nervous System* (pp. 63–71). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-325750-5.50011-7>
- Dharmaretnam, M., & Rogers, L. J. (2005). Hemispheric specialization and dual processing in strongly versus weakly lateralized chicks. *Behavioural Brain Research*, *162*(1), 62–70. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.03.012>
- Dielenberg, R. A., & McGregor, I. S. (2001). Defensive behavior in rats towards predatory odors: A review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *25*(7), 597–609. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(01\)00044-6](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(01)00044-6)
- Doty, R. L., Applebaum, S., Zusho, H., & Settle, G. (1985). Sex differences in odor identification ability: A cross-cultural analysis. *Neuropsychologia*, *23*(5), 667–672. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(85\)90067-3](https://doi.org/10.1016/0028-3932(85)90067-3)
- Doty, R. L., & Cameron, E. L. (2009). Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiology & Behavior*, *97*(2), 213–228. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.032>
- Duque, J., Murase, N., Celnik, P., Hummel, F., Harris-Love, M., Mazzocchio, R., Olivier, E., & Cohen, L. G. (2007). Intermanual Differences in Movement-related Interhemispheric Inhibition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*(2), 204–213. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.2.204>
- Erber, J., Pribbenow, B., Grandy, K., & Kierzek, S. (1997). Tactile motor learning in the antennal system of the honeybee (*Apis mellifera* L.). *Journal of Comparative Physiology A*, *181*(4), 355–365. <https://doi.org/10.1007/s003590050121>
- Esquivelzeta Rabell, J., Mutlu, K., Noutel, J., Martin del Olmo, P., & Haesler, S. (2017). Spontaneous Rapid Odor Source Localization Behavior Requires Interhemispheric Communication. *Current Biology*, *27*(10), 1542–1548.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.04.027>
- Falchier, A., Clavagnier, S., Barone, P., & Kennedy, H. (2002). Anatomical Evidence of Multimodal Integration in Primate Striate Cortex. *Journal of Neuroscience*, *22*(13), 5749–5759. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-13-05749.2002>
- Fenlon, L. R., Suarez, R., Lynton, Z., & Richards, L. J. (2021). The evolution, formation and connectivity of the anterior commissure. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.04.009>
- Forster, H., Wiese, L., & Braunitzer, G. (1974). Neurochemical Correlate of a Spatial Preference in Rats. *Science*, 623–625. <https://doi.org/10.1126/science.185.4151.623>
- Foster, W. A., & Treherne, J. E. (1981). Evidence for the dilution effect in the selfish herd from fish predation on a marine insect. *Nature*, *293*, 466–467. <https://doi.org/10.1038/293466a0>
- Francesconi, J. A., Macaroy, C., Sawant, S., Hamrick, H., Wahab, S., Klein, I., & McGann, J. P. (2020). Sexually dimorphic behavioral and neural responses to a predator scent. *Behavioural Brain Research*, *382*, 112467. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112467>



- Frasnelli, E. (2012). Left–right asymmetries of behaviour and nervous system in invertebrates. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 19.
- Frasnelli, E., Anfora, G., Trona, F., Tessarolo, F., & Vallortigara, G. (2010). Morpho-functional asymmetry of the olfactory receptors of the honeybee (*Apis mellifera*). *Behavioural Brain Research*, 209(2), 221–225. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.01.046>
- Frasnelli, E., & Vallortigara, G. (2018). Individual-Level and Population-Level Lateralization: Two Sides of the Same Coin. *Symmetry*, 10(12), 739. <https://doi.org/10.3390/sym10120739>
- Frasnelli, E., Vallortigara, G., & Rogers, L. J. (2011). Origins of brain asymmetry: Lateralization of odour memory recall in primitive Australian stingless bees. *Behavioural Brain Research*, 224(1), 121–127. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.05.026>
- Frasnelli, J., Charbonneau, G., Collignon, O., & Lepore, F. (2008). Odor Localization and Sniffing. *Chemical Senses*, 34(2), 139–144. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn068>
- Fu, K.-M. G., Johnston, T. A., Shah, A. S., Arnold, L., Smiley, J., Hackett, T. A., Garraghty, P. E., & Schroeder, C. E. (2003). Auditory Cortical Neurons Respond to Somatosensory Stimulation. *The Journal of Neuroscience*, 23(20), 7510–7515. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-20-07510.2003>
- Gagliardo, A., Filannino, C., loale, P., Pecchia, T., Wikelski, M., & Vallortigara, G. (2011). Olfactory lateralization in homing pigeons: A GPS study on birds released with unilateral olfactory inputs. *Journal of Experimental Biology*, 214(4), 593–598. <https://doi.org/10.1242/jeb.049510>
- Gagliardo, Anna, Odetti, F., loalè, P., Pecchia, T., & Vallortigara, G. (2005). Functional asymmetry of left and right avian piriform cortex in homing pigeons' navigation. *European Journal of Neuroscience*, 22(1), 189–194. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04204.x>
- Gainotti, G. (2019). A historical review of investigations on laterality of emotions in the human brain. *Journal of the History of the Neurosciences*, 28(1), 23–41. <https://doi.org/10.1080/0964704X.2018.1524683>
- Gaudry, Q., Hong, E. J., Kain, J., de Bivort, B. L., & Wilson, R. I. (2013). Asymmetric neurotransmitter release enables rapid odour lateralization in *Drosophila*. *Nature*, 493(7432), 424–428. <https://doi.org/10.1038/nature11747>
- Gazzaniga, M. S. (2005). Forty-five years of split-brain research and still going strong. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(8), 653–659.
- Gegenhuber, B., & Tollkuhn, J. (2019). Sex Differences in the Epigenome: A Cause or Consequence of Sexual Differentiation of the Brain? *Genes*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/genes10060432>
- Ghirlanda, S., & Vallortigara, G. (2004). The evolution of brain lateralization: A game-theoretical analysis of population structure. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 271(1541), 853–857.
- Giljov, A., Karenina, K., & Malashichev, Y. (2012). Does Bipedality Predict the Group-Level Manual Laterality in Mammals? *PLoS ONE*, 7(12), e51583. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051583>
- Gómez-Esteban, J. C., Tijero, B., Ciordia, R., Berganzo, K., Somme, J., Lezcano, E., & Zarranz, J. J. (2010). Factors influencing the symmetry of Parkinson's disease symptoms. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 112(4), 302–305. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.12.017>
- Goto, K., & Ito, I. (2017). The asymmetry defect of hippocampal circuitry impairs working memory in $\beta 2$ -microglobulin deficient mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, 139, 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.12.020>
- Gottfried, J. A., Deichmann, R., Winston, J. S., & Dolan, R. J. (2002). Functional Heterogeneity in Human Olfactory Cortex: An Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *The Journal of Neuroscience*, 22(24), 10819–10828. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-24-10819.2002>
- Gottfried, J. A., & Dolan, R. J. (2003). The Nose Smells What the Eye Sees: Crossmodal Visual Facilitation of Human Olfactory Perception. *Neuron*, 39(2), 375–386. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00392-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00392-1)



- Gottfried, J. A., Winston, J. S., & Dolan, R. J. (2006). Dissociable Codes of Odor Quality and Odorant Structure in Human Piriform Cortex. *Neuron*, 49(3), 467–479. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.01.007>
- Gramann, K., Müller, H. J., Schönebeck, B., & Debus, G. (2006). The neural basis of ego- and allocentric reference frames in spatial navigation: Evidence from spatio-temporal coupled current density reconstruction. *Brain Research*, 1118(1), 116–129. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.08.005>
- Grobman, M., Dalal, T., Lavian, H., Shmuel, R., Belevovsky, K., Xu, F., Korngreen, A., & Haddad, R. (2018). A Mirror-Symmetric Excitatory Link Coordinates Odor Maps across Olfactory Bulbs and Enables Odor Perceptual Unity. *Neuron*, 99(4), 800-813.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.07.012>
- Güntürkün, O., Diekamp, B., Manns, M., Nottelmann, F., Prior, H., Schwarz, A., & Skiba, M. (2000). Asymmetry pays: Visual lateralization improves discrimination success in pigeons. *Current Biology*, 10(17), 1079–1081. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(00\)00671-0](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(00)00671-0)
- Güntürkün, O., & Kesch, S. (1987). Visual lateralization during feeding in pigeons. *Behavioral Neuroscience*, 101(3), 433–435. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.101.3.433>
- Güntürkün, O., Ströckens, F., & Ocklenburg, S. (2020). Brain Lateralization: A Comparative Perspective. *Physiological Reviews*, 100(3), 1019–1063. <https://doi.org/10.1152/physrev.00006.2019>
- Haberly, L. B., & Price, J. L. (1978). Association and commissural fiber systems of the olfactory cortex of the rat II. Systems originating in the olfactory peduncle. *The Journal of Comparative Neurology*, 181(4), 781–807. <https://doi.org/10.1002/cne.901810407>
- Hamani, C., Diwan, M., Isabella, S., Lozano, A. M., & Nobrega, J. N. (2010). Effects of different stimulation parameters on the antidepressant-like response of medial prefrontal cortex deep brain stimulation in rats. *Journal of Psychiatric Research*, 44(11), 683–687. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.12.010>
- Hammond, G. R., & Garvey, C.-A. (2006). Asymmetries of long-latency intracortical inhibition in motor cortex and handedness. *Experimental Brain Research*, 172(4), 449–453. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0349-2>
- Harkema, J. R., Carey, S. A., & Wagner, J. G. (2006). The Nose Revisited: A Brief Review of the Comparative Structure, Function, and Toxicologic Pathology of the Nasal Epithelium. *Toxicologic Pathology*, 34(3), 252–269. <https://doi.org/10.1080/01926230600713475>
- Harkema, J. R., Plopper, C. G., Hyde, D. M., Wilson, D. W., George, J. A. S., & Wong, V. J. (1987). Nonolfactory surface epithelium of the nasal cavity of the bonnet monkey: A morphologic and morphometric study of the transitional and respiratory epithelium. *American Journal of Anatomy*, 180(3), 266–279. <https://doi.org/10.1002/aja.1001800308>
- Henkin, R. I., & Levy, L. M. (2001). Lateralization of Brain Activation to Imagination and Smell of Odors Using Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI): Left Hemispheric Localization of Pleasant and Right Hemispheric Localization of Unpleasant Odors. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 25(4), 493–514. <https://doi.org/10.1097/00004728-200107000-00001>
- Hirstein, M., Hugdahl, K., & Hausmann, M. (2014). How brain asymmetry relates to performance – a large-scale dichotic listening study. *Frontiers in Psychology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00997>
- Hobert, O., Johnston, R. J., & Chang, S. (2002). Left-right asymmetry in the nervous system: The *Caenorhabditis elegans* model. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(8), 629–640. <https://doi.org/10.1038/nrn897>
- Höflich, A., Michenthaler, P., Kasper, S., & Lanzenberger, R. (2019). Circuit Mechanisms of Reward, Anhedonia, and Depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(2), 105–118. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy081>
- Hopkins, W. D., Bales, S. A., & Bennett, A. J. (1994). Heritability of Hand Preference in Chimpanzees (*PAN*). *International Journal of Neuroscience*, 74(1–4), 17–26. <https://doi.org/10.3109/00207459408987225>



- Hugdahl, K., Carlsson, G., Uvebrant, P., & Lundervold, A. J. (1997). Dichotic-Listening Performance and Intracarotid Injections of Amobarbital in Children and Adolescents: Preoperative and Postoperative Comparisons. *Archives of Neurology*, *54*(12), 1494–1500. <https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550240046011>
- Hummel, T., Mohammadian, P., & Kobal, G. (1998). Handedness is a determining factor in lateralized olfactory discrimination. *Chemical Senses*, *23*(5), 541–544. <https://doi.org/10.1093/chemse/23.5.541>
- Iglói, K., Doeller, C. F., Berthoz, A., Rondi-Reig, L., & Burgess, N. (2010). Lateralized human hippocampal activity predicts navigation based on sequence or place memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(32), 14466–14471. <https://doi.org/10.1073/pnas.1004243107>
- Illig, K. R., & Wilson, D. A. (2014). Olfactory Cortex: Comparative Anatomy☆. In *Reference Module in Biomedical Sciences* (p. B9780128012383048000). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.04706-1>
- Imamura, F., Ayoub, A. E., Rakic, P., & Greer, C. A. (2011). Timing of neurogenesis is a determinant of olfactory circuitry. *Nature Neuroscience*, *14*(3), 331–337. <https://doi.org/10.1038/nn.2754>
- Imamura, K., Mataga, N., & Mori, K. (1992). Coding of odor molecules by mitral/tufted cells in rabbit olfactory bulb. I. Aliphatic compounds. *Journal of Neurophysiology*, *68*(6), 1986–2002. <https://doi.org/10.1152/jn.1992.68.6.1986>
- loalè, P., Nozzolini, M., & Papi, F. (1990). Homing pigeons do extract directional information from olfactory stimuli. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, *26*(5). <https://doi.org/10.1007/BF00171094>
- Jacobs, M. S., Morgane, P. J., & McFarland, W. L. (1971). The anatomy of the brain of the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*). Rhinic lobe (rhinencephalon). I. The paleocortex. *The Journal of Comparative Neurology*, *141*(2), 205–271. <https://doi.org/10.1002/cne.901410205>
- Jae, Y., Lee, N., Moon, D. won, & Koo, J. (2020). Interhemispheric asymmetry of c-Fos expression in glomeruli and the olfactory tubercle following repeated odor stimulation. *FEBS Open Bio*. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12851>
- Jozet-Alves, C., & Hébert, M. (2013). Embryonic exposure to predator odour modulates visual lateralization in cuttlefish. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *280*(1752), 20122575. <https://doi.org/10.1098/rspb.2012.2575>
- Jozet-Alves, C., Percelay, S., & Bouet, V. (2019). Olfactory Laterality Is Valence-Dependent in Mice. *Symmetry*, *11*(9), 1129. <https://doi.org/10.3390/sym11091129>
- Jozet-Alves, C., Romagny, S., Bellanger, C., & Dickel, L. (2012). Cerebral correlates of visual lateralization in Sepia. *Behavioural Brain Research*, *234*(1), 20–25. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.05.042>
- Jung, R., Altenmüller, E., & Natsch, B. (1984). ZUR HEMISPHÄRENDOMINANZ FOR SPRACHE UND RECHNEN: ELEKTROPHYSIOLOGISCHE KORRELATE EINER LINKSDOMINANZ BEI LINKSHÄNDERN. *Neuropsychologia*, *22*(6), 755–775. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(84\)90101-5](https://doi.org/10.1016/0028-3932(84)90101-5)
- Juraska, J. M., Sisk, C. L., & DonCarlos, L. L. (2013). Sexual differentiation of the adolescent rodent brain: Hormonal influences and developmental mechanisms. *Hormones and Behavior*, *64*(2), 203–210. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.05.010>
- Kahana-Zweig, R., Geva-Sagiv, M., Weissbrod, A., Secundo, L., Soroker, N., & Sobel, N. (2016). Measuring and Characterizing the Human Nasal Cycle. *PLOS ONE*, *11*(10), e0162918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162918>
- Kalischer, O. (1905). Das Grosshirn der Papageien in anatomischer und physiologischer Beziehung. In *Das Grosshirn der Papageien in anatomischer und physiologischer Beziehung* (Königliche Akademie der Wissenschaften).
- Karenina, K., Giljov, A., Ingram, J., Rowntree, V. J., & Malashichev, Y. (2017). Lateralization of mother–infant interactions in a diverse range of mammal species. *Nature Ecology & Evolution*, *1*(2), 0030. <https://doi.org/10.1038/s41559-016-0030>
- Karenina, K., Giljov, A., Ivkovich, T., & Malashichev, Y. (2016). Evidence for the perceptual origin of right-sided feeding biases in cetaceans. *Animal Cognition*, *19*(1), 239–243. <https://doi.org/10.1007/s10071-015-0899-4>



- Karolis, V. R., Corbetta, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2019). The architecture of functional lateralisation and its relationship to callosal connectivity in the human brain. *Nature Communications*, *10*(1), 1417. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09344-1>
- Kass, M. D., Czarniecki, L. A., Moberly, A. H., & McGann, J. P. (2017). Differences in peripheral sensory input to the olfactory bulb between male and female mice. *Scientific Reports*, *7*(1), 45851. <https://doi.org/10.1038/srep45851>
- Kawakami, R., Shinohara, Y., Kato, Y., Sugiyama, H., Shigemoto, R., & Ito, I. (2003). NMDA Receptor 2 Subunits in Hippocampal Circuitry. *Biol*, *5*, 346.
- Kayser, R. (1895). Die exacte Messung der Inftdurchgangigkeit der nase. *Archev for Laryngol Rhinol.*, *3*, 101–120.
- Kermen, F., Lal, P., Faturos, N. G., & Yaksi, E. (2020). Interhemispheric connections between olfactory bulbs improve odor detection. *PLOS Biology*, *18*(4), e3000701. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000701>
- Kermen, F., Midroit, M., Kuczewski, N., Forest, J., Thévenet, M., Sacquet, J., Benetollo, C., Richard, M., Didier, A., & Mandairon, N. (2016). Topographical representation of odor hedonics in the olfactory bulb. *Nature Neuroscience*, *19*(7), 876–878. <https://doi.org/10.1038/nn.4317>
- Kikuta, S., Sato, K., Kashiwadani, H., Tsunoda, K., Yamasoba, T., & Mori, K. (2010). Neurons in the anterior olfactory nucleus pars externa detect right or left localization of odor sources. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(27), 12363–12368. <https://doi.org/10.1073/pnas.1003999107>
- Kikuta, Shu, Kashiwadani, H., & Mori, K. (2008). Compensatory Rapid Switching of Binasal Inputs in the Olfactory Cortex. *The Journal of Neuroscience*, *28*(46), 11989–11997. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3106-08.2008>
- Kim, H. K., Kim, H. J., Kim, J. H., Kim, T. H., & Lee, S. H. (2018). Asymmetric expression level of clock genes in left vs. right nasal mucosa in humans with and without allergies and in rats: Circadian characteristics and possible contribution to nasal cycle. *PLOS ONE*, *13*(3), e0194018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194018>
- Kimura, D. (1966). Functional Asymmetry of the Brain in Dichotic Listening. *Cortex*, *3*, 163–168.
- Kleinhans, N. M., Müller, R.-A., Cohen, D. N., & Courchesne, E. (2008). Atypical functional lateralization of language in autism spectrum disorders. *Brain Research*, *1221*, 115–125. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.04.080>
- Knecht, S., & Deppe, M. (2000). Handedness and hemispheric language dominance in healthy patients. *Brain*, *123*, 2512–2518. <https://doi.org/10.1093/brain/123.12.2512>
- Knudsen, E. I., & Konishi, M. (1979). Mechanisms of sound localization in the barn owl (*Tyto alba*). *Journal of Comparative Physiology ? A*, *133*(1), 13–21. <https://doi.org/10.1007/BF00663106>
- Kobayakawa, K., Kobayakawa, R., Matsumoto, H., Oka, Y., Imai, T., Ikawa, M., Okabe, M., Ikeda, T., Itohara, S., Kikusui, T., Mori, K., & Sakano, H. (2007). Innate versus learned odour processing in the mouse olfactory bulb. *Nature*, *450*(7169), 503–508. <https://doi.org/10.1038/nature06281>
- Kobro-Flatmoen, A., & Witter, M. P. (2019). Neuronal chemo-architecture of the entorhinal cortex: A comparative review. *European Journal of Neuroscience*, *50*(10), 3627–3662. <https://doi.org/10.1111/ejn.14511>
- Kohli, P., Soler, Z. M., Nguyen, S. A., Muus, J. S., & Schlosser, R. J. (2016). The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review. *Chemical Senses*, *41*(6), 479–486. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw061>
- Komori, T., Fujiwara, R., Tanida, M., Nomura, J., & Yokoyama, M. M. (1995). Effects of citrus fragrance on immune function and depressive states. *Neuroimmunomodulation*, *2*(3), 174–180. <https://doi.org/10.1159/000096889>
- Kronbichler, L., Tschernegg, M., Martin, A. I., Schurz, M., & Kronbichler, M. (2017). Abnormal Brain Activation During Theory of Mind Tasks in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, *43*(6), 1240–1250. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx073>
- Kucharski, D., Burka, N., & Hall, W. G. (1990). The anterior limb of the anterior commissure is an access route to contralaterally stored olfactory preference memories. *Psychobiology*, *18*(2), 195–204. <https://doi.org/10.3758/BF03327227>



- Kucharski, D., & Hall, W. G. (1988). Developmental Change in the Access to Olfactory Memories. *Behavioral Neuroscience*, *102*(3), 340–348. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.102.3.340>
- Kucharski, D., Johanson, I. B., & Hall, W. G. (1986). Unilateral olfactory conditioning in 6-day-old rat pups. *Behavioral and Neural Biology*, *46*(3), 472–490. [https://doi.org/10.1016/S0163-1047\(86\)90506-6](https://doi.org/10.1016/S0163-1047(86)90506-6)
- Kurnikova, A., Moore, J. D., Liao, S.-M., Deschênes, M., & Kleinfeld, D. (2017). Coordination of Orofacial Motor Actions into Exploratory Behavior by Rat. *Current Biology*, *27*(5), 688–696. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.01.013>
- Laska, M. (1999). Olfactory Discrimination Ability of Human Subjects for Ten Pairs of Enantiomers. *Chemical Senses*, *24*(2), 161–170. <https://doi.org/10.1093/chemse/24.2.161>
- Lei, H., Mooney, R., & Katz, L. C. (2006). Synaptic Integration of Olfactory Information in Mouse Anterior Olfactory Nucleus. *Journal of Neuroscience*, *26*(46), 12023–12032. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2598-06.2006>
- Lesburgueres, E., Gobbo, O. L., Alaux-Cantin, S., Hambucken, A., Trifilieff, P., & Bontempi, B. (2011). Early Tagging of Cortical Networks Is Required for the Formation of Enduring Associative Memory. *Science*, *331*(6019), 924–928. <https://doi.org/10.1126/science.1196164>
- Letzkus, P., Ribi, W. A., Wood, J. T., Zhu, H., Zhang, S.-W., & Srinivasan, M. V. (2006). Lateralization of Olfaction in the Honeybee *Apis mellifera*. *Current Biology*, *16*(14), 1471–1476. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.05.060>
- Leuret, F., & Gratiolet, P. (1839). Anatomie comparée du système nerveux considéré dans ses rapports avec l'intelligence. Tome 2. In *Anatomie comparée du système nerveux considéré dans ses rapports avec l'intelligence* (Paris). <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k764824/f42.item.textelimage#>
- Levinson, M., Kolenda, J. P., Alexandrou, G. J., Escanilla, O., Cleland, T. A., Smith, D. M., & Linster, C. (2020). Context-dependent odor learning requires the anterior olfactory nucleus. *Behavioral Neuroscience*, *134*(4), 332–343. <https://doi.org/10.1037/bne0000371>
- Levy, R. B., Marquarding, T., Reid, A. P., Pun, C. M., Renier, N., & Oviedo, H. V. (2019). Circuit asymmetries underlie functional lateralization in the mouse auditory cortex. *Nature Communications*, *10*(1), 2783. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10690-3>
- Linster, C., & Hasselmo, M. E. (2001). Neuromodulation and the functional dynamics of piriform cortex. *Chemical Senses*, *26*(5), 585–594. <https://doi.org/10.1093/chemse/26.5.585>
- Linster, Christiane, & Cleland, T. A. (2016). Neuromodulation of olfactory transformations. *Current Opinion in Neurobiology*, *40*, 170–177. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2016.07.006>
- Liu, A., Papale, A. E., Hengenius, J., Patel, K., Ermentrout, B., & Urban, N. N. (2020). Mouse Navigation Strategies for Odor Source Localization. *Frontiers in Neuroscience*, *14*, 218. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00218>
- Lodovichi, C., Belluscio, L., & Katz, L. C. (2003). Functional Topography of Connections Linking Mirror-Symmetric Maps in the Mouse Olfactory Bulb. *Neuron*, *38*(2), 265–276. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00194-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00194-6)
- Lohmann, E., Periquet, M., Bonifati, V., Wood, N. W., Michele, G. D., Bonnet, A.-M., Fraix, V., Broussolle, E., Horstink, M. W. I. M., Vidailhet, M., Verpillat, P., Gasser, T., Nicholl, D., Teive, H., Raskin, S., Rascol, O., Destée, A., Ruberg, M., Gasparini, F., . . . Brice, A. (2003). How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? *Annals of Neurology*, *54*(2), 176–185. <https://doi.org/10.1002/ana.10613>
- Lorenzi, E., Mayer, U., Rosa-Salva, O., Morandi-Raikova, A., & Vallortigara, G. (2019). Spontaneous and light-induced lateralization of immediate early genes expression in domestic chicks. *Behavioural Brain Research*, *368*, 111905. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111905>



- Louis, M., Huber, T., Benton, R., Sakmar, T. P., & Vosshall, L. B. (2008). Bilateral olfactory sensory input enhances chemotaxis behavior. *Nature Neuroscience*, *11*(2), 187–199. <https://doi.org/10.1038/nn2031>
- Majid, A. (2021). Human Olfaction at the Intersection of Language, Culture, and Biology. *Trends in Cognitive Sciences*, *25*(2), 111–123. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.11.005>
- Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., & Buck, L. B. (1999). Combinatorial Receptor Codes for Odors. *Cell*, *96*(5), 713–723. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80581-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80581-4)
- Mandairon, N., & Linstér, C. (2009). Odor perception and olfactory bulb plasticity in adult mammals. *Journal of Neurophysiology*, *101*(5), 2204–2209. <https://doi.org/10.1152/jn.00076.2009>
- Mandairon, N., Stack, C., Kiselycznyk, C., & Linstér, C. (2006). Enrichment to odors improves olfactory discrimination in adult rats. *Behavioral Neuroscience*, *120*(1), 173–179. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.120.1.173>
- Manescu, S., Daniel, B., Filiou, R.-P., Lepore, F., & Frasnelli, J. (2017). Nostril Advantage in Trigeminal/Olfactory Perception and Its Relation to Handedness. *Perception*, *46*(3–4), 377–392. <https://doi.org/10.1177/0301006616680375>
- Manning, L., & Thomas-Antérion, C. (2011). Marc Dax and the discovery of the lateralisation of language in the left cerebral hemisphere. *Revue Neurologique*, *167*(12), 868–872. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2010.10.017>
- Marcori, A. J., & Okazaki, V. H. A. (2020). A historical, systematic review of handedness origins. *Laterality*, *25*(1), 87–108. <https://doi.org/10.1080/1357650X.2019.1614597>
- Marin, C., Vilas, D., Langdon, C., Alobid, I., López-Chacón, M., Haehner, A., Hummel, T., & Müllo, J. (2018). Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Current Allergy and Asthma Reports*, *18*(8), 42. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0796-4>
- Marshall, M. (2021). COVID's toll on smell and taste: What scientists do and don't know. *Nature*, *589*(7842), 342–343. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00055-6>
- Martín, K., Nagano-Saito, A., Fogel, S., & Monchi, O. (2014). Asymmetrical Effect of Levodopa on the Neural Activity of Motor Regions in PD. *PLOS ONE*, *9*(11), e111600. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111600>
- Matsuo, R., Kawaguchi, E., Yamagishi, M., Amano, T., & Ito, E. (2010). Unilateral memory storage in the procerbrum of the terrestrial slug *Limax*. *Neurobiology of Learning and Memory*, *93*(3), 337–342. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2009.11.008>
- Matsutani, S., & Yamamoto, N. (2008). Centrifugal innervation of the mammalian olfactory bulb. *Anatomical Science International*, *83*(4), 218–227. <https://doi.org/10.1111/j.1447-073X.2007.00223.x>
- McDonnell, M. N., Orekhov, Y., & Ziemann, U. (2006). The role of GABAB receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Experimental Brain Research*, *173*(1), 86–93. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0365-2>
- McGinley, M. J., & Westbrook, G. L. (2011). Membrane and synaptic properties of pyramidal neurons in the anterior olfactory nucleus. *Journal of Neurophysiology*, *105*(4), 1444–1453. <https://doi.org/10.1152/jn.00715.2010>
- McGreevy, P. D., & Rogers, L. J. (2005). Motor and sensory laterality in thoroughbred horses. *Applied Animal Behaviour Science*, *92*(4), 337–352. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2004.11.012>
- McGrew, W. C., & Marchant, L. F. (1999). Laterality of hand use pays off in foraging success for wild chimpanzees. *Primates*, *40*(3), 509–513. <https://doi.org/10.1007/BF02557586>
- McNeill, A., Wu, R.-M., Tzen, K.-Y., Aguiar, P. C., Arbelo, J. M., Barone, P., Bhatia, K., Barsottini, O., Bonifati, V., Bostantjopoulou, S., Bressan, R., Cossu, G., Cortelli, P., Felicio, A., Ferraz, H. B., Herrera, J., Houlden, H., Hoexter, M., Isla, C., ... Schapira, A. H. V. (2013). Dopaminergic Neuronal Imaging in Genetic Parkinson's Disease: Insights into Pathogenesis. *PLoS ONE*, *8*(7), e69190. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069190>



- Meijer, D. H., Kane, M. F., Mehta, S., Liu, H., Harrington, E., Taylor, C. M., Stiles, C. D., & Rowitch, D. H. (2012). Separated at birth? The functional and molecular divergence of OLIG1 and OLIG2. *Nature Reviews. Neuroscience*, *13*(12), 819–831. <https://doi.org/10.1038/nrn3386>
- Mench, J. A., & Andrew, R. J. (1986). Lateralization of a Food Search Task in the Domestic Chick. *Behavioral and Neural Biology*, *46*(2), 107–114.
- Meng, Z. J., Yan, S. C., Yang, C. P., & Ruan, C. C. (2012). Asymmetrical distribution of antennal sensilla in the female *Anastatus japonicus* Ashmead (Hymenoptera: Eupelmidae). *Microscopy Research and Technique*, *75*(8), 1066–1075. <https://doi.org/10.1002/jemt.22032>
- Menzel, R., Erber, J., & Masuhr, T. (1974). Learning and Memory in the Honeybee. In L. Barton Browne (Ed.), *Experimental Analysis of Insect Behaviour* (pp. 195–217). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-86666-1_14
- Mick, G., Cooper, H., & Magnin, M. (1993). Retinal projection to the olfactory tubercle and basal telencephalon in primates. *Journal of Comparative Neurology*, *327*(2), 205–219. <https://doi.org/10.1002/cne.903270204>
- Midroit, M., Chalengon, L., Renier, N., Milton, A., Thevenet, M., Sacquet, J., Breton, M., Forest, J., Noury, N., Richard, M., Raineteau, O., Ferdenzi, C., Fournel, A., Wesson, D. W., Bensafi, M., Didier, A., & Mandairon, N. (2021). Neural processing of the reward value of pleasant odorants. *Current Biology*, *31*(8), 1592–1605.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.01.066>
- Midroit, M., Thevenet, M., Fournel, A., Sacquet, J., Bensafi, M., Breton, M., Chalengon, L., Cavelius, M., Didier, A., & Mandairon, N. (2018). Non-imaged based method for matching brains in a common anatomical space for cellular imagery. *Journal of Neuroscience Methods*, *304*, 136–145. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.04.004>
- Mihalick, S. M., Langlois, J. C., & Krienke, J. D. (2000). Strain and sex differences on olfactory discrimination learning in C57BL/6J and DBA/2J inbred mice (*Mus musculus*). *Journal of Comparative Psychology*, *114*(4), 365–370. <https://doi.org/10.1037/0735-7036.114.4.365>
- Mitchell, R. L. C. (2005). Right hemisphere language functions and schizophrenia: The forgotten hemisphere? *Brain*, *128*(5), 963–978. <https://doi.org/10.1093/brain/awh466>
- Miyamichi, K., Amat, F., Moussavi, F., Wang, C., Wickersham, I., Wall, N. R., Taniguchi, H., Tasic, B., Huang, Z. J., He, Z., Callaway, E. M., Horowitz, M. A., & Luo, L. (2011). Cortical representations of olfactory input by trans-synaptic tracing. *Nature*, *472*(7342), 191–196. <https://doi.org/10.1038/nature09714>
- Mombaerts, P. (1999a). Molecular Biology of Odorant Receptors in Vertebrates. *Annual Review of Neuroscience*, *22*(1), 487–509. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.22.1.487>
- Mombaerts, P. (1999b). Seven-Transmembrane Proteins as Odorant and Chemosensory Receptors. *Science*, *286*(5440), 707–711. <https://doi.org/10.1126/science.286.5440.707>
- Mombaerts, P., Wang, F., Dulac, C., Chao, S. K., Nemes, A., Mendelsohn, M., Edmondson, J., & Axel, R. (1996). Visualizing an Olfactory Sensory Map. *Cell*, *87*, 675–686. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81387-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81387-2)
- Moreno, M. M., Linster, C., Escanilla, O., Sacquet, J., Didier, A., & Mandairon, N. (2009). Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(42), 17980–17985.
- Mori, K. (1999). The Olfactory Bulb: Coding and Processing of Odor Molecule Information. *Science*, *286*(5440), 711–715. <https://doi.org/10.1126/science.286.5440.711>
- Mori, Kensaku, & Yoshihara, Y. (1995). Molecular recognition and olfactory processing in the mammalian olfactory system. *Progress in Neurobiology*, *45*(6), 585–619. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(94\)00058-P](https://doi.org/10.1016/0301-0082(94)00058-P)
- Morrot, G., Brochet, F., & Dubourdiou, D. (2001). The Color of Odors. *Brain and Language*, *79*(2), 309–320. <https://doi.org/10.1006/brln.2001.2493>



- Mouly, A.-M., & Di Scala, G. (2006). Entorhinal cortex stimulation modulates amygdala and piriform cortex responses to olfactory bulb inputs in the rat. *Neuroscience*, *137*(4), 1131–1141. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.10.024>
- Müller-Dahlhaus, J. F. M., Liu, Y., & Ziemann, U. (2008). Inhibitory circuits and the nature of their interactions in the human motor cortex – a pharmacological TMS study. *The Journal of Physiology*, *586*(2), 495–514. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.142059>
- Murphy, C., Jernigan, T. L., & Fennema-Notestine, C. (2003). Left hippocampal volume loss in Alzheimer's disease is reflected in performance on odor identification: A structural MRI study. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *9*(3), 459–471. <https://doi.org/10.1017/S1355617703930116>
- Naudin, M., El-Hage, W., Gomes, M., Gaillard, P., Belzung, C., & Atanasova, B. (2012). State and trait olfactory markers of major depression. *PLoS One*, *7*(10), e46938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046938>
- Nedin, C. (1999). *Anomalocaris predation on nonmineralized and mineralized trilobites*. 5.
- Negoias, S., Pietsch, K., & Hummel, T. (2017). Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging and Behavior*, *11*(4), 998–1005. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9567-9>
- Nelson, L. H., & Lenz, K. M. (2017). The immune system as a novel regulator of sex differences in brain and behavioral development. *Journal of Neuroscience Research*, *95*(1–2), 447–461. <https://doi.org/10.1002/jnr.23821>
- Nithianantharajah, J., & Hannan, A. J. (2006). Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, *7*(9), 697–709. <https://doi.org/10.1038/nrn1970>
- Niven, J. E., & Bell, A. T. A. (2018). Lessons in Lateralisation from the Insects. *Trends in Ecology & Evolution*, *33*(7), 486–488. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2018.04.008>
- Niven, J. E., & Frasnelli, E. (2018). Insights into the evolution of lateralization from the insects. In *Progress in Brain Research* (Vol. 238, pp. 3–31). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.06.001>
- Noble, J. W., Eng, J. J., & Boyd, L. A. (2014). Bilateral motor tasks involve more brain regions and higher neural activation than unilateral tasks: An fMRI study. *Experimental Brain Research*, *232*(9), 2785–2795. <https://doi.org/10.1007/s00221-014-3963-4>
- Ocklenburg, S., Beste, C., Arning, L., Peterburs, J., & Güntürkün, O. (2014). The ontogenesis of language lateralization and its relation to handedness. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *43*, 191–198. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.04.008>
- Ocklenburg, S., Isparta, S., Peterburs, J., & Papadatou-Pastou, M. (2019). Paw preferences in cats and dogs: Meta-analysis. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, *24*(6), 647–677. <https://doi.org/10.1080/1357650X.2019.1578228>
- Oh, S. W., Harris, J. A., Ng, L., Winslow, B., Cain, N., Mihalas, S., Wang, Q., Lau, C., Kuan, L., Henry, A. M., Mortrud, M. T., Ouellette, B., Nguyen, T. N., Sorensen, S. A., Slaughterbeck, C. R., Wakeman, W., Li, Y., Feng, D., Ho, A., ... Zeng, H. (2014). A mesoscale connectome of the mouse brain. *Nature*, *508*(7495), 207–214. <https://doi.org/10.1038/nature13186>
- Oliva, A. M., Jones, K. R., & Restrepo, D. (2008). Sensory-dependent asymmetry for a urine-responsive olfactory bulb glomerulus. *The Journal of Comparative Neurology*, *510*(5), 475–483. <https://doi.org/10.1002/cne.21800>
- Oliveira-Pinto, A. V., Santos, R. M., Coutinho, R. A., Oliveira, L. M., Santos, G. B., Alho, A. T. L., Leite, R. E. P., Farfel, J. M., Suemoto, C. K., Grinberg, L. T., Pasqualucci, C. A., Jacob-Filho, W., & Lent, R. (2014). Sexual Dimorphism in the Human Olfactory Bulb: Females Have More Neurons and Glial Cells than Males. *PLoS ONE*, *9*(11), e111733. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111733>
- Packheiser, J., Schmitz, J., Berretz, G., Carey, D. P., Paracchini, S., Papadatou-Pastou, M., & Ocklenburg, S. (2020). Four meta-analyses across 164 studies on atypical footedness prevalence and its relation to handedness. *Scientific Reports*, *10*(1), 14501. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71478-w>



- Padmanabhan, K., Osakada, F., Tarabrina, A., Kizer, E., Callaway, E. M., Gage, F. H., & Sejnowski, T. J. (2016). Diverse Representations of Olfactory Information in Centrifugal Feedback Projections. *Journal of Neuroscience*, *36*(28), 7535–7545. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3358-15.2016>
- Padmanabhan, Krishnan, Osakada, F., Tarabrina, A., Kizer, E., Callaway, E. M., Gage, F. H., & Sejnowski, T. J. (2019). Centrifugal Inputs to the Main Olfactory Bulb Revealed Through Whole Brain Circuit-Mapping. *Frontiers in Neuroanatomy*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00115>
- Papi, F., Fiore, L., Fiaschi, V., & Benvenuti, S. (1971). THE INFLUENCE OF OLFACTORY NERVE SECTION ON THE HOMING CAPACITY OF CARRIER PIGEONS. *Monitore Zoologico Italiano - Italian Journal of Zoology*, *5*(4), 265–267. <https://doi.org/10.1080/00269786.1971.10736180>
- Parthasarathy, K., & Bhalla, U. S. (2013). Laterality and Symmetry in Rat Olfactory Behavior and in Physiology of Olfactory Input. *Journal of Neuroscience*, *33*(13), 5750–5760. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1781-12.2013>
- Pascual, A., Huang, K.-L., Neveu, J., & Pr at, T. (2004). Brain asymmetry and long-term memory. *Nature*, *427*, 605.
- Patin, A., & Pause, B. M. (2015). Human amygdala activations during nasal chemoreception. *Neuropsychologia*, *78*, 171–194. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.10.009>
- Pen e, S. (2002). Paw preference in rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, *13*(1), 41–49. <https://doi.org/10.1515/jbcpp.2002.13.1.41>
- Petersen, M., Beecher, M., Zoloth, S., Moody, D., & Stebbins, W. (1978). Neural lateralization of species-specific vocalizations by Japanese macaques (*Macaca fuscata*). *Science*, *202*(4365), 324–327. <https://doi.org/10.1126/science.99817>
- Petrosini, L., De Bartolo, P., Foti, F., Gelfo, F., Cutuli, D., Leggio, M. G., & Mandolesi, L. (2009). On whether the environmental enrichment may provide cognitive and brain reserves. *Brain Research Reviews*, *61*(2), 221–239. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.07.002>
- Pilpel, Y., Sosinsky, A., & Lancet, D. (1998). Molecular biology of olfactory receptors. *Essays in Biochemistry*, *33*, 93–104. <https://doi.org/10.1042/bse0330093>
- Pinching, A. J., & Powell, T. P. S. (1971). The neuropil of the periglomerular region of the olfactory bulb. *Journal of Cell Science*, *9*(2), 379–409.
- Pinto, J. M., Wroblewski, K. E., Kern, D. W., Schumm, L. P., & McClintock, M. K. (2014). Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PLoS One*, *9*(10), e107541. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107541>
- Porter, J., Anand, T., Johnson, B., Khan, R. M., & Sobel, N. (2005). Brain Mechanisms for Extracting Spatial Information from Smell. *Neuron*, *47*(4), 581–592. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.06.028>
- Porter, J., Craven, B., Khan, R. M., Chang, S.-J., Kang, I., Judkewitz, B., Volpe, J., Settles, G., & Sobel, N. (2007). Mechanisms of scent-tracking in humans. *Nature Neuroscience*, *10*(1), 27–29. <https://doi.org/10.1038/nn1819>
- Powell, H. W. R., Parker, G. J. M., Alexander, D. C., Symms, M. R., Boulby, P. A., Wheeler-Kingshott, C. A. M., Barker, G. J., Noppeney, U., Koepp, M. J., & Duncan, J. S. (2006). Hemispheric asymmetries in language-related pathways: A combined functional MRI and tractography study. *NeuroImage*, *32*(1), 388–399. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.03.011>
- Preslar, J., Kushner, H. I., Marino, L., & Pearce, B. (2014). Autism, lateralisation, and handedness: A review of the literature and meta-analysis. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, *19*(1), 64–95. <https://doi.org/10.1080/1357650X.2013.772621>
- Price, J. L., & Powell, T. P. (1970). An experimental study of the origin and the course of the centrifugal fibres to the olfactory bulb in the rat. *Journal of Anatomy*, *107*(Pt 2), 215–237.



- Prior, H., & Güntürkün, O. (2001). Parallel Working Memory for Spatial Location and Food-Related Object Cues in Foraging Pigeons: Binocular and Lateralized Monocular Performance. *Learning & Memory*, 8(1), 44–51. <https://doi.org/10.1101/lm.36201>
- Qingling, F., Xin, L., Chaowu, Y., Kangsheng, L., & Xiaoxing, L. (2004). The level of nitric oxide in the cortex correlates well with brain lateralization. *NeuroReport*, 15(9), 1465–1468. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000130540.22012.77>
- Rajan, R. (2006). Rats Smell in Stereo. *Science*, 311(5761), 666–670. <https://doi.org/10.1126/science.1122096>
- Rall, W., & Shepherd, G. M. (1968). Theoretical reconstruction of field potentials and dendrodendritic synaptic interactions in olfactory bulb. *Journal of Neurophysiology*, 31(6), 884–915. <https://doi.org/10.1152/jn.1968.31.6.884>
- Rashid, N., & Andrew, R. J. (1989). Right hemisphere advantage for topographical orientation in the domestic chick. *Neuropsychologia*, 27(7), 937–948. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(89\)90069-9](https://doi.org/10.1016/0028-3932(89)90069-9)
- Ratnarajah, N., Rifkin-Graboi, A., Fortier, M. V., Chong, Y. S., Kwek, K., Saw, S.-M., Godfrey, K. M., Gluckman, P. D., Meaney, M. J., & Qiu, A. (2013). Structural connectivity asymmetry in the neonatal brain. *NeuroImage*, 75, 187–194. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.02.052>
- Rayleigh, O. M. P. (1907). XII. On our perception of sound direction. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 13(74), 214–232. <https://doi.org/10.1080/14786440709463595>
- Reimchen, T. E., & Spoljaric, M. A. (2011). Right paw foraging bias in wild black bear (*Ursus americanus kermodei*). *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, 16(4), 471–478. <https://doi.org/10.1080/1357650X.2010.485202>
- Reisz, R. R., MacDougall, M. J., LeBlanc, A. R. H., Scott, D., & Nagesan, R. S. (2020). Lateralized Feeding Behavior in a Paleozoic Reptile. *Current Biology*, 30(12), 2374–2378.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.04.026>
- Reiter, E. R., Coelho, D. H., Kons, Z. A., & Costanzo, R. M. (2020). Subjective smell and taste changes during the COVID-19 pandemic: Short term recovery. *American Journal of Otolaryngology*, 41(6), 102639. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102639>
- Reuter-Lorenz, P. A., Jonides, J., Smith, E. E., Hartley, A., Miller, A., Marshuetz, C., & Koeppel, R. A. (2000). Age Differences in the Frontal Lateralization of Verbal and Spatial Working Memory Revealed by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(1), 174–187. <https://doi.org/10.1162/089892900561814>
- Rey, N. L., Sacquet, J., Veyrac, A., Jourdan, F., & Didier, A. (2012). Behavioral and cellular markers of olfactory aging and their response to enrichment. *Neurobiology of Aging*, 33(3), 626.e9–626.e23. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.026>
- Richardson, J. T., & Zucco, G. M. (1989). Cognition and olfaction: A review. *Psychological Bulletin*, 105(3), 352–360. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.105.3.352>
- Riederer, P., & Sian-Hülsmann, J. (2012). The significance of neuronal lateralisation in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 119(8), 953–962. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0775-1>
- Ringo, J. L., Doty, R. W., Demeter, S., & Simard, P. Y. (1994). Time Is of the Essence: A Conjecture that Hemispheric Specialization Arises from Interhemispheric Conduction Delay. *Cerebral Cortex*, 4(4), 331–343. <https://doi.org/10.1093/cercor/4.4.331>
- Robins, A., Lippolis, G., Bisazza, A., Vallortigara, G., & Rogers, L. J. (1998). Lateralized agonistic responses and hindlimb use in toads. *Animal Behaviour*, 56(4), 875–881. <https://doi.org/10.1006/anbe.1998.0877>
- Rodriguez, A., Kaakinen, M., Moilanen, I., Taanila, A., McGough, J. J., Loo, S., & Jarvelin, M.-R. (2010). Mixed-Handedness Is Linked to Mental Health Problems in Children and Adolescents. *PEDIATRICS*, 125(2), e340–e348. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1165>
- Rogers, L. (1996). Behavioral, Structural and Neurochemical Asymmetries in the Avian Brain: A Model System for Studying Visual Development and Processing. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 20(3), 487–503. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(95\)00024-0](https://doi.org/10.1016/0149-7634(95)00024-0)



- Rogers, L. J., Frasnelli, E., & Versace, E. (2016). Lateralized antennal control of aggression and sex differences in red mason bees, *Osmia bicornis*. *Scientific Reports*, *6*(1), 29411. <https://doi.org/10.1038/srep29411>
- Rogers, L. J., Zucca, P., & Vallortigara, G. (2004). Advantages of having a lateralized brain. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *271*(Suppl_6), S420–S422. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2004.0200>
- Rogers, Lesley J. (1990). Light input and the reversal of functional lateralization in the chicken brain. *Behavioural Brain Research*, *38*(3), 211–221. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(90\)90176-F](https://doi.org/10.1016/0166-4328(90)90176-F)
- Rogers, Lesley J., & Vallortigara, G. (2008). From Antenna to Antenna: Lateral Shift of Olfactory Memory Recall by Honeybees. *PLoS ONE*, *3*(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002340>
- Roper, T. J. (1969). *Advances in the Study of Behavior* (D. S. Lehrman, Vol. 2). Academic Press.
- Roser, M. E., Fugelsang, J. A., Dunbar, K. N., Corballis, P. M., & Gazzaniga, M. S. (2005). Dissociating Processes Supporting Causal Perception and Causal Inference in the Brain. *Neuropsychology*, *19*(5), 591–602. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.5.591>
- Royet, J.-P., Distel, H., Hudson, R., & Gervais, R. (1998). A re-estimation of the number of glomeruli and mitral cells in the olfactory bulb of rabbit. *Brain Research*, *788*(1), 35–42. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(97\)01504-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(97)01504-7)
- Russo, M. J., Franks, K. M., Oghaz, R., Axel, R., & Siegelbaum, S. A. (2020). Synaptic Organization of Anterior Olfactory Nucleus Inputs to Piriform Cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *40*(49), 9414–9425. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0965-20.2020>
- Sabatini, U., Chollet, F., Rascol, O., Celsis, P., Rascol, A., Lenzi, G. L., & Marc-Vergnes, J.-P. (1993). Effect of Side and Rate of Stimulation on Cerebral Blood Flow Changes in Motor Areas during Finger Movements in Humans. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *13*(4), 639–645. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1993.82>
- Sandoz, J.-C. (2001). Side-Specificity of Olfactory Learning in the Honeybee: Generalization between Odors and Sides. *Learning & Memory*, *8*(5), 286–294. <https://doi.org/10.1101/lm.41401>
- Sandoz, Jean-Christophe, & Menzel, R. (2001). Side-Specificity of Olfactory Learning in the Honeybee: Generalization between Odors and Sides. *Learning & Memory*, *8*(5), 286–294. <https://doi.org/10.1101/lm.41401>
- Sarica, A., Vasta, R., Novellino, F., Vaccaro, M. G., Cerasa, A., Quattrone, A., & The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2018). MRI Asymmetry Index of Hippocampal Subfields Increases Through the Continuum From the Mild Cognitive Impairment to the Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, *12*, 576. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00576>
- Savic, I. (2000). Right-nostril Dominance in Discrimination of Unfamiliar, but Not Familiar, Odours. *Chemical Senses*, *25*(5), 517–523. <https://doi.org/10.1093/chemse/25.5.517>
- Savic, Ivanka, Gulyas, B., Larsson, M., & Roland, P. (2000). Olfactory Functions Are Mediated by Parallel and Hierarchical Processing. *Neuron*, *26*(3), 735–745. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)81209-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)81209-X)
- Schnell, A. K., Bellanger, C., Vallortigara, G., & Jozet-Alves, C. (2018). Visual asymmetries in cuttlefish during brightness matching for camouflage. *Current Biology*, *28*(17), R925–R926. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.07.019>
- Schnell, A. K., Hanlon, R. T., Benkada, A., & Jozet-Alves, C. (2016). Lateralization of Eye Use in Cuttlefish: Opposite Direction for Anti-Predatory and Predatory Behaviors. *Frontiers in Physiology*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00620>
- Schoenfeld, T. A., & Macrides, F. (1984). Topographic organization of connections between the main olfactory bulb and pars externa of the anterior olfactory nucleus in the hamster. *The Journal of Comparative Neurology*, *227*(1), 121–135. <https://doi.org/10.1002/cne.902270113>
- Schwob, J. E., & Price, J. L. (1984). The development of axonal connections in the central olfactory system of rats. *The Journal of Comparative Neurology*, *223*(2), 177–202. <https://doi.org/10.1002/cne.902230204>



- Sheldon, P. W., & Aghajanian, G. K. (1990). Serotonin (5-HT) induces IPSPs in pyramidal layer cells of rat piriform cortex: Evidence for the involvement of a 5-HT₂-activated interneuron. *Brain Research*, *506*(1), 62–69. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)91199-q](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91199-q)
- Shepherd, G. M. (1987). A molecular vocabulary for olfaction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *510*, 98–103. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1987.tb43474.x>
- Shepherd, G. M., Press, O. U., & Fund, R. E. C. M. (2004). *The Synaptic Organization of the Brain*. Oxford University Press, USA. <https://books.google.fr/books?id=xlcqS0EODUoC>
- Shepherd, Gordon M. (Ed.). (2004). Olfactory bulb. In *The synaptic organization of the brain* (5th ed, pp. 165–216). Oxford University Press.
- Shepherd, R., & Gale, A. (1982). EEG correlates of hemisphere differences during a rapid calculation task. *British Journal of Psychology*, *73*(1), 73–84. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1982.tb01792.x>
- Shiao, M.-S., Chang, A. Y.-F., Liao, B.-Y., Ching, Y.-H., Lu, M.-Y. J., Chen, S. M., & Li, W.-H. (2012). Transcriptomes of mouse olfactory epithelium reveal sexual differences in odorant detection. *Genome Biology and Evolution*, *4*(5), 703–712. <https://doi.org/10.1093/gbe/evs039>
- Siniscalchi, M., d'Inge, S., Fornelli, S., & Quaranta, A. (2016). Relationship between visuospatial attention and paw preference in dogs. *Scientific Reports*, *6*(1), 31682. <https://doi.org/10.1038/srep31682>
- Siniscalchi, M., d'Inge, S., & Quaranta, A. (2016). The dog nose “KNOWS” fear: Asymmetric nostril use during sniffing at canine and human emotional stimuli. *Behavioural Brain Research*, *304*, 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.02.011>
- Siniscalchi, M., Laddago, S., & Quaranta, A. (2016). Auditory lateralization of conspecific and heterospecific vocalizations in cats. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, *21*(3), 215–227. <https://doi.org/10.1080/1357650X.2015.1116541>
- Siniscalchi, M., Padalino, B., Aubé, L., & Quaranta, A. (2015). Right-nostril use during sniffing at arousing stimuli produces higher cardiac activity in jumper horses. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, *20*(4), 483–500. <https://doi.org/10.1080/1357650X.2015.1005629>
- Siniscalchi, M., Quaranta, A., & Rogers, L. J. (2008). Hemispheric Specialization in Dogs for Processing Different Acoustic Stimuli. *PLoS ONE*, *3*(10), e3349. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003349>
- Siniscalchi, M., Sasso, R., Pepe, A. M., Dimatteo, S., Vallortigara, G., & Quaranta, A. (2011). Sniffing with the right nostril: Lateralization of response to odour stimuli by dogs. *Animal Behaviour*, *82*(2), 399–404. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2011.05.020>
- Sorokowska, A., Albrecht, E., Haehner, A., & Hummel, T. (2015). Extended version of the “Sniffin’ Sticks” identification test: Test-retest reliability and validity. *Journal of Neuroscience Methods*, *243*, 111–114. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.01.034>
- Soyman, E. (2018). Head-turning asymmetry_ A novel lateralization in rats predicts susceptibility to behavioral despair. *Behavioural Brain Research*, *4*.
- Srinivasan, S., & Stevens, C. F. (2018). The distributed circuit within the piriform cortex makes odor discrimination robust. *Journal of Comparative Neurology*, *526*(17), 2725–2743. <https://doi.org/10.1002/cne.24492>
- Stäubli, U., Ivy, G., & Lynch, G. (1984). Hippocampal denervation causes rapid forgetting of olfactory information in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *81*(18), 5885–5887.
- Steele, J., & Uomini, N. (2009). Can the Archaeology of Manual Specialization Tell Us Anything About Language Evolution? A Survey of the State of Play. *Cambridge Archaeological Journal*, *19*(1), 97–110. <https://doi.org/10.1017/S0959774309000067>
- Steinmann, S., Amselberg, R., Cheng, B., Thomalla, G., Engel, A. K., Leicht, G., & Mulert, C. (2018). The role of functional and structural interhemispheric auditory connectivity for language lateralization—A combined EEG and DTI study. *Scientific Reports*, *8*(1), 15428. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33586-6>



- Stephan, H., & von Möllendorff, W. H. W. (1975). *Allocortex* (Springer-Verlag, Issue vol. 2 ;vol. 7). Springer-Verlag.
<https://books.google.fr/books?id=IKMqzgEACAAJ>
- Stocker, R. F., Lienhard, M. C., Borst, A., & Fischbach, K. F. (1990). Neuronal architecture of the antennal lobe in *Drosophila melanogaster*. *Cell and Tissue Research*, 262(1), 9–34. <https://doi.org/10.1007/BF00327741>
- Suárez, R., Paolino, A., Fenlon, L. R., Morcom, L. R., Kozulin, P., Kurniawan, N. D., & Richards, L. J. (2018). A pan-mammalian map of interhemispheric brain connections predates the evolution of the corpus callosum. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(38), 9622–9627. <https://doi.org/10.1073/pnas.1808262115>
- Suberi, M., & McKeever, W. F. (1977). Differential right hemispheric memory storage of emotional and non-emotional faces. *Neuropsychologia*, 15(6), 757–768. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(77\)90006-9](https://doi.org/10.1016/0028-3932(77)90006-9)
- Sun, Y., Chen, Y., Collinson, S. L., Bezerianos, A., & Sim, K. (2015). Reduced Hemispheric Asymmetry of Brain Anatomical Networks Is Linked to Schizophrenia: A Connectome Study. *Cerebral Cortex*, bhv255. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv255>
- Takehara-Nishiuchi, K. (2014). Entorhinal cortex and consolidated memory. *Neuroscience Research*, 84, 27–33.
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2014.02.012>
- Takeuchi, Y., & Oda, Y. (2017). Lateralized scale-eating behaviour of cichlid is acquired by learning to use the naturally stronger side. *Scientific Reports*, 7(1), 8984. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09342-7>
- Tanabe, T., Iino, M., & Takagi, S. F. (1975). Discrimination of odors in olfactory bulb, pyriform-amygdaloid areas, and orbitofrontal cortex of the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 38(5), 1284–1296. <https://doi.org/10.1152/jn.1975.38.5.1284>
- Tervaniemi, M., & Hugdahl, K. (2003). Lateralization of auditory-cortex functions. *Brain Research Reviews*, 43(3), 231–246.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2003.08.004>
- Thuerauf, N., Gossler, A., Lunkenheimer, J., Lunkenheimer, B., Maihöfner, C., Bleich, S., Kornhuber, J., Markovic, K., & Reulbach, U. (2008). Olfactory lateralization: Odor intensity but not the hedonic estimation is lateralized. *Neuroscience Letters*, 438(2), 228–232. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.04.038>
- Treviranus, G. R. (1820). Über die Verschiedenheiten der Gestalt und Lage der Hirnorgane in den verschiedenen Classen des Thierreichs. In *Über die Verschiedenheiten der Gestalt und Lage der Hirnorgane in den verschiedenen Classen des Thierreichs*.
<https://books.google.fr/books?id=BMpTAAAAcAAJ&printsec=frontcover&hl=fr#v=onepage&q&f=false>
- Troemel, E. R., Chou, J. H., Dwyer, N. D., Colbert, H. A., & Bargmann, C. I. (1995). Divergent seven transmembrane receptors are candidate chemosensory receptors in *C. elegans*. *Cell*, 83(2), 207–218. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90162-0](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90162-0)
- Troemel, E. R., Sagasti, A., & Bargmann, C. I. (1999). Lateral Signaling Mediated by Axon Contact and Calcium Entry Regulates Asymmetric Odorant Receptor Expression in *C. elegans*. *Cell*, 99(4), 387–398. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81525-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81525-1)
- Tsanov, M. (2018). Differential and complementary roles of medial and lateral septum in the orchestration of limbic oscillations and signal integration. *European Journal of Neuroscience*, 48(8), 2783–2794. <https://doi.org/10.1111/ejn.13746>
- Tsuji, T., Tsuji, C., Lozic, M., Ludwig, M., & Leng, G. (2019). Coding of odors in the anterior olfactory nucleus. *Physiological Reports*, 7(22), e14284. <https://doi.org/10.14814/phy2.14284>
- Uitti, R. J., Baba, Y., Whaley, N. R., Wszolek, Z. K., & Putzke, J. D. (2005). Parkinson disease: Handedness predicts asymmetry. *Neurology*, 64(11), 1925–1930. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000163993.82388.C8>
- Vails-Sol, J., Pascual-Leone, A., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1992). Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 85, 355–364. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(92\)90048-g](https://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90048-g)



- Vallence, A.-M., Smalley, E., Drummond, P. D., & Hammond, G. R. (2017). Long-interval intracortical inhibition is asymmetric in young but not older adults. *Journal of Neurophysiology*, *118*(3), 1581–1590. <https://doi.org/10.1152/jn.00794.2016>
- Vallortigara, G., & Andrew, R. J. (1994). Olfactory lateralization in the chick. *Neuropsychologia*, *32*(4), 417–423.
- van Asselen, M., Kessels, R. P. C., Neggers, S. F. W., Kappelle, L. J., Frijns, C. J. M., & Postma, A. (2006). Brain areas involved in spatial working memory. *Neuropsychologia*, *44*(7), 1185–1194. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.005>
- van der Linden, C., Jakob, S., Gupta, P., Dulac, C., & Santoro, S. W. (2018). Sex separation induces differences in the olfactory sensory receptor repertoires of male and female mice. *Nature Communications*, *9*(1), 5081. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07120-1>
- van Praag, H., Kempermann, G., & Gage, F. H. (2000). Neural consequences of environmental enrichment. *Nature Reviews Neuroscience*, *1*(3), 191–198. <https://doi.org/10.1038/35044558>
- Van Ruijssevelt, L., Washington, S. D., Hamaide, J., Verhoye, M., Keliris, G. A., & Van der Linden, A. (2017). Song Processing in the Zebra Finch Auditory Forebrain Reflects Asymmetric Sensitivity to Temporal and Spectral Structure. *Frontiers in Neuroscience*, *11*, 549. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00549>
- Vetere, G., Kenney, J. W., Tran, L. M., Xia, F., Steadman, P. E., Parkinson, J., Josselyn, S. A., & Frankland, P. W. (2017). Chemogenetic Interrogation of a Brain-wide Fear Memory Network in Mice. *Neuron*, *94*(2), 363-374.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.03.037>
- Veyrac, A., Sacquet, J., Nguyen, V., Marien, M., Jourdan, F., & Didier, A. (2009). Novelty determines the effects of olfactory enrichment on memory and neurogenesis through noradrenergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *34*(3), 786–795. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.191>
- Vigneau, M., Beaucoisin, V., Hervé, P. Y., Duffau, H., Crivello, F., Houdé, O., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2006). Meta-analyzing left hemisphere language areas: Phonology, semantics, and sentence processing. *NeuroImage*, *30*(4), 1414–1432. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.002>
- von Békésy, G. (1964). Olfactory analogue to directional hearing. *Journal of Applied Physiology*, *19*(3), 369–373. <https://doi.org/10.1152/jappl.1964.19.3.369>
- Wachinger, C., Nho, K., Saykin, A. J., Reuter, M., Rieckmann, A., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2018). A Longitudinal Imaging Genetics Study of Neuroanatomical Asymmetry in Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry*, *84*(7), 522–530. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.04.017>
- Wachinger, C., Salat, D. H., Weiner, M., Reuter, M., & for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). Whole-brain analysis reveals increased neuroanatomical asymmetries in dementia for hippocampus and amygdala. *Brain*, *139*(12), 3253–3266. <https://doi.org/10.1093/brain/aww243>
- Wallraff, H. G., & Andrae, M. O. (2000). Spatial gradients in ratios of atmospheric trace gases: A study stimulated by experiments on bird navigation. *Tellus B*, *52*(4), 1138–1157. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0889.2000.00099.x>
- Wang, C. Y., Liu, Z., Ng, Y. H., & Südhof, T. C. (2020). A Synaptic Circuit Required for Acquisition but Not Recall of Social Transmission of Food Preference. *Neuron*, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.04.004>
- Wassermann, E. M., Samii, A., Mercuri, B., Ikoma, K., Oddo, D., Grill, S. E., & Hallett, M. (1996). Responses to paired transcranial magnetic stimuli in resting, active, and recently activated muscles. *Experimental Brain Research*, *109*(1), 158–163. <https://doi.org/10.1007/BF00228638>
- Weisberg, J., McCullough, S., & Emmorey, K. (2015). Simultaneous perception of a spoken and a signed language: The brain basis of ASL-English code-blends. *Brain and Language*, *147*, 96–106. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2015.05.006>



- Weiss, D. J., Ghazanfar, A. A., Miller, C. T., & Hauser, M. D. (2002). Specialized processing of primate facial and vocal expressions: Evidence for cerebral asymmetries. In Lesley J. Rogers & R. Andrew (Eds.), *Comparative Vertebrate Lateralization* (1st ed., pp. 480–530). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511546372.015>
- Wertz, D. A., Bickford, R. G., Bloom, F. E., & Shannahoff-Khalsa, D. S. (1983). Alternating cerebral hemispheric activity and the lateralization of autonomic nervous function. *Human Neurobiology, 2*(1), 39–43.
- Wertz, D. A., Bickford, R. G., & Shannahoff Kalsa, D. (1987). Selective hemispheric stimulation by unilateral forced nostril breathing. *Human Neurobiology, 6*, 165–171.
- Wes, P. D., & Bargmann, C. I. (2001). *C. elegans* odour discrimination requires asymmetric diversity in olfactory neurons. *Nature, 410*(6829), 698–701. <https://doi.org/10.1038/35070581>
- Wheeler, A. L., Teixeira, C. M., Wang, A. H., Xiong, X., Kovacevic, N., Lerch, J. P., McIntosh, A. R., Parkinson, J., & Frankland, P. W. (2013). Identification of a Functional Connectome for Long-Term Fear Memory in Mice. *PLoS Computational Biology, 9*(1), e1002853. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002853>
- Wiberg, A., Ng, M., Al Omran, Y., Alfaro-Almagro, F., McCarthy, P., Marchini, J., Bennett, D. L., Smith, S., Douaud, G., & Furniss, D. (2019). Handedness, language areas and neuropsychiatric diseases: Insights from brain imaging and genetics. *Brain, 142*(10), 2938–2947. <https://doi.org/10.1093/brain/awz257>
- Wilson, D. A. (2001). Receptive Fields in the Rat Piriform Cortex. *Chemical Senses, 26*(5), 577–584. <https://doi.org/10.1093/chemse/26.5.577>
- Wilson, Donald A. (1997). Binocular interactions in the rat piriform cortex. *Journal of Neurophysiology, 78*(1), 160–169.
- Woods, N. I., Stefanini, F., Apodaca-Montano, D. L., Tan, I. M. C., Biane, J. S., & Kheirbek, M. A. (2020). The Dentate Gyrus Classifies Cortical Representations of Learned Stimuli. *Neuron, 107*(1), 173–184.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.04.002>
- Wu, G., Shen, Y.-J., Huang, M.-H., Xing, Z., Liu, Y., & Chen, J. (2016). Proton MR Spectroscopy for Monitoring Pathologic Changes in the Substantia Nigra and Globus Pallidus in Parkinson Disease. *American Journal of Roentgenology, 206*(2), 385–389. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.14052>
- Wu, Y., Chen, K., Ye, Y., Zhang, T., & Zhou, W. (2020). Humans navigate with stereo olfaction. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 117*(27), 16065–16071. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004642117>
- Xiao, Q., & Güntürkün, O. (2018). Asymmetrical Commissural Control of the Subdominant Hemisphere in Pigeons. *Cell Reports, 25*(5), 1171–1181.e3. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.011>
- Xiong, A., & Wesson, D. W. (2016). Illustrated Review of the Ventral Striatum's Olfactory Tubercle. *Chemical Senses, bjw069*. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw069>
- Yan, Z., Tan, J., Qin, C., Lu, Y., Ding, C., & Luo, M. (2008). Precise Circuitry Links Bilaterally Symmetric Olfactory Maps. *Neuron, 58*(4), 613–624. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.03.012>
- Yang, W., & Sun, Q.-Q. (2015). Hierarchical organization of long-range circuits in the olfactory cortices. *Physiological Reports, 3*(9). <https://doi.org/10.14814/phy2.12550>
- Yazici, A. T., Malkoç, I., Altunkaynak, B. Z., Erdoğan, A. R., Aydın, M. D., Dane, S., Can, S., Gümüştekin, K., & Unal, B. (2009). Number of axons in the right and left optic nerves of right-pawed and left-pawed rats: A stereologic study. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology, 31*(3), 177–183.
- Yeshurun, Y., & Sobel, N. (2010). An odor is not worth a thousand words: From multidimensional odors to unidimensional odor objects. *Annual Review of Psychology, 61*, 219–241, C1-5. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.60.110707.163639>



- Yokoi, M., Mori, K., & Nakanishi, S. (1995). Refinement of odor molecule tuning by dendrodendritic synaptic inhibition in the olfactory bulb. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *92*(8), 3371–3375. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.8.3371>
- Yu, S., Avery, L., Baude, E., & Garbers, D. L. (1997). Guanylyl cyclase expression in specific sensory neurons: A new family of chemosensory receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *94*(7), 3384–3387. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.7.3384>
- Zaidel, E. (1986). Callosal dynamics and right hemisphere language. *Two Hemispheres-One Brain: Functions of the Corpus Callosum*. Alan R. Liss, New York.
- Zang, Y., Han, P., & Hummel, T. (2020). Lateralization of odor identification in right-handers. *Acta Oto-Laryngologica*, *140*(6), 509–513. <https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1730006>
- Zang, Y., Whitcroft, K. L., Glöckler, C., & Hummel, T. (2020). Is Handedness Associated with the Depth of the Olfactory Sulcus? *ORL: Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties*, *82*(3), 115–120. <https://doi.org/10.1159/000507787>
- Zatorre, R. J., Jones-Gotman, M., Evans, A. C., & Meyer, E. (1992). Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature*, *360*, 339.
- Zelano, C., Montag, J., Johnson, B., Khan, R., & Sobel, N. (2007). Dissociated Representations of Irritation and Valence in Human Primary Olfactory Cortex. *J Neurophysiol*, *97*, 8.
- Zhou, W., Zhang, X., Chen, J., Wang, L., & Chen, D. (2012). Nostril-Specific Olfactory Modulation of Visual Perception in Binocular Rivalry. *Journal of Neuroscience*, *32*(48), 17225–17229. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2649-12.2012>
- Zhou, Wen, & Chen, D. (2009). Binaral Rivalry between the Nostrils and in the Cortex. *Current Biology*, *19*(18), 1561–1565. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.07.052>
- Zhou, Wen, Jiang, Y., He, S., & Chen, D. (2010). Olfaction Modulates Visual Perception in Binocular Rivalry. *Current Biology*, *20*(15), 1356–1358. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.05.059>



TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Chronologie de la découverte de la latéralisation et des avancées techniques en neurosciences	14 -
Figure 2 : Mise en place de l'asymétrie gauche/droite au cours du développement embryonnaire	17 -
Figure 3 : Diversité des espèces animales concernées par la latéralisation comportementale.....	19 -
Figure 4 : Preuves fossiles de formes de latéralisation comportementale	21 -
Figure 5 : Les grandes fonctions cognitives concernées par la latéralisation cérébrale chez l'humain	25 -
Figure 6 : Réalisation de deux tâches comportementales simultanément chez des poussins latéralisés.....	28 -
Figure 7 : Organisation générale du système olfactif chez la souris	38 -
Figure 8 : La communication interhémisphérique dans le système olfactif chez la souris.....	52 -
Figure 9 : Stimulation sensorielle périnatale et mise en place de la latéralisation cérébrale dans différentes modalités sensorielles	61 -
Figure 10 : Rappel des principaux résultats obtenus	152 -



LISTE DES ABRÉVIATIONS

AC : noyau accumbens interne
ACo : amygdale corticale antérieure
AOB : bulbe olfactif accessoire
AON : noyau olfactif antérieur (NOA)
AS : noyau accumbens externe
Audi : cortex auditif
BDNF : Facteur neurotrophique (Brain Derived Neurotrophic Factor)
BLA : amygdale corticale baso-latérale
BO : Bulbe Olfactif
c-Fos+ : positive pour c-Fos
CA : Corne d'Ammon
dodec/carv : dodecanone/carvone
Ecx : cortex enthorinal
EEG : EléctroEncéphaloGraphie
GABA : acide γ -aminobutyrique
GL : couche des cellules glomérulaires (BO)
GP : globus pallidus
Gr : couche des cellules granulaires (BO)
HDB : Bande diagonale de Broca
HDB : Bande diagonale de Broca (HDB)
Hip : hippocampe
IRM(f) : Imagerie par Résonance Magnétique (fonctionnelle)
LS : septum latéral
Mot : cortex moteur
mPF : cortex préfrontal médian
MS : septum médian
NOA : Noyau Olfactif Antérieur
NOApE : Noyau Olfactif Antérieur *pars externa*
NSO : Neurone Sensoriel Olfactif
OF : cortex orbitofrontal
Par : cortex pariétal
Pir : cortex piriforme
PLCo : amygdale corticale postérolatérale
S1 et S2 : aires somesthésiques 1 et 2
SNP : Single Nucleotide Polymorphism = polymorphisme nucléotidique
TEP : Tomographie par Emission de Positons
TO : Tubercule Olfactif
TSA : Trouble du Syndrome Autistique
TT : tenia tecta
Tub : tubercule olfactif (TO)
VP : pallidum ventral
VTA : aire tegmentale ventrale
+lim/-lim : +limonene/-limonene

