



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **06 février 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame GACOIN Maëva**

Titre de la thèse : « *Amélioration comportementale et pharmacologique de la plasticité neuronale dans le cortex visuel adulte* »

Résumé



Lors du développement précoce, sur une courte période de temps appelée période critique (PC), les structures et les fonctions du cerveau sont très sensibles aux entrées sensorielles. Cette sensibilité est soutenue par un état de plasticité accrue et résulte d'une forte excitabilité du cerveau. Une fois la PC terminée, en raison d'une inhibition massive destinée à équilibrer l'hyperexcitabilité, cette plasticité s'affaiblit. Un certain degré de plasticité subsiste après cette PC initiale et joue un rôle essentiel dans l'apprentissage et la réparation du cerveau. Cependant, l'efficacité plus faible de la plasticité dans le cerveau adulte peut entraver la récupération, comme dans le cas de l'amblyopie adulte. Des études antérieures sur des rongeurs ont démontré qu'une classe spécifique de neuromodulateurs (NM) peut augmenter l'apprentissage perceptif et ainsi améliorer la plasticité visuelle. Dans cette thèse, nous cherchons à comprendre les mécanismes neuronaux sous-jacents de la plasticité visuelle lorsque l'apprentissage perceptif est couplé à un NM, chez des macaques adultes. Pour caractériser cet effet, nous avons utilisé l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), la pharmacologie et des observations comportementales. Nous avons conçu une étude longitudinale pour caractériser l'état basal du cerveau (temps T1), et ses changements en termes de connectivité fonctionnelle et de schémas d'activation après une manipulation comportementale top-down, i.e. une manipulation de récompense biaisant la prise de décision en faveur de parties spécifiques du champ visuel (temps T2). Enfin, nous avons caractérisé les changements survenant lorsque cette manipulation comportementale basée sur la récompense était couplée à une prise de NMs (temps T3). Pour améliorer la plasticité, ce NM doit rétablir l'excitabilité neuronale. Nous avons donc émis l'hypothèse qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), ici la fluoxétine, qui diminue les taux de GABA dans le cerveau, entraînant ainsi une diminution globale de l'inhibition corticale, contribuerait à renforcer la plasticité dans le cerveau adulte. L'apprentissage perceptif sous fluoxétine a produit des signatures comportementales et neurales marquées de l'apprentissage, indiquant ainsi une forte plasticité. Dans une première étude (comportementale), impliquant trois tâches visuelles distinctes couplant des mécanismes top-down et bottom-up, nous avons démontré que sous fluoxétine la vision de la luminance est dégradée ainsi que la résolution spatiale visuelle, alors que la sensibilité à la récompense augmente. Dans une

deuxième étude (IRMf), nous avons examiné les changements de connectivité fonctionnelle du cerveau entier après un apprentissage extensif de nouvelles contingences spatiales basé sur la récompense et avec l'impact de la fluoxétine. Nous montrons que la décorrélation générale entre les voies visuelles ventrales et dorsales observée après un apprentissage perceptif basé sur la récompense est renforcée en présence de l'ISRS. Nous proposons que ces changements corticaux sous-tendent la sensibilité accrue aux emplacements spatiaux récompensés observée au niveau comportemental et contribuent à la maximisation du résultat comportemental. Notre troisième et dernière étude (IRMf), soutient ce point de vue, et montre que si les schémas d'activations dans V2 suivent la carte de priorité spatiale construite par l'apprentissage basé sur la récompense, ces effets sont fortement renforcés par la fluoxétine. Remarquablement, ces changements sont spécifiques aux représentations corticales du champ visuel inférieur.

Nous décrivons donc les mécanismes neuronaux et de réseau par lesquels la fluoxétine contribue à la réintégration de la plasticité corticale visuelle dans le cerveau adulte et leurs corrélats comportementaux. Ceci a des implications majeures dans le domaine clinique dans le contexte de la récupération sensorielle et cognitive ou de l'apprentissage.

Mots-clés : Plasticité visuelle à l'âge adulte, fluoxétine, IRMf, comportement, récompense, carte de priorité spatiale, macaques rhésus.