

Université de Montréal

École d'optométrie

Ce mémoire intitulé

L'effet d'une potentialisation cholinergique sur la régionalisation et la synchronisation
corticale d'un conditionnement visuel

Présenté par

Guillaume Laliberté

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Jean-François Bouchard

Président-rapporteur

Elvire Vaucher

Directeur de recherche

Stéphane Molotchnikoff

Membre du jury

Décembre 2019

Université de Montréal

**L'effet d'une potentialisation cholinergique sur la
régionalisation et la synchronisation corticale d'un
conditionnement visuel**

par Guillaume Laliberté

École d'Optométrie

Mémoire présentée
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Science de la vision
Option Sciences fondamentales, appliquées et cliniques

Décembre 2019

© Guillaume Laliberté, 2019

Résumé

Cette thèse démontre qu'une potentialisation cholinergique durant un conditionnement visuel typique permet de raffiner la réponse et la connectivité des neurones des aires corticales visuelles ainsi que des aires associatives supérieures via un phénomène plastique. Afin de déterminer cet effet sur un conditionnement visuel monoculaire sur la réponse corticale, nous avons utilisé un système d'imagerie calcique à large champ sur des souris adultes exprimant le rapporteur calcique GCaMP6s. La potentialisation cholinergique était causée par l'administration de donepezil (DPZ), un inhibiteur de l'acétylcholinestérase qui dégrade l'acétylcholine.

Cette technique, possédant de bonnes résolutions spatiale et temporelle, a permis l'observation de l'activité neuronale dans les couches supra granulaires du cortex visuel primaire (V1), des aires secondaires (A, AL, AM, LM, PM, RL) ainsi que dans le cortex retrosplénial (RSC). Il a été alors possible de mesurer les modifications d'activité neuronale de ces aires au repos et lors de la présentation de stimulations visuelles, composées de réseaux sinusoïdaux d'orientation et de contraste varié.

La réponse corticale des animaux naïfs est similaire en matière d'amplitude et de sensibilité au contraste pour chacune des orientations de stimulations visuelles présentées. Le conditionnement visuel accompagné de l'administration de DPZ diminue significativement la réponse neuronale évoquée par le stimulus conditionné dans la majorité des aires observés alors qu'il ne modifie pas la réponse à la stimulation non conditionnée. Cet effet n'est pas présent sans potentialisation cholinergique. Il est intéressant de noter qu'un effet sur la corrélation d'activation est observé exclusivement dans les aires de la voie visuelle ventrale. Finalement, le conditionnement monoculaire diminue la corrélation au repos entre les aires visuelles monoculaire et binoculaire de chacun des hémisphères, un effet qui disparaît lors de l'administration du DPZ durant le conditionnement.

En conclusion, nos résultats démontrent une diminution de l'amplitude et de l'étalement de la réponse corticale dans les couches supra-granulaires de PM et de V1 en réponse à notre traitement. Nous suggérons que ces résultats démontrent une diminution de la réponse excitatrice causée par l'augmentation de l'activité inhibitrice en réponse à la stimulation conditionnée.

Mots clés: Potentialisation cholinergique, Imagerie calcique à larges champs, Conditionnement visuel, Inhibiteur de l'acétylcholinestérase, Cortex visuel.

Abstract

The cholinergic system of the basal forebrain modulates the visual cortex and enhances visual acuity and discrimination when activated during visual conditioning. As wide-field calcium imaging provides cortical maps with a fine regional and temporal resolution, we used this technique to determine the effects of the cholinergic potentiation of visual conditioning on cortical activity and connectivity in the visual cortex and higher associative areas. Mesoscopic calcium imaging was performed in head-fixed GCaMP6s adult mice during resting state or monocular presentation of conditioned (0.03 cpd, 30°, 100% contrast) or non-conditioned 1Hz-drifting gratings (30°, 50 and 75% contrast; 90°, 50, 75 and 100% contrast), before and after conditioning. The conditioned stimulus was presented 10 min daily for a week. Donepezil (DPZ, 0.3 mg/kg, s.c.), a cholinesterase inhibitor that potentiates cholinergic transmission, or saline were injected prior to each conditioning session and compared to a sham-conditioned group. Cortical maps were established, then amplitude, duration, and latency of the peak response, as well as size of activation were measured in the primary visual cortex (V1), secondary visual areas (AL, A, AM, PM, LM, RL), the retrosplenial cortex (RSC) , and higher cortical areas. Visual stimulation increased calcium signaling in all primary and secondary visual areas, but no other cortices (except RSC). The cortical responses were sensitive to contrast but not to grating orientation. There were no significant effects of sham-conditioning or conditioning alone, but DPZ treatment during conditioning significantly decreased the evoked neuronal activity response for the conditioned stimulus in V1, AL, PM, and LM. The size of activated area and signal-to-noise ratio were affected in some cortical areas. There was no effect for the non-conditioned stimuli. Interestingly, signal correlation appeared only between V1 and the ventral visual pathway and RSC and was decreased by DPZ administration. The resting state activity was slightly correlated and rarely affected by treatments, except between binocular and monocular V1 in both hemispheres. In conclusion, despite the previously observed enhancement of the cortical response of layer 4 after visual conditioning with cholinergic potentiation, mesoscale cortical calcium imaging showed that cholinergic potentiation diminished the cortical activation in layer 2/3 and sharpened the responses to the conditioned visual stimulus in V1 and PM, via a layer-dependent effect.

Keywords: Cholinergic potentiation, Mesoscale calcium imaging, Visual conditioning, Acetylcholinesterase inhibitors, Visual cortex

Table des matières

RÉSUMÉ.....	II
ABSTRACT.....	IV
TABLE DES MATIÈRES.....	VI
LISTE DES TABLEAUX.....	IX
LISTE DES FIGURES.....	X
LISTE DES SIGLES.....	XI
REMERCIEMENTS.....	XIV
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION.....	1
1.1 PROLOGUE	1
1.2 LE NEURONE	1
1.2.1 <i>Morphologie</i>	2
1.2.2 <i>Activité neuronale</i>	3
1.3 SYSTÈME VISUEL CHEZ LA SOURIS.....	5
1.3.1 <i>Segment rétinien</i>	7
1.3.2 <i>Segment subcortical</i>	8
1.3.3 <i>Segment cortical</i>	9
1.4 PLASTICITÉ CORTICALE.....	13
1.4.1 <i>Période critique visuelle</i>	14
1.4.2 <i>Inhibition corticale</i>	15
1.4.3 <i>Plasticité synaptique</i>	16
1.5 SYSTÈME CHOLINERGIQUE.....	17
1.5.1 <i>Acétylcholine</i>	18
1.5.1.1 Synthèse et dégradation	19
1.5.2 <i>Récepteurs cholinergiques</i>	20
1.5.2.1 Récepteurs nicotiniques.....	20
1.5.2.2 Récepteurs muscariniques	21
1.5.3 <i>Modulation cholinergique du système visuel</i>	21
1.5.3.1 Donépezil.....	22
1.6 MESURES DE L'ACTIVITÉ NEURONALE	23
3.4.1 <i>Couplage neurovasculaire</i>	24
3.4.2 <i>Imagerie de la réponse neuronale</i>	24

1.6.2.1	Signaux hémodynamiques	25
1.6.2.2	Imagerie calcique à large champ	27
CHAPITRE 2 : RAISONNEMENT, HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS.....		29
2.1	RAPPEL	29
2.2	HYPOTHÈSES	30
2.3	OBJECTIFS	30
CHAPITRE 3 : ARTICLE.....		32
3.1	<i>L'imagerie calcique à large champ démontre un effet cholinergique sur la régionalisation et la synchronisation corticale d'un conditionnement visuel.</i>	32
3.2	<i>Contribution des auteurs.</i>	32
3.3	<i>Introduction de la matière.</i>	32
3.4	MESOSCOPIC MAPPING OF STIMULUS-SELECTIVE RESPONSE PLASTICITY IN THE VISUAL PATHWAYS MODULATED BY THE CHOLINERGIC SYSTEM	34
3.4.1	<i>Abstract</i>	35
3.4.2	<i>Introduction</i>	36
3.4.3	<i>Material and Methods</i>	39
3.4.4	<i>Results</i>	45
3.4.5	<i>Discussion</i>	50
3.4.6	<i>References</i>	57
CHAPITRE 4: DISCUSSION		78
4.1.	RÉSUMÉ DES RÉSULTATS	78
4.2.	MÉCANISMES SUGGÉRÉS.....	79
4.3.	LIMITATIONS ET DIRECTIONS FUTURES	82
CHAPITRE 5 : CONCLUSION		86
BIBLIOGRAPHIE.....		I
APPENDICE A		XX
CHOLINERGIC POTENTIATION OF THE VISUAL PERCEPTION AND VISION RESTORATION IN RODENTS AND HUMANS.....		XX
ABSTRACT		XXI
INTRODUCTION		XXII
1.1.	<i>Organization of the visual cortex</i>	xxii

1.2. <i>Plasticity of the visual cortex</i>	xxiii
1.3. <i>Modulation of visual plasticity by acetylcholine</i>	xxiv
RODENTS STUDIES ON CHOLINERGIC POTENTIATION OF VISION	xxvi
2.1. <i>Cholinergic potentiation of visual function</i>	xxvi
2.2. <i>Cholinergic potentiation of visual recovery</i>	xxviii
2.3. <i>Discussion: animal studies on cholinergic enhancement of visual training</i>	xxviii
HUMAN STUDIES ON CHOLINERGIC POTENTIATION OF VISION	xxx
3.1. <i>Effect of donepezil on the basic visual processing</i>	xxx
3.2. <i>Cholinergic potentiation of perceptual learning</i>	xxx
3.3. <i>Cholinergic potentiation of attention</i>	xxxii
3.4. <i>Cholinergic potentiation of visual plasticity</i>	xxxiii
3.5. <i>Discussion: human studies</i>	xxxiv
TRANSLATION OF THE RODENT STUDIES TO HUMAN	xxxvi
CONCLUSION	xxxvii

Liste des tableaux

Article

Tableau 3.1 - Primers list.....	65
Tableau 3.2 - Response parameters in function of the stimulation contrast and orientation.....	66
Tableau 3.3 - Relative cortical amplitude response (<i>Amplitude</i>) of the visual stimulation.....	67
Tableau 3.4 - Relative proportion of the area activated (<i>Size</i>) in response of the visual stimulation.....	68
Tableau 3.5 – Relative cortical responses delay (<i>Latency</i>) in response of the visual stimulation.....	69
Tableau 3.6 – Relative signal-noise-ratio (SNR) in response of the visual stimulation.....	70

Liste des figures

Introduction

Figure 1.1 - Représentation du système visuel de la souris de la rétine au cerveau.....	5
Figure 1.2 - Schématisation des projections thalamocorticales du système visuel murin.....	9
Figure 1.3 - Champ visuel du modèle murin.....	11
Figure 1.4 - Représentation schématique des aires corticales visuelles et de leurs interactions chez un modèle murin.....	12
Figure 1.5 - La famille de protéine Lynx, régulateur de la plasticité par les nAChRs.....	15
Figure 1.6 - Représentation des projections cholinergiques.....	18
Figure 1.7 - Synthèse, relâche et dégradation de l'acétylcholine.....	19
Figure 1.8 - Spectre d'absorption de l'hémoglobine.....	25
Figure 1.9 - Schématisation du fonctionnement de notre système d'imagerie calcique à larges champs.....	27

Article

Figure 3.1 – Visual pathways and methodology.....	71
Figure 3.2 – Cortical activation maps of adult Thy1-GCaMP6s mice	72
Figure 3.3 - Cortical response in function of orientation and contrast of the stimulus	73
Figure 3.4 - Conditioning and cholinergic potentiation effect on the cortical calcium response.	74
Figure 3.5 - Activation correlation matrix of cortical visual areas.....	75
Figure 3.6 - Resting state correlation	76
Figure 3.7 - Gene expression modification through conditioning	77

Liste des sigles

ACh : Acétylcholine

AChE : Acétylcholinestérase

AChRs : Récepteurs cholinergiques

mAChRs : Récepteurs cholinergiques muscariniques

nAChRs : Récepteurs cholinergiques nicotiniques

ATP : Adenosine tri-phosphate

CaM : Calmoduline

Ca²⁺ : Calcium

CGRs : Cellules ganglionnaires rétiniennes

CGLd/dLGN : Corps genouillé latérale dorsale

CS : Colliculus supérieur

DPZ : Donepezil

E/I : Balance excitation/inhibition

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

GFP : Protéine fluorescente verte

Hb : Hémoglobine

HbO : Hémoglobine oxygénée

HbR : Hémoglobine réduite

HbT : Hémoglobine totale

K⁺ : Potassium

LTD : Dépression à long terme

LTP : Potentialisation à long terme

LP : Noyau thalamique latéral postérieur

mV : Millivolt

Na⁺ : Sodium

nm : Nanomètre

PA : Potentiel d'action

PPSE : Potentiel post-synaptique excitateur

PPSI : Potentiel post-synaptique inhibiteur

PV+ : Neurones GABAergiques exprimant le marqueur parvalbumine

RSC : Cortex rétrospléniale

SNC : Système nerveux central

SST+ : Neurones GABAergiques exprimant le marqueur somatostatine

V1 : Cortex visuel primaire

cV1 : Cortex visuel primaire controlatéral

iV1 : Cortex visuel primaire ipsilatéral

V1b: Cortex visuel primaire binoculaire

V1m: Cortex visuel primaire monoculaire

V2 : Cortex visuels secondaires

A : Cortex visuel secondaire antérieur

AM : Cortex visuel secondaire antéromédian

AL : Cortex visuel secondaire antérieur latéral

LI : Cortex visuel secondaire latérointermédiaire

LM : Cortex visuel secondaire latéral médian

P : Cortex visuel secondaire postérieur

PM : Cortex visuel secondaire postéromédian

Por : Cortex visuel secondaire postrhinal

RL : Cortex visuel secondaire rostro-latéral

The important thing is to never stop questioning.

-Albert Einstein

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de recherche, Pre. Elvire Vaucher pour m'avoir accepté dans son laboratoire. Votre support, votre encadrement et vos conseils me furent essentiels à la réalisation de ce projet de recherche. Mon passage dans votre laboratoire m'aura permis de développer de nombreuses connaissances et compétences qui seront des atouts notables pour mon cheminement scientifique.

De plus, j'aimerais remercier Pr. Matthieu Vanni, ainsi que Samuel Bélanger de *Labeo Technologies* pour votre aide technique lors de la mise en place de notre système d'imagerie calcique et le développement des scripts d'analyse, votre aide me fut indispensable.

Je souhaite également remercier les membres du laboratoire Vaucher que j'ai eu la chance de côtoyer quotidiennement durant ces 2 années. Marianne Groleau pour ton support lors de la mise en place de mon projet, ainsi que Jacqueline Higgins et Marie-Charlotte Higgins pour votre support technique et moral durant la réalisation de ce projet.

Je désire également remercier les professeurs Jean-François Bouchard et Stéphane Molotchnikoff pour avoir accepté d'évaluer cet ouvrage.

Finalement, merci à ma famille, ainsi qu'à mes amis pour m'avoir épaulé et soutenu pendant la production de ce travail.

Chapitre 1 : Introduction

1.1 Prologue

Le cerveau est un enchevêtrement de fibres nerveuses et de cellules gliales formant un réseau de communication complexe. C'est par ce système de communication qu'il nous est possible d'interagir avec l'environnement ambiant via la réception, l'intégration et l'interprétation de divers stimuli sensoriels. Ces expériences forgent le système de communication neuronale afin d'adapter optimalement la réponse à celles-ci. Bien que cette capacité plastique du cerveau soit plus intense du développement à la maturation du cerveau, ce phénomène est bien présent tout au long de l'existence de l'organisme. De la sorte, une expérience vécue aura un impact plus important sur le réseau neuronal chez un enfant qu'un individu adulte. L'étude des différents mécanismes permettant le déclenchement et la régulation des périodes optimales de plasticité pourrait s'avérer être une avenue importante dans le développement de traitement des lésions et maladies neurologiques.

Le système cholinergique est l'un des systèmes interagissant étroitement avec ces mécanismes permettant la plasticité corticale, en outre avec celle retrouvée au sein du système visuel. Ce projet portera sur cette relation et permettra de déterminer l'impact d'une potentialisation du système cholinergique sur un conditionnement visuel monoculaire effectué sur un organisme mature. Une particularité importante de ce projet sera l'utilisation d'un système d'imagerie calcique à large champ, permettant l'observation des modifications de la réponse corticale excitatrice sur l'ensemble des couches supérieures du cortex.

1.2 Le neurone

Le neurone est l'unité fonctionnelle du système nerveux, qui permet la perception et l'intégration sensorielle, permettant la production de la réponse comportementale. Il s'agit d'un type cellulaire excitable qui produit un signal bioélectrique, le potentiel d'action, en réponse à un stimulus et le transmet à d'autres cellules par la relâche de signaux chimiques, les neurotransmetteurs. C'est via ce type cellulaire qu'il est possible d'interagir volontairement ou involontairement avec notre environnement. Cette interaction est possible par la mise en place d'un réseau de communication

complexe et spécialisé, mettant en jeu plusieurs régions cérébrales, particulièrement, les aires du cortex cérébral.

Il est estimé qu'à la naissance l'humain aurait environ 100 milliards de neurones (Williams et Herrup, 1988). Cependant, étant des cellules non divisibles, leur perte à la suite de dégénérescences pathologiques, comme par la maladie d'Alzheimer, au vieillissement ou à des traumatismes n'est pas compensée, c'est pourquoi leur nombre diminue au fil du vieillissement. Cependant, la capacité plastique du cerveau permet parfois de compenser partiellement cette perte neuronale par la réorganisation du réseau de communication neuronal (Gilbert et Wiesel, 1992; J H Kaas, M M Merzenich et Killackey, 1983). De plus, des études ont également démontré la présence de neurogenèse chez certains mammifères adultes dans deux régions différentes du cerveau, soit dans l'hippocampe (Altman et Das, 1965) et le bulbe olfactif (Kaplan et Hinds, 1977).

1.2.1 Morphologie

Les neurones sont formés de dendrites, d'un corps cellulaire, d'un axone et de terminaisons nerveuses. Les dendrites sont des prolongements cytosoliques ramifiés qui captent l'information chimique provenant d'autres neurones, donc en amont de la genèse du potentiel d'action. Le corps cellulaire contient le noyau, lieu d'entreposage de l'information génétique, et le cytoplasme, dans lequel on retrouve différents organites essentiels à la synthèse des protéines. C'est également à cet endroit, plus précisément au niveau du cône d'implantation, qu'est intégré le signal nerveux avant sa transmission vers les prochaines cellules ou sa suppression. Lorsqu'un nouveau potentiel d'action est produit, celui-ci est transmis le long de l'axone, également un prolongement cytosolique. Au niveau des terminaisons nerveuses, le potentiel d'action va relâcher les vésicules contenant les neurotransmetteurs, produits par le neurone, pour permettre la communication vers les neurones suivants (Kandel, Jessell, Schwartz, Siegelbaum et Hudspeth, 2013). Le réseau de communication des neurones fonctionne à l'aide de la synapse, une structure spécialisée qui se forme au niveau d'une jonction entre deux neurones. Ces sites de communication sont riches en vésicules contenant les neurotransmetteurs (neurone présynaptique), et en récepteurs membranaires spécifiques à ceux-ci (neurone postsynaptique, qui reçoit l'information) et en activités enzymatiques (notamment les enzymes qui dégradent les neurotransmetteurs).

Plus de 200 substances furent identifiées comme étant des messagers chimiques neuronaux, comprenant les neurotransmetteurs et les neuromédiateurs, toutefois certains types sont plus communs au niveau du système nerveux central (SNC), et notamment du cortex cérébral. En fait, dans le cortex, les neurones intrinsèques utilisent comme neurotransmetteur principal soit le glutamate, ou encore l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Les neurones exprimant le glutamate sont appelés neurones glutamatergiques, et représentent les principaux neurones excitateurs du SNC, c'est-à-dire, des cellules qui facilitent le déclenchement d'un signal bioélectrique. Les neurones exprimant le GABA sont appelés neurones GABAergiques, et sont les principaux neurones inhibiteurs du SNC, ils inhibent la production du signal. Ensemble, ces deux types neuronaux produisent la balance excitation/inhibition (E/I) du cortex permettant l'intégration et la transmission du signal bioélectrique. Cette balance est contrôlée via les circuits de neuromodulation, systèmes sous-corticaux qui influencent la libération corticale de glutamate et de GABA. Le déséquilibre de la balance E/I est notamment un processus essentiel au déclenchement de la plasticité corticale (Gandhi, Yanagawa et Stryker, 2008). Les neurones glutamatergiques et GABAergiques expriment aussi de nombreux co-médiateurs ou co-peptides qui peuvent moduler leur activité. Ils reçoivent l'innervation dense ou ponctuée des systèmes modulateurs. Le corps cellulaire de ces neurones modulateurs se retrouve généralement dans les noyaux subcorticaux et les fibres se projettent en direction de différentes régions spécifiques du cerveau, où il y aura libération du neurotransmetteur. L'acétylcholine (ACh), qui est au centre de ce projet recherche, est l'un de ces neuromodulateurs et sera définie en profondeur un peu plus loin. Il existe également d'autres neurotransmetteurs modulateurs comme la dopamine, qui influence le système de récompense à un comportement (Berridge, Robinson et Aldridge, 2009), la norépinéphrine, qui joue un rôle au niveau de la vigilance (Prokopova, 2010) et la sérotonine qui module les processus émotionnels ainsi que le cycle circadien (Meneses et Liy-Salmeron, 2012).

1.2.2 Activité neuronale

La libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique est rendue possible via le signal bioélectrique nommé, potentiel d'action. En fait, la membrane neuronale est dite excitable puisqu'on y retrouve un déséquilibre ionique entre l'environnement interne et externe du neurone.

Au repos, ce déséquilibre ionique produit un potentiel transmembranaire de -70 mV. La sommation des potentiels postsynaptique excitateur (PPSE) ou inhibiteur (PPSI) au niveau du cône d'implantation produit un changement au niveau du potentiel transmembranaire. Lorsque celui-ci atteint le seuil d'excitabilité d'environ -55 mV, il y a ouverture de canaux ioniques sodiques voltage-dépendant, augmentant la perméabilité membranaire aux ions sodiques (Na^+) qui afflueront à l'intérieur du neurone. Cette entrée de cations produira une rapide augmentation du potentiel membranaire (110 mV), nommée dépolarisation, produisant le PA. Le PA permettra l'ouverture en aval de nouveaux canaux sodiques le long de l'axone, ce qui permet le transport du PA du corps cellulaire jusqu'aux terminaisons nerveuses. En réponse à cette entrée massive d'ions Na^+ , des canaux potassiques s'activeront afin de laisser sortir des ions potassiques (K^+) selon le gradient électrochimique. Cette hyperpolarisation permettra ainsi au potentiel transmembranaire de regagner son niveau au repos. Toutefois, puisque la proportion de canaux K^+ ouvert décroît lentement. Une période où le potentiel membranaire est inférieur à -70 mV survient, produisant une période réfractaire à l'excitation pour les régions ayant subi une dépolarisation. Ce phénomène empêche le PA de se diriger vers le corps cellulaire et permet la transmission unidirectionnelle du PA. Le potentiel transmembranaire est ensuite rétabli à l'aide de pompes à cation Na^+/K^+ nécessitant l'apport énergétique en ATP (Alberts, 2017). L'arrivée du PA au niveau des terminaisons nerveuses permet l'augmentation intracellulaire d'ions calciques Ca^{2+} via des canaux ioniques voltages dépendant, des récepteurs ionotropiques du glutamate et de l'ACh ou encore via le réticulum endoplasmique et la voie signalétique du phosphoinositol. Cette augmentation d'ions Ca^{2+} , en particulier dans les corps cellulaires, nous servira de rapporteur d'activité neuronale lors de cette étude, permet la fusion entre les vésicules contenant les neurotransmetteurs et la membrane cellulaire, permettant le relâche de leur contenu dans la fente synaptique. Les neurotransmetteurs ainsi libérés se lient spécifiquement à leurs récepteurs pour les activer en modifiant la perméabilité ionique du neurone post-synaptique (Karp, Bouharmont et Masson, 2010). Les neurones présynaptiques glutamatergiques faciliteront l'atteinte du seuil d'excitation du potentiel transmembranaire par l'entrée de cations (Na^+ , Ca^{2+}) alors que les GABAergiques favoriseront l'hyperpolarisation via l'entrée d'anions chlorure (Cl^-).

1.3 Système visuel chez la souris

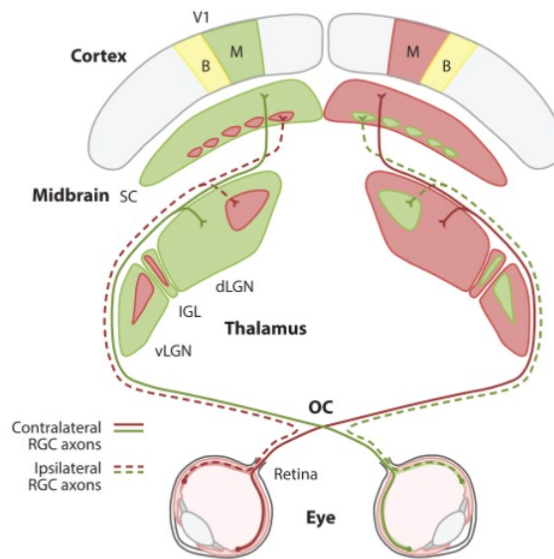


Figure 1. : Représentation du système visuel de la souris de la rétine au cerveau. *La majorité des axones des cellules ganglionnaires de la rétine décussent au niveau du chiasma optique (OC) pour se projeter vers le noyau thalamique corps genouillé latéral (dLGN controlatéral (Ligne pleine)). Le corps genouillé latéral projette ses axones vers V1 qui est divisé en deux zones, monoculaire (M) et binoculaire (B). La région corticale monoculaire reçoit des projections provenant uniquement de l'œil controlatéral alors que la région binoculaire reçoit des projections des deux yeux (adapté de (Seabrook, Burbridge, Crair et Huberman, 2017b)).*

La vision est la capacité permettant la perception des stimuli lumineux provenant de l'environnement (directement ou réfléchis sur ses constituants). Cette capacité permet aux mammifères, dont les humains, d'évaluer leur environnement et d'ainsi régir leur comportement. Durant de nombreuses années, cette capacité du SNC fut étudiée chez les chats et chez les primates non humains, puisque le système visuel de ces espèces possède de nombreuses similarités à la vision humaine, telle que la position des yeux frontale permettant l'obtention d'un large champ

binoculaire, une organisation corticale hiérarchique définie, ainsi que la présence d'une fovéa sur la rétine permettant une excellente résolution spatiale.

Malgré la faible acuité visuelle du modèle murin, 20/2000, (Huberman et Niell, 2011) comparé à certains mammifères supérieurs, le système visuel murin possède des caractéristiques similaires à la vision humaine comme la présence de projections rétino-colliculaire, thalamo-cortical, cortico-thalamique et cortico-cortical. De plus, leurs aires corticales fonctionnelles sont organisées de façon hiérarchique (Seabrook et al., 2017b). Finalement, il fut démontré que les souris possèdent de nombreuses capacités cognitives telles que la production d'associations spécifiques entre un stimulus visuel et une récompense ou de punition (Burgess et al., 2017), la distinction d'un signal dissimulé dans du bruit (Stirman, Smith, Kudenov et Smith, 2016) et des objets statiques de ceux en mouvement (Khastkhodaei, Jurjut, Katzner et Busse, 2016), ainsi que d'accumuler des évidences visuelles permettant la prise de décision (Morcos et Harvey, 2016).

De plus, l'utilisation de cette espèce reste intéressante grâce aux avancements technologiques dans le domaine des biotechnologies. En fait, l'apparition d'outils génétiques, tel que l'utilisation d'agents de transfection viraux et, plus récemment, par la technologie CrispR-Cas9, a permis de produire des lignées stables de souris pouvant exprimer différents gènes rapporteurs (Dana et al., 2014), d'influencer le niveau d'expression de gènes endogènes (Darvas et al., 2009), de produire des mutations contrôlées (Wess, 2004) ou encore humaniser le modèle en insérant des gènes humains à leur génome (Lai et Chen, 2018). Il est également possible d'activer ces modifications géniques dès le développement embryonnaire, ou bien à la suite d'une induction externe, dans l'ensemble de l'organisme ou plutôt dans un type tissulaire ou cellulaire précis en utilisant des promoteurs géniques spécifiques à ceux-ci. Cette maniabilité génique, qui est plus difficilement atteignable chez des organismes supérieurs tels que le chat et les primates non humains, permet l'utilisation d'outils biotechnologiques pour répondre à des questionnements essentiels à la compréhension de la circuiterie cérébrale ainsi que ses mécanismes fonctionnels. Un second avantage à l'utilisation d'un modèle murin est qu'il possède un cerveau lisse, donc sans gyrus, facilitant l'observation de l'ensemble des aires corticales. Finalement, un troisième avantage est que le modèle murin possède un cycle de reproduction très rapide, permettant ainsi d'obtenir des populations plus importantes, simplement et à faible coût (Huberman et Niell, 2011).

1.3.1 Segment rétinien

La rétine est le seul tissu sensoriel externe du SNC. Elle tapisse la portion intérieure de l'œil. Ce tissu est composé de cinq types de cellules neuronales soit ; deux types photorécepteurs, trois types d'interneurones ainsi que de cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR). Les photons provenant de l'environnement doivent tout d'abord traverser différentes couches cellulaires avant d'être captés puis transduits en signaux électriques par les photorécepteurs. Ce type cellulaire, possédant des pigments photosensibles, englobe les cellules nommées cônes et bâtonnets. Les bâtonnets, constituant la majorité des photorécepteurs, permettent de mesurer l'intensité de la lumière via une protéine nommée rhodopsine, il s'agit du type cellulaire responsable de la vision scotopique et de la perception des contrastes. Les cônes constituent le second type de photorécepteurs. Ces cellules permettent la perception des couleurs via différents photopigments. Contrairement à la vision humaine qui est trichromate, permettant la perception de trois couleurs via les trois types de cônes que nous possédons, la souris ne possède qu'une vision bichromate. Bien qu'elle possède également trois différents types de cônes, leurs photopigments ne permettent que la perception des longueurs d'onde ultraviolettes (360 nm), vertes (511 nm) ou un mélange de ces deux longueurs d'onde. Il est donc impossible pour ce modèle de distinguer le vert du rouge. Une seconde différence entre les photorécepteurs humains et leur homologue murin est leur localisation sur la rétine. En fait, chez l'Homme 99% des cônes se retrouvent sur environ 1% de la surface de la rétine, que l'on appelle la fovéa. Cette région riche en cônes est essentielle aux tâches visuelles demandant une importante acuité visuelle. Chez la souris, cette structure est inexistante, les cônes sont plutôt parsemés sur l'ensemble de la rétine se mélangeant aux bâtonnets, permettant un meilleur échantillonnage de l'ensemble de l'environnement, mais diminuant ainsi les capacités perceptuelles (revue dans (Huberman et Niell, 2011)).

Suite à la conversion du signal lumineux en signal électrique, l'information est conduite vers trois différents types d'interneurones rétiniens (cellules horizontales, bipolaires et amacrines) permettant l'intégration et la régulation de la réponse de multiples cellules photoréceptrices. Les cellules horizontales permettent l'ajustement de la vision en fonction de la condition de luminance via un système de rétroaction négative vers les bâtonnets et les cônes. Les cellules bipolaires permettent le relais entre une multitude de cellules photoréceptrices et les CGRs alors que les cellules amacrines modulent cette communication (Gerhard, 2013).

Enfin, l'information envoyée aux CGRs qui se projettent à l'extérieur du globe oculaire via le nerf optique. Il existe au minimum 33 types de CGRs (Baden et al., 2016), celles-ci furent historiquement classées en groupe de cellules ON, OFF ou ON-OFF en fonction de leur réponse à la stimulation lumineuse. En fait, les cellules ON subissent une dépolarisation lors de la stimulation et les cellules OFF une hyperpolarisation (Qu et Myhr, 2011). Il fut ensuite démontré que ces cellules pouvaient également être classifiées selon leur sélectivité à la direction de la stimulation. Ainsi, 24 types furent classés comme étant non sélectifs (12 ON, 9 OFF et 3 ON-OFF) alors que 8 possède une sélectivité à la direction (4 ON, 2 OFF, 2 ON-OFF). Un premier filtre des paramètres de stimulation visuel est donc possible dès la rétine (revue dans (Seabrook et al., 2017b)).

1.3.2 Segment subcortical

Les nerfs optiques de chacun des yeux se rejoignent et se croisent au niveau du chiasma optique (approximativement 95% des fibres des CGR se projettent vers l'hémisphère controlatéral chez la souris contrairement aux primates) (Dräger et Olsen, 1980). Ils se projettent ensuite dans plus de 20 cibles sous-corticales (Ling, Schneider et Jhaveri, 1998). Deux voies principales furent cependant particulièrement étudiées qui se projettent, après la décussation des axones, directement vers deux régions sous-corticales, le géniculé latéral dorsal (CGLd) et le colliculus supérieur (CS). Les CGRs projetant vers le corps CGLd (Piscopo, El-Danaf, Huberman et Niell, 2013) permettront la formation d'une image alors que celles qui se projettent vers le CS permettront la vision non consciente (Ellis, Gauvain, Sivyer et Murphy, 2016).

La majorité des CGRs se projettent dans le noyau thalamique CGLd (environ 80%). Cette structure joue le rôle de relais entre l'organe détecteur, l'œil, et l'intégrateur, le cortex. Contrairement au CGLd des chats et des primates, celui des souris n'est pas organisé en couche laminaire, mais plutôt en deux sections, ventrale et dorsale (Dhande et Huberman, 2014). La portion dorsale, qui exprime une organisation rétinotopique, est celle qui reçoit les affluences de la rétine puis projette en direction du cortex (Piscopo et al., 2013).

Le CS est une seconde structure sous-corticale qui reçoit également des projections monosynaptiques de la rétine. Cette structure bilatérale du mésencéphale a pour rôle de diriger le récepteur sensoriel vers l'objet d'intérêt via des mouvements oculomoteur et optocinétique, permettant ainsi de régir la réponse comportementale. Ce premier arrêt de la voie non consciente

de la vision se projette au noyau thalamique latéral postérieur (LP) ainsi que dans la portion supérieure du CGLd (*Shell*).

Le LP est également une structure de la voie de la vision non consciente, toutefois, il ne reçoit pas de projections afférentes directes de la rétine, l'information transite tout d'abord par le CS. Il s'agit de l'équivalence murine du pulvinar, qui agit comme relais de l'information conflictuelle sensorimotrice entre l'information visuelle autogénérée et celle provenant de l'environnement vers le cortex. Contrairement au CGLd, cette structure thalamique multimodale projette vers l'ensemble des couches corticales du cortex visuel primaire (V1) ainsi qu'en direction des aires ayant un niveau hiérarchique plus important dans la perception visuelle.

1.3.3 Segment cortical

Le point d'entrée de la vision consciente dans le segment cortical est au travers V1, également dénommé cortex strié. Comme chez d'autres mammifères cette structure est composée de 6 couches corticales, d'une organisation rétinotopique et d'une importante innervation par des neurones excitateurs et inhibiteurs. Ce cortex strié est également séparé en deux portions, soit une région recevant l'information d'un seul œil, zone monoculaire et une région recevant l'information provenant des deux yeux, zone binoculaire.

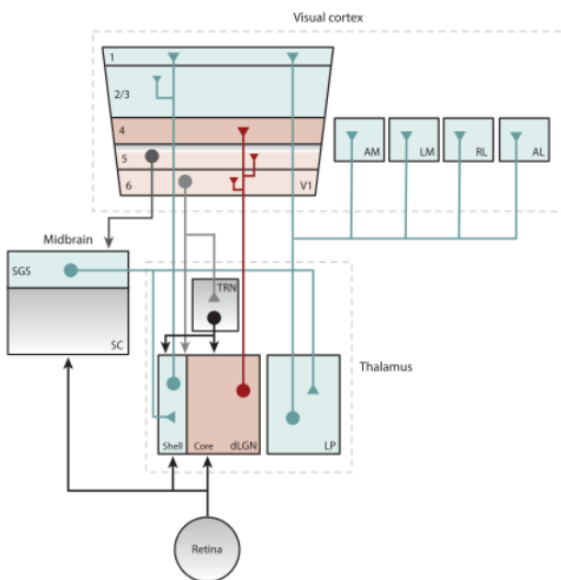


Figure 2. Schématisation des projections thalamocorticales du système visuel murin. Les projections de la région externe du CGLd projettent dans les couches I et II/III de V1, alors que les projections de la région interne projettent plutôt dans les couches IV, Vb et VI. Le CGLd reçoit ensuite une rétroaction de la couche corticale VI, alors que la couche V envoie une rétroaction au CS. Les neurones de LP projettent dans la couche superficielle de V1 ainsi que dans les aires extra striées. (Adapté de (Seabrook et al., 2017b)).

La stratification de V1 en 6 couches est caractérisée par le type et la densité cellulaires qu'elles arborent. La grande majorité des afférences provenant du CGLd se projettent dans la couche granulaire IV constituée de neurones étoilés épineux, qui sont des interneurons glutamatergiques. Ces neurones excitateurs permettent la communication intracorticale via des projections verticales vers la couche supra-granulaire II/III ou encore vers les couches infragranulaires V et VI. Les neurones de la couche II/III projettent ensuite vers les neurones pyramidaux de la couche VI, projetant à leur tour via une voie de rétroaction vers le CGLd. Quant aux neurones pyramidaux de la couche V, ils projettent également via une voie de rétraction, mais plutôt vers le CS.

Un second type de projections des neurones corticales est la projection horizontale permettant la communication cortico-corticale à l'intérieur d'une aire corticale ainsi qu'entre les différentes aires visuelles. Contrairement à ce que l'on retrouve chez les primates ou les chats, ces communications horizontales ne sont pas ségréguées dans une seule couche corticale, les couches II à V projettent de façon similaire vers les autres aires visuelles (revue par (Seabrook et al., 2017b)).

Une seconde différence notable entre le V1 des mammifères supérieurs et des rongeurs est l'absence de colonnes de sélectivité des champs récepteurs. Bien que cette préférence des neurones pour une orientation ou en réponse à un œil soit présente, ces cellules ne sont pas regroupées en structure organisée, elles sont plutôt dispersées sur l'ensemble de V1 sous une organisation poivre-et-sel. Une organisation en portion monoculaire (V1m) et binoculaire (V1b) est toutefois également présente chez le modèle murin. Alors que V1m reçoit des afférences que du CGLd controlatéral, V1b reçoit quant à lui des afférences des deux CGLd. Ayant un positionnement oculaire très latéral, le modèle murin possède un champ visuel monoculaire beaucoup plus important en proportion que le champ visuel binoculaire, en fait il représente environ 180° par rapport à un champ visuel total d'environ 220°.

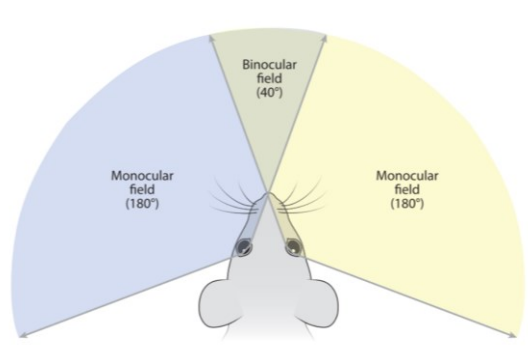


Figure 3. Champ visuel du modèle murin. *La latéralisation des yeux de la souris aboutie en une large proportion du champ visuel qui est monoculaire. Sur 220 degrés de champ visuel, seulement 40 degrés correspondent à une superposition des deux yeux. (Adapté de (Seabrook et al., 2017b))*

Le cortex visuel primaire murin est entouré de structures extra striées regroupées sous l'appellation générale cortex visuel secondaire (V2). Cette structure est impliquée dans le traitement de l'information plus complexe des stimuli visuels. L'utilisation de traceur antérograde fluorescent a permis d'établir qu'il existerait environ 12 aires distinctes possédant des afférentes de V1 (Wang et Burkhalter, 2007). Cette information fut également corroborée par l'établissement de cartes rétino-topiques par électrophysiologie puis par imagerie optique, processus permettant, suite à la présentation de barres lumineuses verticales et horizontales, d'établir une carte topographique représentant l'organisation ordonnée des neurones reproduisant le champ visuel au niveau de chacune des aires corticales visuelles (Kalatsky et Stryker, 2003a; Montero, Rojas et Torrealba, 1973).

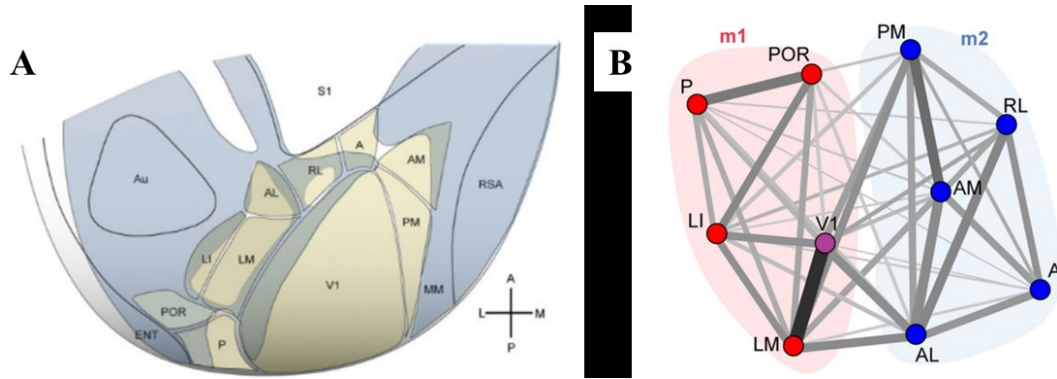


Figure 4. Représentation schématique des aires corticales visuelles et de leurs interactions chez un modèle murin. (A) Relation spatiale des aires de l'hémisphère gauche constituant les cortex visuels primaire (V1) et secondaire (V2; P, LM, AL, RL, A, AM, PM, LI et POR). (Adapté de (Wang et Burkhalter, 2007)). (B) Relation fonctionnelle des aires visuelles, V1 (mauve), la voie dorsale (bleue) constituée de AL, RL, A, AM, PM et la voie ventrale (rouge) constituée de LM, LI, P et POR. (Adaptée de (Wang, Sporns et Burkhalter, 2012)).

Ces aires extra striées possèdent des propriétés fonctionnelles distinctes, ce qui suggère un regroupement de ces aires en 2 voies corticales comme retrouvé chez les primates; la voie dorsale et la voie ventrale. Ainsi, la voie dorsale murine, permettant le traitement du mouvement et de la relation spatiale, serait formée des aires LM, LI, P et Por. Alors que la voie ventrale, permettant le traitement des détails, des formes, des motifs et donc la reconnaissance visuelle, serait plutôt formée des aires AL, A, AM, RL et PM (Marshel, Garrett, Nauhaus et Callaway, 2011; Wang et al., 2012). L'afférence des projections plus importantes de V1 vers LM et AL suggèrent qu'il pourrait s'agir des points d'entrée de ces 2 voies corticales (Wang, Gao et Burkhalter, 2011). Toutefois, contrairement au primate, il existe de nombreuses interconnexions entre les différents niveaux des aires extra striés ainsi qu'avec V1, formant un réseau de communication plus enchevêtré que linéaire. Malgré tout, une différence au niveau de la sélectivité variée de leurs neurones et de la densité des projections afférentes et efférentes de ces aires suggère qu'elles possèdent des rôles variés et hiérarchiques dans le réseau de traitement de l'information visuelle (Glickfeld et Olsen, 2017a). Cette sélectivité des aires extra striées serait régie par les projections

des neurones de V1. En fait, l'on retrouve des neurones ayant une sélectivité pour un large spectre de fréquences spatiales et temporelles qui se projettent vers des neurones ayant des sélectivités similaires dans V2 suggérant une distribution distincte des projections de V1 vers les aires spécialisées (Glickfeld, Andermann, Bonin et Reid, 2013).

Différentes autres régions corticales semblent également participer au traitement de l'information visuelle chez le modèle murin. En fait, il fut démontré que V1 possède également des projections afférentes et efférentes vers les aires somatosensorielles, motrices et limbiques suggérant leur participation dans le système hiérarchique du traitement de l'information visuelle (Wang et Burkhalter, 2007). Le cortex rétrosplénial (RSC) est une autre région corticale qui n'est pas directement impliquée dans les voies visuelles, mais semble toutefois avoir une certaine importance, en particulier au niveau de l'analyse et le traitement de l'information spatiale (Czajkowski et al., 2014). Il fut démontré qu'un processus d'apprentissage visuel est accompagné par l'émergence graduelle d'un patron d'activation spécifique au contexte et qui persiste sur une longue période dans cette région. Le RSC aurait donc un rôle important dans la consolidation de la mémoire spatiale (Milczarek, Vann et Sengpiel, 2018).

1.4 Plasticité corticale

La plasticité corticale est la capacité du réseau neuronal de se modifier pour répondre plus efficacement à l'environnement. En fait, ces modifications structurelles, modulatrices ou fonctionnelles se produisent en réponse aux expériences vécues par l'organisme. Ainsi, afin d'améliorer la réponse aux stimuli et préserver une consommation énergétique adéquate, des connexions fortement sollicitées seront renforcées alors que celles peu utilisées seront affaiblies et pourraient même disparaître. Ce sont ces processus qui pourraient être à l'origine de l'apprentissage et de la mémorisation. La plasticité corticale a également un rôle compensatoire à la suite d'une lésion survenue au niveau du SNC. En réponse à une telle lésion, les neurones survivants de ce réseau de communication pourraient voir leur force de réponse augmenter, par plasticité synaptique, ou encore, des neurones voisins pourraient être recrutés dans le réseau, par plasticité neuronale. Cette capacité plastique du cerveau, permettant de rétablir des capacités cognitives perdues, est particulièrement active durant le développement neuronal, malgré qu'elle soit toujours présente à l'âge adulte son activité est nettement plus faible.

1.4.1 Période critique visuelle

La capacité plastique du SNC n'est pas constante au fil de la vie de l'organisme. Il est bien connu que l'environnement et les expériences vécues par l'organisme dictent cette capacité. Lors de périodes spécifiques lors du développement cette capacité est nettement plus importante, on appelle ces périodes les périodes critiques. Il s'agit de périodes clés où l'environnement aura un impact plus important sur la mise en place du réseau neuronal. Si les circuits restent non stimulés durant ces périodes, il peut en découler des défaillances cognitives permanentes (Hensch et Bilimoria, 2012). La réouverture de cet état de plasticité est un but visé par la recherche pour l'élaboration de traitements visant à redonner des capacités cognitives perdues suite à des lésions (Ismail, Fatemi et Johnston, 2017; Wiesel et Hubel, 1963) à la rétine (maladie oculaire, dégénérescence maculaire liée à l'âge, rétinopathie)(Heinen et Skavenski, 1991; Kaas et al., 1990; Smolders et al., 2016), au nerf optique (glaucome) (Foerster et Holmes, 1999; Prilloff, Henrich-Noack, Kropf et Sabel, 2010) ou au niveau du cortex (accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien, tumeur) (Huxlin et Pasternak, 2004; Spear et Baumann, 1979).

Une telle période survient également dans V1. Chez le modèle murin, cette période atteint son sommet d'activation entre les jours 21 et 35 après la naissance (P21 à P35) (Gordon, Cioffi, Silva et Stryker, 1996). Il fut démontré que l'établissement de la dominance oculaire est l'un des processus qui se déroulent lors de la période critique visuelle (Hubel et Wiesel, 1970; Wiesel et Hubel, 1963). En fait, il fut établi qu'une obstruction d'un œil par la suture d'une paupière lors de cette période critique entraîne une potentialisation de la réponse corticale de l'œil controlatéral et une diminution de la réponse de l'œil ipsilatéral à la suite de sa réouverture (Heynen et al., 2003). Cette modification de la dominance oculaire semble être en relation avec l'état du développement de l'organisme, alors que l'on retrouve un effet important chez les souris juvéniles (P25), cet effet s'estompe chez les jeunes adultes (P90-P100) et est absent chez les individus matures (>P110) (Lehmann et Löwel, 2008).

1.4.2 Inhibition corticale

La diminution de la capacité plastique chez l'adulte pourrait être due à la fin de la maturation du système GABAergique dans V1, qui survient en même temps que la fermeture de la période critique visuelle (Harauzov et al., 2010). En effet, il fut démontré qu'une souche de souris ayant subi une délétion du gène GAD65, une des enzymes de synthèse du GABA, ne possède pas de période critique visuelle, ce qui peut être rétabli par l'administration d'un agoniste GABAergique (Fagiolini et Hensch, 2000). La transplantation de neurones GABAergiques embryonnaires chez une souris adulte permet également l'ouverture d'une période de plasticité similaire à celle observée lors de la période critique visuelle 35 jours après l'implantation (Spatazza, Mancia Leon et Alvarez-Buylla, 2017). Il fut également démontré que l'expérience sensorielle permettait également la maturation du système GABAergique (Jiao, Zhang, Yanagawa et Sun, 2006; Morales, Choi et Kirkwood, 2002) régi par la protéine BDNF, un facteur neurotrophique (Jiao et al., 2011).

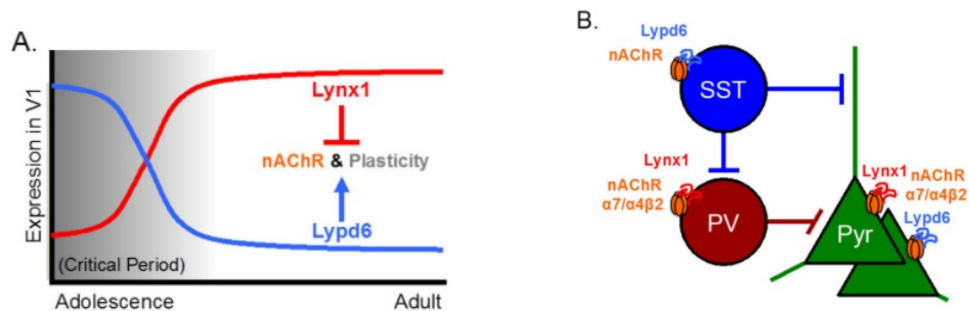


Figure 5. La famille de protéine Lynx, régulateur de la plasticité par les nAChRs. (A) *Lynx1* et *Lypd6* sont des modulateurs des nAChRs et de la plasticité corticale respectivement négative et positive. L'expression de *Lynx1* augmente lors de la maturation alors que celle de *Lypd6* diminue. (B) Tous deux se retrouvent au niveau des neurones GABAergique (PV pour *Lynx1* et SST pour *Lypd6*) qui modulent les neurones pyramidaux (Pyr). (Adapté de (Sadahiro, Sajo et Morishita, 2016))

Ces évidences démontrent qu'afin d'instaurer une période critique, il doit y avoir une modification de la balance E/I du cortex (Hensch, 2005a). De nombreuses techniques visant à diminuer l'inhibition du cortex par le système GABAergique ont été démontrées efficaces pour l'ouverture d'une période ayant une capacité plastique similaire aux périodes critiques (Baroncelli et al., 2016; Harauzov et al., 2010). Quelques études se sont intéressées à la protéomique de la période critique visuelle, et ont démontré une variation d'expression de deux protéines provenant de la famille protéique Ly6/uPAR(LU) et interagissant avec les nAChRs, Lypd6 et Lynx1. Alors que Lypd6 voit son expression diminuer suite à la maturation du cortex et à la fermeture de la période critique (Arvaniti et al., 2016), le phénomène contraire survient pour Lynx1 (Morishita, Miwa, Heintz et Hensch, 2010). En observant les rôles de chacune de ces protéines, il est possible de voir qu'elles arborent des effets antagonistes. La surexpression de Lypd6 mène à une réponse corticale à la nicotine plus importante (Darvas et al., 2009) et pourrait être une voie intéressante pour moduler positivement la plasticité corticale dans un modèle de déprivation monoculaire (Sadahiro et al., 2016). Quant à Lynx1, une diminution de son expression via un siRNA augmente la réponse nicotinique de cellules d'épithélium en culture (exprimant la sous-unité nAChRs $\alpha 7$) (Fu, Rekow et Spindel, 2012) et sa délétion permet le changement de dominance oculaire suite à une déprivation monoculaire chez une souris mature (Bukhari et al., 2015). Finalement, ces deux protéines ont également une forte relation avec le système GABAergique. En effet, il fut démontré que l'on retrouve une colocalisation le Lynx1 dans les neurones GABAergiques exprimant également la parvalbumine (PV+) et une colocalisation de Lypd6 chez les neurones GABAergiques exprimant la somatostatine (SST+) (Darvas et al., 2009; Morishita et al., 2010).

1.4.3 Plasticité synaptique

La plasticité synaptique est la capacité d'un neurone à réguler la force de ses synapses au fil du temps et des expériences vécues (Hughes, 1958). Selon la théorie de Donald Hebb de 1949, il s'agirait de la base des processus d'apprentissage et de mémorisation. Ce phénomène serait régulé par une modification de la concentration de récepteurs à des neurotransmetteurs spécifiques au niveau de la membrane synaptique du neurone post-synaptique (Gerrow et Triller, 2010). Ainsi, l'efficacité de la réponse de ce neurotransmetteur est modifiée en fonction des besoins du neurone (Gaiarsa, Caillard et Ben-Ari, 2002). Cette modulation de la réponse synaptique peut avoir des

répercussions à long terme comme dans le cas de la dépression synaptique (LTD) permettant la diminution de l'intensité synaptique jouant un rôle dans des phénomènes physiologiques tels que la dominance oculaire (Rittenhouse, Shouval, Paradiso et Bear, 1999). À l'inverse, la potentialisation synaptique (LTP) permet un renforcement durable de la force synaptique entre deux neurones (Rioult-Pedotti, Friedman et Donoghue, 2000).

1.5 Système cholinergique

La molécule d'intérêt régissant le système cholinergique, l'ACh, fut découverte en 1914 par Henry Hallett Dale, puis son rôle fut établi via les expériences de 1921 d'Otto Loewi sur le nerf vague. Bien que ce premier pas mit en évidence le rôle de ce neurotransmetteur dans la régulation du rythme cardiaque, il fut rapidement démontré que l'ACh possédait également des effets au niveau de divers autres tissus. Alors qu'elle possède un effet relaxant sur les muscles lisses constituant le cœur, diminuant ainsi le rythme cardiaque, l'ACh est excitatrice pour les muscles squelettiques, permettant la contraction musculaire. Elle possède également un rôle de vasodilatation des vaisseaux sanguins (Vaucher et Hamel, 1995), de contraction des bronches, des cellules intestinales, de l'estomac et de la pupille de l'œil ainsi qu'un rôle dans la sécrétion de différentes hormones, de la salive, de la sueur et des sécrétions lacrymales. Au niveau du système nerveux central, ce système joue un rôle clé lors de processus de haut niveau cognitif tel que l'attention, la mémoire et l'apprentissage. Finalement, il permet la modulation de l'activité et de la plasticité corticale. Il gère notamment la balance E/I et la restructuration des connexions neuronales via son rôle modulateur de la plasticité corticale. L'étude du système cholinergique s'avère être une voie potentielle dans le développement de traitement pour des maladies telles que l'Alzheimer et la myasthénie qui démontre, toutes deux, une dégénérescence endogène de ce système.

1.5.1 Acétylcholine

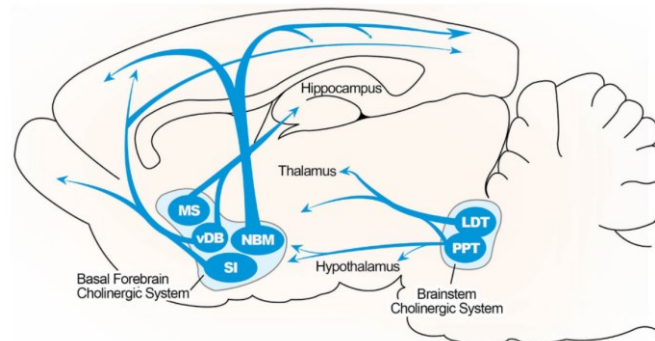


Figure 6. Représentation des projections cholinergiques. *Les projections cholinergiques atteignant le cortex proviennent majoritairement du télencéphale basal, alors que le noyau pedonculo-pontin innerve plutôt le thalamus et l'hypothalamus.* (Adapté de (Paul, Jeon, Bizon et Han, 2015))

L'effet modulateur globale du système cholinergique fait en sorte qu'il possède des ramifications diffuses dans pratiquement toutes les régions cérébrales. Ces projections proviennent de 2 régions principales. Le télencéphale basal innerve la majorité du cortex (en particulier vers le cortex préfrontal, frontal, pariétal, temporal et occipital), l'hippocampe et certains noyaux sous-corticaux. L'innervation cholinergique de V1 provient en majorité du noyau horizontal de la bande diagonale une sous-structure du télencéphale basal. Bien que l'innervation semble se retrouver dans l'ensemble des couches corticales à l'exception de la couche I, la couche II-III semble recevoir la plus forte densité de l'innervation cholinergique (Mechawar et Descarries, 2001). Malgré cette relation entre le système cholinergique et le système visuel, ces projections ne possèdent pas une topographie rétinotopique comme retrouvée dans V1 (Huppe-Gourgues, Jegouic et Vaucher, 2018). Le noyau pédonculo-pontin, un second noyau cholinergique important, innerve quant à lui le thalamus, le mésencéphale et d'autres régions cérébrales. Finalement, il existe aussi des interneurons à projections locales au niveau du striatum, du noyau accumbens ou encore des interneurons cholinergiques intrinsèques au cortex (Coppola et Disney, 2018).

1.5.1.1 Synthèse et dégradation

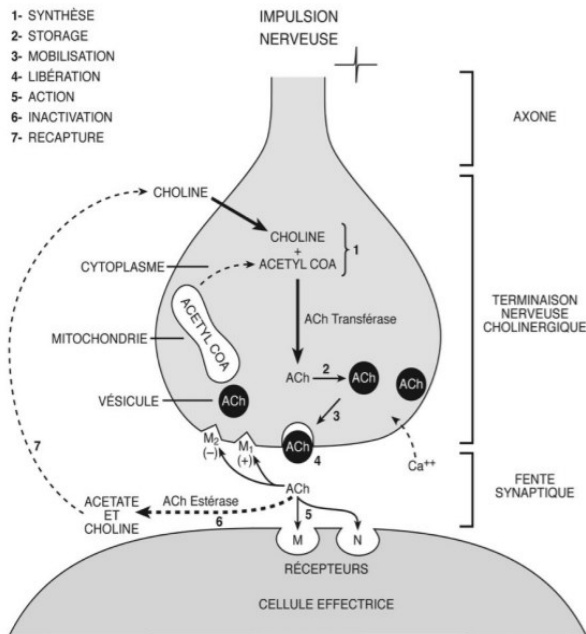


Figure 7. Synthèse, relâche et dégradation de l'acétylcholine. La synthèse de l'ACh se produit dans le cytoplasme au niveau des terminaisons nerveuses (1), elle est ensuite emmagasinée dans des vésicules (2) puis relâchée dans la fente synaptique suivant la fusion de la vésicule à la membrane plasmique (3-4), où elle se lie à des récepteurs spécifiques (5) puis est dégradée (6) et recapturée par la terminaison présynaptique (7). (Adapté de (Couture, Beaulieu, Pichette, Desroches et Du Souich, 2015))

La synthèse de l'ACh se fait à partir de la choline et de l'acétyl-coenzyme A. La choline nécessaire provient de l'alimentation ou de la biosynthèse endogène de la sérine, elle est captée par les neurones cholinergiques par des transporteurs spécifiques à haute affinité pour la choline. Ces transporteurs sont le facteur limitant de la synthèse de ce neurotransmetteur. En fait, il fut démontré qu'il y a une relation proportionnelle entre le niveau d'expression de ceux-ci dans un tissu et sa capacité à fournir une demande cholinergique plus importante (Okuda et Haga, 2003). Quant à l'acétylcoenzyme A, elle est produite à l'intérieur des mitochondries des neurones cholinergiques via le métabolisme glucidique. Le transfert du groupement acétyl de l'acétylcoenzyme A vers la choline est régi par la choline acétyltransferase, une enzyme synthétisée dans le corps cellulaire, mais qui migre ensuite vers les boutons terminaux (Rand, 2007). L'ACh cytosolique est ensuite capté et entreposé dans des vésicules présynaptiques à l'aide du transporteur vésiculaire de l'ACh, une pompe vésiculaire. La relâche de ce neurotransmetteur sera ensuite possible à la suite de la fusion de ses vésicules avec la membrane présynaptique. Cette fusion est engendrée par l'augmentation soudaine d'ion calcium dans les boutons terminaux causés par l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendent par un potentiel d'action. L'ACh ainsi libéré dans la fente

synaptique activera ensuite les récepteurs de l'ACh (AChRs) retrouvés sur le neurone post-synaptique et causera une modification de la perméabilité ionique de celui-ci via des mécanismes d'action métabotropiques et ionotropiques. L'ACh est ensuite hydrolysée dans la fente synaptique en choline et en acide acétique par l'acétylcholinesterase. La choline sera alors de nouveau captée par leurs transporteurs dans neurones présynaptiques ou diffusera en dehors de la synapse (Couture et al., 2015).

1.5.2 Récepteurs cholinergiques

L'ACh extracellulaire joue son rôle via sa liaison à des protéines transmembranaires nommées récepteurs cholinergiques. Il existe 2 familles de ces récepteurs, caractérisées par leur propriété pharmacologique, soit les récepteurs nicotiques (nAChRs) et les récepteurs muscariniques (mAChRs), ayant également une forte affinité pour les molécules agonistes, la nicotine et la muscarine, respectivement. Ces récepteurs sont retrouvés à la fois sur les neurones et sur une multitude d'autres cellules, permettant ainsi la production des effets nerveux centraux et périphériques.

1.5.2.1 Récepteurs nicotiques

Les nAChRs sont des récepteurs ionotropes, c'est-à-dire que leur activation permet l'ouverture de pore ionique, modifiant ainsi directement la perméabilité membranaire aux cations. Ils sont constitués d'un pentamère de sous-unités, généralement un hétéropentamère constitué de deux sous-unités α et trois β ou un homopentamère constitués de cinq sous-unités α . Il existe neuf sous-unités α ($\alpha 2$ à $\alpha 10$) et trois sous-unités β ($\beta 2$ à $\beta 4$), pouvant ainsi produire 1728 combinaisons différentes ayant des caractéristiques pharmacologiques et sélectivités différentes (Changeux et al., 1998). Au niveau du SNC, les pentamères $\alpha 7$ et $\alpha 4\beta 2$ sont les plus courants, ils se retrouvent généralement sur les neurones glutamatergiques et gabaergiques d'où leur capacité à moduler la balance excitation/inhibition du cortex selon la libération de leur neurotransmetteur. Leur activation dans le SNC permet généralement d'augmenter la perméabilité aux ions calciques, alors qu'en périphérie ils sont généralement plus perméables aux ions sodiques. Ces récepteurs ont un rôle dans la plasticité corticale du système visuel (Morishita et al., 2010), dans la plasticité liée à l'expérience (Sadahiro et al., 2016), dans la réponse comportementale liée au système

cholinergique (Darvas et al., 2009), dans le niveau attentionnel (Proulx, Piva, Tian, Bailey et Lambe, 2014), dans la consolidation de la mémoire visuelle (Beer, Vartak et Greenlee, 2013), ainsi que dans la formation des synapses glutamatergiques (Lozada et al., 2012).

1.5.2.2 Récepteurs muscariniques

Les mAChRs sont des récepteurs métabotropiques, c'est-à-dire que leur activation engendre une cascade de signalisation cellulaire en activant des protéines G couplées au récepteur. On retrouve au total cinq types de mAChRs (M1 à M5) qui se caractérisent en fonction de la localisation de leur expression, selon le type de protéines G à laquelle ils sont couplés (Caulfield et Birdsall, 1998), ainsi que par leur affinité pour différentes molécules agonistes. Chez le modèle murin, les sous-types M1 et M2 sont les plus abondants au niveau de V1 (Flynn, Ferrari-DiLeo, Mash et Levey, 1995a). Les sous-types M2 et M4 sont couplés à des protéines $G\alpha i/o$, donc jouent un rôle en inhibant l'activité de l'adénylate cyclase, empêchant la production d'adénosine triphosphate en adénosine monophosphate cyclique. Les sous-types M1, M3 et M5 quant à eux sont couplés $G\alpha q$ jouant ainsi leur rôle en activant la phospholipase C, permettant entre autres l'augmentation de la concentration intracellulaire d'ions calciques par l'ouverture de canaux calciques et la fermeture des canaux potassiques via la voie du phosphoinositol triphosphate (Thiele, 2013). Ce type de récepteurs jouent un rôle d'autorégulation du système cholinergique (Mrzljak, Levey, Belcher et Goldman-Rakic, 1998), dans le développement cortical (Gu et Singer, 1989), dans la potentialisation à long terme (Origlia et al., 2006b), ainsi que dans la perception visuelle (Kang, Huppe-Gourgues et Vaucher, 2014) et le raffinement de la sensibilité au contraste (Groleau et al., 2014). De plus, des études ont démontré leur rôle dans des processus de haut niveau de cognition telle que la reconnaissance d'objet (Mitchnick et al., 2018), le niveau attentionnel (Falsafi, Deli, Höger, Pollak et Lubec, 2012), ainsi que dans les processus d'apprentissage et de mémorisation (Leaderbrand et al., 2016a).

1.5.3 Modulation cholinergique du système visuel

Il fut démontré chez le rongeur qu'une stimulation visuelle sous forme d'un réseau sinusoïdal augmente la libération d'ACh au niveau de V1 (Laplante, Morin, Quirion et Vaucher, 2005a). Il semble donc intéressant d'étudier l'effet de ce système neuromodulateur sur la vision ou encore

dans l'établissement et le maintien du réseau de communication neuronal jouant un rôle au niveau du système visuel. Pour ce faire, il est possible de stimuler ce système via une stimulation électrique d'un noyau cholinergique ou encore via un traitement pharmacologique. La stimulation électrique a fait ses preuves, en outre, au sein de notre laboratoire, pour l'induction d'une potentialisation à long terme de la réponse corticale pour un stimulus visuel (Kang, Huppe-Gourgues, et al., 2014; Kang et Vaucher, 2009; Origlia et al., 2006b) et en potentialisant l'effet d'un conditionnement visuel (Kang, Huppe-Gourgues et Vaucher, 2015), cette technique n'est pas la plus propice au développement de traitement pour applicable à l'Homme. Afin de faciliter le transfert d'informations obtenu via la recherche animale vers des traitements pour l'humain, un arsenal d'outils pharmacologiques fut développé. Les cibles de prédilection de ces traitements sont généralement directement les récepteurs cholinergiques à l'aide d'agonistes ou d'antagonistes muscariniques et/ou nicotiniqes ou encore la voie de dégradation de l'ACh synaptique.

L'un des rôles de l'ACh est la modulation de l'état d'excitabilité du cortex via la présence de récepteurs cholinergiques sur les neurones GABAergiques au niveau des différentes couches corticales, modulant ainsi l'inhibition corticale (Sarter et Bruno, 1997a) et l'excitation corticale via le système glutaminergique (Jeong, Choi, Cho et Jang, 2013). Cette modulation locale de l'excitabilité corticale permet l'établissement de l'attention visuelle, via la modification du ratio signal/bruit (Soma, Shimegi, Suematsu et Sato, 2013a) et améliorant également la sensibilité au contraste (Herrero, Gieselmann et Thiele, 2017; Soma, Suematsu et Shimegi, 2013), ainsi que l'étendue de la réponse corticale (Kimura, Fukuda et Tsumoto, 1999b; Voss et al., 2016)). Cette capacité modulatrice du système cholinergique suggère son importante relation avec des processus de haut niveau cognitif tels que l'apprentissage et la mémoire, permettant une amélioration des performances comportementales. Il fut démontré que ces effets seraient dus à son influence sur le processus de rétroaction (Bauer et al., 2012a) et par la modulation de la structure du réseau de communication neuronal, via la plasticité corticale (Sadahiro et al., 2016).

1.5.3.1 Donépezil

L'un des moyens utilisés pour moduler le système cholinergique est d'inhiber la dégradation de l'ACh extracellulaire via un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (AChE), le chlorhydrate de

donepezil (DPZ), un dérivé de la pipéridine. Ce traitement pharmacologique en empêchant de façon réversible l'hydrolyse de l'ACh, permettant l'augmentation de la concentration d'ACh au sein de la fente synaptique, potentialisant l'effet de l'ACh relâché et augmente l'activation des récepteurs nicotiniques et muscariniques post-synaptiques. Cette drogue est le principal traitement pour la maladie d'Alzheimer, une maladie neurodégénérative caractérisée par la dégénération des fibres cholinergiques (Davies et Maloney, 1976). Cette drogue, approuvée par Santé Canada depuis plus de 20 ans, est particulièrement intéressant puisqu'il a la capacité de traverser la barrière hématoencéphalique, ainsi il est possible de l'administrer de façon systémique. Ainsi, sa concentration maximale dans le tissu cérébral sera atteinte 15 minutes suivant son administration chez le modèle murin (Geerts et al., 2005). De plus, le DPZ possède une demi-vie bien plus importante que les autres inhibiteurs de l'AChE utilisés à ce jour (environ 70 heures chez l'humain) (Sugimoto, Ogura, Arai, Limura et Yamanishi, 2002). Finalement, il possède un fort pouvoir d'inhibition de l'AChE et une faible capacité d'inhibition de la butyrylcholinestérase, une seconde enzyme hydrolysant l'ACh retrouvée principalement dans le plasma sanguin (Sugimoto et al., 2002). Bien qu'il soit présentement utilisé pour traiter les symptômes de la maladie de l'Alzheimer, nous croyons que la potentialisation cholinergique engendrée par son administration pourrait également permettre l'augmentation de l'efficacité d'un conditionnement visuel typique dans la couche corticale IV (Chamoun, Groleau, Bhat et Vaucher, 2016), d'influencer la plasticité corticale pour pallier à une lésion du nerf optique (Chamoun, Sergeeva, et al., 2017), ainsi qu'améliorer différents aspects de l'attention visuels (Foldi, White et Schaefer, 2005; Gron, Kirstein, Thielscher, Riepe et Spitzer, 2005; Yesavage et al., 2002). Ces résultats soutiennent que le DPZ pourrait s'avérer une voie judicieuse pour le traitement de diverses pathologies visuelles.

1.6 Mesures de l'activité neuronale

Le cerveau est un réseau de communication complexe qui permet la perception, l'intégration et l'interaction avec notre environnement. Définir l'organisation de son activité neuronale est un mandat essentiel à notre compréhension de la vie. C'est donc sans surprise que ce centre vital soit protégé par la barrière hématoencéphalique et qu'il se retrouve au sein de la boîte crânienne, rendant plus difficile son étude. Afin de résoudre cette problématique, de nombreux outils technologiques invasifs ou peu furent développés. Ainsi, l'activité neuronale peut désormais être

mesurée indirectement via les modifications d'apport du réseau sanguin en réponse à la demande neuronale, ou encore directement en mesurant l'activité électrique ou ionique provenant des neurones.

3.4.1 Couplage neurovasculaire

L'activation d'une population neuronale en réponse à une stimulation mène à une augmentation du métabolisme cérébral demandant un apport énergétique et en oxygène plus important. Pour subvenir à une telle demande, une augmentation du volume et du débit sanguin est produite (Sokoloff et al., 1977). Cette variation d'afflux sanguin serait due à l'importante libération de glutamate dans les synapses lors de l'activation d'une région corticale, celui-ci serait alors recapté par les astrocytes pour être converti en glutamine et renvoyé aux neurones pour produire à niveau du glutamate. Ce processus astrocytaire mène à l'accumulation de lactate qui joue un rôle vasodilatateur permettant un afflux sanguin plus important (Dienel, 2012) sur une région d'environ 1 mm autour de la zone d'activation (Chen, Kozberg, Bouchard, Shaik et Hillman, 2014), d'autres études ont également démontré que certaines afférences neuronales, dont les neurones cholinergiques, peuvent également moduler le débit sanguin (Vaucher et Hamel, 1995).

3.4.2 Imagerie de la réponse neuronale

L'étude des fonctions et de la structure du cerveau peut se faire à trois différents niveaux anatomiques soit à l'échelle microscopique, mésoscopique et macroscopique. Chacun de ces niveaux d'étude possède ses propres intérêts et limitations et se distingue en fonction de la résolution spatiale qu'ils permettent de mesurer. L'échelle microscopique permet l'observation des connexions synaptiques neurone à neurone, cette échelle apporte une précision très importante pour l'étude de la capacité plastique du cerveau, en permettant l'analyse de l'interaction dynamique entre chacun des neurones qui forment un réseau neuronal. Cette technique est utilisée, en outre, dans l'étude des projections neuronales efférentes ou afférentes vers les aires visuelles (Masse, Ross, Bronchti et Boire, 2017). Toutefois, malgré son importante résolution spatiale, cette technique n'est pas adaptée à l'étude globale du système nerveux centrale puisqu'elle demanderait une charge de travail beaucoup trop importante. L'échelle mésoscopique permet d'évaluer la connectivité des populations neuronales ayant des propriétés fonctionnelles similaires. Cette

échelle permet, entre autres, d'isoler des régions d'un cerveau entier en modules fonctionnels (Vanni et Murphy, 2014), de révéler des corrélations d'activité entre ces modules et d'ainsi évaluer les interactions entre les différents systèmes. Toutefois, cette approche ne possède pas la résolution spatiale nécessaire à l'observation d'un neurone individuel et est applicable sur un cerveau entier que si celui-ci est de petite taille, comme retrouvée chez les rongeurs. Finalement, l'échelle macroscopique permet l'étude des interactions entre les différentes régions d'un cerveau complet de grande taille, comme celui d'un primate non humain ou encore un humain, avec une résolution spatiale similaire à celle obtenue par des techniques mésoscopiques (Markov et al., 2013).

1.6.2.1 Signaux hémodynamiques

La variation de débit sanguin par la vasodilatation des artérioles cérébrales permet d'augmenter la concentration d'hémoglobine dans la région. En fait, puisque les veines ont un rôle plus passif, elles ne subissent pas cette vasodilatation et ne peuvent compenser pour cette augmentation soudaine d'hémoglobine. L'augmentation de l'apport d'hémoglobine totale (HbT) fait fluctuer le ratio d'hémoglobine oxygénée (HbO) et réduite (HbR), car le besoin d'oxygène diminue après l'activation neuronale, mais la restriction causée par le réseau veineux empêche l'apport de diminuer aussi rapidement que le besoin. Ce phénomène est nommé réponse hémodynamique et est indirectement lié à l'activation neuronale. Cette mesure de la fluctuation du ratio HbO/HbR est indirecte puisque l'on ne peut certifier que de débit sanguin soit uniquement lié au métabolisme des neurones, il n'est pas possible de les discriminer des cellules gliales. De nombreuses techniques reposent sur cette modification du ratio HbO/HbR, tel que l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf), l'imagerie par optique diffuse (IOD) et l'imagerie optique des signaux intrinsèques.

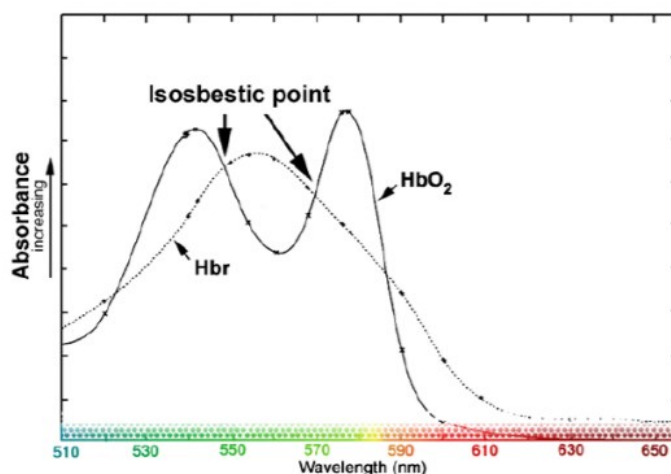


Figure 8. Spectre d'absorption de l'hémoglobine. *Spectre d'absorption de l'hémoglobine oxygénée (HbO) et réduite (HbR). Les points isobestiques se retrouvent lorsque les deux courbes se superposent.* (Adapté de (Sheth, Yanamadala et Eskandar, 2012)).

Le principe de l'imagerie optique des signaux intrinsèques repose sur l'idée que le principal absorbant des longueurs d'onde 570 et 625 nm dans le cortex est l'hémoglobine (Hb). La modification de conformation de cette protéine, en fonction de son état d'oxygénation, résulte en une variation d'absorption de la lumière dans les tissus et produit donc une modification de la lumière réfléchiée par l'Hb. Ainsi, il est possible d'utiliser une longueur d'onde (λ) où la différence d'absorption entre les deux états d'hémoglobine est mesurable, généralement 625 nm, qui représente la variation de concentration de l'HbR. Il est alors possible de comparer cette valeur avec une seconde longueur d'onde, généralement 570 nm, qui a la même absorption pour les deux formes d'Hb, le point isobestique (Vanzetta, Hildesheim et Grinvald, 2005). Il fut démontré qu'en mesurant les fluctuations de réflectance de la lumière à la surface du cortex (R/R_0), il était possible de déduire les variations de concentration d'HbR et d'HbO (C_{HbR} et C_{HbO}) en utilisant plusieurs longueurs d'onde (Grinvald, Lieke, Frostig, Gilbert et Wiesel, 1986). Ceci est possible via la loi de Beer-Lambert modifiée, qui décrit l'absorption de la lumière dans un tissu selon la longueur d'onde, la concentration des absorbants et leur coefficient d'extinction (ϵ_{HbR} et ϵ_{HbO}) (Wang et Wu, 2007):

1.6.2.2 Imagerie calcique à large champ

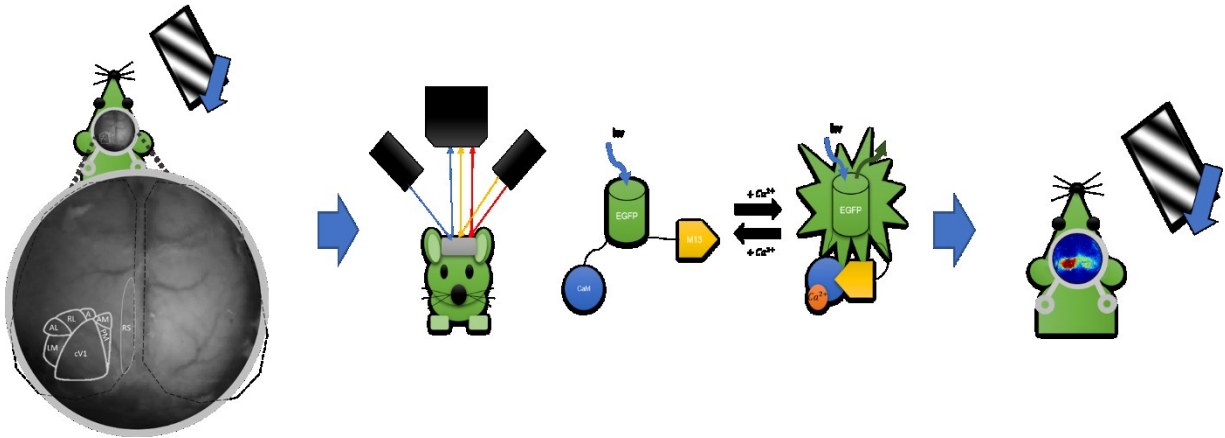


Figure 9. Schématisation du fonctionnement de notre système d'imagerie calcique à larges champs. *L'utilisation d'un modèle murin transgénique C57BL/6-Tg(Thy1-GCaMP6s)GP4.3Dkim/J exprimant le rapporteur calcique GCaMP6s dans leurs neurones pyramidaux permettant de mesurer les flux de calcium liés à l'activation de ces neurones corticaux. En présence de calcium, le rapporteur calcique subit un changement de conformation qui permet l'excitabilité de la EGFP comprise dans le GCaMP6s. L'illumination du cortex par une longueur d'onde de 488 nm permet alors l'émission de photon d'une longueur d'onde de 509 nm permettant la mesure de l'activité corticale en réponse à la stimulation visuelle.*

Le développement des outils d'ingénierie génétique a permis le développement de techniques de mesure directe de l'activité neuronale. En fait, le génie génétique a permis la création de souches cellulaires et murines exprimant des gènes particuliers, dans un type cellulaire spécifique. Ce fut le cas pour la souche C57BL/6-GCaMP6s, souris auxquelles on a ajouté un rapporteur calcique fluorescent (GCaMP6s) dans les cellules pyramidales via le promoteur d'expression Thy1 (Dana et al., 2014). Cette souche génétiquement modifiée est dorénavant retrouvée chez *Jackson Laboratories* sous l'appellation C57BL/6-Tg(Thy1-GCaMP6s)GP4.3Dkim/J. Le rapporteur

calcique GCaMP6s est constitué de la fusion d'une protéine fluorescente verte (GFP), d'une protéine liant le calcium, la calmoduline (CaM) ainsi que du peptide M13 qui possède la capacité d'interagir avec la CaM activée par le calcium. En présence de calcium, la CaM et le peptide M13 se lient, changeant la conformation de la GFP permettant ainsi son excitation (Chen et al., 2013). Ainsi il est possible de mesurer un signal fluorescent à une longueur d'onde de 509 nm à la suite d'une excitation de l'indicateur GCaMP6s par une longueur de 488 nm. Ce signal fluorescent sera relatif au gradient d'ions Ca^{2+} intracellulaires qui est produit par l'activation des neurones pyramidaux.

Toutefois, l'utilisation d'une seule longueur d'onde pour la mesure de l'activité neuronale possède quelques lacunes. En fait, la quantité de photons excitateurs se rendant aux rapporteurs calciques peut varier en fonction de la composition des tissus qu'ils doivent traverser. La variation du cortex la plus importante lors d'une activation neuronale est l'augmentation de la concentration de cellules sanguines. C'est pourquoi notre système d'imagerie optique combine l'imagerie de l'hémodynamique à la fluorescence calcique, il est ainsi possible de mesurer les fluctuations de notre niveau de fluorescences dû la stimulation ($\frac{\Delta F}{F}$) sans l'influence attribuable à la de la modification du débit sanguin (Bouchard, Chen, Burgess et Hillman, 2009).

Chapitre 2 : Raisonnement, hypothèses et objectifs.

2.1 Rappel

Les informations décrites ci-dessus démontrent l'importance du système cholinergique dans l'élaboration et l'adaptation du système visuel. Certaines évidences démontrent un fort lien fonctionnel entre les systèmes cholinergiques et GABAergiques dans le raffinement des circuits neuronaux permettant le traitement cortical des informations visuelles chez l'organisme mature:

- 1) La stimulation du cortex visuel primaire induit une libération d'ACh.
- 2) Le conditionnement visuel associé à une potentialisation cholinergique augmente la réponse corticale et optimise la connectivité neuronale, notamment en modulant le rendement de la connectivité latérale.
- 3) La potentialisation cholinergique sous-tend l'attention visuelle et améliore la perception visuelle.
- 4) Le système cholinergique régule la sensibilité corticale via le récepteur muscarinique M2 retrouvé sur les neurones GABAergiques.
- 5) La période critique visuelle, période d'activité plastique intense dans le système visuel, est modulée par la maturation du système GABAergique.
- 6) La période critique visuelle est aussi dépendante de Lynx1 et LypD6, exprimés dans les neurones GABAergiques, qui contrôlent de l'activité des récepteurs nicotiques par, voient également leur expression varier en fonction de la période critique.

Le système cholinergique semble donc être une voie intéressante pour l'établissement de divers mécanismes permettant la plasticité corticale. Pour ce projet, l'approche mesoscopique fut utilisée à l'aide d'un système d'imagerie optique des signaux intrinsèques. Cette technique permet l'acquisition d'activité neuronale dans la couche corticale II/III sur l'ensemble du cortex, à l'éveil, à temps réel et de façon chronique. De plus, les souris ayant un crâne très mince, il est possible d'obtenir ces résultats sans amincir le crâne ou encore faire une craniotomie, il s'agit donc d'une technique peu invasive pour l'animal.

2.2 Hypothèses

À la lumière de ces informations, l'hypothèse de mon projet est que la potentialisation du système cholinergique durant un conditionnement visuel permettra de raffiner la circuiterie neuronale ainsi que d'augmenter la réponse des neurones pour une stimulation visuelle conditionnée. Nous croyons que notre traitement permettra de potentialiser plus spécifiquement l'activation des aires visuelles secondaires et associatives en réponse au stimulus conditionné et que la potentialisation cholinergique aura comme effet de :

Diminuer l'expression du frein à la plasticité Lynx1 ET/OU augmenter l'expression du stimulateur de plasticité LypD6, pour favoriser la plasticité, comme dans la période critique.

ET/OU

- Moduler l'expression de marqueurs de plasticité reconnue, tel que tPa, GAP43 ou PSD95.

Ces modifications auront une influence sur la balance corticale d'excitation et d'inhibition en privilégiant l'établissement de la plasticité corticale au niveau du système GABAergique permettant le déclenchement du mécanisme de potentialisation à long terme (LTP).

2.3 Objectifs

Ce projet a pour objectif d'observer les modifications de l'activité corticale causées dans un premier temps par un conditionnement visuel monoculaire, puis par une potentialisation cholinergique lors de ce conditionnement. Contrairement aux études précédentes qui ciblaient un point spécifique des couches plus profondes du cortex visuel primaire, notamment la couche réceptrice des terminaisons thalamiques du CGLd, l'utilisation d'une technique d'imagerie calcique à large champ permettra l'observation de l'activité et des interactions de la couche II/III de l'ensemble l'aire corticale. De plus, l'utilisation d'un rapporteur calcique exprimé dans des neurones pyramidaux permettra d'observer spécifiquement la modification de la réponse excitatrice. Finalement, nous tenterons de déterminer si l'augmentation de la réponse corticale observée précédemment lors d'un conditionnement visuel serait due à une modulation

cholinergique de la réponse des neurones pyramidaux ou bien si elle provient d'une modification d'activation d'un autre type neuronal, telle que le système GABAergique. En fait, ce système pourrait se voir régulé par la modification de la capacité d'activation des récepteurs cholinergiques membranaires via la variation d'expression des protéines endogènes telles que Lynx1 et LypD6.

Chapitre 3 : Article

3.1 L'imagerie calcique à large champ démontre un effet cholinergique sur la régionalisation et la synchronisation corticale d'un conditionnement visuel.

L'article, en anglais, présenté dans ce chapitre, avec l'accord de tous les auteurs, sera soumis d'ici peu à *Frontiers in Neural Circuits*, sur invitation pour une édition spéciale portant sur la recherche en neurophotonique au Canada.

3.2 Contribution des auteurs

Le premier auteur de cet article scientifique, Guillaume Laliberté, a réalisé l'ensemble des expérimentations qui ont permis la réalisation de cet article dont la validation de l'imagerie calcique par le système de Labeo technologies Inc., le développement de scripts d'analyses *Matlab* spécifiques en consultation avec Labeo technologies Inc. GL a analysé les données, et rédigé la première version de cet article. Il a également, avec Elvire Vaucher, participé à la conception des expérimentations, interprété les résultats et peaufiné l'écriture de l'article.

3.3 Introduction de la matière

Il fut démontré qu'un conditionnement visuel raffine la réponse des neurones du cortex visuel primaire ainsi que sa corrélation avec les aires visuelles secondaires. La transmission cholinergique, joue un rôle déterminant dans ce phénomène et dans l'optimisation de la circuiterie neuronale pour un stimulus conditionné. L'idée de ce projet était de déterminer l'impact d'une potentialisation cholinergique sur un conditionnement visuel monoculaire sur la réponse corticale à cette stimulation spécifique, ainsi que sur la connectivité entre les aires responsables de la perception et l'intégration des stimulations visuelles. Pour ce faire, notre étude consistait en l'évaluation des modifications de l'activité calcique des neurones

pyramidaux à la suite de la potentialisation cholinergique durant le conditionnement visuel, par imagerie calcique à large champ. Cette technique peu invasive a permis l'observation chronique, au repos et lors de la présentation de stimulation visuelle, de l'activité neuronale des couches corticales I et II/III sur l'ensemble des aires corticales chez un modèle murin adulte à l'éveil. Nos résultats démontrent une diminution de l'activité des neurones pyramidaux après le conditionnement, influencée par notre potentialisation cholinergique. De plus, cette potentialisation a permis une modification de la corrélation d'activation dans l'aire visuelle primaire, ainsi que dans les aires extra striées de la voie ventrale. De plus, une décorrélation entre les régions monoculaires et binoculaires des deux hémisphères est observée au repos suivant le conditionnement monoculaire, cet effet est estompé en présence de la potentialisation cholinergique. Finalement, le conditionnement visuel, sans égard à la potentialisation cholinergique, augmente l'expression du marqueur de plasticité tPa au niveau du cortex visuel primaire, suggérant l'action d'une potentialisation à long terme.

3.4 Mesoscopic mapping of stimulus-selective response plasticity in the visual pathways modulated by the cholinergic system

Guillaume Laliberté, Rahmeh Othman & Elvire Vaucher*

Laboratoire de neurobiologie de la cognition visuelle, École d'optométrie, Université de Montréal, Canada

*** Corresponding author:**

Elvire Vaucher, PhD

Laboratoire de neurobiologie de la cognition visuelle,

École d'optométrie, Université de Montréal

CP 6128, succ. Centre-ville, Montréal, Québec, H3C 3J7, Canada

Elvire.vaucher@umontreal.ca

Keywords: Cholinergic potentiation, mesoscale calcium imaging, visual conditioning, acetylcholinesterase inhibitors, visual cortex

3.4.1 Abstract

The cholinergic system of the basal forebrain modulates the visual cortex and enhances visual acuity and discrimination when activated during visual conditioning. As wide-field calcium imaging provides cortical maps with a fine regional and temporal resolution, we used this technique to determine the effects of the cholinergic potentiation of visual conditioning on cortical activity and connectivity in the visual cortex and higher associative areas. Mesoscopic calcium imaging was performed in head-fixed GCaMP6s adult mice during resting state or monocular presentation of conditioned (0.03 cpd, 30°, 100% contrast) or non-conditioned 1Hz-drifting gratings (30°, 50 and 75% contrast; 90°, 50, 75 and 100% contrast), before and after conditioning. The conditioned stimulus was presented 10 min daily for a week. Donepezil (DPZ, 0.3 mg/kg, s.c.), a cholinesterase inhibitor that potentiates cholinergic transmission, or saline were injected prior to each conditioning session and compared to a sham-conditioned group. Cortical maps were established, then amplitude, duration, and latency of the peak response, as well as size of activation were measured in the primary visual cortex (V1), secondary visual areas (AL, A, AM, PM, LM, RL), the retrosplenial cortex (RSC), and higher cortical areas. Visual stimulation increased calcium signaling in all primary and secondary visual areas, but no other cortices (except RSC). The cortical responses were sensitive to contrast but not to grating orientation. There were no significant effects of sham-conditioning or conditioning alone, but DPZ treatment during conditioning significantly decreased the evoked neuronal activity response for the conditioned stimulus in V1, AL, PM, and LM. The size of activated area and signal-to-noise ratio were affected in some cortical areas. There was no effect for the non-conditioned stimuli. Interestingly, signal correlation appeared only between V1 and the ventral visual pathway and RSC and was decreased by DPZ administration. The resting state activity was slightly correlated and rarely affected by treatments, except between binocular and monocular V1 in both hemispheres. In conclusion, despite the previously observed enhancement of the cortical response of layer 4 after visual conditioning with cholinergic potentiation, mesoscale cortical calcium imaging showed that cholinergic potentiation diminished the cortical activation in layer 2/3 and sharpened the responses to the conditioned visual stimulus in V1 and PM, via a layer-dependent effect.

3.4.2 Introduction

Vision is a primary sense that drives assessment of the external world and guides behavioral responses. Visual perception results from an interplay between various cortical areas. These areas are hierarchically organized, starting in the primary visual cortex (V1) (Glickfeld and Olsen 2017). In mice, twelve associative visual areas, sharing close anatomical and functional relationships with V1 (Wang and Burkhalter 2007), process the information of complex visual stimuli. This processing starts with very selective responses of visual neurons for specific parameters of stimuli, such as orientation, spatial and temporal frequencies, and direction, which are associated with the visual hierarchy (Andermann et al. 2011). The functional selectivity of neurons and cortical areas defines visual pathways that follow a dorsal and a ventral stream in mice, as observed in greater mammals (Glickfeld, Andermann, et al. 2013, Mishkin et al. 1982). The examination of circuitry between visual areas has revealed that the murine dorsal pathway, which sustains spatial perception, is composed of the latero-medial area (LM), laterointermediate area (LI), posterior area (P), and postrhinal area (Por) (Fig.1). The ventral pathway, which allows for the recognition of stimulus attributes, consists of the anterolateral area (AL), anterior area (A), anteromedial area (AM), rostromedial area (RL), and posteriomedial area (PM) (Huberman and Niell 2011, Wang et al. 2012). The dense projections from V1 to the LM and AL areas suggest that these areas could represent the entries of the dorsal and ventral visual pathways in mice, respectively.

The extraction of important visual information from the external environment requires neurons to respond with a differential strength and that, consequently, involve specific visual microcircuits. A specific stimulus might require a high level of processing, thanks to neuronal gain modulation (Soma et al. 2012, Soma, Shimegi, Suematsu and Sato 2013) and neuronal plasticity, which would result in the persistent change of the neuronal response to this stimulus, as well as structural changes. Neuronal plasticity is defined as the principle of learning and the permanent improvement of perception. It is highly expressed in the developing brain, but it is rather latent after brain maturation when plasticity brakes such as Lynx1 (Morishita et al. 2010) or perineuronal nets develop (Hensch 2005). Plasticity has to be reactivated in adults, specifically by manipulating the excitatory-inhibitory cortical balance via neuromodulation or

by eliciting the long-term potentiation of the synapse strength. Also, neuronal plasticity could be reactivated via expression of plasticity factors that release plasticity brakes, e.g., Lypd6 (Darvas, Morsch, Racz, Ahmadi, Swandulla and Zimmer 2009, Sadahiro et al. 2016), or that structurize neuronal connectivity, such as the tissue plasminogen protein, tPa (Mataga et al. 2002), the synaptic proteins GAP43 (Han et al. 2013) or PSD95 (Kim and Sheng 2004).

Stimulus-specific response plasticity is induced by conditioning in which a repetition of the stimulus enables the consolidation of neuronal reactivity in the visual pathway, for example. Stimulus-specific response potentiation in V1 has been shown to involve gamma-oscillations, the GABAergic microcircuits, and long-term potentiation of the response according to an Hebbian pattern (Chen, Sugihara, et al. 2012, Cooke and Bear 2010, Galuske et al. 2019). It has also been shown to be enhanced by the cholinergic system (Chamoun et al. 2016, Chen et al. 2015, Kang et al. 2014, Kang et al. 2015), which strongly interacts with both the cortical GABAergic and glutamatergic microcircuits, inducing long-term potentiation-like mechanisms and refining circuitry efficiency. For these reasons, the cholinergic system has been proposed to be a key player in experience-induced plasticity. Acetylcholine (ACh) modulates the inhibitory GABAergic response through cholinergic nicotinic and muscarinic receptors (Demars and Morishita 2014, Disney et al. 2012, Groleau et al. 2015, McClure-Begley et al. 2009). Additionally, ACh has multiple effects on the visual response, including effects on the latency (Turchi and Sarter 1997), spread (Kimura et al. 1999, Voss et al. 2016) and signal gain (Minces et al. 2017) of the cortical response. From a behavioral point of view, it has been demonstrated that this neuromodulator enhances visual acuity (Kang, Groleau, Dotigny, Giguere and Vaucher 2014) and recognition (Chubykin et al. 2013, Gavornik and Bear 2014), as well as contrast detectability (Bhattacharyya et al. 2013, Soma, Suematsu, et al. 2013). These changes were measured in layer 4 of V1 or MT (Chen, Hoffmann, et al. 2012) in rodents and primates, and in associative areas. Notably, donepezil (DPZ, a cholinesterase inhibitor that potentiates cholinergic transmission) administration was found to reduce functional connectivity between cortical areas of the visual hierarchy, in order to favor automated processing (Ricciardi et al. 2013). The cholinergic system controls cortical processing in defined cortical areas, though it can also coordinate cortical function as the cholinergic input comes

from the basal forebrain. This cholinergic system sends wide but organized projections to the cortical mantle (Coppola et al. 2016).

In the present study, the regional distribution of the effects of visual conditioning and DPZ was investigated in awake head-fixed Thy1-GCaMP6s mice. The goal of the study was to evaluate whether the cholinergic system would change the correlation of neural activity between areas to enhance efficiency and automation of the processing of the trained stimulus. The cholinergic system was potentiated through systemic administration of 0.3 mg/kg DPZ (Geerts et al. 2005). A monocular conditioning to an oblique pattern was performed daily for a week. We used mesoscale calcium imaging (mCaI), which assesses the calcium influx from the excitatory (expressing Thy-1) neurons up to cortical layers 2/3 (Dana et al. 2014b) and allows for the establishment of whole-brain cortical maps. The focus was placed on the most reactive cortical areas, particularly V1, in both hemispheres, contralateral and ipsilateral to the stimulation (cV1 and iV1), as well as five areas of the ventral pathway (AL, A, AM, RL and PM) that show great tuning for oriented gratings (Smith et al. 2017) and one area (LM) of the dorsal pathway. The activity of the retrosplenial cortex was assessed because of its role in contextual learning and memory (Leaderbrand et al. 2016). High-level areas were also analyzed but not reported as the signal was not significantly affected by the visual stimulation. Different parameters of the fluorescent calcium signal (CaS, representing $\Delta F/F$, %) were measured: the *amplitude*, the *size* of the activated area, the signal-to-noise ratio (SNR), the *latency*, and the *persistence* of the maximal signal, which is indicative of the strength, rapidity and efficiency of the neural processing. The resting state functional connectivity was calculated before and after visual conditioning to assess the reorganization of circuitry efficiency. Finally, to investigate by which plasticity mechanisms the cholinergic and conditioning affects the visual cortex, the expression of a plasticity enhancer, Lypd6, of the plasticity brake, Lynx1, both related to the cholinergic functioning, and some plasticity factors, such as tPa, GAP43 or PSD95, modified by establishment of long-term potentiation (LTP), was examined by RT-qPCR after treatments.

3.4.3 Material and Methods

Mice

All procedures were approved by the Animal Care Committee of the University of Montreal (CDEA, protocol 19-024) and conformed to the guidelines of the Canadian Council on Animal Care. Transgenic heterozygous GCaMP6s mice (n=18, male and female in each group) were produced in our colony by breeding C57BL/6J-Tg(Thy1-GCaMP6s)GP4.3Dkim/J (IMSR Cat# JAX:024275, RRID:IMSR_JAX:024275) males with C57BL/6J wild type (IMSR Cat# JAX:000664, RRID:IMSR_JAX:000664) females, in agreement with the university's reproduction protocol (CDEA, 19-025). The GCaMP6s expression was determined by genotyping each animal with PCR amplification, in accordance with Jackson Laboratory (RRID:SCR_004633) procedures for this strain. A stable expression of GCaMP6s within all excitatory neurons of all cortical layers was obtained over time (Dana, Chen, Hu, Shields, Guo, Looger, Kim and Svoboda 2014b). Mice were kept in a 12h-light cycle room with *ad libitum* access to food and water.

Surgical Procedures

For chronic implantation of the imaging chamber, animals were anesthetized with isoflurane (induction at 5%, maintain in 1.5%; in medical O₂) and placed in a stereotaxic frame. Body temperature was maintained at 37°C by a heating pad monitored by a rectal thermometer throughout the procedure. The scalp was shaved, decontaminated with ethanol (70% v/v) and iodine (16% v/v) and locally anesthetized with subcutaneous injection of lidocaine (32 mg/kg). The skin covering the skull was removed and replaced by transparent dental cement (C&B MetaBond, Parkell, Edgewood, NY, USA), a cover glass (Carolina, Burlington, NC, USA) and an 11 mm diameter titanium head fixation chamber. At the end of the procedure, mice were injected subcutaneous with carprofen (0.5 mg/kg) in saline solution and allowed to recover during 30 min in a red-light warmed cage. They were then placed individually in a clean cage. A second and third subcutaneous injection of carprofen (0.5 mg/kg) was performed 24 and 48 hours after the surgery. The animal was allowed to recover 5 days after the surgery before beginning any head-fixed procedure.

Mesoscale Calcium Imaging Recordings

The fluorescent CaS recording was performed on awake head-fixed mice at day 0 (D0, before the conditioning) and day 8 (D8, 1 day after conditioning) (Fig. 1). No recording of CaS in response to a visual stimulation was performed during conditioning (7 consecutive days). For the resting state cortical activity, CaS was acquired in a dark room, prior to visual training at D0, during 10 min, before the stimulation presentation and at the same moment on D8.

During mCaI acquisition, the mice stand inside a punched PVC tube on a height-adjustable stage placed within a dark cabinet. A computer monitor (60 Hz refresh time; 250 cd/m², main luminance) was positioned at 21 cm from the mouse side (120°) to stimulate its entire monocular visual field (Fig. 1B). To minimize the stress, mice were progressively habituated to the head-fixation apparatus over 5 days: 5 min, 10 min, 20 min, 40 min head fixation without brain illumination for the first four days, respectively, and 40 min with brain illumination and gray screen presentation for the last day of habituation. This habituation abolished signs of stress in the cage and on the stage (mice showed adequate grooming, diminution of vocalization, diminution of movements during the head fixation and no weight loss). The mice were placed in a dark room for 30 min and restrained in the dark during 5 min prior any CaI recording. CaI recording was synchronized to the visual stimulation with the Datapixx3 device (Vpixmap Technologies Inc., St Bruno, QC, Canada).

The CaS was recorded through a CCD camera (NIKKOR 50mm f/1.2, Nikon, Minato, Tokyo, Japan) standing vertically above the skull (Fig. 1C). A dark opaque screen was placed between the monitor displaying the visual stimulation and the imaging chamber/camera to make sure there was no light contamination from it. Sequential 472, 590 and 623 nm brain illumination was produced by three LEDs contain in two adjustable illumination arms (Fig. 1C) directed on the skull of the mouse. Calcium indicators were excited at 472 nm (Blue LED, Cree XLamp XP-E2 LEDs, Cree, Durham, NC, USA) and intrinsic signals (absorbance of oxy- and deoxy- hemoglobin) were extracted from modification in the absorption of the 590 and 623 nm wavelength (Amber LED, LZ4-00MA00 and Red LED, LZ4-00MA00, respectively, OSRAM, Markham, Ontario, Canada). The reflectance of intrinsic signals and the fluorescence

emission were collected at a frame rate of 30 Hz (10 Hz by wavelength) with a full resolution of 512 x 512 pixels (21.5 $\mu\text{m}/\text{pixel}$). Illumination was adjusted to avoid under or over saturation of any wavelengths. The exposure time of the camera was set to 18 ms. Filters (long pass filter at 496 nm adjusted to the objective) were used to minimize the contamination from other wavelengths.

Image Processing and analysis of Calcium Signals

All data were imported and analyzed with Labeo technologies Inc and homemade toolbox on MATLAB (MathWorks, Natick, MA, USA, RRID:SCR_001622). Prior to data analysis, images of the whole cortex recorded were corrected for the camera electronic noise. In addition, each pixel's intensity time course was filtered with low pass filter to remove high frequencies artifacts related to respiration and heart rate. Pixels were fused 1:2, so CaI analysis was performed over a 256x256 pixels window (43 $\mu\text{m}/\text{pixels}$). The tissue absorbance due to the hemodynamic response (assessed by the at 590 and 623 nm illumination) was subtracted from the fluorescence signal using modified Beer-lambert equation (Guevara et al. 2013). The corrected CaS ($\Delta F/F$, %) of each pixel was normalized by subtracting the current CaS with the CaS baseline over the CaS baseline x 100. The CaS of each pixel (CaS_p) was then spatially normalized using Z-score to create the cortical activity maps (Gias et al. 2005) (Fig. 1D, 2).

$$\text{Z-score} = \frac{\text{CaS}_p - \text{mean}(\text{CaS}_p)}{\text{SD}(\text{CaS}_p)}$$

The regions of interest (ROIs) were automatically measured on the maps after manually centering the template ROI pattern (Fig. 1B and 2B) with Bregma and Lambda for each mouse on the first acquisition day. The same ROI position was used for each mouse at the two-time points. The CaS of each pixel contains in the ROIs was averaged in response of each visual stimulation (15 times). The resultant ROIs' CaS was then averaged across animals (n=18). CaS response in a particular ROI was considered an outlier and removed from the analysis when CaS simultaneously measured in control areas (primary motor and somatosensory cortex) varied from the mean CaS calculated across the whole cortex (calculated with a 95% confidence interval).

Saut de page Different stimulation parameters were calculated:

The *Amplitude* was calculated by subtracting baseline recorded during gray screen presentation from the maximal fluorescent signal during the stimulus presentation.

$$\text{Amplitude} = \text{CaS}_{\text{Max}} - \text{CaS}_{\text{Baseline}}$$

The *Size* was the surface (number of pixels) of each ROI activated by the visual stimulation. We considered that ROI was activated when z-score of pixel's CaS_{max} was greater than 1.282. The number of activated pixels was normalized by the surface of the ROI to minimize the impact of the ROI dimension.

$$\text{Size} = \frac{\text{Pixels}_{\text{Z-score} > 1.282}}{\text{Pixels}_{\text{Total in ROI}}}$$

The *Latency* represents the time interval from the beginning of the visual presentation to CaS_{Max}.

The *Persistence* was the time interval between the end of the stimulation presentation and the end of the CaS, i.e. when the fluorescent signal corresponds to less than 2 SD of the baseline.

$$\text{Persistence (ms)} \rightarrow \text{CaS} \leq (\text{CaS}_{\text{Baseline}} + 2\sigma_{\text{Baseline}})$$

The *signal-noise ratio* (SNR) of local activation was calculated by measuring the ratio between the maximal response for the stimulation and the standard deviation of the signal baseline.

$$\text{SNR} = \frac{\text{CaS}_{\text{Max}}}{\sigma_{\text{Baseline}}}$$

The *activation correlation* between the nine ROIs was determined using the MATLAB function *corrcoef* over a 40 ms windows starting at the beginning of the stimulus presentation and represented by a matrix.

The *resting state correlation* was determined by measuring the cross-correlation coefficient *r* values between the temporal profiles of each of the 11 seed pixels (LM, V1b, V1m, AL, PM, RL, A, AM, RSC, CA and M1) in each hemisphere (and all others over 10 min of resting state

acquisition). Their locations were defined according to the Allen Institute Atlas ([Allen Reference Atlas - Mouse Brain](#), RRID:SCR_013286) and was corrected by the distance between manually selected Bregma and Lambda as previously described.

Visual Stimulation

The visual stimulation provided during CaI acquisition consisted of a series of drifting gratings (spatial frequency: 0.03 cpd, temporal frequency: 1 Hz, orientation: 30 or 90°, contrast: 50, 75 or 100 %) produced by a Vpixmap software (Vpixmap Technologies Inc.) and displayed on an LCD screen (23" ACER LCD monitor S230HL, Refresh Rate 60 Hz, Brightness 250 cd/m²) positioned in the right monocular field at 21 cm from the mice (Fig. 1B). Each stimulus was presented randomly 15 times during 1 sec with 25 sec of inter-stimulation interval (gray screen). The CaS parameters were calculated for each distinct visual stimulation condition.

Visual Conditioning

The visual conditioning of awake head-fixed mice consisted of the monocular exposure to a specific stimulus every day over 7 consecutive days (Fig. 1E). A gray screen was presented monocularly to the non-conditioned group, while a drifting grating (S.F.: 0.03 cpd, T.F.: 1 Hz, Ori.: 30°, Con.: 100 %) was presented to both conditioned groups during 50 sec for 12 times with 10 sec intervals of presentation (for a total stimulation time of 10 min).

Drug Administration

Mice were injected subcutaneous behind the neck with sterile saline (non-conditioned group (Sham) and control conditioned (CS) group, n=5 per group) or DPZ (CS/DPZ;0,3 mg/kg; n=5), 15 min prior the 5 min head fixation restriction habituation.

RNA Extraction

Immediately after the last CaI session, mice were deeply anesthetized with pentobarbital and sacrificed by decapitation. The brain was collected on a cold plate and put in RNAlater stabilization reagent (QIAGEN, Valencia, CA, USA) for 24-48 h. Contralateral primary visual

cortex (1 mm³ centered on Bregma: -4 mm, Interaural: 2.5 mm) was dissected on ice within 60s with RNAzap treated instruments and stored at -80 °C. Total RNA was extracted from contralateral V1 using Qiazol reagent and RNeasy®Lipid Tissue Mini Kit (QIAGEN, Valencia, CA, USA) according to the manufacturer's protocol. RNA concentration was determined using Nanodrop (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA) measuring 260 nm/280 nm and 260 nm/230 nm absorbance ratios. Real-time qPCR of 80 ng extracted RNA and specific primers (Table 1) was made using Quantifast® SYBR® Green RT-qPCR (QIAGEN, Valencia, CA, USA) using the manufacturer's protocol. Both targeted and referenced genes were amplified in duplicate on the same run. The relative quantification of each gene was determined using the MxPro™ Q-PCR software version 3.00 (Stratagene, La Jolla, CA, USA) where the average of each duplicate mRNA levels was normalized by the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ methods (Livak and Schmittgen 2001) using housekeeping genes 18S and the non-conditioned group (naïve animal) has control.

Statistical analysis

The data were analyzed using GraphPad Prism software version 8 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). For the first experiment (sensitivity to contrast and orientation (n=18)), outliers were detected and removed using the ROUT method (Q=1%) (Motulsky and Brown 2006). To determine whether there was a significant modification in the areas responses (*Amplitude*, *Size*, *Latency*, *Persistence* and *SNR*) for the stimuli contrast (L, M, H) Kruskal-Wallis test was performed individually for both orientation (30° and 90°) in each area (cV1, iV1, PM, LM, RL, A, AM, AL and RSC). To evaluate the difference between both orientation (30H and 90H) responses we used Wilcoxon test.

For the conditioning experiment, to investigate the treatments, i.e. sham-conditioning (Sham, n=5), conditioning with saline (CS, n=5) and conditioning with DPZ (CS/DPZ, n=5), effects on the cortical response, we used Wilcoxon matched pairs signed rank test on pre and post-conditioning responses and for both orientation (30H vs 90H). Then, Kruskal-Wallis and uncorrected Dunn's tests were used to compare experimental groups post-pre responses for each stimulation pattern.

The *activation-* and *resting state correlations* were normalized using the Fisher Z-Transformation then compared pre vs post effects using t-test (n=5). T- test was used to compare the post-conditioning of both conditioned groups. To enhance the clarity of the connectivity matrix, heatmap was reorganized by putting high r values closer to the diagonal using the *reorderMAT* function ([Brain Connectivity Toolbox](#), RRID:SCR_004841) on the preconditioning (30H) activation correlation (n=18) and resting state (n=18) matrix.

The normal distribution of RT-qPCR data was confirmed with Kolmogorov-Smirnov test and compared using two-way ANOVA and the Bonferroni's multiple comparisons test. Results were illustrated using bars graph representing mean \pm S.E.M. and with Pearson-coefficient correlation heatmap for clarity.

The statistical analysis was not corrected for multiple comparisons since this correction could lead to robust under-evaluation of changes for a large number of comparisons (Rothman 1990), as required for the statistical analysis of multiple cortical regions as here. All of the data and statistical results are presented instead. The data sets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

3.4.4 Results

Selectivity of the cortical response assessed by mesoscale calcium imaging

The sensitivity of the CaS to various contrasts or orientations was first evaluated in naïve animals (n=18), in nine selected cortical areas involved at different levels of visual processing (cV1, iV1, PM, LM, RL, A, AM, AL and RSC). These areas were selected because of their responsiveness to the stimulation (0.03cpd, 1Hz sinusoidal grating). The responsiveness of other cortical areas was negligible and not reported. Note that the calcium signal mainly arises from the excitatory neurons that express Thy-1 and is negligible in GABAergic cells (see discussion). It also represents layer 2/3 activity, as the illuminating/reflected light does not penetrate the brain above these layers. Different parameters were assessed to detect any change in neuronal encoding, i.e., the amplitude of the signal response (*Amplitude*) (Hendel et al. 2008);

the proportion of the area activated (*Size*) (Kimura, Fukuda and Tsumoto 1999); the time before the maximal response (*Latency*) (Mentis et al. 2001); the persistence of the calcium response (*Persistence*) after the stimulus presentation; and the Signal-Noise-Ratio (*SNR*) (Rieke et al. 1999).

The pattern visual stimulation elicited an increase in CaS in the majority of the observed areas which was not significantly different between the different stimulation conditions (orientation or contrast) in AL, AM, LM, RL and RSC, but significantly affected by the stimulation conditions in PM and V1 according to Kruskal-Wallis analysis. An increased neuronal activity (*amplitude*) upon visual stimulation was detected in all the regions examined (Table 2, Fig. 2A, 3). Visually induced CaS was sensitive to contrast especially in cV1, iV1, PM, LM and RSC (Fig. 3). The *amplitude* of CaS was identical for the two orientations of the grating tested (30° or 90°). The other parameters studied were rarely affected by the contrast or the orientation changes, though some isolated significant changes were detected : the *size* was significantly increased in PM for the 30° orientation and in cV1 for the 90° orientation with higher contrast of the stimulation (Table 2, Fig. 3); the *latency* of the peak response was dependent on the orientation in certain cortical areas (V1, AL and RSC), 90° orientation inducing higher latency of the CaS_{Max}. Our results showed that the *Persistence* was as well significantly higher for the 90° orientation in V1 and AL (Table 2, Fig. 3). *SNR* was affected by the contrast for both orientations only in cV1 (Table 2, Fig. 3).

Cortical activation mesoscale maps after a visual conditioning coupled with saline or cholinergic potentiation.

The effect of the passive 1-week monocular visual conditioning associated or not with cholinergic potentiation on the cortical calcium response features (*Amplitude*, *Size*, *Latency* and *SNR*) was then examined, as well as sham-conditioning (gray screen instead of gratings) (Fig. 4, Tables 3-6). The normalized activation maps (via spatial Z-score transformation, see methods), showed a clear and localized activation of contralateral visual cortices in response to each visual stimulation for all the mice. The ipsilateral cortice activity was not altered, except occasionally and faintly in the bilateral part of the V1. The post-conditioning CaS *Amplitude* (Fig. 4A) values had a tendency to decrease compared to pre-

values in all contralateral cortical areas for the CS/DPZ group without regards to the stimulation contrast in cV1 and PM and for the conditioned stimulus in AL and LM. The *Amplitude* for the conditioned stimulus for the CS and sham groups decreases only for the lowest-stimulation contrast (30L and 90L) after the conditioning and there was no change in response to the non-conditioned stimulus. The post-conditioning *Size* (Fig. 4B) only decreases in cV1 and PM. The other parameters were virtually not affected by the conditioning, except for the *SNR* which was affected in the secondary visual area AL and PM in the CS/DPZ group (Fig. 4C). The changes observed for the lower contrast 50% were considered as irrelevant as the mouse has a very bad visual acuity at this contrast

For the CS group, the changes elicited by the conditioning were very variable between mice. The cortical response to the conditioned stimulus (30H) was in some case reduced post-conditioning compared to pre-values for every contrast (30L, 30M and 30H), but this change was not significant (Fig. 3B). In contradistinction, an activation in the ipsilateral V1 (iV1) was measured when presenting the highest contrast stimuli (30H and 90H), this activation was located in the upper-lateral region of iV1, corresponding to the binocular region of this cortex (Fig. 2). There was no observable modification of the CaS after the 1-week conditioning for the non-conditioned stimulus (90H). The monocular visual conditioning caused a significant decrease of the *Amplitude* (Table 3, Fig. 4A) on D8 for the lowest contrast of the conditioned orientation (30L) only in the cV1, PM and RL cortices. The modification in the *Size* of the responses was highly variable between mice in AL and LM but none was significantly diminished (Table 4, Fig. 4B). The *Latency* (Table 5) was not significantly modified in any areas and for any stimulation. The *SNR* (Table 6, Fig. 4C) was significantly reduced in response of the lowest stimulation contrast (30L) in A and RL.

For the CS/DPZ group, the variability of the results was much lower. The *Amplitude* in response to the conditioned stimuli was significantly decreased on D8 in cV1 and PM (30L, 30M and 30H), AM and RL (30M and 30H) and in AL and LM (30H). The non-conditioned stimulus (90H) was not affect in any visual areas (Fig. 4A). The comparison of the response amplitude of both orientation (30H vs 90H) in D8, showed a significant difference in iV1, AM, PM, RL and RSC following the DPZ treatment, whereas this difference was not observable on

D0. Additionally, Friedman analysis showed that the *Amplitude* response to the different contrast (30L, 30M and 30H) was not significant after the treatment in cV1, AL, PM and LM, while it was before the conditioning. The *Size* was significantly reduced in response of the CS/DPZ group in cV1 (30H), AM and RL (30M), and in the PM cortex (30L, 30M and 30H) (Fig. 4B). Significant difference in the *size* between both orientation (30H vs 90H) were observable in D8 only in PM. Finally, the cholinergic potentiation of the conditioning had a significant influence over the *SNR* in multiple visual cortices, in the PM cortex (30L, 30M and 30H), as well as in cV1 (30L and 30M), in AL, AM and RL (30M and 30H) and in A (30H) (Fig.4C). The *Latency* and the *Persistence* was not affected following the cholinergic potentiation. Finally, no significant modification of any CaS parameters was observed in response for the 90H stimulation (Fig. 4, Tables 3-6).

Comparison of the Post-Pre variation, the *Amplitude* was significantly modified by treatments in PM for all the contrasts of the conditioned orientation (30L, 30M and 30H) but not for the non-conditioned stimulus (90H). The multiple comparison showed that this modification occurs between the non-conditioned group and the DPZ conditioning group while no significant difference is observable between both conditioned groups. This modification is also observable in AL (30M and 30H) and RL (30H). Despite the Kruskal-Wallis test did not show any significant effect of the treatments in cV1 and AM, multiple comparison showed a clear significant effect between non-conditioned and DPZ groups (30H). The only significant difference between CS and CS/DPZ groups were observed in RL and AL for the conditioned stimulus (30H). For the *Size*, our results showed that there was a significant modification in PM for two contrasts of the conditioned stimulus (30M and 30H), both significant diminutions occur between the non-conditioned and the CS/DPZ group. For the *Latency*, only the response in AM was significantly changed for the conditioned stimulus (30H), expressed by a significant diminution of *Latency* between the non-conditioned and the CS/DPZ group. Lastly, for the *SNR*, we observed a significant modification for the conditioned stimulus (30H) in cV1 and LM, this significant diminution of the *SNR* was shown between both conditioned groups (CS vs DPZ). Interestingly, while the variation was low for the sham and for the CS/DPZ groups, the conditioning alone causes high interindividual variability in the treatment effect.

Activation Correlations

The co-activation of the cortical areas elicited by the conditioned (30°) or non-conditioned (90°) orientation presentation was evaluated using Pearson's Correlation analysis (Fig. 5), at D0 and D8. To highlight significant modification in the activation correlation, results from both days was then transformed using the Fisher Z-Transformation, allowing the comparison with t-test.

Before the conditioning, the activation correlation was similar for 30H or 90H. Every selected areas of the visual system were strongly correlated with each other ($r=0.69$ to 0.99). Where the lowest correlation was expressed between the activation of AL and LM ($r=0.69$) and the highest between cV1 and iV1 ($r=0.99$). The correlation between cV1 and the ventral visual stream (A, AM, AL, PM, RL) was stronger ($r=0.84$ to 0.98) than for the dorsal stream representative (LM; $r=0.70$). After the conditioning, the highest effect to the conditioned stimulus (30H) was seen in area AL and RSC. In fact, a weaker correlation between both areas and most of the cortical areas was observed for this conditioned stimulus (30H) in CS group. However, the correlation diminution was significant only between AL and A/RSC and between RSC and AM. No strong modification was observed in response of the non-conditioned stimulus (90H). Interestingly, while using DPZ, this decorrelation between RSC and visual areas was not observable, except for PM and RL. Despite the lack of significancy, the correlation between LM and others area was heavily diminished ($r=-0.25$ vs 0.60). A similar, but weaker, decorrelation was also observed between AL, PM and RL and most of the cortical visual areas. However, the activation correlation was generally diminished in this group for the non-conditioned stimulus (90H), but those modifications were discrete and not significant. Comparing the post-conditioning activation correlation of both conditioned groups (CS vs CS/DPZ), there was modification in the correlation, but none was significant in response to each stimulus (30H and 90H) (Fig. 5). For the sham group, there were also rare isolated changes, i.e. the activation correlation for the 30H stimulus was significantly decreased between RSC and AM and between cV1 and both iV1 and AM for the non-conditioned stimulus (90H).

Resting State Correlations

To evaluate the effect of conditioning on the resting state activity, which may reflect the long-term modification of the cortical network occurring in response to the conditioning, the modifications in the correlation between CaS was measured at rest. Our results showed that the monocular visual conditioning weakens the correlation between the binocular region of the ipsilateral V1 (iV1b) and cV1m, cA, iV1m, iLM and iA. The cholinergic potentiation through DPZ injection during the conditioning restored partially the correlation between both hemispheres. We observed a diminution of correlation only between iV1b and both cA and iCA in this group. While comparing the post-conditioning for both conditioned groups, a significant modification of the correlation between both hemispheres' AL, iV1b and cV1m and between cPM and cV1b was observed. For the non-conditioned group, there was no major modification of the resting state correlation over the experiment period (Fig. 6).

Gene Expression Modification

The expression of plasticity markers was quantified by RT-qPCR after our treatment. Our results showed that the conditioning enhanced the expression of tPa in V1 for both conditioned groups (CS group = 3.455 ± 0.537 , $p=0.0001$; CS/DPZ group = 2.913 ± 0.718 , $p=0.0005$), but causes no modification in the expression of Lynx1, Lypd6, PSD95, and GAP43 compared to the non-conditioned group (Fig. 7). While comparing both conditioned groups (CS vs DPZ), no significant difference in tPa expression was observed ($p=0.6377$) neither than in any other genes' expression.

3.4.5 Discussion

In this study, we examined the effects of a 7-day visual monocular conditioning on the mesoscopic map of the entire cortex, as well as cortical correlations with or without cholinergic potentiation via systemic DPZ administration (0.3 mg/kg). As the responses in other cortical areas were negligible, we centered our analysis on nine reactive cortical areas related to vision: A, AL, RL, AM, PM, LM, cV1, and iV, as well as in the RSC. Our results showed that there

was a neuronal activity decrease in layers 2/3 after conditioning, enhanced by the DPZ treatment. The significant effects were located in the contralateral visual areas and in the RSC. The functional connectivity between visual areas also decreased following the conditioning potentiated by DPZ. However, those modifications were observed predominantly in the ventral visual pathway. Additionally, an upregulation of tPa, a proteolytic factor involved in plasticity, was observed in the conditioned V1 regardless of the cholinergic potentiation, suggesting an involvement of synaptic plasticity in the conditioning process.

This is the first report showing mesoscale CaI mapping in the cortex upon visual stimulation with drifting gratings, and after a visual conditioning. The CaS was increased by a visual stimulation and was sensitive to the contrast but not the orientation of the gratings. The CaS was strikingly restricted to the cortical areas involved in vision. These areas were highly correlated during visual stimulation with drifting patterns in naïve animals. However, the CaS was not increased by the visual stimulation of other areas, including the ipsilateral V1. The downstream neural transmission of V1 to the prefrontal cortex was thus not detectable in Thy1-GCaMP6s mice with these experimental conditions. In the resting state, the CaS was only slightly correlated between bilateral cortices, except in the case of the primary visual cortex. The main result shows a strong reduction in the CaS for the conditioned stimulus in most of the cortical areas after CS/DPZ treatment, although a slight tendency for a decreased signal was also seen with sham or CS conditions.

The decrease in cortical activity induced by CS/DPZ is surprising, as previous studies rather demonstrated an enhancement of visual-evoked activity in similar conditions (Chamoun, Groleau, Bhat and Vaucher 2016, Cooke and Bear 2010, Kang, Groleau, Dotigny, Giguere and Vaucher 2014). This discrepancy might be explained by the level of signal collection. The mCaI technique measures the calcium influx in the excitatory neurons (Dana et al. 2014a) of layers 2/3 on large areas of the cortex, while electrophysiology recordings were located in one site of layer 4 in V1 and might result from both excitatory and inhibitory neuron activation. This layer-dependent neural activity has already been demonstrated (Obermayer et al. 2017, Yildirim et al. 2019), with a stronger sensory effect in layer 4 (Verdier and Dykes 2001), which contain fewer GABAergic cells compared to layers 2/3 (Gonchar et al. 2007). Therefore, the excitation

pathway of feedforward activity is strongly influenced by inhibition in layers 2/3 (D'Souza et al. 2016). It is also well documented that the cholinergic influence differs from one layer to another according to the receptors involved (Disney, Aoki and Hawken 2012, Obermayer, Verhoog, Luchicchi and Mansvelder 2017, Pfeffer et al. 2013), causing a differential effect of ACh (Giocomo and Hasselmo 2007, Mincez, Pinto, Dan and Chiba 2017, Oldford and Castro-Alamancos 2003, Shimegi et al. 2016, Soma, Shimegi, Suematsu, Tamura, et al. 2013). Moreover, recording in the present study was performed on awake animals, as opposed to the animals under anesthesia in previous studies. Awareness may influence the duration, the dynamics of the evoked response, the cortico-cortical interaction (Sellers et al. 2015), or be modulated by behavioral states such as levels of arousal, attention, and locomotion (Niell and Stryker 2010, Pakan et al. 2016). Finally, mCaI measures the global response, rather than a single neuronal assessment. Due to the salt-and-pepper organization of the neurons in the rodent V1, it is possible that an augmentation of the CaS from conditioned and tuned neurons is masked by the global signal, while non-conditioned and un-tuned neurons might be suppressed by increased levels of ACh (Castro-Alamancos and Oldford 2002).

Apart from these experimental considerations, our findings agree with previous studies showing that the conditioning might increase activation of GABAergic neurons in sensory cortices (Gierdalski et al. 2001, Jiao et al. 2006, Jiao et al. 2011), leading to an upregulation of the inhibitory drive (McKay et al. 2013, Saar et al. 2012, Tokarski et al. 2007). This inhibitory drive has been demonstrated as essential for the induction of condition-dependent synaptic plasticity and its maintenance (Posluszny et al. 2015). It is therefore possible that conditioning reduces the number of activated excitatory neurons in layers 2/3 or their level of excitation, which is exacerbated by ACh. Accordingly, ACh increases inhibitory drive and suppress lateral spreading (Kimura and Baughman 1997, Obermayer et al. 2018, Zinke et al. 2006). Furthermore, the spread of a CaS response to the visual stimulation (reduced size of activated area and restriction of the correlation to primary visual areas) was reduced only by CS/DPZ treatment, confirming previous results with ACh administration (Kimura, Fukuda and Tsumoto 1999, Silver et al. 2008). Our previous studies have also shown a strong dependency of cholinergic potentiation on M2-type muscarinic and nicotinic receptors (Kang, Huppe-Gourgues and Vaucher 2015), which is associated with GABAergic neurons (Disney and Aoki

2008, Groleau, Kang, Huppe-Gourgues and Vaucher 2015). On the other hand, a decreased response following conditioning might reflect an experience-dependent adaptation of neurons, in which the reduction of activity corresponds to an increase in neuronal efficiency – the cortical response to visual stimulation is not affected in the upstream secondary cortical areas. Interestingly, the response to the conditioned orientation was also affected at lower contrasts in the CS/DPZ group, suggesting that orientation is a predominant feature, and its repeated presentation might enhance its detection (i.e., the acuity of the mice) even in sub-optimal conditions.

The CS/DPZ reduced the *amplitude* response to the conditioned stimulus in V1, AM, LM, AL, and RSC. The correlation of cortical areas that respond to the pattern stimulation was also affected by our treatment, but only in V1 and in the ventral pathway, while the dorsal path (represented by LM) remained unaffected. This is likely due to the visual stimulus used, i.e., drifting gratings, which is processed by the ventral pathway (Marshel et al. 2011, Smith, Townsend, Huh, Zhu and Smith 2017). The greatest effects occur in V1 and PM, which is unsurprising considering the fact that neuron selectivity in V1 is essential to orientation and contrast changes (Glickfeld, Histed, et al. 2013) and because PM is one of the most V1's innervated visual area, along with LM and AL (Wang, Sporns and Burkhalter 2012). The low temporal frequency of our stimuli (1 Hz) might explain why PM, which responds to low temporal but high spatial frequencies, expresses more modifications in its response post-conditioning than AL, which has preferential affinity to high temporal and low spatial frequencies. These results might also suggest that the temporal frequency of the stimulation has a greater effect on the mouse's neuronal tuning than the spatial frequency. In fact, our stimulation (S.F.: 0.03cpd, T.F.: 1Hz, sinusoidal grating) is closer to the preferred spatial frequency of AL (S.F.: 0.045cpd) and the preferred temporal frequency of PM (T.F.: 1.2Hz) (Andermann, Kerlin, Roumis, Glickfeld and Reid 2011).

Aside from PM, the subsequent extrastriate visual areas responses were not significantly affected, while V1 response was reduced suggesting an improved efficiency of the V1 feedforward neurons projecting to those areas. The effect of the CS/DPZ did not seem to be related to the release of plasticity brakes Lynx1 and LypD6, which affect nicotinic transmission,

since the expression of these molecules were not modified. The increased expression of tPa during CS, combined with a weakening of the conditioned-stimulus response suggests the involvement of LTD and/or LTP mechanisms. In fact, this plasticity marker is well known to be essential in experience-dependent plasticity (Mataga et al. 2004). Additionally, its expression is upregulated during long-term potentiation (Qian et al. 1993) and long-term depression (Calabresi et al. 2000). In contradistinction, the expression of GAP43, which has an influence on AMPA receptor endocytosis and LTD (Han, Jiao, Jia, Chen, Chen, Gucek, Markey and Li 2013), was not modified by any treatments. It is therefore possible that LTP was involved in the mechanism of conditioning, improving the efficiency of neurons in layers 2/3. The increased expression of tPa during CS, combined with the weakening of the conditioned-stimulus response, suggests involvement of LTD and/or LTP mechanisms. In fact, this plasticity marker is known to be essential in experience-dependent plasticity (Mataga, Mizuguchi and Hensch 2004). Additionally, its expression is upregulated during long-term potentiation (Qian, Gilbert, Colicos, Kandel and Kuhl 1993) and long-term depression (Calabresi, Napolitano, Centonze, Marfia, Gubellini, Teule, Berretta, Bernardi, Frati, Tolu and Gulino 2000). In contradistinction, the expression of GAP43 was not modified by any treatments. It is therefore possible that this mechanism of conditioning was related to LTP. Despite our hypothesis, the effect of cholinergic potentiation does not seem to be related to the release of the plasticity brakes Lynx1 and LypD6, reducing nicotinic transmission, as the expression of these molecules were not modified. Knowing that the cholinergic system plays a key role in visual attentional processes (Herrero et al. 2008), the administration of DPZ might have contributed to an improved beneficial effect on visual transmission. Consequently, DPZ reduced the increased inter-individual variability in the CS groups, suggesting an attentional effect of increased levels of ACh.

DPZ also abolished the CS-induced decorrelation between interhemispheric binocular and monocular zones of V1 during resting state, suggesting an effect of ACh on binocular interaction. These results are also concomitant with a recent human study showing that DPZ administration reduces the ocular dominance shift normally observed after a monocular deprivation (Sheynin et al. 2019). Knowing that the binocular response is influenced by multiple factors such as the thalamocortical input from both eyes, the GABAergic modulation, and the

corticocortical projections, it might be further explained by the influence of ACh on each of these factors (Disney, Aoki and Hawken 2012, Groleau, Kang, Huppe-Gourgues and Vaucher 2015, Vaucher et al. 2019). This result may reflect the modification in perceptual strength in the conditioned eye over the other in the binocular region as observed in a monocular deprivation experiment (Scholl et al. 2017).

In regard to present and previous results, we suggest that the global decrease observed in cortical calcium responses in layers 2/3 of V1 and PM might be due to a potentiation of the inhibition drive to the conditioned stimulus, leading to a diminished pyramidal neuron activation, which is the predominant neuron type observed with the technique used for this research. This reduction of calcium signals in layers 2/3 is probably part of the computation process of visual inputs as it does not seem to modify upstream processing.

Author Contributions

GL performed the experiments, wrote the MATLAB script supervised by Labeo Technologies, analyzed the data, and wrote the first draft of the paper; RO contributed to RT-qPCR experiments; GL and EV designed the experiments, interpreted the results, and finalized writing. All authors approved the final manuscript.

Funding

This work was supported by a grant from the NSERC (238835-2011) to EV and from the FRQS Research Quebec Bio-Imaging Network (Innovation program) to EV, in partnership with Labeo Technologies (Montreal, Qc, Canada). GL was the recipient of a scholarship from the RBIQ and from the École d'Optométrie of Université de Montréal.

Conflict of interest Statement

The authors declared no conflict of interest in regards of the publication of this paper.

Acknowledgments

The authors are grateful to Drs. Matthieu Vanni (School of optometry) and Samuel Bélanger (Labeo Technologies Inc.) for their valuable assistance in mesoscopic calcium imaging, including in the development of the scripts for the analysis.

3.4.6 References

- Andermann ML, Kerlin AM, Roumis DK, Glickfeld LL, Reid RC. 2011. Functional Specialization of Mouse Higher Visual Cortical Areas. *Neuron*.72:10.1016/j.neuron.2011.1011.1013.
- Bhattacharyya A, Veit J, Kretz R, Bondar I, Rainer G. 2013. Basal forebrain activation controls contrast sensitivity in primary visual cortex. *BMC Neurosci*.14:55. Epub 2013/05/18.
- Calabresi P, Napolitano M, Centonze D, Marfia GA, Gubellini P, Teule MA, Berretta N, Bernardi G, Frati L, Tolu M, et al. 2000. Tissue plasminogen activator controls multiple forms of synaptic plasticity and memory. *Eur J Neurosci*. Mar;12:1002-1012. Epub 2000/04/13.
- Castro-Alamancos MA, Oldford E. 2002. Cortical sensory suppression during arousal is due to the activity-dependent depression of thalamocortical synapses. *J Physiol*. May 15;541:319-331.
- Chamoun M, Groleau M, Bhat M, Vaucher E. 2016. Dose-dependent effect of donepezil administration on long-term enhancement of visually evoked potentials and cholinergic receptor overexpression in rat visual cortex. *J Physiol Paris*. Sep;110:65-74. Epub 2016/12/04.
- Chen N, Sugihara H, Sharma J, Perea G, Petravic J, Le C, Sur M. 2012. Nucleus basalis-enabled stimulus-specific plasticity in the visual cortex is mediated by astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Oct 9;109:E2832-2841. Epub 2012/09/27.
- Chen N, Sugihara H, Sur M. 2015. An acetylcholine-activated microcircuit drives temporal dynamics of cortical activity. *Nat Neurosci*. Jun;18:892-902.
- Chen X, Hoffmann KP, Albright TD, Thiele A. 2012. Effect of feature-selective attention on neuronal responses in macaque area MT. *J Neurophysiol*. Mar;107:1530-1543. Epub 2011/12/16.
- Chubykin AA, Roach EB, Bear MF, Shuler MG. 2013. A cholinergic mechanism for reward timing within primary visual cortex. *Neuron*. Feb 20;77:723-735. Epub 2013/02/27.
- Cooke SF, Bear MF. 2010. Visual Experience Induces Long-Term Potentiation in the Primary Visual Cortex. *The Journal of Neuroscience*.30:16304-16313.
- Coppola JJ, Ward NJ, Jadi MP, Disney AA. 2016. Modulatory compartments in cortex and local regulation of cholinergic tone. *J Physiol Paris*. Sep;110:3-9.

D'Souza RD, Meier AM, Bista P, Wang Q, Burkhalter A. 2016. Recruitment of inhibition and excitation across mouse visual cortex depends on the hierarchy of interconnecting areas. *eLife*. 2016/09/26;5:e19332.

Dana H, Chen T-W, Hu A, Shields BC, Guo C, Looger LL, Kim DS, Svoboda K. 2014a. Thy1-GCaMP6 Transgenic Mice for Neuronal Population Imaging In Vivo. *PLOS ONE*.9:e108697.

Dana H, Chen TW, Hu A, Shields BC, Guo C, Looger LL, Kim DS, Svoboda K. 2014b. Thy1-GCaMP6 transgenic mice for neuronal population imaging in vivo. *PLoS One*.9:e108697.

Darvas M, Morsch M, Racz I, Ahmadi S, Swandulla D, Zimmer A. 2009. Modulation of the Ca²⁺ conductance of nicotinic acetylcholine receptors by Lypd6. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*.19:670-681. Epub 04/29.

Demars MP, Morishita H. 2014. Cortical parvalbumin and somatostatin GABA neurons express distinct endogenous modulators of nicotinic acetylcholine receptors. *Mol Brain*. Oct 31;7:75. Epub 2014/11/02.

Disney AA, Aoki C. 2008. Muscarinic acetylcholine receptors in macaque V1 are most frequently expressed by parvalbumin-immunoreactive neurons. *J Comp Neurol*.507:1748-1762.

Disney AA, Aoki C, Hawken MJ. 2012. Cholinergic suppression of visual responses in primate V1 is mediated by GABAergic inhibition. *J Neurophysiol*. Oct;108:1907-1923. Epub 2012/07/13.

Galuske RAW, Munk MHJ, Singer W. 2019. Relation between gamma oscillations and neuronal plasticity in the visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Nov;116:23317-23325. Epub 2019/10/28.

Gavornik JP, Bear MF. 2014. Learned spatiotemporal sequence recognition and prediction in primary visual cortex. *Nat Neurosci*. May;17:732-737. Epub 2014/03/25.

Geerts H, Guillaumat P-O, Grantham C, Bode W, Anciaux K, Sachak S. 2005. Brain levels and acetylcholinesterase inhibition with galantamine and donepezil in rats, mice, and rabbits. *Brain Research*. 2005/02/08;1033:186-193.

Gias C, Hewson-Stoate N, Jones M, Johnston D, Mayhew JE, Coffey PJ. 2005. Retinotopy within rat primary visual cortex using optical imaging. *NeuroImage*. 2005/01/01;24:200-206.

Gierdalski M, Jablonska B, Siucinska E, Lech M, Skibinska A, Kossut M. 2001. Rapid regulation of GAD67 mRNA and protein level in cortical neurons after sensory learning. *Cereb Cortex*. Sep;11:806-815. Epub 2001/09/05.

Giocomo LM, Hasselmo ME. 2007. Neuromodulation by glutamate and acetylcholine can change circuit dynamics by regulating the relative influence of afferent input and excitatory feedback. *Mol Neurobiol*. Oct;36:184-200.

Glickfeld LL, Andermann ML, Bonin V, Reid RC. 2013. Cortico-cortical projections in mouse visual cortex are functionally target specific. *Nature neuroscience*.16:219-226. Epub 2013/01/06.

Glickfeld LL, Histed MH, Maunsell JH. 2013. Mouse primary visual cortex is used to detect both orientation and contrast changes. *J Neurosci*. Dec 11;33:19416-19422. Epub 2013/12/18.

Glickfeld LL, Olsen SR. 2017. Higher-Order Areas of the Mouse Visual Cortex. *Annu Rev Vis Sci*. Sep 15;3:251-273. Epub 2017/07/27.

Gonchar Y, Wang Q, Burkhalter A. 2007. Multiple distinct subtypes of GABAergic neurons in mouse visual cortex identified by triple immunostaining. *Front Neuroanat*.1:3.

Groleau M, Kang JI, Huppe-Gourgues F, Vaucher E. 2015. Distribution and effects of the muscarinic receptor subtypes in the primary visual cortex. *Front Synaptic Neurosci*.7:10. Epub 2015/07/08.

Guevara E, Sadekova N, Girouard H, Lesage F. 2013. Optical imaging of resting-state functional connectivity in a novel arterial stiffness model. *Biomed Opt Express*. 2013/11/01;4:2332-2346.

Han M-H, Jiao S, Jia J-M, Chen Y, Chen CY, Gucek M, Markey SP, Li Z. 2013. The novel caspase-3 substrate Gap43 is involved in AMPA receptor endocytosis and long-term depression. *Mol Cell Proteomics*.12:3719-3731. Epub 2013/09/10.

Hendel T, Mank M, Schnell B, Griesbeck O, Borst A, Reiff DF. 2008. Fluorescence Changes of Genetic Calcium Indicators and OGB-1 Correlated with Neural Activity and Calcium *In Vivo* and *In Vitro*. *The Journal of Neuroscience*.28:7399-7411.

Hensch TK. 2005. Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat Rev Neurosci*. Nov;6:877-888. Epub 2005/11/02.

Herrero JL, Roberts MJ, Delicato LS, Gieselmann MA, Dayan P, Thiele A. 2008. Acetylcholine contributes through muscarinic receptors to attentional modulation in V1. *Nature*. Aug 28;454:1110-1114. Epub 2008/07/18.

Huberman AD, Niell CM. 2011. What can mice tell us about how vision works? *Trends in neurosciences*.34:464-473. Epub 08/15.

Jiao Y, Zhang C, Yanagawa Y, Sun Q-Q. 2006. Major Effects of Sensory Experiences on the Neocortical Inhibitory Circuits. *The Journal of Neuroscience*.26:8691-8701.

Jiao Y, Zhang Z, Zhang C, Wang X, Sakata K, Lu B, Sun Q-Q. 2011. A key mechanism underlying sensory experience-dependent maturation of neocortical GABAergic circuits in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*.108:12131-12136.

Kang JI, Groleau M, Dotigny F, Giguere H, Vaucher E. 2014. Visual training paired with electrical stimulation of the basal forebrain improves orientation-selective visual acuity in the rat. *Brain Struct Funct*. Jul;219:1493-1507. Epub 2013/05/24.

Kang JI, Huppe-Gourgues F, Vaucher E. 2015. Pharmacological Mechanisms of Cortical Enhancement Induced by the Repetitive Pairing of Visual/Cholinergic Stimulation. *PLoS One*.10:e0141663. Epub 2015/10/30.

Kim E, Sheng M. 2004. PDZ domain proteins of synapses. *Nature Reviews Neuroscience*. 2004/10/01;5:771-781.

Kimura F, Baughman RW. 1997. Distinct muscarinic receptor subtypes suppress excitatory and inhibitory synaptic responses in cortical neurons. *J Neurophysiol*. Feb;77:709-716. Epub 1997/02/01.

Kimura F, Fukuda M, Tsumoto T. 1999. Acetylcholine suppresses the spread of excitation in the visual cortex revealed by optical recording: possible differential effect depending on the source of input. *European Journal of Neuroscience*.11:3597-3609.

Leaderbrand K, Chen HJ, Corcoran KA, Guedea AL, Jovasevic V, Wess J, Radulovic J. 2016. Muscarinic acetylcholine receptors act in synergy to facilitate learning and memory. *Learning & Memory*. November 1, 2016;23:631-638.

Livak KJ, Schmittgen TD. 2001. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta C(T)}$ Method. *Methods*. Dec;25:402-408. Epub 2002/02/16.

Marshel JH, Garrett ME, Nauhaus I, Callaway EM. 2011. Functional specialization of seven mouse visual cortical areas. *Neuron*.72:1040-1054.

Mataga N, Mizuguchi Y, Hensch TK. 2004. Experience-dependent pruning of dendritic spines in visual cortex by tissue plasminogen activator. *Neuron*. Dec 16;44:1031-1041. Epub 2004/12/18.

Mataga N, Nagai N, Hensch TK. 2002. Permissive proteolytic activity for visual cortical plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. May 28;99:7717-7721. Epub 2002/05/29.

McClure-Begley TD, King NM, Collins AC, Stitzel JA, Wehner JM, Butt CM. 2009. Acetylcholine-stimulated [3H]GABA release from mouse brain synaptosomes is modulated by alpha4beta2 and alpha4alpha5beta2 nicotinic receptor subtypes. *Mol Pharmacol*.75:918-926. Epub 2009/01/12.

McKay BM, Oh MM, Disterhoft JF. 2013. Learning increases intrinsic excitability of hippocampal interneurons. *J Neurosci*. Mar 27;33:5499-5506. Epub 2013/03/29.

Mentis MJ, Sunderland T, Lai J, Connolly C, Krasuski J, Levine B, Friz J, Sobti S, Schapiro M, Rapoport SI. 2001. Muscarinic versus nicotinic modulation of a visual task. a pet study using drug probes. *Neuropsychopharmacology*. Oct;25:555-564. Epub 2001/09/15.

Minces V, Pinto L, Dan Y, Chiba AA. 2017. Cholinergic shaping of neural correlations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. May 30;114:5725-5730. Epub 2017/05/17.

Mishkin M, Lewis ME, Ungerleider LG. 1982. Equivalence of parieto-preoccipital subareas for visuospatial ability in monkeys. *Behav Brain Res*. Sep;6:41-55. Epub 1982/09/01.

Morishita H, Miwa JM, Heintz N, Hensch TK. 2010. Lynx1, a cholinergic brake, limits plasticity in adult visual cortex. *Science*. Nov 26;330:1238-1240. Epub 2010/11/13.

Motulsky HJ, Brown RE. 2006. Detecting outliers when fitting data with nonlinear regression – a new method based on robust nonlinear regression and the false discovery rate. *BMC Bioinformatics*. 2006/03/09;7:123.

Niell CM, Stryker MP. 2010. Modulation of visual responses by behavioral state in mouse visual cortex. *Neuron*.65:472-479.

Obermayer J, Heistek TS, Kerkhofs A, Goriounova NA, Kroon T, Baayen JC, Idema S, Testa-Silva G, Couey JJ, Mansvelder HD. 2018. Lateral inhibition by Martinotti interneurons is facilitated by cholinergic inputs in human and mouse neocortex. *Nat Commun*. 10;9:4101. Epub 2018/10/05.

Obermayer J, Verhoog MB, Luchicchi A, Mansvelder HD. 2017. Cholinergic Modulation of Cortical Microcircuits Is Layer-Specific: Evidence from Rodent, Monkey and Human Brain. *Front Neural Circuits*.11:100. Epub 2017/12/26.

Oldford E, Castroalamos M. 2003. Input-specific effects of acetylcholine on sensory and intracortical evoked responses in the “barrel cortex” in vivo. *Neuroscience*.117:769-778.

Pakan JMP, Lowe SC, Dylida E, Keemink SW, Currie SP, Coutts CA, Rochefort NL. 2016. Behavioral-state modulation of inhibition is context-dependent and cell type specific in mouse visual cortex. *eLife*. 2016/08/23;5:e14985.

Pfeffer CK, Xue M, He M, Huang ZJ, Scanziani M. 2013. Inhibition of inhibition in visual cortex: the logic of connections between molecularly distinct interneurons. *Nat Neurosci*. Aug;16:1068-1076. Epub 2013/07/03.

Posluszny A, Liguz-Leczna M, Turzynska D, Zakrzewska R, Bielecki M, Kossut M. 2015. Learning-Dependent Plasticity of the Barrel Cortex Is Impaired by Restricting GABA-Ergic Transmission. *PLOS ONE*.10:e0144415.

Qian Z, Gilbert ME, Colicos MA, Kandel ER, Kuhl D. 1993. Tissue-plasminogen activator is induced as an immediate-early gene during seizure, kindling and long-term potentiation. *Nature*. Feb 4;361:453-457. Epub 1993/02/04.

Ricciardi E, Handjaras G, Bernardi G, Pietrini P, Furey ML. 2013. Cholinergic enhancement reduces functional connectivity and BOLD variability in visual extrastriate cortex during selective attention. *Neuropharmacology*. Jan;64:305-313. Epub 2012/08/22.

Rieke F, Warland D, Steveninck RdRv, Bialek W. 1999. *Spikes: exploring the neural code*: MIT Press.

Rothman KJ. 1990. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology*. Jan;1:43-46.

Saar D, Reuveni I, Barkai E. 2012. Mechanisms underlying rule learning-induced enhancement of excitatory and inhibitory synaptic transmission. *J Neurophysiol*. Feb;107:1222-1229. Epub 2011/12/02.

Sadahiro M, Sajo M, Morishita H. 2016. Nicotinic regulation of experience-dependent plasticity in visual cortex. *J Physiol Paris*. Sep;110:29-36. Epub 2016/11/15.

Scholl B, Pattadkal JJ, Priebe NJ. 2017. Binocular Disparity Selectivity Weakened after Monocular Deprivation in Mouse V1. *The Journal of Neuroscience*.37:6517-6526.

Sellers KK, Bennett DV, Hutt A, Williams JH, Fröhlich F. 2015. Awake vs. anesthetized: layer-specific sensory processing in visual cortex and functional connectivity between cortical areas. *Journal of neurophysiology*.113:3798-3815. Epub 2015/04/01.

Sheynin Y, Chamoun M, Baldwin AS, Rosa-Neto P, Hess RF, Vaucher E. 2019. Cholinergic Potentiation Alters Perceptual Eye Dominance Plasticity Induced by a Few Hours of Monocular Patching in Adults. *Frontiers in Neuroscience*. 2019-January-31;13.

Shimegi S, Kimura A, Sato A, Aoyama C, Mizuyama R, Tsunoda K, Ueda F, Araki S, Goya R, Sato H. 2016. Cholinergic and serotonergic modulation of visual information processing in monkey V1. *J Physiol Paris*. Sep;110:44-51.

Silver MA, Shenhav A, D'Esposito M. 2008. Cholinergic Enhancement Reduces Spatial Spread of Visual Responses in Human Early Visual Cortex. *Neuron*.60:904-914.

Smith IT, Townsend LB, Huh R, Zhu H, Smith SL. 2017. Stream-dependent development of higher visual cortical areas. *Nature neuroscience*.20:200-208. Epub 2017/01/09.

Soma S, Shimegi S, Osaki H, Sato H. 2012. Cholinergic modulation of response gain in the primary visual cortex of the macaque. *J Neurophysiol*. Jan;107:283-291. Epub 2011/10/14.

Soma S, Shimegi S, Suematsu N, Sato H. 2013. Cholinergic modulation of response gain in the rat primary visual cortex. *Scientific Reports*. 01/31/online;3:1138.

Soma S, Shimegi S, Suematsu N, Tamura H, Sato H. 2013. Modulation-specific and laminar-dependent effects of acetylcholine on visual responses in the rat primary visual cortex. *PloS one*.8:e68430-e68430.

Soma S, Suematsu N, Shimegi S. 2013. Cholinesterase inhibitor, donepezil, improves visual contrast detectability in freely behaving rats. *Behav Brain Res*. Nov 1;256:362-367. Epub 2013/09/03.

Tokarski K, Urban-Ciecko J, Kossut M, Hess G. 2007. Sensory learning-induced enhancement of inhibitory synaptic transmission in the barrel cortex of the mouse. *Eur J Neurosci*. Jul;26:134-141. Epub 2007/06/19.

Turchi J, Sarter M. 1997. Cortical acetylcholine and processing capacity: effects of cortical cholinergic deafferentation on crossmodal divided attention in rats. *Brain Res Cogn Brain Res*. Oct;6:147-158. Epub 1998/02/05.

- Vaucher E, Laliberte G, Higgins MC, Maheux M, Jolicoeur P, Chamoun M. 2019. Cholinergic potentiation of visual perception and vision restoration in rodents and humans. *Restor Neurol Neurosci.*37:553-569. Epub 2019/12/17.
- Verdier D, Dykes RW. 2001. Long-term cholinergic enhancement of evoked potentials in rat hindlimb somatosensory cortex displays characteristics of long-term potentiation. *Exp Brain Res.*137:71-82.
- Voss P, Thomas M, Chou YC, Cisneros-Franco JM, Ouellet L, de Villers-Sidani E. 2016. Pairing Cholinergic Enhancement with Perceptual Training Promotes Recovery of Age-Related Changes in Rat Primary Auditory Cortex. *Neural Plast.*2016:1801979. Epub 2016/04/09.
- Wang Q, Burkhalter A. 2007. Area map of mouse visual cortex. *J Comp Neurol.* May 20;502:339-357. Epub 2007/03/17.
- Wang Q, Sporns O, Burkhalter A. 2012. Network Analysis of Corticocortical Connections Reveals Ventral and Dorsal Processing Streams in Mouse Visual Cortex. *The Journal of Neuroscience.*32:4386-4399.
- Yildirim M, Sugihara H, So PTC, Sur M. 2019. Functional imaging of visual cortical layers and subplate in awake mice with optimized three-photon microscopy. *Nat Commun.* Jan 11;10:177. Epub 2019/01/13.
- Zhuang J, Ng L, Williams D, Valley M, Li Y, Garrett M, Waters J. 2017. An extended retinotopic map of mouse cortex. *eLife.* 2017/01/06;6:e18372.
- Zinke W, Roberts MJ, Guo K, McDonald JS, Robertson R, Thiele A. 2006. Cholinergic modulation of response properties and orientation tuning of neurons in primary visual cortex of anaesthetized Marmoset monkeys. *The European journal of neuroscience.*24:314-328.

Table 1 - Primers list

		SEQUENCE
GCAMP6S	Forward	5'-ACA AGC AGA AGA ACG GCA TC-3'
	Reverse	5'-TGG TAG TGG TAG GCG AGC TG-3'
18S	Forward	5'- GTA ACC CGT TGA ACC CCA TT-3'
	Reverse	5'-CCA TCC AAT CGG TAG TAG CG-3'
LYNX1	Forward	5'-CCA CCT ACT GTA TGA CCA CAC G-3'
	Reverse	5'-CAA CAG CAG GTG GCA GAT GCA T-3'
LYPD6	Forward	5'-CAC TCC GTA TCC TGG TGG GTT T-3'
	Reverse	5'- GAC TTC CAT CGT GTG CTG AGT G-3'
TPA	Forward	5'- TGG TGC TGT TGG TAA GTT GT – 3'
	Reverse	5' – TGC CTG ACC AGG GAA TAC AT – 3'
PSD95	Forward	5' – TCA ACA CGG ACA CCC TAG AA – 3'
	Reverse	5'– TGA GTT ACC CCT TTC CAA TG– 3'
GAP43	Forward	5'- TGG AAC AAG ATG GTG TCA AG- 3'
	Reverse	5'-CCT TTG AGC TTT TTC CTT GT-3'
M2	Forward	5' – AAG TCA ACC GCC ACC TTC AGA C-3'
	Reverse	5' GTA GCC AAT CAC AGT GTA GAG GG-3'

Table 2 – Response parameters in function of the stimulation contrast and orientation.

Area	Stim.	Amplitude ($\Delta F/F$, %)	Size (Prop.)	Latency (ms)	Persistence (ms)	SNR
cVI	30L	0.39±0.04	0.85±0.03	11.22±0.44	20.59±0.45	13.26±1.08
	30M	0.47±0.05	0.86±0.03	11.06±0.44	20.69±0.44	15.26±1.18
	30H	<u>0.56±0.06</u>	0.88±0.03	<u>10.72±0.38</u>	<u>20.41±0.38</u>	17.33±0.88
	90L	0.38±0.04	0.75±0.06	12.83±0.50	22.25±1.20	14.32±1.50
	90M	0.46±0.06	0.86±0.03	11.50±0.51	22.13±0.90	10.17±1.25
	90H	0.55±0.06	0.95±0.01	12.06±0.51	22.94±0.99	14.81±0.79
PM	30L	0.37±0.03	0.87±0.03	11.33±0.33	19.59±0.76	6.53±1.05
	30M	0.46±0.04	0.96±0.01	10.33±0.40	19.94±0.51	8.51±1.49
	30H	0.56±0.05	0.97±0.01	10.33±0.32	20.63±0.54	9.22±1.62
	90L	0.38±0.04	0.89±0.03	12.33±0.50	21.07±1.10	7.08±1.25
	90M	0.45±0.04	0.96±0.01	11.50±0.47	19.63±1.03	6.48±1.28
	90H	0.54±0.05	0.92±0.02	11.56±0.57	21.18±0.89	8.76±1.67
LM	30L	0.23±0.03	0.73±0.06	11.50±0.51	18.80±0.39	6.06±1.02
	30M	0.28±0.04	0.80±0.05	12.17±0.47	18.88±0.46	6.69±1.26
	30H	0.32±0.04	0.92±0.02	11.72±0.37	19.71±0.40	7.36±1.46
	90L	0.17±0.02	0.65±0.08	12.50±0.65	19.35±1.68	4.77±0.92
	90M	0.23±0.03	0.69±0.07	11.06±0.70	17.19±0.98	4.87±1.01
	90H	0.27±0.03	0.72±0.06	11.71±0.49	19.41±1.30	6.16±1.23
A	30L	0.18±0.02	0.34±0.08	10.06±1.00	15.59±0.91	3.60±0.70
	30M	0.20±0.04	0.40±0.08	8.50±0.44	14.18±1.49	3.90±0.94
	30H	0.20±0.04	0.33±0.07	9.83±0.82	14.00±1.21	3.10±0.61
	90L	0.17±0.03	0.21±0.03	11.39±0.70	14.53±1.76	2.57±0.52
	90M	0.18±0.03	0.33±0.07	11.72±0.80	15.00±1.61	2.54±0.48
	90H	0.22±0.03	0.30±0.07	11.17±0.97	16.71±1.23	3.36±0.69
AL	30L	0.27±0.03	0.71±0.07	10.56±0.62	19.07±0.38	5.52±0.96
	30M	0.31±0.05	0.72±0.07	10.94±0.45	18.36±0.52	5.45±1.01
	30H	0.36±0.06	0.84±0.05	<u>10.50±0.47</u>	<u>17.25±0.82</u>	5.59±1.08
	90L	0.24±0.04	0.63±0.08	12.33±0.67	17.76±1.57	3.99±0.72
	90M	0.28±0.05	0.68±0.07	11.17±0.61	16.53±1.56	4.84±0.79
	90H	0.33±0.05	0.70±0.07	11.94±0.78	19.59±1.12	5.74±1.03
AM	30L	0.20±0.02	0.37±0.07	10.44±0.79	17.53±0.94	4.02±0.75
	30M	0.23±0.03	0.44±0.06	9.78±0.72	18.18±1.21	4.69±1.04
	30H	0.25±0.04	0.41±0.06	10.61±0.70	16.47±1.33	4.18±0.79
	90L	0.21±0.03	0.40±0.07	12.00±0.67	17.69±1.78	3.94±0.84
	90M	0.22±0.04	0.39±0.07	12.28±0.66	19.00±1.54	2.93±0.52
	90H	0.26±0.04	0.34±0.06	12.00±0.94	18.29±1.42	4.45±0.979
RL	30L	0.21 ± 0.02	0.59 ± 0.07	9.72 ± 0.80	17.41 ± 0.62	4.38 ± 0.76
	30M	0.20 ± 0.02	0.64 ± 0.08	11.67 ± 0.56	18.18 ± 0.69	4.86 ± 1.00
	30H	0.25 ± 0.04	0.63 ± 0.05	11.67 ± 0.56	16.88 ± 0.69	4.53 ± 0.86
	90L	0.17 ± 0.02	0.56 ± 0.06	11.61 ± 0.81	17.53 ± 1.54	3.52 ± 0.63
	90M	0.23 ± 0.03	0.59 ± 0.07	10.28 ± 0.74	16.69 ± 1.12	3.08 ± 0.56
	90H	0.27 ± 0.03	0.58 ± 0.07	11.61 ± 0.82	18.47 ± 1.01	4.74 ± 0.93
RSC	30L	0.10 ± 0.01	0.39 ± 0.03	10.89 ± 0.52	13.53 ± 0.72	3.16 ± 0.52
	30M	0.14 ± 0.02	0.44 ± 0.04	10.59 ± 0.46	16.41 ± 1.21	3.52 ± 0.62
	30H	0.16 ± 0.02	0.48 ± 0.04	9.39 ± 0.43	15.06 ± 0.59	3.28 ± 0.52
	90L	0.10 ± 0.01	0.39 ± 0.05	11.06 ± 0.93	12.94 ± 1.67	2.74 ± 0.40
	90M	0.13 ± 0.02	0.43 ± 0.05	10.28 ± 0.74	14.07 ± 0.85	2.36 ± 0.40
	90H	0.15 ± 0.02	0.46 ± 0.04	11.06 ± 0.59	15.94 ± 1.02	3.62 ± 0.67

Values represent parameters (*Amplitude, Size, Latency, Persistence and SNR*) of response to the visual stimulation (30L: 30°, 50%; 30M: 30°, 75%; 30H: 30°, 100%; 90L: 90°, 50%; 90M: 90°, 75%; 90H: 90°, 100%) (means +/- S.E.M.), 30L or 90L in bold, $p \leq 0.05$ compared to low contrast counterparts; 30H in underline, $p \leq 0.05$ compared to 90H .

Table 3 – Modification in the *Amplitude* (Δ Post-Pre cortical response) of the visual stimulation.

Area	Stim.	Treatment					
		Sham		CS		CS/DPZ	
cV1	30L	-0.188 ± 0.007 (-0.188)	-0.214 ± 0.059 (-0.162)	-0.106 ± 0.018 (-0.116)			
	30M	-0.193 ± 0.013 (-0.186)	-0.190 ± 0.076 (-0.078)	-0.198 ± 0.036 (-0.158)			
	30H	-0.179 ± 0.024 (-0.205)	-0.188 ± 0.074 (-0.088)	-0.216 ± 0.043 (-0.145)			
	90H	-0.195 ± 0.021 (0.198)	-0.043 ± 0.084 (0.168)	-0.041 ± 0.038 (-0.098)			
iV1	30L	-0.012 ± 0.008 (-0.020)	-0.011 ± 0.020 (0.000)	0.055 ± 0.040 (0.008)			
	30M	-0.043 ± 0.014 (-0.042)	0.020 ± 0.012 (0.030)	-0.053 ± 0.012 (0.012)			
	30H	-0.023 ± 0.031 (0.010)	0.018 ± 0.015 (-0.006)	-0.023 ± 0.009 (-0.005)			
	90H	-0.058 ± 0.019 (-0.088)	-0.014 ± 0.033 (0.006)	-0.040 ± 0.020 (0.031)			
AL	30L	-0.120 ± 0.018 (-0.123)	-0.115 ± 0.045 (-0.072)	-0.074 ± 0.024 (-0.028)			
	30M	-0.099 ± 0.028 (-0.122)	-0.062 ± 0.060 (-0.003)	-0.143 ± 0.033 (-0.157)			
	30H	-0.057 ± 0.031 (-0.072)	-0.067 ± 0.059 (0.028)	-0.204 ± 0.037 (-0.209)			
	90H	-0.077 ± 0.019 (-0.076)	0.016 ± 0.043 (0.024)	-0.079 ± 0.039 (-0.106)			
A	30L	-0.030 ± 0.020 (-0.036)	-0.120 ± 0.035 (-0.149)	-0.009 ± 0.042 (0.002)			
	30M	0.003 ± 0.045 (-0.179)	-0.045 ± 0.050 (-0.015)	-0.066 ± 0.022 (-0.034)			
	30H	0.074 ± 0.015 (0.075)	-0.070 ± 0.037 (-0.118)	-0.137 ± 0.034 (-0.102)			
	90H	0.049 ± 0.041 (0.009)	0.035 ± 0.026 (0.058)	0.067 ± 0.090 (0.194)			
AM	30L	-0.025 ± 0.030 (-0.012)	-0.091 ± 0.039 (-0.050)	-0.045 ± 0.027 (-0.014)			
	30M	0.001 ± 0.041 (0.025)	-0.041 ± 0.060 (-0.021)	-0.124 ± 0.024 (-0.116)			
	30H	0.063 ± 0.040 (0.063)	-0.051 ± 0.049 (-0.098)	-0.192 ± 0.038 (-0.123)			
	90H	0.045 ± 0.060 (0.014)	0.031 ± 0.044 (0.007)	-0.011 ± 0.065 (0.004)			
PM	30L	-0.080 ± 0.019 (-0.103)	-0.211 ± 0.032 (-0.174)	-0.182 ± 0.039 (-0.144)			
	30M	-0.094 ± 0.031 (-0.067)	-0.206 ± 0.058 (-0.201)	-0.257 ± 0.043 (-0.194)			
	30H	-0.040 ± 0.041 (-0.002)	-0.230 ± 0.068 (-0.239)	-0.300 ± 0.059 (-0.354)			
	90H	-0.074 ± 0.030 (-0.057)	-0.108 ± 0.062 (-0.195)	-0.068 ± 0.065 (-0.038)			
LM	30L	-0.098 ± 0.019 (-0.093)	-0.128 ± 0.045 (-0.062)	-0.004 ± 0.027 (0.009)			
	30M	-0.094 ± 0.023 (-0.113)	-0.075 ± 0.055 (-0.002)	-0.110 ± 0.052 (-0.078)			
	30H	-0.073 ± 0.042 (-0.139)	-0.063 ± 0.047 (0.009)	-0.139 ± 0.043 (-0.144)			
	90H	-0.079 ± 0.025 (-0.106)	0.041 ± 0.055 (0.078)	-0.011 ± 0.028 (-0.028)			
RL	30L	-0.076 ± 0.013 (-0.062)	-0.138 ± 0.038 (-0.077)	-0.070 ± 0.036 (-0.089)			
	30M	-0.064 ± 0.030 (-0.096)	-0.067 ± 0.062 (-0.001)	-0.139 ± 0.027 (-0.188)			
	30H	0.003 ± 0.026 (-0.036)	-0.082 ± 0.050 (-0.070)	-0.216 ± 0.034 (-0.213)			
	90H	-0.056 ± 0.027 (-0.086)	0.026 ± 0.047 (-0.001)	-0.031 ± 0.058 (-0.016)			
RSC	30L	-0.024 ± 0.012 (-0.051)	-0.063 ± 0.021 (-0.054)	-0.013 ± 0.009 (-0.022)			
	30M	-0.032 ± 0.015 (-0.034)	-0.024 ± 0.037 (-0.021)	-0.014 ± 0.015 (-0.071)			
	30H	0.023 ± 0.010 (0.036)	-0.067 ± 0.029 (-0.066)	-0.061 ± 0.023 (-0.046)			
	90H	-0.011 ± 0.019 (0.010)	0.026 ± 0.013 (0.035)	0.068 ± 0.017 (0.080)			

Values represent the cortical *Amplitude* response to the visual stimulation (n=5) (30L: 30°, 50%; 30M: 30°, 75%; 30H: 30°, 100%; 90H: 90°, 100%) cortical response (means +/- sem (median)), $p \leq 0.05$ are represented in bold, t-test compared to Δ Pre-Post cortical response (cV1: contralateral primary visual cortex; iV1: ipsilateral primary visual cortex; PM: posterior-median cortex; LM: latero-median cortex; A: anterior cortex; AL: antero-lateral cortex; AM: antero-median cortex; RL: rostro-lateral cortex; RS: retrosplenial cortex).

Table 4 – Modification in the *Size* (Δ Post-Pre cortical response) in response of the visual stimulation.

Area	Stim.	Treatment					
		Sham		CS		CS/DPZ	
cV1	30L	-0.004 ± 0.145 (-0.124)	-0.169 ± 0.190 (-0.301)	-0.048 ± 0.014 (-0.054)			
	30M	0.024 ± 0.166 (-0.128)	-0.009 ± 0.192 (-0.018)	-0.083 ± 0.030 (-0.046)			
	30H	0.022 ± 0.173 (-0.146)	-0.008 ± 0.198 (0.073)	-0.088 ± 0.017 (-0.101)			
	90H	-0.005 ± 0.162 (-0.157)	0.019 ± 0.183 (0.082)	0.006 ± 0.019 (-0.007)			
iV1	30L	-0.041 ± 0.054 (0.026)	-0.051 ± 0.069 (-0.155)	-0.009 ± 0.037 (-0.008)			
	30M	-0.100 ± 0.032 (-0.060)	0.077 ± 0.030 (0.091)	-0.013 ± 0.038 (-0.014)			
	30H	-0.090 ± 0.090 (-0.072)	0.062 ± 0.051 (0.067)	0.063 ± 0.024 (0.070)			
	90H	-0.086 ± 0.050 (-0.095)	0.076 ± 0.064 (0.035)	0.127 ± 0.041 (0.154)			
AL	30L	-0.217 ± 0.134 (-0.336)	-0.074 ± 0.171 (0.041)	-0.164 ± 0.071 (-0.068)			
	30M	-0.093 ± 0.129 (-0.143)	0.027 ± 0.165 (0.300)	-0.228 ± 0.042 (-0.212)			
	30H	-0.164 ± 0.156 (-0.344)	-0.029 ± 0.224 (-0.059)	-0.276 ± 0.065 (-0.328)			
	90H	-0.178 ± 0.147 (-0.414)	0.164 ± 0.200 (0.412)	-0.065 ± 0.139 (-0.213)			
A	30L	0.245 ± 0.095 (0.124)	0.131 ± 0.080 (0.108)	0.073 ± 0.152 (-0.008)			
	30M	0.195 ± 0.089 (0.058)	0.255 ± 0.081 (0.172)	-0.182 ± 0.073 (-0.164)			
	30H	0.214 ± 0.076 (0.171)	0.100 ± 0.138 (-0.021)	-0.045 ± 0.131 (-0.138)			
	90H	0.262 ± 0.113 (0.125)	0.263 ± 0.129 (0.101)	0.018 ± 0.154 (0.010)			
AM	30L	0.197 ± 0.114 (0.123)	0.178 ± 0.096 (0.223)	0.045 ± 0.130 (0.129)			
	30M	0.170 ± 0.134 (0.160)	0.217 ± 0.104 (0.235)	-0.208 ± 0.031 (-0.191)			
	30H	0.199 ± 0.116 (0.129)	0.127 ± 0.151 (-0.184)	-0.210 ± 0.101 (-0.246)			
	90H	0.231 ± 0.140 (0.080)	0.295 ± 0.131 (0.256)	-0.051 ± 0.125 (0.024)			
PM	30L	0.139 ± 0.133 (0.000)	-0.170 ± 0.180 (-0.316)	-0.273 ± 0.033 (-0.239)			
	30M	0.118 ± 0.149 (-0.014)	-0.034 ± 0.175 (-0.047)	-0.268 ± 0.045 (-0.240)			
	30H	0.143 ± 0.147 (0.000)	-0.088 ± 0.191 (-0.041)	-0.260 ± 0.050 (-0.265)			
	90H	0.150 ± 0.142 (-0.054)	0.048 ± 0.211 (0.099)	-0.076 ± 0.047 (-0.067)			
LM	30L	-0.059 ± 0.125 (-0.230)	-0.118 ± 0.181 (-0.230)	-0.044 ± 0.055 (-0.119)			
	30M	-0.058 ± 0.159 (-0.351)	0.075 ± 0.195 (0.049)	-0.124 ± 0.068 (-0.068)			
	30H	-0.141 ± 0.183 (-0.495)	0.087 ± 0.207 (0.053)	-0.099 ± 0.044 (-0.048)			
	90H	-0.142 ± 0.161 (-0.479)	0.175 ± 0.225 (0.117)	0.099 ± 0.066 (0.039)			
RL	30L	0.022 ± 0.132 (-0.127)	0.027 ± 0.161 (0.120)	-0.178 ± 0.095 (-0.257)			
	30M	0.095 ± 0.125 (-0.069)	0.090 ± 0.152 (0.234)	-0.242 ± 0.057 (-0.304)			
	30H	0.069 ± 0.140 (-0.044)	-0.077 ± 0.176 (-0.258)	-0.381 ± 0.104 (-0.598)			
	90H	0.054 ± 0.145 (-0.127)	0.177 ± 0.182 (0.143)	-0.070 ± 0.149 (0.017)			
RSC	30L	-0.038 ± 0.052 (-0.074)	-0.012 ± 0.082 (0.057)	-0.022 ± 0.054 (-0.065)			
	30M	-0.029 ± 0.055 (-0.119)	0.098 ± 0.052 (0.159)	-0.031 ± 0.043 (-0.009)			
	30H	0.068 ± 0.051 (0.051)	-0.030 ± 0.085 (-0.168)	-0.073 ± 0.039 (-0.062)			
	90H	-0.059 ± 0.090 (-0.227)	0.101 ± 0.094 (0.149)	0.134 ± 0.014 (0.132)			

Values represent the cortical *Size* response to the visual stimulation (n=5) (30L: 30°, 50%; 30M: 30°, 75%; 30H: 30°, 100%; 90H: 90°, 100%) cortical response (means +/- sem (median)), $p \leq 0.05$ are represented in bold, t-test compared to Δ Pre-Post cortical response (cV1: contralateral primary visual cortex; iV1: ipsilateral primary visual cortex; PM: posterior-median cortex; LM: latero-median cortex; A: anterior cortex; AL: antero-lateral cortex; AM: antero-median cortex; RL: rostro-lateral cortex; RS: retrosplenial cortex).

Table 5 – Modification in the *Latency* (Δ Post-Pre cortical response) in response of the visual stimulation.

Area	Stim.	Treatment		
		Sham	CS	CS/DPZ
cV1	30L	1.800 ± 0.611 (2.000)	0.000 ± 0.699 (1.000)	0.400 ± 0.806 (0.000)
	30M	1.400 ± 0.686 (1.000)	0.000 ± 0.558 (0.000)	-0.200 ± 1.020 (-2.000)
	30H	1.000 ± 0.632 (1.000)	-0.600 ± 0.581 (-2.000)	0.600 ± 0.452 (0.000)
	90H	2.000 ± 0.558 (2.000)	1.000 ± 1.054 (1.000)	-1.200 ± 0.998 (-1.000)
iV1	30L	-1.600 ± 1.024 (-3.000)	1.800 ± 1.638 (5.000)	-2.800 ± 2.736 (-3.000)
	30M	0.200 ± 0.998 (-1.000)	0.000 ± 0.760 (1.000)	-2.400 ± 0.618 (-2.000)
	30H	0.200 ± 0.879 (0.000)	0.600 ± 0.777 (2.000)	0.800 ± 1.143 (0.000)
	90H	-1.000 ± 0.869 (0.000)	0.200 ± 1.806 (-1.000)	-1.000 ± 0.789 (0.000)
AL	30L	0.800 ± 1.718 (2.000)	2.000 ± 0.760 (2.000)	-0.600 ± 0.884 (-1.000)
	30M	-0.200 ± 0.573 (0.000)	-0.600 ± 0.581 (0.000)	-0.600 ± 0.618 (-1.000)
	30H	1.000 ± 0.422 (2.000)	-1.400 ± 1.258 (-2.000)	-1.400 ± 1.514 (-2.000)
	90H	2.400 ± 0.542 (2.000)	0.800 ± 1.356 (2.000)	-2.600 ± 2.237 (-1.000)
A	30L	0.800 ± 1.611 (-1.000)	1.400 ± 1.166 (2.000)	-1.800 ± 1.971 (-2.000)
	30M	5.600 ± 1.694 (4.000)	1.000 ± 2.055 (-1.000)	0.200 ± 1.254 (-1.000)
	30H	1.800 ± 0.827 (1.000)	3.200 ± 1.855 (2.000)	-4.000 ± 1.660 (-5.000)
	90H	-2.000 ± 1.174 (-2.000)	1.800 ± 1.451 (2.000)	-4.200 ± 1.718 (-5.000)
AM	30L	2.200 ± 0.533 (2.000)	-1.400 ± 1.046 (-1.000)	-0.400 ± 1.939 (-1.000)
	30M	1.600 ± 0.581 (3.000)	4.000 ± 1.592 (3.000)	0.800 ± 1.236 (3.000)
	30H	3.000 ± 1.414 (3.000)	1.600 ± 0.653 (0.000)	-4.600 ± 1.833 (-3.000)
	90H	0.000 ± 1.193 (-2.000)	0.400 ± 1.833 (-1.000)	-2.000 ± 2.211 (1.000)
PM	30L	2.200 ± 0.490 (3.000)	0.000 ± 0.596 (0.000)	-0.200 ± 0.442 (0.000)
	30M	2.000 ± 0.843 (3.000)	-0.400 ± 0.400 (-1.000)	0.200 ± 0.929 (-1.000)
	30H	0.200 ± 0.533 (-1.000)	0.000 ± 0.558 (1.000)	0.400 ± 0.653 (-1.000)
	90H	1.000 ± 0.966 (1.000)	0.200 ± 1.482 (-2.000)	0.600 ± 1.002 (1.000)
LM	30L	1.400 ± 1.408 (1.000)	-1.200 ± 1.181 (-3.000)	-2.200 ± 0.327 (-3.000)
	30M	-0.800 ± 0.742 (-1.000)	-0.400 ± 0.618 (-1.000)	-1.000 ± 0.471 (-1.000)
	30H	2.200 ± 0.646 (2.000)	-1.400 ± 0.542 (-1.000)	0.000 ± 0.760 (0.000)
	90H	1.400 ± 0.618 (1.000)	2.000 ± 1.789 (1.000)	-2.800 ± 1.555 (-2.000)
RL	30L	1.400 ± 1.586 (3.000)	-0.800 ± 1.597 (-4.000)	0.200 ± 1.541 (1.000)
	30M	-1.600 ± 0.833 (-1.000)	-0.800 ± 0.389 (-1.000)	-1.800 ± 0.975 (-1.000)
	30H	0.400 ± 0.400 (1.000)	-0.200 ± 0.929 (-1.000)	-2.000 ± 1.874 (-2.000)
	90H	-1.000 ± 1.155 (-2.000)	3.000 ± 1.414 (2.000)	2.000 ± 0.869 (1.000)
RSC	30L	0.000 ± 1.054 (1.000)	-0.600 ± 0.806 (-1.000)	-1.800 ± 1.467 (-1.000)
	30M	-0.200 ± 1.020 (-1.000)	1.000 ± 2.055 (-2.000)	1.000 ± 1.317 (2.000)
	30H	1.800 ± 0.573 (1.000)	2.200 ± 0.573 (2.000)	-1.000 ± 0.816 (-1.000)
	90H	-1.200 ± 1.569 (-2.000)	-0.800 ± 0.975 (-2.000)	0.800 ± 1.181 (2.000)

Values represent the cortical *Latency* response to the visual stimulation (n=5) (30L: 30°, 50%; 30M: 30°, 75%; 30H: 30°, 100%; 90H: 90°, 100%) cortical response (means +/- sem (median)), $p \leq 0.05$ are represented in bold, t-test compared to Δ Pre-Post cortical response (cV1: contralateral primary visual cortex; iV1: ipsilateral primary visual cortex; PM: posterior-median cortex; LM: latero-median cortex; A: anterior cortex; AL: antero-lateral cortex; AM: antero-median cortex; RL: rostro-lateral cortex; RS: retrosplenial cortex).

Table 6 – Modification in the SNR (Δ Post-Pre cortical response) in response of the visual stimulation.

Area	Stim.	Treatment					
		Sham		CS		CS/DPZ	
cV1	30L	-5.504 ± 0.939	(-6.355)	-1.907 ± 1.768	(-3.996)	-3.306 ± 0.501	(-5.837)
	30M	-4.327 ± 1.539	(-4.141)	-3.725 ± 3.237	(-2.985)	-4.766 ± 0.662	(-11.005)
	30H	-5.766 ± 1.486	(-8.209)	2.983 ± 2.863	(-0.047)	-9.187 ± 1.766	(-2.867)
	90H	-2.594 ± 0.959	(-2.473)	7.242 ± 3.414	(3.423)	-1.487 ± 1.629	(0.603)
iV1	30L	0.058 ± 0.442	(0.440)	-0.854 ± 0.508	(-0.211)	0.367 ± 0.178	(0.085)
	30M	-1.101 ± 0.571	(-0.779)	0.340 ± 0.628	(1.567)	0.295 ± 0.430	(-1.238)
	30H	0.499 ± 0.709	(1.279)	2.775 ± 0.818	(2.652)	-0.609 ± 0.485	(0.623)
	90H	-1.934 ± 0.938	(-2.564)	2.819 ± 0.750	(2.850)	1.653 ± 0.981	(-2.278)
AL	30L	-4.161 ± 0.917	(-3.268)	-3.528 ± 1.243	(-3.304)	-2.162 ± 1.031	(-2.411)
	30M	-3.300 ± 0.930	(-3.170)	-0.658 ± 1.554	(-1.325)	-2.020 ± 0.321	(-4.938)
	30H	-2.525 ± 1.475	(-2.129)	0.056 ± 1.580	(-0.851)	-5.234 ± 0.403	(-0.635)
	90H	-3.407 ± 1.386	(-4.288)	2.025 ± 0.734	(1.851)	-0.655 ± 1.501	(0.031)
A	30L	-0.144 ± 1.189	(-0.480)	-2.874 ± 0.800	(-1.170)	0.773 ± 1.161	(-0.308)
	30M	-0.512 ± 1.363	(-0.520)	-1.088 ± 0.935	(-0.018)	-0.408 ± 0.627	(-1.397)
	30H	2.965 ± 0.779	(2.308)	-0.354 ± 0.667	(-0.769)	-1.519 ± 0.226	(0.332)
	90H	1.111 ± 1.156	(0.113)	4.870 ± 1.985	(2.017)	1.008 ± 1.144	(-0.019)
AM	30L	0.185 ± 1.218	(-0.603)	-1.956 ± 1.227	(-0.496)	-0.877 ± 1.074	(-1.856)
	30M	-0.361 ± 1.240	(-1.507)	-0.606 ± 1.568	(-0.028)	-2.107 ± 0.452	(-2.772)
	30H	2.696 ± 1.585	(2.715)	0.194 ± 1.310	(-1.336)	-3.147 ± 0.524	(0.173)
	90H	1.131 ± 1.599	(1.388)	4.603 ± 1.724	(3.499)	-0.831 ± 1.035	(-2.344)
PM	30L	-1.261 ± 0.916	(-2.382)	-3.458 ± 1.226	(-5.494)	-3.958 ± 0.818	(-3.910)
	30M	-0.477 ± 0.847	(0.156)	-3.034 ± 1.772	(-5.262)	-4.272 ± 0.556	(-8.087)
	30H	0.054 ± 1.575	(2.053)	0.177 ± 1.799	(-0.835)	-6.313 ± 1.139	(-2.341)
	90H	-0.384 ± 1.063	(-0.400)	6.196 ± 2.226	(4.214)	-0.942 ± 1.939	(-0.114)
LM	30L	-4.189 ± 0.472	(-4.626)	-1.521 ± 1.612	(-1.382)	0.095 ± 0.730	(-1.288)
	30M	-3.416 ± 1.276	(-4.333)	-0.116 ± 2.088	(0.060)	-1.540 ± 0.706	(-6.654)
	30H	-4.055 ± 1.884	(-6.771)	2.858 ± 2.120	(0.285)	-5.189 ± 1.370	(-0.990)
	90H	-3.593 ± 0.825	(-5.035)	7.007 ± 3.201	(0.956)	1.232 ± 1.013	(-2.942)
RL	30L	-1.623 ± 1.146	(-0.233)	-3.190 ± 0.893	(-2.021)	-1.334 ± 1.462	(-1.824)
	30M	-2.034 ± 1.059	(-2.743)	-1.453 ± 1.530	(-0.398)	-1.982 ± 0.200	(-3.940)
	30H	0.586 ± 1.028	(0.708)	-1.045 ± 1.074	(-1.691)	-4.368 ± 0.332	(1.019)
	90H	-1.250 ± 1.559	(-2.217)	3.876 ± 1.626	(2.352)	-0.132 ± 1.395	(0.334)
RSC	30L	-0.883 ± 0.622	(0.254)	-2.924 ± 0.758	(-2.125)	0.274 ± 0.566	(-0.936)
	30M	-1.326 ± 0.450	(-1.482)	-0.712 ± 0.956	(-1.337)	-0.043 ± 0.423	(-2.072)
	30H	0.820 ± 0.429	(1.683)	-0.373 ± 0.871	(-1.383)	-1.210 ± 0.584	(0.513)
	90H	-0.002 ± 0.914	(-0.129)	2.018 ± 0.884	(1.010)	0.285 ± 0.594	(-5.837)

Values represent the cortical signal-noise-ratio (SNR) response to the visual stimulation (n=5) (30L: 30°, 50%; 30M: 30°, 75%; 30H: 30°, 100%; 90H: 90°, 100%) cortical response (means +/- sem (median)), $p \leq 0.05$ are represented in bold, t-test compared to Δ Pre-Post cortical response (cV1: contralateral primary visual cortex; iV1: ipsilateral primary visual cortex; PM: posterior-median cortex; LM: latero-median cortex; A: anterior cortex; AL: antero-lateral cortex; AM: antero-median cortex; RL: rostro-lateral cortex; RS: retrosplenial cortex).

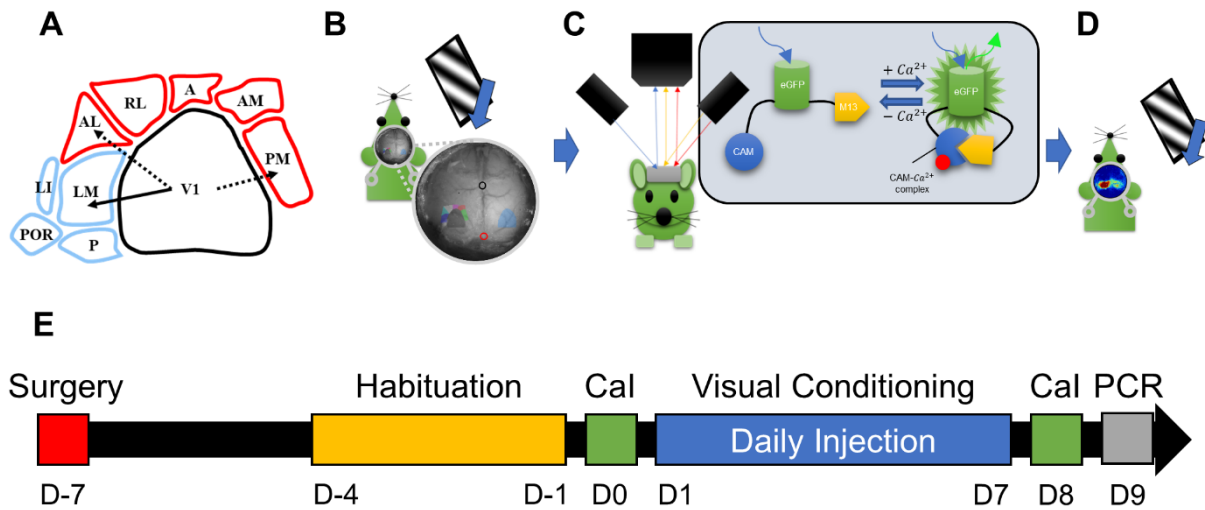


Figure 1 – Visual pathways and methodology. (A) Schematic representation of the visual cortical areas adapted from (Zhuang et al. 2017) and their belonging to the dorsal (purple) or ventral (blue) stream. The density of V1's projections to LM, AL and PM are greater (arrows) in these areas compared to adjacent areas, suggesting that LM and AL are the gateway for each visual streams. (B) Schematic representation of the experimental set-up: a monitor was placed in the right side (120°) of the head-fixed mouse to monocularly stimulate the right visual field by drifting oriented gratings. (C) A CCD camera was placed dorsal to the mouse skull to acquire light absorbance and fluorescent signal fluctuation in the cortex through an optic chamber. During the acquisition, the brain of the mouse was sequentially illuminated by three LED lights (see text for details). (D) Representation of cortical map in response to the monocular visual stimulation. (E) Timeline for the mice treatment and experimentation (mCaI: mesoscale Calcium Imaging; V.C.: Visual Conditioning; RT-qPCR: retro-transcription quantitative polymerase chain reaction). cV1: contralateral primary visual cortex; iV1: ipsilateral primary visual cortex; PM: posterior-median cortex; LM: latero-median cortex; A: anterior cortex; AL: antero-lateral cortex; AM: antero-median cortex; RL: rostro-lateral cortex; RS: retrosplenial cortex.

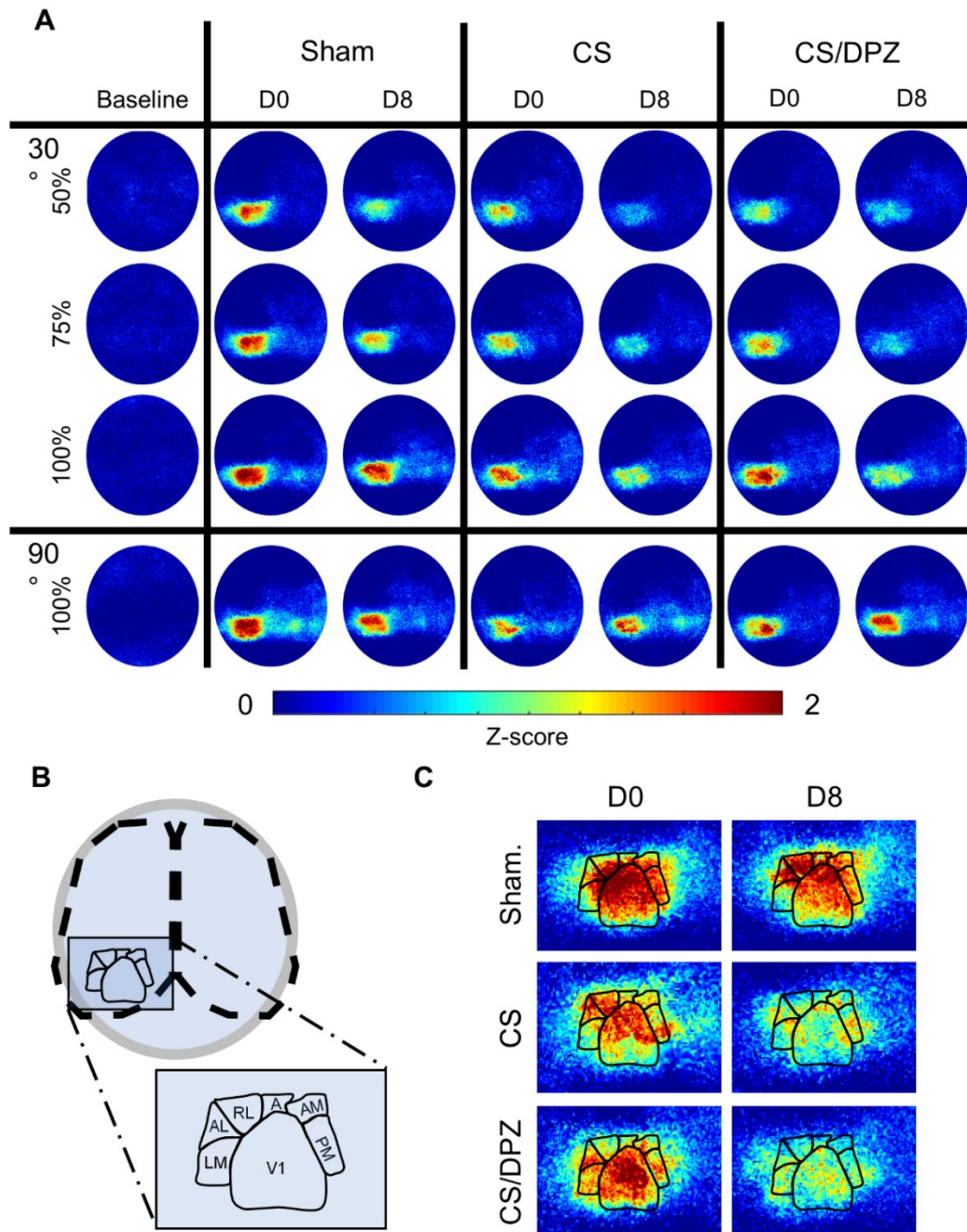


Figure 2 - Cortical activation maps of adult Thy1-GCaMP6s mice. (A) Color-coded maps show the effect of a visual conditioning coupled with saline or cholinergic potentiation on the cortical response in layer 2/3. Response to a conditioned oriented visual stimulation in different contrast (30L, 30M and 30H, top panel) and a non-conditioned orientation (90H, bottom panel). The cortical response to the conditioned stimulus and its lower contrasted equivalent is reduced for both injection groups (Data represented in z-score median, $n=5$ /experimental groups). (B) Schematic representation of the ROI mask used to extract CaS from the visual cortices. (C) Magnification of the visual areas (for the 30H stimulation). The reduction of cortical response has a general occurrence across the visual areas, while the ventral stream (AL, RL, A, AM and PM) express more initial (D0) activation than the dorsal path (LM) for the visual stimulation.

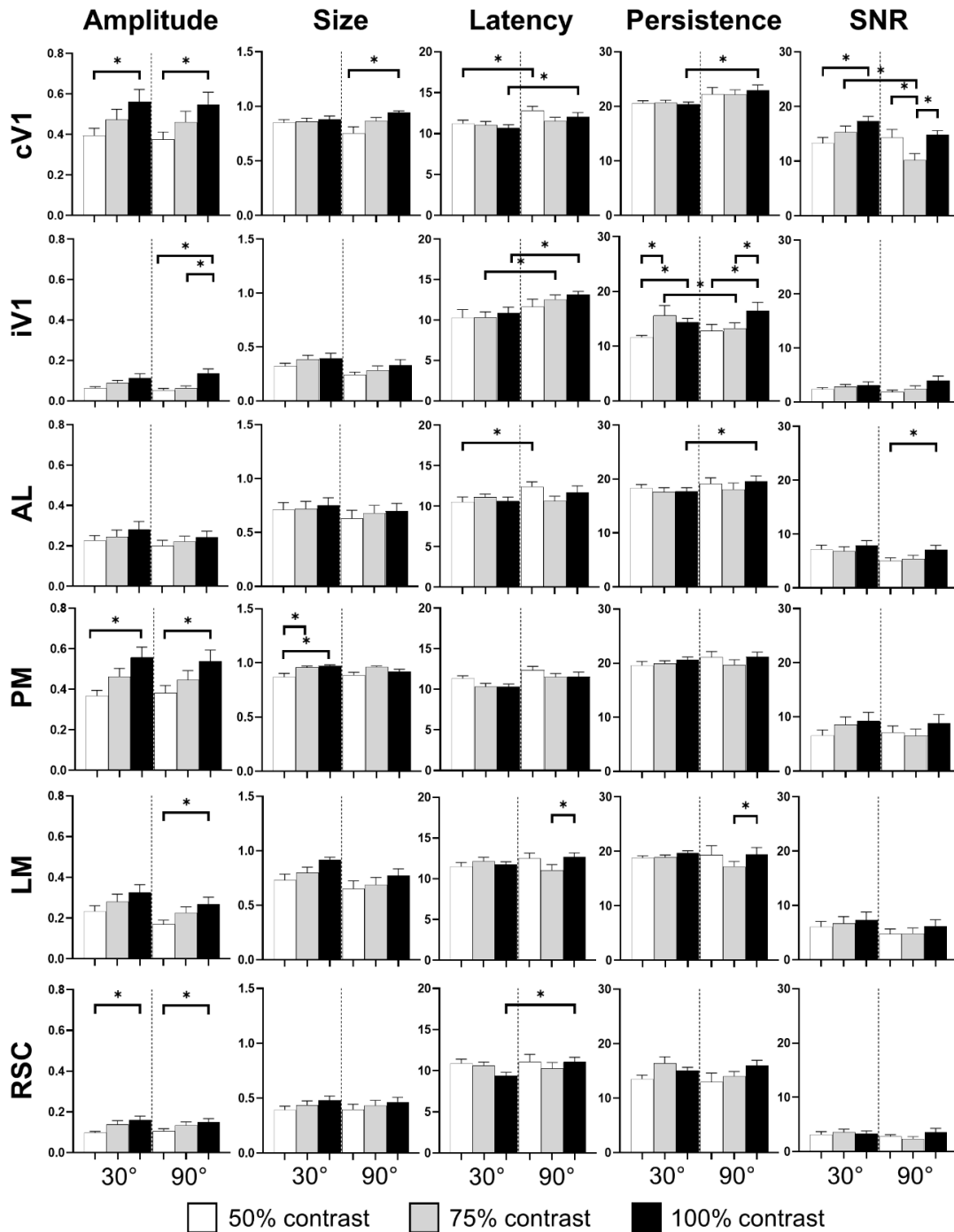


Figure 3 - Cortical response in function of orientation and contrast of the stimulus. The contrast of the stimulation influences the amplitude response (*Amplitude*) in almost every area. The proportion of area activated (*Size*) seems to be influenced by the contrast only in PM. The response latency (*Latency*) is influenced by the grating orientation in V1 and RSC while the response duration (*Persistence*) is only influence in V1 by this stimulus parameter. Finally, contrast and orientation of the grating influence the signal-noise ratio (*SNR*) only in V1 (n=18, Kruskal-Wallis and multiple t test, *=p<0.05).

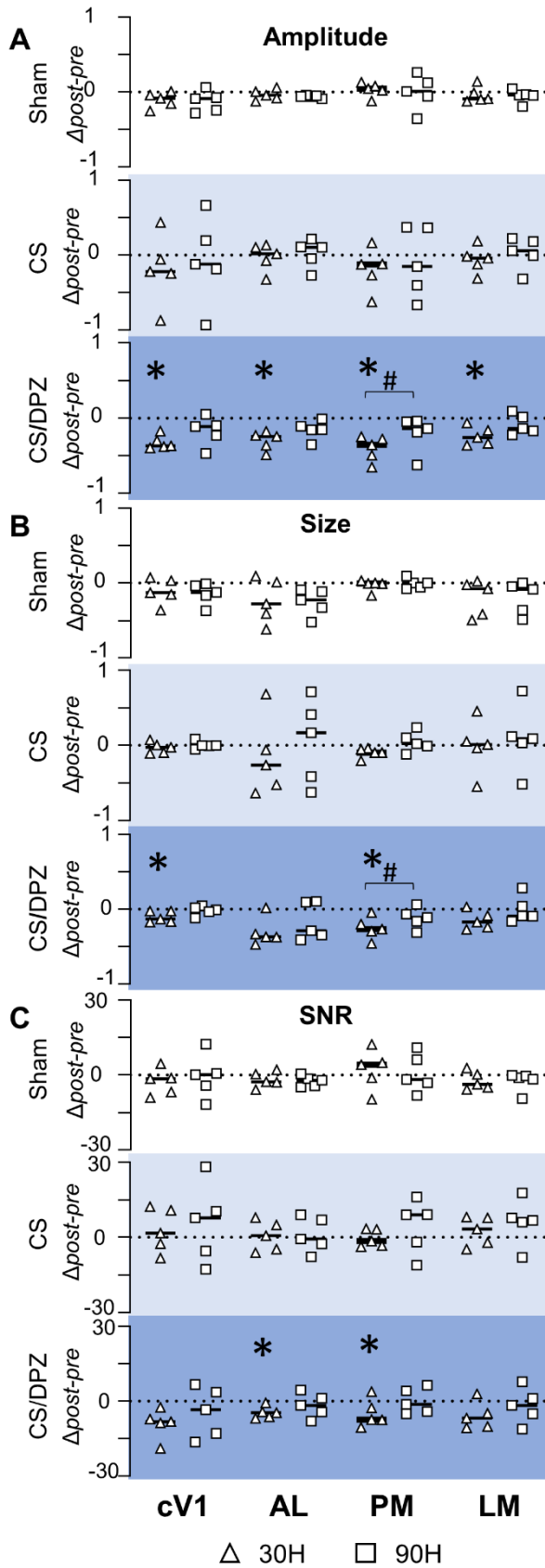


Figure 4 - Conditioning and cholinergic potentiation effect on the cortical calcium response. (A) After conditioning, the *Amplitude* showed a significant decrease for the conditioned stimuli in cV1, AL, LM and PM for the CS/DPZ group. (B) The *Size* showed a significant decrease for the conditioned stimuli (30H) in cV1 and PM for the CS/DPZ group. (C) The *SNR* showed a significant decrease for the conditioned orientation in cV1, AL and in PM (30H) for the CS/DPZ group. (n=5 for each group; One tail Wilcoxon test, *=p<0.05, comparing D8 to D0, one tail Wilcoxon test, #=p<0.05, comparing D8 30H to D8 90H).

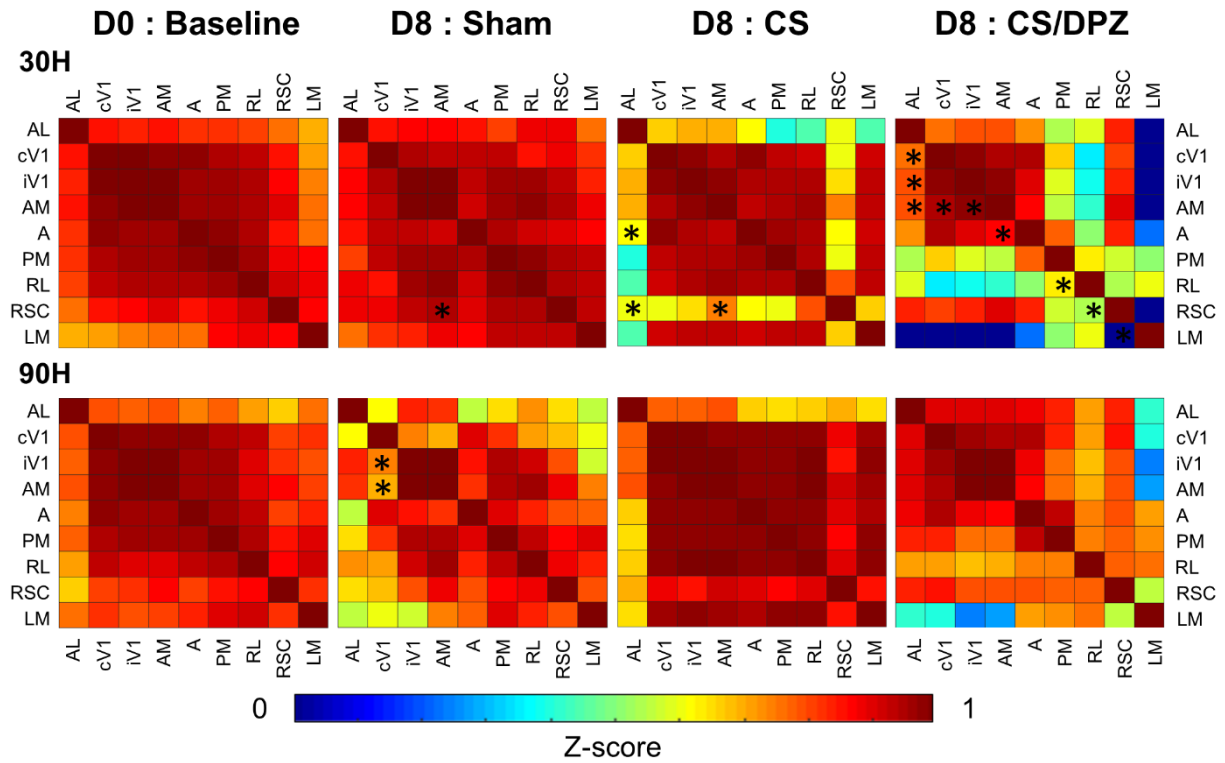


Figure 5 - Activation correlation matrix of cortical visual areas. Conditioning weakens the activation correlation between V1 and RSC/AL/PM/A and between A/AM and PM in DPZ group while only between V1/AL and PM in CS. The correlation between AL and LM/PM is also weakened for the non-conditioned stimulus in CS but not in CS/DPZ group. (n=5 for each group, Fischer Z-transform and paired T-test, $*=p<0.05$, compared to the group baseline.)

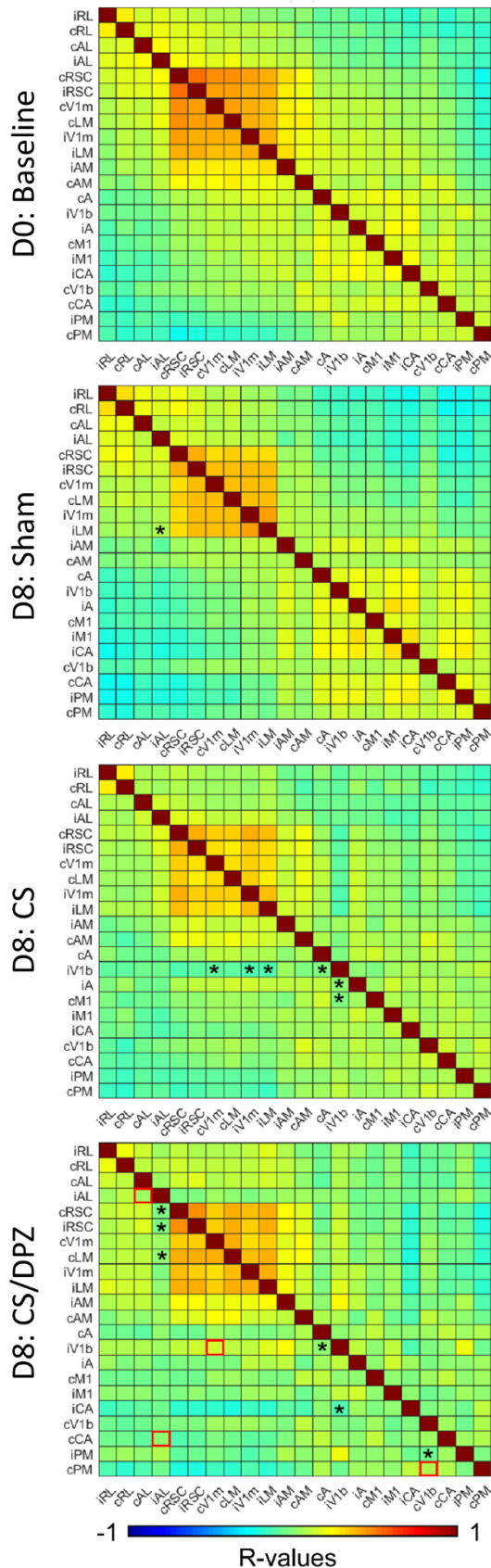


Figure 6 - Resting state correlation. Conditioning with saline weakens the correlation of ipsilateral binocular V1 (iV1b) with cV1M, cA, cM1 and iV1M. Injection of DPZ during the conditioning diminish this effect on iV1b, while in DPZ group, only the correlation between iV1b and cA and cM1 are weakened. (n=5 for each group, Fischer Z-transform and paired T-test, $*=p<0.05$, compared to the baseline; unpaired T-test, red square= $p<0.05$, comparing D8 CS to D8 CS/DPZ resting state correlation.)

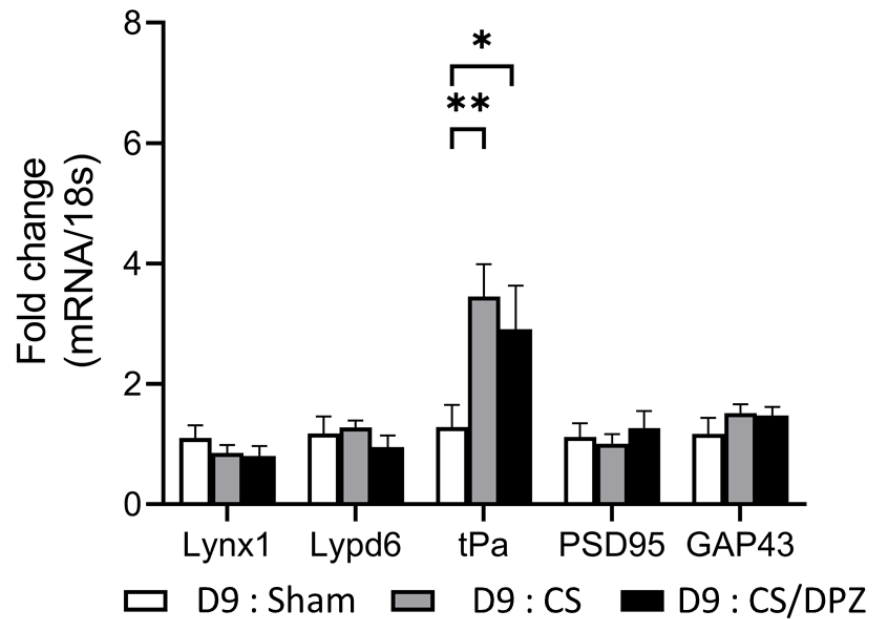


Figure 7 - Gene expression modification through conditioning. Conditioning enhance the expression of tPa in both conditioned groups but cause no modification in the expression of Lynx1, Lypd6, mAChR M2, PSD95 and GAP43 (n=5 for each group, multiple t-test, **=p=0.004, ***=p=0.0001, compared to Sham group).

Chapitre 4: Discussion

4.1. Résumé des résultats

Nous avons tout d'abord tenté de vérifier si notre technique d'imagerie calcique à large champ permettait d'observer des modifications d'activation des différentes aires corticales en fonction de l'orientation et du contraste d'une stimulation visuelle. Les aires cV1 et PM furent celles répondant le plus à notre type de stimulation visuelle (0,03 cpd, 1 Hz, 30-90°, 50/75/100% de contraste). Ces résultats sont peu surprenants alors qu'il est bien connu que V1 est la porte d'entrée du traitement cortical de la vision et est essentiel à la détection des modifications d'orientation et de contraste (Glickfeld, Histed, et al., 2013) alors que PM est l'une des voies les plus innervées par V1 (Wang et al., 2012). De plus, les neurones de PM possèdent une affinité plus importante pour les fréquences temporelles plus faibles que celles retrouvées dans les autres aires visuelles (Andermann et al., 2011). Une différence d'amplitude d'activation reliée uniquement à l'orientation de la stimulation ne semble pas être observable dans aucune des aires corticales observées. Toutefois, l'orientation de la stimulation semble influencer la latence avant la réponse maximale ainsi que la persistance de ce signal. En fait, l'orientation droite (90°) produit une réponse calcique ayant un délai, mais qui persiste plus longtemps qu'une orientation oblique (30°) dans V1 et AL. Quant au contraste, il semble y avoir une relation proportionnelle entre celui-ci, l'amplitude de la réponse et la proportion de l'aire activée dans l'ensemble des aires observées, démontrant l'importance de leur interaction avec V1. Cependant, seulement les aires V1, PM, LM, RL et RSC démontrent une différence significative de l'amplitude d'activation en fonction du contraste.

Nous avons ensuite voulu déterminer l'effet du conditionnement visuel passif combiné à la potentialisation cholinergique. Contrairement à ce que l'on retrouve dans la littérature et à nos attentes, une diminution de l'amplitude de la réponse pour le stimulus conditionné est observée à la suite de la potentialisation cholinergique dans V1 et PM pour l'ensemble des contrastes testés (50, 75 et 100%) et dans AL, A, AM, LM et RL pour le contraste conditionné (100%). Ce phénomène est accompagné par une diminution de l'aire considérée activée seulement dans

V1 et PM. De plus, le ratio-signal-bruit (décrit par l'acronyme anglophone SNR; pour signal-noise-ratio), se voit diminuer, sous ces conditions, dans V1, ainsi que dans les aires de la voie visuelle ventrales. Les groupes contrôles (Sham et conditionnement sans potentialisation cholinergique) subissent des modifications de réponse uniquement pour les plus faibles contrastes (50%). Il est toutefois à noter que l'effet du conditionnement visuel semble produire une variabilité d'effet entre les individus plus importants lorsque le conditionnement survient seul.

La corrélation d'activation est également affectée par notre traitement entre cV1 et les aires de la voie visuelle ventrale (AL et AM) ainsi qu'entre les aires de cette voie (AL/AM, A/AM, RL/PM). Notre conditionnement monoculaire semble également affecter la corrélation interhémisphérique au repos entre les V1. En fait, une diminution de la corrélation est observable entre les régions monoculaires et binoculaires des V1 est observable. Cette diminution n'est toutefois pas observable lorsque le conditionnement est couplé à la potentialisation cholinergique.

Finalement, contrairement à notre hypothèse initiale, ni le conditionnement ni la potentialisation cholinergique ne régule l'expression de Lynx1, LypD6 et du récepteur cholinergique muscarinique M2. Toutefois, l'expression du facteur de plasticité tPa est triplée dans V1 à la suite du conditionnement visuel, la combinaison à une potentialisation cholinergique ne semble pas influencer davantage cette augmentation d'expression.

4.2. Mécanismes suggérés

Nos résultats dans les couches II/III démontrent que la potentialisation cholinergique lors d'un conditionnement visuel réduit l'amplitude et l'étendue de la réponse calcique dans V1 et PM contralatéraux à l'œil conditionné. Il n'y a cependant pas de modification significative dans les autres aires visuelles, ce qui suggère une amélioration de l'efficacité des neurones de V1 répondant au stimulus et projetant dans ces autres aires. De plus, l'amplitude de la réponse corticale est également réduite dans PM lors d'un conditionnement visuel seul. Ces résultats divergent des précédentes observations qui démontraient plutôt une augmentation de l'amplitude de réponse dans V1M à un stimulus conditionné (Chamoun et al., 2016; Kang,

Huppe-Gourgues, et al., 2014). Nous croyons que cette différence pourrait être due à la technique utilisée pour la collecte des signaux intrinsèques. En fait, lors du présent projet l'utilisation de l'imagerie calcique à larges champs a permis de mesurer l'activité corticale par influx de calcium dans les neurones excitateurs des couches corticales I et II/III sur l'ensemble de la surface corticale, alors que l'électrophysiologie utilisée lors des précédentes études enregistrait le potentiel évoqué visuel (VEP) dans les couches IV de V1. En outre, l'enregistrement dans la présente étude fut également réalisé sur un animal éveillé plutôt que sous anesthésie. Les états de comportement tels que les niveaux d'éveil, d'attention et de locomotion (Niell et Stryker, 2010; Pakan et al., 2016) influencent la durée et la dynamique de la réponse évoquées ainsi que les interactions cortico-corticales (Sellers et al., 2015). Cependant, d'autres études d'électrophysiologie chez un modèle murin à l'éveil ont montré une augmentation de la réponse corticale à un stimulus conditionné dans la couche IV de V1 (Cooke et Bear, 2010). Ces divergences pourraient être expliquées par plusieurs facteurs. Premièrement, ayant utilisé un transgène *GCaMP6s* sous le promoteur *Thy1*, nos résultats reflètent seulement l'activation directe des cellules pyramidales, alors que l'activité de neurones GABAergiques n'est pas mesurable par la stratégie utilisée (Dana et al., 2014). La mesure des VEP démontre la problématique inverse, en fait, cette technique ne permet pas la discrimination de la réponse des neurones inhibiteur et exciteur. Il est reconnu qu'un conditionnement augmente l'activité des neurones GABAergiques dans les cortex sensoriels (Gierdalski et al., 2001; Jiao et al., 2011; Posluszny et al., 2015; Saar et al., 2012) et conduit à une régulation positive du circuit inhibiteur (McKay et al., 2013; Saar et al., 2012; Tokarski et al., 2007), un processus qui est essentiel à l'induction et le maintien de la plasticité synaptique lié à l'expérience (Posluszny et al., 2015). Il est donc possible de croire que ces résultats pourraient s'avérer complémentaires. Lors du conditionnement visuel, les circuits inhibiteurs pourraient être renforcés afin d'affiner la réponse corticale au stimulus conditionné, diminuant ainsi la réponse excitatrice globale à ce stimulus spécifique. Deuxièmement, cela pourrait s'expliquer par un effet spécifique de la couche corticale observée. Il est bien documenté que l'influence neuromodulatrice des systèmes GABAergique et cholinergique diffère d'une couche à l'autre (Disney et al., 2012; Obermayer et al., 2017; Pfeffer et al., 2013), ce qui pourrait entraîner un effet différentiel de l'ACH potentialisé lors de notre traitement, ou relâché de façon endogène par des processus attentionnels. Enfin, l'imagerie calcique à large champ ne possède pas une résolution spatiale

suffisante pour mesurer la réponse d'un seul neurone, la réponse mesurée lors de ce projet est plutôt une réponse globale des aires visuelles. Connaissant l'organisation poivre-et-sel de la sélectivité des neurones murins, il est possible qu'une potentielle augmentation de la réponse des neurones conditionnés soit diluée dans la réponse globale.

Un second fait intéressant se retrouve dans les aires qui subissent une modification suite au traitement. En fait, la corrélation d'activation ainsi que la réponse à la stimulation se voient modifiées seulement dans V1 et des aires de la voie visuelle ventrale, en particulier PM, alors que la voie visuelle dorsale, représentée dans nos résultats par LM, ne semble pas influencée. Nous croyons que ces résultats peuvent être expliqués par le type de stimulation utilisé puisque ces caractéristiques seraient davantage traitées par la voie ventrale (Marshel et al., 2011; Smith et al., 2017). Le fait que les plus grands effets surviennent dans V1 est peu surprenant sachant que la sélectivité des neurones de V1 est essentielle à la discrimination des changements au niveau de l'orientation et du contraste (Glickfeld, Histed, et al., 2013). La modification de la réponse du cortex extrastrié PM suite à notre traitement pourrait quant à elle être expliquée par le fait qu'il s'agit de l'une des trois aires extrastriées recevant le plus de projection de V1, avec AL et LM (Wang et al., 2012). De plus, la faible fréquence temporelle utilisée pour notre stimulation (1 Hz) pourrait expliquer que PM soit particulièrement affecté puisque cette aire est caractérisée par une préférence de ses neurones pour des fréquences temporelles inférieures à 1 Hz contrairement à AL et LM qui possèdent davantage d'affinité pour des fréquences plus élevées, avoisinant les 3 Hz (Andermann et al., 2011).

La corrélation des aires dans un état de repos se voit également modifiée par notre conditionnement monoculaire. En fait, nous observons une diminution de la corrélation entre la région binoculaire de V1 ipsilatérale avec les régions monoculaires des V1s de chaque hémisphère. Ce résultat pourrait être expliqué par une modification de la force perceptuelle de l'œil conditionné dans la région binoculaire, similaire à ce qui est observé lors d'une déprivation monoculaire (Scholl et al., 2017). Cet effet n'est toutefois pas présent lorsque le conditionnement visuel est couplé à une potentialisation cholinergique. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus lors d'une étude clinique, démontrant que l'administration de DPZ empêche la modification de la dominance oculaire obtenue habituellement après une déprivation

monoculaire (Sheynin et al., 2019a). Sachant que la réponse binoculaire peut-être influencée par différents facteurs comme les projections thalamocorticales et corticocorticales, ainsi que par la modulation GABAergique (Mentch, Spiegel, Ricciardi et Robertson, 2019), éléments neuronaux qui démontrent tous une forte interaction avec le système cholinergique (Disney et al., 2012; Groleau et al., 2015; Parikh, Ji, Decker et Sarter, 2010), il est possible que notre potentialisation de ce système permette d'augmenter la force de la dominance oculaire établie lors de la période critique visuelle.

L'augmentation de l'expression de tPa combiné à la diminution de la réponse corticale pour une stimulation conditionnée suggère un effet de LTD et/ou de LTP. En fait, ce marqueur de plasticité est bien connu comme étant essentiel dans l'établissement de plasticité corticale découlant de l'expérience (Mataga et al., 2004) ainsi que d'être surexprimé lors de processus de LTP (Qian et al., 1993) et de LTD (Calabresi et al., 2000). Nous croyons donc que notre conditionnement visuel a permis l'établissement de LTP des neurones inhibiteurs spécifique à la stimulation conditionnée dans V1.

4.3. Limitations et directions futures

Au fils du déroulement de ce projet et à l'analyse de ces données, plusieurs nouvelles idées et questionnements se sont développés.

Bien qu'il soit reconnu que les neurones corticaux possèdent une sélectivité pour l'orientation, chez le modèle murin, ces neurones d'affinité similaire ne sont pas organisés en colonne de tel qu'on le retrouve chez certains mammifères supérieurs comme le chat ou les primates non humains. La technologie d'imagerie calcique à large champ utilisée ne possède pas une résolution spatiale assez importante pour distinguer la réponse de neurones individuels, permettant donc de voir s'il y a une préférence globale de l'aire visuelle à des paramètres de stimulation spécifique et de déterminer si celle-ci peut être modifiée par l'expérience et/ou par la potentialisation cholinergique causée par l'administration de DPZ. Maintenant que nous savons qu'un tel traitement permet de produire une modification de la réponse calcique pour un

stimulus répété il pourrait-être intéressant de tenter une expérience similaire sous imagerie calcique à 2 photons, qui permet l'acquisition de la réponse de neurone individuelle. L'utilisation de cette technique n'aurait pas été optimale comme premier volet puisque, bien qu'elle possède une résolution spatiale supérieure à la technique que nous avons utilisée, elle permet d'observer une surface corticale moins importante. À la lumière des présents résultats, il pourrait-être intéressant de cibler les neurones ayant subi des modifications de réponse. Donc, il serait intéressant d'observer les régions monoculaires et binoculaires de chacun des V1s, PM ainsi que LM. Une telle analyse pourrait nous permettre de répondre à notre hypothèse stipulant que notre diminution de réponse pour le stimulus conditionné pourrait en fait être expliquée par une LTD des neurones originellement non optimaux au stimulus et une LTP des neurones naturellement optimisés pour celui-ci. De plus, il nous serait possible de s'assurer que le manque de modification de la réponse de l'aire LM ne soit pas seulement un effet de la dilution globale plus importante du signal des neurones conditionnés dans l'ensemble de la réponse de l'aire.

Un second point qui pourrait s'avérer intéressant pour renforcer notre hypothèse voulant que la différence entre les précédents résultats et ceux de ce projet puisse être expliquée par la différence dans le type de neurones observés, serait l'utilisation d'un rapporteur calcique exprimé dans les neurones inhibiteurs GABAergiques PV+ (Walters, 2019). Il serait alors possible de s'assurer que l'augmentation de la réponse observée en VEP soit en fait une augmentation de la réponse inhibitrice et que la diminution observée ici soit expliquée par la réduction de la réponse excitatrice occasionnée par les neurones inhibiteurs ayant une présence plus importante suivant notre traitement.

Peu d'études furent réalisées sur la pharmacocinétique du donépezil chez la souris, chez l'homme, la demi-vie du donepezil est de 80 heures, sachant que la souris possède un métabolisme plus important, il serait donc intéressant de déterminer la demi-vie de cette drogue chez ce modèle. Il serait alors possible d'attendre un *wash out* complet de la drogue, puis de représenter les stimulations afin de voir si la modification de la réponse est persistante dans le temps. De plus, connaissant l'effet d'autorégulation des récepteurs cholinergiques

présynaptiques (Petrov, Nikolsky et Masson, 2018), il se pourrait qu'avec un traitement chronique, il puisse y avoir une diminution endogène de la relâche d'acétylcholine suivant le traitement et favoriser l'inhibition corticale (Groleau et al., 2015). Il pourrait également être intéressant de se pencher sur cette question, pour se faire, il existe des rapporteurs de relâche d'acétylcholine (Jing et al., 2018), il serait alors possible de mesurer les variations de concentration d'acétylcholine lors de la présentation des stimulations visuelles avant, pendant et après notre traitement.

Finalement, plusieurs améliorations techniques pourraient-être apportées au système d'imagerie calcique utilisé. Premièrement, l'utilisation d'un système de fixation de tête latérale a empêché l'utilisation d'un second écran contrôle du côté de l'œil non conditionné puisqu'une partie du champ visuel de cet œil serait obstrué. Il aurait pu être intéressant d'utiliser un support arrière, il aurait alors été possible d'utiliser le second hémisphère comme potentiel contrôle interne, ou encore permettre l'observation d'une modification de la communication interhémisphérique en réponse au stimulus conditionné présenté à l'œil non conditionné. En second, connaissant l'influence du système cholinergique sur la constriction de la pupille via les récepteurs muscariniques (Matsui et al., 2002; Matsui et al., 2000), il pourrait-être intéressant d'intégrer une caméra qui permettra de mesurer la dilatation de la pupille, s'assurant ainsi que la potentialisation cholinergique ne restreint pas l'entrée de l'information lumineuse et par se fait modifier la réponse corticale. De plus, cet ajout permettrait d'observer et de quantifier le niveau d'attention de la souris via l'observation des mouvements de la pupille en présence de la stimulation. En troisième lieu, l'influence de la locomotion sur la réponse corticale à une stimulation visuelle n'est plus à faire (Pakan et al., 2016). De plus, le fait d'être maintenu immobile à répétition durant le conditionnement pourrait également augmenter le niveau de stress, qui peut également avoir son influence sur la modulation GABAergique (Czéh et al., 2018). Il serait donc intéressant d'ajouter un système permettant à la souris de se mouvoir tout en gardant sa tête immobile, telle qu'un tapis roulant ou une roue d'entraînement, qui permettrait également la quantification de la locomotion lors de l'acquisition de la réponse calcique. Ensuite, le conditionnement visuel utilisé lors de ce projet est passif, puisque dans notre expérimentation le modèle est éveillé, le niveau d'attention pour la stimulation conditionnée

sans interaction directe pourrait être diminué, ainsi la diminution de la réponse observée ici pourrait-être en fait issu d'une habituation spécifique à cette stimulation qui n'apporte ni gain ni menace à l'organisme. Il pourrait-être intéressant d'ajouter un volet récompense ou punition (Goltstein, Meijer et Pennartz, 2018) lors de la présentation de la stimulation durant la période de conditionnement permettant et ainsi permettre l'augmentation du niveau attentionnel (Failing et Theeuwes, 2018), un processus également fortement lié au système cholinergique (Howe et al., 2017). Pour en finir, lors de ce projet nous avons utilisé les coordonnées fonctionnelles de chacune des aires visuelles retrouvées dans les travaux du laboratoire Burkhalter (Wang et Burkhalter, 2007) pour extraire les signaux corticaux en réponse aux stimulations visuelles. Toutefois, certaines études démontrent une différence significative dans les dimensions et la forme de ces aires entre les individus (Waters et al., 2019; Zhuang et al., 2017). Sachant que certaines aires visuelles possèdent qu'une faible surface, comme A, cette différence interindividu pourrait-être importante à prendre en compte. C'est pourquoi il serait intéressant de déterminer la cartographie rétinotopique (Drager, 1975; Garrett, Nauhaus, Marshel et Callaway, 2014; Kalatsky et Stryker, 2003b) de chaque souris avant le conditionnement, ce qui permettrait d'assurer la précision spatiale de l'acquisition de la réponse calcique pour chacune des aires visuelles.

Chapitre 5 : Conclusion

En conclusion, notre étude avait pour but de démontrer, via l'imagerie calcique à large champ, l'effet d'un conditionnement visuel monoculaire combiné à une potentialisation cholinergique sur l'activité corticale murine au repos et en réponse à une stimulation visuelle conditionnée. Nous avons comme théorie que nous observerions une augmentation de la réponse pour la stimulation conditionnée dans les aires visuelles primaires et secondaires de la voie ventrale, ainsi que dans l'aire retrospéniale puisque celle-ci joue un rôle dans la reconnaissance visuelle. Nous pensions que cet effet serait dû à une modification de l'activité des récepteurs cholinergiques via l'expression des molécules endogènes telle que Lynx1 ou Lypd6 ou par l'augmentation de l'expression de facteurs de plasticité comme tPa, PSD95 ou GAP43. En fait, il s'est avéré que notre traitement ait produit une diminution importante de l'activité corticale dans les couches I et II/III de V1 et de PM pour le stimulus conditionné pour tous les contrastes (50, 75 et 100%) et dans A, AM, AL, RL et LM seulement pour le contraste conditionné (100%). De plus, une décorrélation d'activation est observé suivant le traitement, la majorité de ces modifications significatives sont retrouvées dans V1 et les aires visuelles secondaires de la voie ventrale. Cette diminution de la réponse calcique des couches supra-granulaires est accompagnée d'une augmentation de l'expression de la protéine tPa dans V1, une molécule connue pour son rôle dans la plasticité corticale lié à l'expérience. Le conditionnement monoculaire semble également diminuer la corrélation corticale au repos entre les régions binoculaires et monoculaires de V1 dans chacun des hémisphères. Cet effet n'est pas présent lorsque le conditionnement moléculaire est combiné à l'administration de DPZ. Nous expliquons cette différence de résultats, par rapport aux résultats d'électrophysiologie précédents, par le fait que l'électrophysiologie permet de mesurer l'activité neuronale globale sans grande distinction du profil excitateur ou inhibiteur des neurones, alors que notre technique ne mesure que l'activité excitatrice. Nous croyons donc que notre traitement a permis une potentialisation à long terme du réseau modulateur inhibiteur, causant une diminution de l'activité excitatrice en réponse à notre stimulus conditionné. Nous croyons également que l'utilisation de DPZ permet de conserver la dominance oculaire acquise lors du développement cortical en jouant un rôle au niveau des projections thalamocorticales, cortico-corticales ou

encore par la modulation du système GABAergique. Davantage d'investigation sera nécessaire pour confirmer et clarifier ces hypothèses.

Bibliographie

- Alberts, B. (2017). *Molecular Biology of the Cell*. CRC Press.
- Altman, J. et Das, G. D. (1965). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *Journal of Comparative Neurology*, 124(3), 319-335. doi: 10.1002/cne.901240303
- Andermann, M. L., Kerlin, A. M., Roumis, D. K., Glickfeld, L. L. et Reid, R. C. (2011). Functional Specialization of Mouse Higher Visual Cortical Areas. *Neuron*, 72(6), 10.1016/j.neuron.2011.1011.1013. doi: 10.1016/j.neuron.2011.11.013
- Arvaniti, M., Jensen, M. M., Soni, N., Wang, H., Klein, A. B., Thiriet, N., . . . Thomsen, M. S. (2016). Functional interaction between Lypd6 and nicotinic acetylcholine receptors. *Journal of neurochemistry*, 138(6), 806-820. doi: 10.1111/jnc.13718
- Baden, T., Berens, P., Franke, K., Roman Roson, M., Bethge, M. et Euler, T. (2016). The functional diversity of retinal ganglion cells in the mouse. *Nature*, 529(7586), 345-350. doi: 10.1038/nature16468
- Baroncelli, L., Scali, M., Sansevero, G., Olimpico, F., Manno, I., Costa, M. et Sale, A. (2016). Experience Affects Critical Period Plasticity in the Visual Cortex through an Epigenetic Regulation of Histone Post-Translational Modifications. *The Journal of Neuroscience*, 36(12), 3430-3440. doi: 10.1523/jneurosci.1787-15.2016
- Bauer, M., Kluge, C., Bach, D., Bradbury, D., Heinze, H. J., Dolan, R. J. et Driver, J. (2012). Cholinergic enhancement of visual attention and neural oscillations in the human brain. *Current biology : CB*, 22(5), 397-402. doi: 10.1016/j.cub.2012.01.022
- Beaulieu, P., Pichette, V., Desroches, J. et Du Souich, P. (2015). *Précis de pharmacologie : du fondamental à la clinique*. (Deuxième édition revue et augmentée. e éd.). [Montréal, Québec] : Les Presses de l'Université de Montréal.

- Beer, A. L., Vartak, D. et Greenlee, M. W. (2013). Nicotine facilitates memory consolidation in perceptual learning. *Neuropharmacology*, 64, 443-451. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.019
- Berridge, K. C., Robinson, T. E. et Aldridge, J. W. (2009). Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Current Opinion in Pharmacology*, 9(1), 65-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.014>
- Bouchard, M. B., Chen, B. R., Burgess, S. A. et Hillman, E. M. (2009). Ultra-fast multispectral optical imaging of cortical oxygenation, blood flow, and intracellular calcium dynamics. *Opt Express*, 17(18), 15670-15678. doi: 10.1364/oe.17.015670
- Bukhari, N., Burman, P. N., Hussein, A., Demars, M. P., Sadahiro, M., Brady, D. M., . . . Morishita, H. (2015). Unmasking Proteolytic Activity for Adult Visual Cortex Plasticity by the Removal of Lynx1. *J Neurosci*, 35(37), 12693-12702. doi: 10.1523/jneurosci.4315-14.2015
- Burgess, C. P., Lak, A., Steinmetz, N. A., Zatzka-Haas, P., Bai Reddy, C., Jacobs, E. A. K., . . . Carandini, M. (2017). High-Yield Methods for Accurate Two-Alternative Visual Psychophysics in Head-Fixed Mice. *Cell Rep*, 20(10), 2513-2524. doi: 10.1016/j.celrep.2017.08.047
- Calabresi, P., Napolitano, M., Centonze, D., Marfia, G. A., Gubellini, P., Teule, M. A., . . . Gulino, A. (2000). Tissue plasminogen activator controls multiple forms of synaptic plasticity and memory. *Eur J Neurosci*, 12(3), 1002-1012. doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00991.x
- Caulfield, M. P. et Birdsall, N. J. M. (1998). International Union of Pharmacology. XVII. Classification of Muscarinic Acetylcholine Receptors. *Pharmacological Reviews*, 50(2), 279-290.

- Chamoun, M., Groleau, M., Bhat, M. et Vaucher, E. (2016). Dose-dependent effect of donepezil administration on long-term enhancement of visually evoked potentials and cholinergic receptor overexpression in rat visual cortex. *J Physiol Paris*, 110(1-2), 65-74. doi: 10.1016/j.jphysparis.2016.11.010
- Chamoun, M., Sergeeva, E. G., Henrich-Noack, P., Jia, S., Grigartzik, L., Ma, J., . . . Vaucher, E. (2017). Cholinergic Potentiation of Restoration of Visual Function after Optic Nerve Damage in Rats. *Neural Plast*, 2017, 6928489. doi: 10.1155/2017/6928489
- Changeux, J. P., Bertrand, D., Corringer, P. J., Dehaene, S., Edelman, S., Lena, C., . . . Zoli, M. (1998). Brain nicotinic receptors: structure and regulation, role in learning and reinforcement. *Brain Res Brain Res Rev*, 26(2-3), 198-216.
- Chen, B. R., Kozberg, M. G., Bouchard, M. B., Shaik, M. A. et Hillman, E. M. (2014). A critical role for the vascular endothelium in functional neurovascular coupling in the brain. *J Am Heart Assoc*, 3(3), e000787. doi: 10.1161/jaha.114.000787
- Chen, T.-W., Wardill, T. J., Sun, Y., Pulver, S. R., Renninger, S. L., Baohan, A., . . . Kim, D. S. (2013). Ultrasensitive fluorescent proteins for imaging neuronal activity. *Nature*, 499, 295. doi: 10.1038/nature12354
<https://www.nature.com/articles/nature12354#supplementary-information>
- Cooke, S. F. et Bear, M. F. (2010). Visual Experience Induces Long-Term Potentiation in the Primary Visual Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 30(48), 16304-16313. doi: 10.1523/jneurosci.4333-10.2010
- Coppola, J. J. et Disney, A. A. (2018). Is There a Canonical Cortical Circuit for the Cholinergic System? Anatomical Differences Across Common Model Systems. *Frontiers in Neural Circuits*, 12, 8-8. doi: 10.3389/fncir.2018.00008

- Czajkowski, R., Jayaprakash, B., Wiltgen, B., Rogerson, T., Guzman-Karlsson, M. C., Barth, A. L., . . . Silva, A. J. (2014). Encoding and storage of spatial information in the retrosplenial cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(23), 8661-8666. doi: 10.1073/pnas.1313222111
- Czéh, B., Vardya, I., Varga, Z., Febraro, F., Csabai, D., Martis, L.-S., . . . Wiborg, O. (2018). Long-Term Stress Disrupts the Structural and Functional Integrity of GABAergic Neuronal Networks in the Medial Prefrontal Cortex of Rats. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *12*, 148-148. doi: 10.3389/fncel.2018.00148
- Dana, H., Chen, T.-W., Hu, A., Shields, B. C., Guo, C., Looger, L. L., . . . Svoboda, K. (2014). Thy1-GCaMP6 Transgenic Mice for Neuronal Population Imaging In Vivo. *PLOS ONE*, *9*(9), e108697. doi: 10.1371/journal.pone.0108697
- Darvas, M., Morsch, M., Racz, I., Ahmadi, S., Swandulla, D. et Zimmer, A. (2009). Modulation of the Ca²⁺ conductance of nicotinic acetylcholine receptors by Lypd6. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *19*(9), 670-681. doi: 10.1016/j.euroneuro.2009.03.007
- Davies, P. et Maloney, A. J. (1976). Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*, *2*(8000), 1403. doi: 10.1016/s0140-6736(76)91936-x
- Demars, M. P. et Morishita, H. (2014). Cortical parvalbumin and somatostatin GABA neurons express distinct endogenous modulators of nicotinic acetylcholine receptors. *Mol Brain*, *7*, 75. doi: 10.1186/s13041-014-0075-9
- Dhande, O. S. et Huberman, A. D. (2014). Retinal ganglion cell maps in the brain: implications for visual processing. *Curr Opin Neurobiol*, *24*(1), 133-142. doi: 10.1016/j.conb.2013.08.006

- Dienel, G. A. (2012). Brain lactate metabolism: the discoveries and the controversies. *J Cereb Blood Flow Metab*, 32(7), 1107-1138. doi: 10.1038/jcbfm.2011.175
- Disney, A. A., Aoki, C. et Hawken, M. J. (2012). Cholinergic suppression of visual responses in primate V1 is mediated by GABAergic inhibition. *J Neurophysiol*, 108(7), 1907-1923. doi: 10.1152/jn.00188.2012
- Drager, U. C. (1975). Receptive fields of single cells and topography in mouse visual cortex. *J Comp Neurol*, 160(3), 269-290. doi: 10.1002/cne.901600302
- Dräger, U. C. et Olsen, J. F. (1980). Origins of crossed and uncrossed retinal projections in pigmented and albino mice. *Journal of Comparative Neurology*, 191(3), 383-412. doi: 10.1002/cne.901910306
- Ellis, E. M., Gauvain, G., Sivyer, B. et Murphy, G. J. (2016). Shared and distinct retinal input to the mouse superior colliculus and dorsal lateral geniculate nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 116(2), 602-610. doi: 10.1152/jn.00227.2016
- Fagiolini, M. et Hensch, T. K. (2000). Inhibitory threshold for critical-period activation in primary visual cortex. *Nature*, 404(6774), 183-186. doi: 10.1038/35004582
- Failing, M. et Theeuwes, J. (2018). Selection history: How reward modulates selectivity of visual attention. *Psychonomic bulletin & review*, 25(2), 514-538. doi: 10.3758/s13423-017-1380-y
- Falsafi, S. K., Deli, A., Höger, H., Pollak, A. et Lubec, G. (2012). Scopolamine Administration Modulates Muscarinic, Nicotinic and NMDA Receptor Systems. *PLOS ONE*, 7(2), e32082. doi: 10.1371/journal.pone.0032082
- Flynn, D. D., Ferrari-DiLeo, G., Mash, D. C. et Levey, A. I. (1995). Differential Regulation of Molecular Subtypes of Muscarinic Receptors in Alzheimer's Disease. *Journal of neurochemistry*, 64(4), 1888-1891. doi: 10.1046/j.1471-4159.1995.64041888.x

- Foldi, N. S., White, R. E. et Schaefer, L. A. (2005). Detecting effects of donepezil on visual selective attention using signal detection parameters in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 20(5), 485-488. doi: 10.1002/gps.1319
- Fu, X. W., Rekow, S. S. et Spindel, E. R. (2012). The ly-6 protein, lynx1, is an endogenous inhibitor of nicotinic signaling in airway epithelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 303(8), L661-668. doi: 10.1152/ajplung.00075.2012
- Gaiarsa, J.-L., Caillard, O. et Ben-Ari, Y. (2002). Long-term plasticity at GABAergic and glycinergic synapses: mechanisms and functional significance. *Trends in Neurosciences*, 25(11), 564-570. doi: [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(02\)02269-5](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(02)02269-5)
- Gandhi, S. P., Yanagawa, Y. et Stryker, M. P. (2008). Delayed plasticity of inhibitory neurons in developing visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(43), 16797-16802. doi: 10.1073/pnas.0806159105
- Garrett, M. E., Nauhaus, I., Marshel, J. H. et Callaway, E. M. (2014). Topography and areal organization of mouse visual cortex. *J Neurosci*, 34(37), 12587-12600. doi: 10.1523/jneurosci.1124-14.2014
- Geerts, H., Guillaumat, P. O., Grantham, C., Bode, W., Anciaux, K. et Sachak, S. (2005). Brain levels and acetylcholinesterase inhibition with galantamine and donepezil in rats, mice, and rabbits. *Brain Res*, 1033(2), 186-193. doi: 10.1016/j.brainres.2004.11.042
- Gerhard, D. (2013). Neuroscience. 5th Edition. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 86(1), 113-114.
- Gerrow, K. et Triller, A. (2010). Synaptic stability and plasticity in a floating world. *Current Opinion in Neurobiology*, 20(5), 631-639. doi: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.06.010>

- Gierdalski, M., Jablonska, B., Siucinska, E., Lech, M., Skibinska, A. et Kossut, M. (2001). Rapid regulation of GAD67 mRNA and protein level in cortical neurons after sensory learning. *Cereb Cortex*, *11*(9), 806-815. doi: 10.1093/cercor/11.9.806
- Glickfeld, L. L., Andermann, M. L., Bonin, V. et Reid, R. C. (2013). Cortico-cortical projections in mouse visual cortex are functionally target specific. *Nat Neurosci*, *16*(2), 219-226. doi: 10.1038/nn.3300
- Glickfeld, L. L., Histed, M. H. et Maunsell, J. H. (2013). Mouse primary visual cortex is used to detect both orientation and contrast changes. *J Neurosci*, *33*(50), 19416-19422. doi: 10.1523/jneurosci.3560-13.2013
- Glickfeld, L. L. et Olsen, S. R. (2017). Higher-Order Areas of the Mouse Visual Cortex. *Annual Review of Vision Science*, *3*(1), 251-273. doi: 10.1146/annurev-vision-102016-061331
- Goltstein, P. M., Meijer, G. T. et Pennartz, C. M. (2018). Conditioning sharpens the spatial representation of rewarded stimuli in mouse primary visual cortex. *Elife*, *7*. doi: 10.7554/eLife.37683
- Gordon, J. A., Cioffi, D., Silva, A. J. et Stryker, M. P. (1996). Deficient plasticity in the primary visual cortex of alpha-calcium/calmodulin-dependent protein kinase II mutant mice. *Neuron*, *17*(3), 491-499.
- Grinvald, A., Lieke, E., Frostig, R. D., Gilbert, C. D. et Wiesel, T. N. (1986). Functional architecture of cortex revealed by optical imaging of intrinsic signals. *Nature*, *324*(6095), 361-364. doi: 10.1038/324361a0
- Groleau, M., Kang, J. I., Huppe-Gourgues, F. et Vaucher, E. (2015). Distribution and effects of the muscarinic receptor subtypes in the primary visual cortex. *Front Synaptic Neurosci*, *7*, 10. doi: 10.3389/fnsyn.2015.00010

- Groleau, M., Nguyen, H. N., Vanni, M. P., Huppe-Gourgues, F., Casanova, C. et Vaucher, E. (2014). Impaired functional organization in the visual cortex of muscarinic receptor knock-out mice. *Neuroimage*, 98, 233-242. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.05.016
- Gron, G., Kirstein, M., Thielscher, A., Riepe, M. W. et Spitzer, M. (2005). Cholinergic enhancement of episodic memory in healthy young adults. *Psychopharmacology (Berl)*, 182(1), 170-179. doi: 10.1007/s00213-005-0043-2
- Gu, Q. et Singer, W. (1989). The role of muscarinic acetylcholine receptors in ocular dominance plasticity. *EXS*, 57, 305-314.
- Harauzov, A., Spolidoro, M., DiCristo, G., De Pasquale, R., Cancedda, L., Pizzorusso, T., . . . Maffei, L. (2010). Reducing intracortical inhibition in the adult visual cortex promotes ocular dominance plasticity. *J Neurosci*, 30(1), 361-371. doi: 10.1523/jneurosci.2233-09.2010
- Hensch, T. K. (2005). Critical period mechanisms in developing visual cortex. *Curr Top Dev Biol*, 69, 215-237. doi: 10.1016/s0070-2153(05)69008-4
- Hensch, T. K. et Bilimoria, P. M. (2012). Re-opening Windows: Manipulating Critical Periods for Brain Development. *Cerebrum : the Dana forum on brain science*, 2012, 11-11.
- Herrero, J. L., Gieselmann, M. A. et Thiele, A. (2017). Muscarinic and Nicotinic Contribution to Contrast Sensitivity of Macaque Area V1 Neurons. *Front Neural Circuits*, 11, 106. doi: 10.3389/fncir.2017.00106
- Heynen, A. J., Yoon, B. J., Liu, C. H., Chung, H. J., Hugarir, R. L. et Bear, M. F. (2003). Molecular mechanism for loss of visual cortical responsiveness following brief monocular deprivation. *Nat Neurosci*, 6(8), 854-862. doi: 10.1038/nn1100
- Howe, W. M., Gritton, H. J., Lusk, N. A., Roberts, E. A., Hetrick, V. L., Berke, J. D. et Sarter, M. (2017). Acetylcholine Release in Prefrontal Cortex Promotes Gamma Oscillations

- and Theta-Gamma Coupling during Cue Detection. *J Neurosci*, 37(12), 3215-3230. doi: 10.1523/jneurosci.2737-16.2017
- Hubel, D. H. et Wiesel, T. N. (1970). The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J Physiol*, 206(2), 419-436. doi: 10.1113/jphysiol.1970.sp009022
- Huberman, A. D. et Niell, C. M. (2011). What can mice tell us about how vision works? *Trends in Neurosciences*, 34(9), 464-473. doi: 10.1016/j.tins.2011.07.002
- Hughes, J. R. (1958). Post-Tetanic Potentiation. *Physiological reviews*, 38(1), 91-113. doi: 10.1152/physrev.1958.38.1.91
- Huppe-Gourgues, F., Jegouic, K. et Vaucher, E. (2018). Topographic Organization of Cholinergic Innervation From the Basal Forebrain to the Visual Cortex in the Rat. *Front Neural Circuits*, 12, 19. doi: 10.3389/fncir.2018.00019
- Ismail, F. Y., Fatemi, A. et Johnston, M. V. (2017). Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *Eur J Paediatr Neurol*, 21(1), 23-48. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.07.007
- Jiao, Y., Zhang, C., Yanagawa, Y. et Sun, Q.-Q. (2006). Major Effects of Sensory Experiences on the Neocortical Inhibitory Circuits. *The Journal of Neuroscience*, 26(34), 8691-8701. doi: 10.1523/jneurosci.2478-06.2006
- Jiao, Y., Zhang, Z., Zhang, C., Wang, X., Sakata, K., Lu, B. et Sun, Q.-Q. (2011). A key mechanism underlying sensory experience-dependent maturation of neocortical GABAergic circuits in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(29), 12131-12136. doi: 10.1073/pnas.1105296108

- Jing, M., Zhang, P., Wang, G., Feng, J., Mesik, L., Zeng, J., . . . Li, Y. (2018). A genetically encoded fluorescent acetylcholine indicator for in vitro and in vivo studies. *Nat Biotechnol*, 36(8), 726-737. doi: 10.1038/nbt.4184
- Kalatsky, V. A. et Stryker, M. P. (2003a). New Paradigm for Optical Imaging: Temporally Encoded Maps of Intrinsic Signal. *Neuron*, 38(4), 529-545. doi: 10.1016/S0896-6273(03)00286-1
- Kalatsky, V. A. et Stryker, M. P. (2003b). New paradigm for optical imaging: temporally encoded maps of intrinsic signal. *Neuron*, 38(4), 529-545. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00286-1
- Kandel, E. R., Jessell, T. M., Schwartz, J. H., Siegelbaum, S. A. et Hudspeth, A. J. (2013). *Principles of Neural Science, Fifth Edition*. McGraw-Hill Education.
- Kang, J. I., Huppe-Gourgues, F. et Vaucher, E. (2014). Boosting visual cortex function and plasticity with acetylcholine to enhance visual perception. *Front Syst Neurosci*, 8, 172. doi: 10.3389/fnsys.2014.00172
- Kang, J. I., Huppe-Gourgues, F. et Vaucher, E. (2015). Pharmacological Mechanisms of Cortical Enhancement Induced by the Repetitive Pairing of Visual/Cholinergic Stimulation. *PLOS ONE*, 10(10), e0141663. doi: 10.1371/journal.pone.0141663
- Kang, J. I. et Vaucher, E. (2009). Cholinergic pairing with visual activation results in long-term enhancement of visual evoked potentials. *PLOS ONE*, 4(6), e5995. doi: 10.1371/journal.pone.0005995
- Kaplan, M. S. et Hinds, J. W. (1977). Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science*, 197(4308), 1092-1094. doi: 10.1126/science.887941

- Karp, G., Bouharmont, J. et Masson, P. L. (2010). *Biologie cellulaire et moléculaire: Concepts and experiments*. De Boeck Supérieur.
- Khastkhodaie, Z., Jurjut, O., Katzner, S. et Busse, L. (2016). Mice Can Use Second-Order, Contrast-Modulated Stimuli to Guide Visual Perception. *J Neurosci*, 36(16), 4457-4469. doi: 10.1523/jneurosci.4595-15.2016
- Lai, F. et Chen, Q. (2018). Humanized Mouse Models for the Study of Infection and Pathogenesis of Human Viruses. *Viruses*, 10(11), 643. doi: 10.3390/v10110643
- Laplante, F., Morin, Y., Quirion, R. et Vaucher, E. (2005). Acetylcholine release is elicited in the visual cortex, but not in the prefrontal cortex, by patterned visual stimulation: a dual in vivo microdialysis study with functional correlates in the rat brain. *Neuroscience*, 132(2), 501-510. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.11.059
- Leaderbrand, K., Chen, H. J., Corcoran, K. A., Guedea, A. L., Jovasevic, V., Wess, J. et Radulovic, J. (2016). Muscarinic acetylcholine receptors act in synergy to facilitate learning and memory. *Learning & Memory*, 23(11), 631-638. doi: 10.1101/lm.043133.116
- Lehmann, K. et Löwel, S. (2008). Age-dependent ocular dominance plasticity in adult mice. *PLOS ONE*, 3(9), e3120-e3120. doi: 10.1371/journal.pone.0003120
- Ling, C., Schneider, G. E. et Jhaveri, S. (1998). Target-specific morphology of retinal axon arbors in the adult hamster. *Vis Neurosci*, 15(3), 559-579.
- Lozada, A. F., Wang, X., Goukko, N. V., Massey, K. A., Duan, J., Liu, Z. et Berg, D. K. (2012). Glutamatergic synapse formation is promoted by alpha7-containing nicotinic acetylcholine receptors. *J Neurosci*, 32(22), 7651-7661. doi: 10.1523/jneurosci.6246-11.2012

- Marshall, J. H., Garrett, M. E., Nauhaus, I. et Callaway, E. M. (2011). Functional specialization of seven mouse visual cortical areas. *Neuron*, 72(6), 1040-1054. doi: 10.1016/j.neuron.2011.12.004
- Masse, I. O., Ross, S., Bronchti, G. et Boire, D. (2017). Asymmetric Direct Reciprocal Connections Between Primary Visual and Somatosensory Cortices of the Mouse. *Cereb Cortex*, 27(9), 4361-4378. doi: 10.1093/cercor/bhw239
- Mataga, N., Mizuguchi, Y. et Hensch, T. K. (2004). Experience-dependent pruning of dendritic spines in visual cortex by tissue plasminogen activator. *Neuron*, 44(6), 1031-1041. doi: 10.1016/j.neuron.2004.11.028
- Matsui, M., Motomura, D., Fujikawa, T., Jiang, J., Takahashi, S., Manabe, T. et Taketo, M. M. (2002). Mice lacking M2 and M3 muscarinic acetylcholine receptors are devoid of cholinergic smooth muscle contractions but still viable. *J Neurosci*, 22(24), 10627-10632.
- Matsui, M., Motomura, D., Karasawa, H., Fujikawa, T., Jiang, J., Komiya, Y., . . . Taketo, M. M. (2000). Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(17), 9579-9584. doi: 10.1073/pnas.97.17.9579
- McKay, B. M., Oh, M. M. et Disterhoft, J. F. (2013). Learning increases intrinsic excitability of hippocampal interneurons. *J Neurosci*, 33(13), 5499-5506. doi: 10.1523/jneurosci.4068-12.2013
- Mechawar, N. et Descarries, L. (2001). The cholinergic innervation develops early and rapidly in the rat cerebral cortex: a quantitative immunocytochemical study. *Neuroscience*, 108(4), 555-567.

- Meneses, A. et Liy-Salmeron, G. (2012). Serotonin and emotion, learning and memory. *Rev Neurosci*, 23(5-6), 543-553. doi: 10.1515/revneuro-2012-0060
- Mentch, J., Spiegel, A., Ricciardi, C. et Robertson, C. E. (2019). GABAergic Inhibition Gates Perceptual Awareness During Binocular Rivalry. *The Journal of Neuroscience*, 39(42), 8398-8407. doi: 10.1523/jneurosci.0836-19.2019
- Milczarek, M. M., Vann, S. D. et Sengpiel, F. (2018). Spatial Memory Engram in the Mouse Retrosplenial Cortex. *Current biology : CB*, 28(12), 1975-1980.e1976. doi: 10.1016/j.cub.2018.05.002
- Mitchnick, K. A., Wideman, C. E., Huff, A. E., Palmer, D., McNaughton, B. L. et Winters, B. D. (2018). Development of novel tasks for studying view-invariant object recognition in rodents: Sensitivity to scopolamine. *Behav Brain Res*, 344, 48-56. doi: 10.1016/j.bbr.2018.01.030
- Morales, B., Choi, S. Y. et Kirkwood, A. (2002). Dark rearing alters the development of GABAergic transmission in visual cortex. *J Neurosci*, 22(18), 8084-8090.
- Morcos, A. S. et Harvey, C. D. (2016). History-dependent variability in population dynamics during evidence accumulation in cortex. *Nat Neurosci*, 19(12), 1672-1681. doi: 10.1038/nn.4403
- Morishita, H., Miwa, J. M., Heintz, N. et Hensch, T. K. (2010). Lynx1, a cholinergic brake, limits plasticity in adult visual cortex. *Science*, 330(6008), 1238-1240. doi: 10.1126/science.1195320
- Mrzljak, L., Levey, A. I., Belcher, S. et Goldman-Rakic, P. S. (1998). Localization of the m2 muscarinic acetylcholine receptor protein and mRNA in cortical neurons of the normal and cholinergically deafferented rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 390(1), 112-132.

- Niell, C. M. et Stryker, M. P. (2010). Modulation of visual responses by behavioral state in mouse visual cortex. *Neuron*, 65(4), 472-479. doi: 10.1016/j.neuron.2010.01.033
- Obermayer, J., Verhoog, M. B., Luchicchi, A. et Mansvelder, H. D. (2017). Cholinergic Modulation of Cortical Microcircuits Is Layer-Specific: Evidence from Rodent, Monkey and Human Brain. *Front Neural Circuits*, 11, 100. doi: 10.3389/fncir.2017.00100
- Okuda, T. et Haga, T. (2003). High-affinity choline transporter. *Neurochem Res*, 28(3-4), 483-488.
- Origlia, N., Kuczewski, N., Aztiria, E., Gautam, D., Wess, J. et Domenici, L. (2006). Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice show distinct synaptic plasticity impairments in the visual cortex. *J Physiol*, 577(Pt 3), 829-840. doi: 10.1113/jphysiol.2006.117119
- Pakan, J. M. P., Lowe, S. C., Dylida, E., Keemink, S. W., Currie, S. P., Coutts, C. A. et Rochefort, N. L. (2016). Behavioral-state modulation of inhibition is context-dependent and cell type specific in mouse visual cortex. *Elife*, 5, e14985. doi: 10.7554/eLife.14985
- Parikh, V., Ji, J., Decker, M. W. et Sarter, M. (2010). Prefrontal beta2 subunit-containing and alpha7 nicotinic acetylcholine receptors differentially control glutamatergic and cholinergic signaling. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(9), 3518-3530. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5712-09.2010
- Paul, S., Jeon, W. K., Bizon, J. L. et Han, J.-S. (2015). Interaction of basal forebrain cholinergic neurons with the glucocorticoid system in stress regulation and cognitive impairment. *Frontiers in aging neuroscience*, 7, 43-43. doi: 10.3389/fnagi.2015.00043
- Petrov, K. A., Nikolsky, E. E. et Masson, P. (2018). Autoregulation of Acetylcholine Release and Micro-Pharmacodynamic Mechanisms at Neuromuscular Junction: Selective Acetylcholinesterase Inhibitors for Therapy of Myasthenic Syndromes. *Frontiers in pharmacology*, 9, 766-766. doi: 10.3389/fphar.2018.00766

- Pfeffer, C. K., Xue, M., He, M., Huang, Z. J. et Scanziani, M. (2013). Inhibition of inhibition in visual cortex: the logic of connections between molecularly distinct interneurons. *Nat Neurosci*, 16(8), 1068-1076. doi: 10.1038/nn.3446
- Piscopo, D. M., El-Danaf, R. N., Huberman, A. D. et Niell, C. M. (2013). Diverse visual features encoded in mouse lateral geniculate nucleus. *J Neurosci*, 33(11), 4642-4656. doi: 10.1523/jneurosci.5187-12.2013
- Posluszny, A., Liguz-Leczna, M., Turzynska, D., Zakrzewska, R., Bielecki, M. et Kossut, M. (2015). Learning-Dependent Plasticity of the Barrel Cortex Is Impaired by Restricting GABA-Ergic Transmission. *PLOS ONE*, 10(12), e0144415. doi: 10.1371/journal.pone.0144415
- Prokopova, I. (2010). [Noradrenaline and behavior]. *Cesk Fysiol*, 59(2), 51-58.
- Proulx, E., Piva, M., Tian, M. K., Bailey, C. D. et Lambe, E. K. (2014). Nicotinic acetylcholine receptors in attention circuitry: the role of layer VI neurons of prefrontal cortex. *Cell Mol Life Sci*, 71(7), 1225-1244. doi: 10.1007/s00018-013-1481-3
- Qian, Z., Gilbert, M. E., Colicos, M. A., Kandel, E. R. et Kuhl, D. (1993). Tissue-plasminogen activator is induced as an immediate-early gene during seizure, kindling and long-term potentiation. *Nature*, 361(6411), 453-457. doi: 10.1038/361453a0
- Qu, J. et Myhr, K. L. (2011). The Morphology and Intrinsic Excitability of Developing Mouse Retinal Ganglion Cells. *PLOS ONE*, 6(7), e21777. doi: 10.1371/journal.pone.0021777
- Rand, J. B. (2007). Acetylcholine. *WormBook*, 1-21. doi: 10.1895/wormbook.1.131.1
- Riout-Pedotti, M. S., Friedman, D. et Donoghue, J. P. (2000). Learning-induced LTP in neocortex. *Science*, 290(5491), 533-536.

- Rittenhouse, C. D., Shouval, H. Z., Paradiso, M. A. et Bear, M. F. (1999). Monocular deprivation induces homosynaptic long-term depression in visual cortex. *Nature*, 397(6717), 347-350. doi: 10.1038/16922
- Saar, D., Reuveni, I. et Barkai, E. (2012). Mechanisms underlying rule learning-induced enhancement of excitatory and inhibitory synaptic transmission. *J Neurophysiol*, 107(4), 1222-1229. doi: 10.1152/jn.00356.2011
- Sadahiro, M., Sajo, M. et Morishita, H. (2016). Nicotinic regulation of experience-dependent plasticity in visual cortex. *J Physiol Paris*, 110(1-2), 29-36. doi: 10.1016/j.jphysparis.2016.11.003
- Sarter, M. et Bruno, J. P. (1997). Cognitive functions of cortical acetylcholine: toward a unifying hypothesis. *Brain Res Brain Res Rev*, 23(1-2), 28-46.
- Scholl, B., Pattadkal, J. J. et Priebe, N. J. (2017). Binocular Disparity Selectivity Weakened after Monocular Deprivation in Mouse V1. *The Journal of Neuroscience*, 37(27), 6517-6526. doi: 10.1523/jneurosci.1193-16.2017
- Seabrook, T. A., Burbridge, T. J., Crair, M. C. et Huberman, A. D. (2017). Architecture, Function, and Assembly of the Mouse Visual System. *Annual Review of Neuroscience*, 40(1), 499-538. doi: 10.1146/annurev-neuro-071714-033842
- Sellers, K. K., Bennett, D. V., Hutt, A., Williams, J. H. et Fröhlich, F. (2015). Awake vs. anesthetized: layer-specific sensory processing in visual cortex and functional connectivity between cortical areas. *Journal of Neurophysiology*, 113(10), 3798-3815. doi: 10.1152/jn.00923.2014
- Sheth, S., Yanamadala, V. et Eskandar, E. (2012). Intraoperative Human Functional Brain Mapping Using Optical Intrinsic Signal Imaging (

- Sheynin, Y., Chamoun, M., Baldwin, A. S., Rosa-Neto, P., Hess, R. F. et Vaucher, E. (2019). Cholinergic Potentiation Alters Perceptual Eye Dominance Plasticity Induced by a Few Hours of Monocular Patching in Adults. *Frontiers in Neuroscience*, 13(22). doi: 10.3389/fnins.2019.00022
- Smith, I. T., Townsend, L. B., Huh, R., Zhu, H. et Smith, S. L. (2017). Stream-dependent development of higher visual cortical areas. *Nature Neuroscience*, 20(2), 200-208. doi: 10.1038/nn.4469
- Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Des Rosiers, M. H., Patlak, C. S., Pettigrew, K. D., . . . Shinohara, M. (1977). The [14C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem*, 28(5), 897-916. doi: 10.1111/j.1471-4159.1977.tb10649.x
- Soma, S., Shimegi, S., Suematsu, N. et Sato, H. (2013). Cholinergic modulation of response gain in the rat primary visual cortex. *Scientific Reports*, 3, 1138. doi: 10.1038/srep01138
- Soma, S., Suematsu, N. et Shimegi, S. (2013). Cholinesterase inhibitor, donepezil, improves visual contrast detectability in freely behaving rats. *Behav Brain Res*, 256, 362-367. doi: 10.1016/j.bbr.2013.08.022
- Spatazza, J., Mancia Leon, W. R. et Alvarez-Buylla, A. (2017). Transplantation of GABAergic interneurons for cell-based therapy. *Prog Brain Res*, 231, 57-85. doi: 10.1016/bs.pbr.2016.11.005
- Stirman, J. N., Smith, I. T., Kudenov, M. W. et Smith, S. L. (2016). Wide field-of-view, multi-region, two-photon imaging of neuronal activity in the mammalian brain. *Nat Biotechnol*, 34(8), 857-862. doi: 10.1038/nbt.3594

- Sugimoto, H., Ogura, H., Arai, Y., Limura, Y. et Yamanishi, Y. (2002). Research and development of donepezil hydrochloride, a new type of acetylcholinesterase inhibitor. *Jpn J Pharmacol*, 89(1), 7-20.
- Thiele, A. (2013). Muscarinic signaling in the brain. *Annu Rev Neurosci*, 36, 271-294. doi: 10.1146/annurev-neuro-062012-170433
- Tokarski, K., Urban-Ciecko, J., Kossut, M. et Hess, G. (2007). Sensory learning-induced enhancement of inhibitory synaptic transmission in the barrel cortex of the mouse. *Eur J Neurosci*, 26(1), 134-141. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05629.x
- Vanni, M. P. et Murphy, T. H. (2014). Mesoscale transcranial spontaneous activity mapping in GCaMP3 transgenic mice reveals extensive reciprocal connections between areas of somatomotor cortex. *J Neurosci*, 34(48), 15931-15946. doi: 10.1523/jneurosci.1818-14.2014
- Vanzetta, I., Hildesheim, R. et Grinvald, A. (2005). Compartment-resolved imaging of activity-dependent dynamics of cortical blood volume and oximetry. *J Neurosci*, 25(9), 2233-2244. doi: 10.1523/jneurosci.3032-04.2005
- Vaucher, E. et Hamel, E. (1995). Cholinergic basal forebrain neurons project to cortical microvessels in the rat: electron microscopic study with anterogradely transported Phaseolus vulgaris leucoagglutinin and choline acetyltransferase immunocytochemistry. *J Neurosci*, 15(11), 7427-7441.
- Wang, L. V. et Wu, H.-i. (2007). Biomedical optics : principles and imaging.
- Wang, Q. et Burkhalter, A. (2007). Area map of mouse visual cortex. *J Comp Neurol*, 502(3), 339-357. doi: 10.1002/cne.21286
- Wang, Q., Gao, E. et Burkhalter, A. (2011). Gateways of ventral and dorsal streams in mouse visual cortex. *J Neurosci*, 31(5), 1905-1918. doi: 10.1523/jneurosci.3488-10.2011

- Wang, Q., Sporns, O. et Burkhalter, A. (2012). Network Analysis of Corticocortical Connections Reveals Ventral and Dorsal Processing Streams in Mouse Visual Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 32(13), 4386-4399. doi: 10.1523/jneurosci.6063-11.2012
- Waters, J., Lee, E., Gaudreault, N., Griffin, F., Lecoq, J., Slaughterbeck, C., . . . Thompson, C. (2019). Biological variation in the sizes, shapes and locations of visual cortical areas in the mouse. *PLOS ONE*, 14(5), e0213924-e0213924. doi: 10.1371/journal.pone.0213924
- Wiesel, T. N. et Hubel, D. H. (1963). SINGLE-CELL RESPONSES IN STRIATE CORTEX OF KITTENS DEPRIVED OF VISION IN ONE EYE. *J Neurophysiol*, 26, 1003-1017. doi: 10.1152/jn.1963.26.6.1003
- Williams, R. W. et Herrup, K. (1988). The control of neuron number. *Annu Rev Neurosci*, 11, 423-453. doi: 10.1146/annurev.ne.11.030188.002231
- Yesavage, J. A., Mumenthaler, M. S., Taylor, J. L., Friedman, L., O'Hara, R., Sheikh, J., . . . Whitehouse, P. J. (2002). Donepezil and flight simulator performance: effects on retention of complex skills. *Neurology*, 59(1), 123-125. doi: 10.1212/wnl.59.1.123
- Zhuang, J., Ng, L., Williams, D., Valley, M., Li, Y., Garrett, M. et Waters, J. (2017). An extended retinotopic map of mouse cortex. *Elife*, 6, e18372. doi: 10.7554/eLife.18372

Appendice A

CHOLINERGIC POTENTIATION OF THE VISUAL PERCEPTION AND VISION RESTORATION IN RODENTS AND HUMANS

Elvire VAUCHER^{a,b*}, Guillaume LALIBERTÉ^a, Marie-Charlotte HIGGINS^a, Manon MAHEUX^{b,c}, Pierre JOLICOEUR^{b,c}, and Mira CHAMOUN^a

^a Laboratoire de Neurobiologie de la Cognition Visuelle, École d'optométrie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

^b Centre de recherche en neuropsychologie et cognition (CERNEC), Montréal, Québec, Canada

^c Département de Psychologie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Present e-mail address of each author Mira.chamoun@mcgill.ca; guillaume.laliberte@umontreal.ca; marie.charlotte.higgins@umontreal.ca; Manon.maheux@umontreal.ca; pierre.jolicoeur@umontreal.ca; elvire.vaucher@umontreal.ca

Running title: Cholinergic influence on vision.

* Corresponding author :

Elvire Vaucher, PhD, Laboratoire de Neurobiologie de la Cognition Visuelle, École d'optométrie, Université de Montréal, CP 6128, succ. Centre-ville, Montréal, Québec, H3C 3J7, Canada, Tel : +15143437537, elvire.vaucher@umontreal.ca

ABSTRACT

Introduction: The present article reviews the research from our laboratory examining whether the potentiation of the central cholinergic system could help visual perception and restoration. The cholinergic system is a potent neuromodulatory system, which plays a critical role in cortical plasticity, attention and learning. Recently, it was found that boosting this system during perceptual learning robustly enhances sensory perception in rodents. In particular, pairing cholinergic activation with visual stimulation increases the neuronal responses, cue detection ability and long-term facilitation in the primary visual cortex. The mechanisms of cholinergic enhancement are closely linked to attentional processes, long-term potentiation and modulation of the excitatory/inhibitory balance. Some studies currently examine this effect in humans.

Methods: Electrophysiological or pharmacological enhancement of the cholinergic system is administered during a visual training. Electrophysiological responses and perceptual learning performance are investigated before and after the training in the rat or human. The potency of this approach to restore visual capacities following a visual deficit induced by a partial optic nerve crush is also investigated in rats.

Results: The coupling of visual training to cholinergic stimulation influences neuroplastic and functional changes in the primary visual cortex in rats and visual learning in humans depending on the experimental paradigm used.

Conclusion: Potential therapeutic outcomes ought to facilitate vision restoration with commercially available cholinergic agents combined with visual stimulation in order to prevent irreversible vision loss in patients. This approach is thus promising to help a large population of low vision people.

KEYWORDS Acetylcholine; Attention; Cholinesterase inhibitor; Cholinergic system; Cortical plasticity; Donepezil; Perceptual learning; Visual cortex.

INTRODUCTION

The enhancement of cerebral plasticity to reinforce perceptual learning and, consequently, improve visual perception is a groundbreaking strategy for the alleviation of vision deficits of all origins. An estimated 246 million people worldwide have low vision resulting from ocular diseases, injuries, stroke, and concussion. The low vision negatively impacts everyday activities such as mobility, cooking, reading, recognizing faces, ..., hence independent living. In addition to visual perception, the recovery therapy would thus improve the autonomy, security, and well-being of visually disabled people. Cerebral plasticity results from the capacity of neurons to adapt to new inputs and reorganize the structure and strength of outputs. It can be controlled by several neuromodulatory systems. Among them, the cholinergic system plays a key role since it influences many aspects of the neural plasticity, in addition to being involved in attention and learning processes. Cholinergic mechanisms could also sustain perceptual learning, i.e., long-term performance improvement as a result of visual experience, in rodents and in humans. Accordingly, when paired with a specific visual stimulus or enriched visual experience, cholinergic activity enables the improvement of synaptic strength and reorganization of neuronal circuits that encode the specific stimulus. This might result in improved visual perception. In the last decade, we have been working on the manipulation of the cholinergic system during visual training to enhance vision and improve visual recovery after visual deficit in rats and humans. This review underlines the main findings and perspectives of our laboratory work, with references to studies of other research groups strongly involved in this field.

1.1. Organization of the visual cortex

Brain plasticity can modulate the efficiency of neurons and cortical networks in response to a repetitive visual experience or in case of a deficit (Gilbert et Li, 2012; Keck et al., 2008; Nys et al., 2014) as early as in the primary visual cortex (V1). The strength of the V1 response, in turn, determines the transmission of the input to higher cognitive cortical areas where they result in conscious perception and guide task-dependent visual behaviors (Glickfeld, Histed, et al., 2013).

The neurons within V1 respond selectively to distinct features in visual scenes (e.g., contrast, orientation, spatial frequency), to monocular or binocular input and are organized according to the retinotopy (Seabrook, Burbridge, Crair et Huberman, 2017a). Apart from the pyramidal cells which provide output of V1, a variety of excitatory and inhibitory interneurons organized into 6 layers establish complex microcircuits of recurrent and horizontal –intra-layers-connections, that sustain computation of the visual inputs. The GABAergic inhibitory interneurons play a significant role in this integration process as well as synchronization of the neuronal activity within layers, columns and areas (Burkhalter, 2016; Disney, Domakonda et Aoki, 2006). In addition to the feedforward thalamic input, V1 neurons receive feedback connections from higher-level cortical areas which process complex parameters of the visual information. These local recurrent circuits represent a first integration level of the neuronal inputs and enable or disable further transmission of the input to higher associative areas (Priebe et McGee, 2014). These features of V1 neurons are universal in all mammals, but it should be noted that the visual pathway of primates and rodents also diverge in complexity. First, neurons sharing similar selective properties or ocular input are clustered into columns and blobs in primate’s cortex, although rodent V1 shows a salt-and-pepper neurons distribution—alveolar distribution has nevertheless been discovered recently in mouse V1 that might account for segregation of feedforward or feedback afferences (Ji et al., 2015).

1.2. Plasticity of the visual cortex

In the visual cortex, the neuronal plasticity takes different forms (Hubener et Bonhoeffer, 2014). The activity-dependent functional change of V1 neurons results from changes in sensitivity to selective features (Froemke, Merzenich et Schreiner, 2007) increased numbers of synaptic contacts, long-lasting synaptic strength changes or formation of new neurites (Gilbert et Li, 2012; Yamahachi, Marik, McManus, Denk et Gilbert, 2009). First, the electrophysiological properties of the neurons might be adapted, such as the signal-to-noise ratio of the response to visual stimuli or the selective properties of the neuron. These adaptative responses to visual stimulation change the excitatory/inhibitory (E/I) balance, i.e the relative strength of the excitatory input mediated by the pyramidal cells and thalamocortical afferents versus the inhibitory local microcircuits mediated by the GABAergic cortical interneurons. Moreover, synapses strength of V1 neurons is reinforced or weakened by long-term potentiation or

depression, respectively. This induces a persistent increase or depression in cortical responsiveness to a selective stimulus (Gagolewicz et Dringenberg, 2011; Sale et al., 2011). These long-lasting mechanisms control the transmission efficiency and participate in learning and memory. The plastic ability of V1 differs through lifetime. Highest plasticity periods occur during early neuronal development, known as sensory critical periods, but plasticity at lowest rate remains in adult state. Plasticity can also be reactivated by a panoply of molecules from the extracellular matrix to plasticity brakes expressed by the cells (Morishita et al., 2010). Some of them promote the plasticity in developing brain like *Lypd6* (Sadahiro et al., 2016) and *Arc* (McCurry et al., 2010) while others are reducing plasticity capacity in mature brain as *Lynx1* (Morishita et al., 2010), *Nogo-A* (McGee, Yang, Fischer, Daw et Strittmatter, 2005), *OTX2* (Beurdeley et al., 2012) and *BDNF* (Maya Vetencourt et al., 2008). Another form of plasticity is the regulation of the quantity of these synapses by synaptogenesis or synaptic pruning, which is also activity-dependent (Hofer, Mrsic-Flogel, Bonhoeffer et Hubener, 2009). These different mechanisms of plasticity lead to the refinement of the neuronal network efficiency that sustain behavioral response to a familiar or novel stimulus or experience-driven learning. Metaplasticity also occurs when plasticity is itself triggered or shut down by visual experience, and neuromodulators (Bear, 2003).

1.3. Modulation of visual plasticity by acetylcholine

Number of these processes are under the control of neuromodulators systems (Gu, 2002). Therefore, neuromodulators have a permissive or terminating effect for neuroplasticity. For example, the neurotransmitter ACh influences V1 neuronal function in terms of the intensity of activity (Brocher, Artola et Singer, 1992; Gil, Connors et Amitai, 1997; Kimura, Fukuda et Tsumoto, 1999a; Kirkwood, Rozas, Kirkwood, Perez et Bear, 1999; Pinto et al., 2013; Soma, Shimegi, Suematsu et Sato, 2013b; Thiel et Fink, 2008); preferred responses (Roberts et al., 2005); receptive field properties (Herrero et al., 2008; Thiel et Fink, 2008); (de)synchronization of networks (gamma oscillation) (Rodriguez, 2004); and behavioral performance in visual learning and memory tasks (Bentley, Husain et Dolan, 2004; Dotigny, Ben Amor, Burke et Vaucher, 2008; Thiel et Fink, 2008). These effects are mediated by a complex interaction of ACh with nicotinic receptors (nAChR) and muscarinic receptors (mAChR) located at different levels of the thalamic or cortico-cortical fibers, excitatory cells and GABAergic interneurons

(Coppola, Ward, Jadi et Disney, 2016; Gil et al., 1997; Groleau et al., 2015; Roberts et al., 2005). The interaction with GABAergic cells is particularly interesting given that these cells are involved in synchronization of neuronal assemblies, control of the pyramidal cell output and reopening plasticity periods in the visual cortex, in association with the nAChRs (Demars et Morishita, 2014; Kaplan et al., 2016; Morishita et al., 2010; Sajo, Ellis-Davies et Morishita, 2016; Smith et al., 2018).

Cholinergic basal forebrain (BF) neurons are the source of the cholinergic innervation of the cortex. Basalo-cortical fibers modulate V1 according to stimulus novelty and relevance (Hasselmo et Sarter, 2011). Their concomitant activation during a specific sensory stimulation (Collier et Mitchell, 1966; Jimenez-Capdeville, Dykes et Myasnikov, 1997; Laplante, Morin, Quirion et Vaucher, 2005b), or immediately after unexpected reward or punishment (Chubykin et al., 2013; Hangya, Ranade, Lorenc et Kepecs, 2015), increases the cortical representation of that stimulus. The mechanisms of stimulus reinforcement include adaptation of the receptive field of neurons in the corresponding sensory area (Groleau et al., 2014); increases in neuronal gain (Gritton et al., 2016); and modulation of synaptic strength (Gagolewicz et Dringenberg, 2009; Kang et Vaucher, 2009; Stewart et Dringenberg, 2016), which are associated with attention (Herrero et al., 2008; Lindner, Bell, Iqbal, Mullins et Christakou, 2017; Pinto et al., 2013). Recent studies confirm the cholinergic dependency of visual attention mechanisms (Herrero et al., 2017; Herrero et al., 2008). Cholinergic activation also shapes the cortical dynamics by increasing neural efficiency, thereby reducing activation in regions involved in attention (Furey, Ricciardi, Schapiro, Rapoport et Pietrini, 2008; Ricciardi, Handjaras, Bernardi, Pietrini et Furey, 2013). It increases the visual response (signal) correlations without affecting the response variability between the trials (noise) (Minces et al., 2017; van Kempen, Panzeri et Thiele, 2017), therefore enabling the encoding of information.

Due to its role in attention and plasticity, long-term responsiveness of V1, and fine-tuning of cortical dynamics, the cholinergic system is a good candidate to promote vision neuroplasticity and improve the learning of new visual abilities. This line of investigation has been shown proficient in addressing cholinergic involvement in functional recovery and rehabilitation of

different sensory or motor modalities (Borland et al., 2016; Conner, Chiba et Tuszynski, 2005; Kilgard, 1998; Voss et al., 2016).

RODENTS STUDIES ON CHOLINERGIC POTENTIATION OF VISION

Recently, we demonstrated that electrical or pharmacological cholinergic activation combined with pattern visual stimulation induces long-term enhancement of visually evoked potentials (VEPs), neuronal responsiveness, and visual acuity in healthy rats (Fig. 2) (Chamoun, Huppe-Gourgues, et al., 2017; Kang, Groleau, et al., 2014; Kang, Huppe-Gourgues, et al., 2014; Kang et al., 2015). Moreover, the administration of donepezil (DPZ), an acetylcholinesterase inhibitor (AChEI) that potentiates cholinergic transmission, hastened recovery of contrast discrimination in rats with an optic nerve crush (ONC) (Chamoun, Sergeeva, et al., 2017). DPZ is one of the only four drugs approved for treatment of Alzheimer's disease (Prvulovic et Schneider, 2014; Rogers et Friedhoff, 1998) with a prodigious bioavailability and well tolerability. The use of DPZ instead of electrical stimulation would thus facilitate implementation to human studies.

2.1. Cholinergic potentiation of visual function

A single pairing of a visual stimulation with either carbachol (5 mM, intracortically infused) or electrical stimulation of the HDB induced a long-lasting increase in the amplitude of the VEPs recorded within the monocular portion of V1 (Kang et Vaucher, 2009). The effect lasted at least 5-6 hours and was sensitive to scopolamine (3 μ M, intracortical), i.e. mAChR antagonism. This study was one of the first studies showing LTP-like mechanisms induced by ACh within the visual cortex of rats, *in vivo*. *In vitro* studies had already shown similar mechanisms (Brocher et al., 1992; Kirkwood et al., 1999; Origlia et al., 2006a). Altogether, these studies suggest that ACh contributes to learning mechanisms in V1.

As repetition is a basic principle of learning, we tested then the effect of repeated pairing of a specific visual stimulus with stimulation of HDB cholinergic neurons in awake rats. Once more, this resulted in an increase of the amplitude of the VEPs in the V1 in response to this stimulus, selectively (Fig. 2A) (Kang, Groleau, et al., 2014). Furthermore, we showed that this pairing

increased the visual acuity of the rats, measured in the visual water maze (Fig. 2B, C). The effect was quite strong, with a gain of 0.2 cpd of visual acuity. The improvement was selective for the stimulus orientation which was initially non-optimal for eliciting the maximal visual acuity but reached a level of optimal detectability after the training. More precisely, the perception of the trained orientation was improved as shown by a shift of the discrimination threshold to higher spatial frequency, which suggests a transfer of the training effects. Our results demonstrated that this behavioral improvement was concomitant to a modification in the excitatory/inhibitory activity ratio in layers II/III and V/VI in addition to the long-term increase of VEP in V1. Moreover, M2 type of mAChRs and nAChRs were the predominant receptors involved in this enhancement effect. All of these features could correspond to neurobiological mechanisms of learning.

In a further study, DPZinistration (0.5 or 1 mg/kg, i.p.) was compared to electrical stimulation in rats, in order to set a pharmacological approach to stimulate the cholinergic system, seeking for implementation to humans (Chamoun et al., 2016). The increase of VEPs amplitude was equivalent using both approaches (Fig. 2A). However, the effects appear to involve different subtypes of cholinergic receptors, suggesting that different neurobiological mechanisms could be involved to elicit the same global effect. Thus, different combinations of cortical inhibitory/excitatory neurons involvement might sustain these plastic changes.

Together, these results support a role for the cholinergic system in perceptual learning, i.e. acquired experience-dependent plasticity, in V1. Moreover, it suggests that the use of cholinergic enhanced visual training in the context of visual rehabilitation could improve visual recovery compared to visual training alone.

2.2. Cholinergic potentiation of visual recovery

We thus collaborated with the group of Dr. Bernhard Sabel, proficient in enhancement of residual vision (Sabel, Henrich-Noack, Fedorov et Gall, 2011), to test the effect of DPZ administration on the recovery of visual function after a visual deficit in the rat (Chamoun, Sergeeva, et al., 2017). Brightness discrimination was lost after a bilateral partial optic nerve crush (pONC) in rats (reduction of 60% from initial value) but was partially rescued by post-lesion training (up to 40% of the initial value in the pONC-DPZ group) (Fig. 2D-F). The rats treated with DPZ had an overall better performance than the rats treated with saline. Both groups had spontaneous recovery of brightness discrimination and success rate during the 4 weeks of post-ONC testing. We were not able to see any increase of the VEPs at this time range, suggesting a stable baseline level of cortical activity. Together these results suggest that DPZ may help visual recovery by enhancing visual processing efficiency.

2.3. Discussion: animal studies on cholinergic enhancement of visual training

Our results have thus shown that a chronic and acute cholinergic potentiation, by drugs administration or HDB electrical stimulation, may enhance a long-lasting potentiation of the visual response and the consolidation of this information upon repeated stimulation. A similar effect is observable when this cholinergic enhancement is used in a visual learning paradigm, confirming a cholinergic neurons role in experience-dependent plasticity. Our results complete multiple previous studies. Bear's lab showed that a daily presentation of an oriented drifting grating enhanced the VEP elicited by this specific orientation (Cooke et Bear, 2010) and that this plasticity in V1 influences the modification of the behavioral response (Cooke, Komorowski, Kaplan, Gavornik et Bear, 2015). The cholinergic projection from the basal forebrain to V1 was demonstrated essential to this visual acquired behavioral reinforcement, without influencing the persistence of already acquired stimuli response (Chubykin et al., 2013). Studies in diverse sensory modalities have shown that mAChRs might have a strong influence on perceptual learning mechanisms. Hence, mAChRs have an important effect on sensory learning and on the retrieval of information acquired from experience (Groleau et al., 2015; Leaderbrand et al., 2016b). It has been shown that type 1/3 mAChRs KO mice experience

impairment in odor-learning task (Chan et al., 2017) while type 3 mAChRs receptor involvement seems to be essential in fear-learning paradigm (Poulin et al., 2010). Muscarinic receptors additionally have a role in the establishment of the visual field and on the visual acuity (Groleau et al., 2014), such as the deletion of type 2 mAChRs leading to a significant modification of the apparent visual field, and deletion of type 1/3 mAChRs leading to a meaningful diminution in the visual stimuli detection (Groleau et al., 2014). Similar results were obtained by administration of a high dose of scopolamine (Robinson, Harbaran et Riedel, 2004) or with deletion of nicotinic subunit $\alpha 7$ (Origlia, Valenzano, Moretti, Gotti et Domenici, 2012).

Despite this strong evidence on the mAChRs role, the discovery of endogenous nAChRs regulators, which have a variable expression pattern through neuronal development, might explain an important role of ACh in cortical plasticity. Some member of the Ly6 protein family expressed in GABAergic neurons regulate nAChRs activity. While Lynx1 diminishes the nicotinic response and has a higher expression after the critical visual period (Miwa et al., 2006), Lypd6 induces an enhancing effect and have a peak of expression during this period (Darvas et al., 2009). Both of these proteins also influence cortical plasticity, particularly, overexpression of Lypd6 or deletion of Lynx1 in adult mice enhances ocular dominance plasticity (Morishita et al., 2010; Sadahiro et al., 2016). The nAChRs also influence both sides of the E/I balance in favor of the excitation state. While nAChRs lower the cortical inhibition provided by the GABAergic circuitry (Sarter et Bruno, 1997b), it has been demonstrated that $\alpha 7$ subunits promote glutamatergic synapse formation (Lozada et al., 2012). This distribution of cholinergic receptors and regulators might explain the strong interaction between the cholinergic system and the E/I state of the brain.

Another effect of the cholinergic system that may influence V1 activity would be the modulation of the attentional state and processes (Proulx et al., 2014). The cholinergic lesion in the BF results in a diminution of the sustained attention (McGaughy et Sarter, 1998). This action might be due to the nAChRs subunit $\alpha 9$ (Jorratt, Delano, Delgado, Dagnino-Subiabre et Terreros,

2017), $\alpha 4\beta 2$ (McGaughy et Sarter, 1998) and to the M1 type mAChRs (Anagnostaras et al., 2003). Direct effects of ACh on attention in the visual cortex have also been measured (Bauer et al., 2012b; Herrero et al., 2008). Specifically, ACh in V1 enhances the cortical response to an attentional demand, which involves mAChRs (Falsafi et al., 2012; Herrero, Gieselmann, Sanayei et Thiele, 2013). Thus, the enhancement of the arousal state and selective attention caused by cholinergic potentiation might have crucial effects on improvement of the cortical response and perceptual learning.

According to these results, it is being possible to suggest that cholinergic influx is essential to multiple visual aspects. Both cholinergic receptors type might influence those different aspects with variable intensity and kinetics. While mAChRs have a weaker but more persisting influence due to their metabotropic action, the nAChRs might play the role of the short but strong inductor of juvenile-like cortical plasticity.

HUMAN STUDIES ON CHOLINERGIC POTENTIATION OF VISION

The implementation of these promising results to human clinical setting has already started. Recent studies show positive, but also absence of effects of the cholinergic potentiation of visual perceptual learning in healthy and visually impaired patients (Chung, Li, Silver et Levi, 2017; Gratton et al., 2017; Sheynin, Chamoun, Baldwin, Vaucher et Hess, 2018). From our studies, it appears that 5 mg DPZ administration, lowest dose clinically efficient for Alzheimer's patients, quickened perceptual-cognitive task learning in healthy human subjects without significantly changing the overall performance (threshold level) of the subjects (Chamoun, Huppe-Gourgues, et al., 2017). This effect could be related to an attentional effect, but it appeared that acute administration of DPZ had no influence on the occurrence of the N2Pc component of the electroencephalogram (EEG) elicited by a simple attentional task (Fig. 2). However, the involvement of cholinergic system in plasticity mechanisms was suggested by a single administration of DPZ, showing to impact the shift in ocular dominance to the undeprived eye after short-term monocular deprivation compared to placebo (Sheynin et al., 2019b).

3.1. Effect of donepezil on the basic visual processing

In order to primary investigate whether DPZ (5 mg, p.o.) does affect basic visual processing in human subjects, we conducted a discrimination motion and orientation task, with both first-order stimuli (simple luminance-based stimuli processed in V1) and second-order stimuli (complex contrast-based stimuli, processed in high-level cortical areas). The results showed that acute administration of DPZ does not affect either the performance in the motion detection task, nor the performance in orientation detection task, for first-order or second-order stimuli. Additionally, the reaction time in both of those perceptual tasks remained unchanged with or without acute DPZ administration (Chamoun, Huppe-Gourgues, et al., 2017). Moreover, this absence of impact of the DPZ on basic visual processing was confirmed by EEG recordings (Fig. 3), showing acute DPZ administration does not impair the N1-P1 component of the events-related potential (ERP) in a visual search task (Table 1-3, see insert for methods). Those results are in accordance with another study from Laube & al. (2017), showing that the modulation of the cholinergic system does not affect the N1-P1 components. This **contrast**s, however, with studies showing that pharmacological modulation of the cholinergic system impacts blood flow and neuronal activity in early sensory area (Mentis et al., 2001; Silver, Shenhav et D'Esposito, 2008).

3.2. Cholinergic potentiation of perceptual learning

In order to investigate the role of ACh in perceptual learning, i.e. process by which practice of sensory task leads to better performance in this specific task, we measured performance of young healthy subjects in a multi-focal attention task. The 3D multiple objects tracking (3D-MOT) task was paired either with acute DPZ (5 mg PO) or placebo (lactose) for 5 sessions conducted 7 days apart. The 3D-MOT task consists of the 3D presentation of eight spheres that move following a linear trajectory. The subject has to track 4 of these spheres (identified by brief illumination) using covert attention (i.e., fixed gaze). At the end of each trial, participants are asked to identify the target spheres. In this task, a learning effect is usually detected in the fifth session (Parsons, 2016, Enhancing Cognitive Function Using Perceptual-Cognitive Training). We found that a significant amount of learning was observed in both groups in the fifth session, but only the DPZ group showed an effect earlier, i.e. in the fourth session. In

addition, preliminary results suggested that the training's effect was maintained during 4–14 months in the DPZ group but not in the control group. This study demonstrates that an increase in cholinergic transmission by DPZ has no significant effect on the tracking skills (performance) in the 3D-MOT task compared to placebo but improves the learning rate and long-lasting performance.

The enhancement of learning rate could be due to the involvement of attentional processing, making visual system learn quicker to discriminate relevant from irrelevant stimuli in a specific perceptual task. We thus further tested the effect of DPZ on an attentional task (3.3) and a visual plasticity task (3.4) in order to better define whether this effect was due to attention or neural plasticity.

3.3. Cholinergic potentiation of attention

The next study investigated the capacity of DPZ to boost attentional processes. More specifically, the N2Pc component of the EEG, associated with voluntary visual attention, during event-related potentials (ERP) recording was analyzed (Leblanc, Prime et Jolicoeur, 2008). Healthy young adults participated in a crossover randomized pharmacological study with 5 mg DPZ or placebo (lactose) administered p.o. 3 hours before a visual search task that requires the deployment of covert attention (see insert). The visual search task consisted of frames composed of 10 circles, 9 gray and 1 colored (red, green, blue, or yellow) with an oriented bar in the middle (Fig. 3C, and see methods insert) (Jetté-Pomerleau, Fortier-Gauthier, Corriveau, Dell'Acqua et Jolicoeur, 2014). Participants were asked to count the colored circles, with a vertical or horizontal bar in the middle, in a sequence of 6 frames, each of 200 ms, and postpone their answer on a keyboard which gave immediate feedback. The success rate of the task was high for all participants (CTRL, $90.82 \pm 2.26\%$ and DPZ, $91.57 \pm 2.90\%$).

Recruitment of attentional processes was evaluated through the presence of N2Pc, an ERP component associated with the deployment of covert attention. Since the N2pc is a lateralized ERP component found at occipito-parietal site, this ERP component was examined primarily at

posterior electrodes (PO7/PO8) (see methodological insert). The attentional components (N2pc) induced by the target stimulus in the DPZ condition was not significantly different than the one induced with a placebo (DPZ: $-1.65 \pm 0.34 \mu\text{V}$, and CTRL: $-1.59 \pm 0.20 \mu\text{V}$, $F_{1,12} = 0.02$, $p = 0.8884$) (Fig. 3E). Hence, this study suggests that cholinergic enhancement using DPZ does not alter covert shifts of attention reflected in N2pc, in this particular task. Those results are in accordance with another study showing that pharmacological modulation of the cholinergic system does not alter the N2Pc, hence may not play a role in the deployment of attention (Laube et al., 2017).

3.4. Cholinergic potentiation of visual plasticity

We conducted further experiments to investigate whether cholinergic enhancement via DPZ could enhance visual plasticity, in collaboration with the group of Dr. Robert Hess. The short-term perceptual eye dominance plasticity induced by 1h or 2h of monocular patching was used as a model of plasticity (Zhou, Reynaud et Hess, 2014). Ocular dominance arises from the relative tuning of binocular neurons in the visual cortex to feedforward inputs from both eyes. When one eye is deprived with a diffuser eye patch, his contribution to binocular vision is strengthened, which is characterized as a form of visual plasticity. This highlights the causal link between experience and neuronal organization. Downstream competition (in the form of mutual inhibition) and integration (or binocular summation) of these monocular inputs, hence, allow the study of experience-driven plasticity, while also studying underlying mechanism of binocular visual processing.

The main result showed that DPZ decreases the magnitude of the shift in perceptual eye dominance induced by 1h or 2h of monocular deprivation relative to control in a binocular phase combination task or binocular rivalry task (Fig. 3E, F). Importantly, DPZ also appeared to reduce the amount of time for which perceptual eye dominance was shifted. Our finding suggests that the cholinergic system and acute DPZ can have an impact on cortical plasticity. In summary, our study demonstrates that enhanced cholinergic potentiation interferes with the

consolidation of the perceptual eye dominance plasticity induced by several hours of monocular deprivation.

3.5. Discussion: human studies

Based on these studies conducted in our laboratory, it is clear that acute administration of a 5 mg DPZ (1) does not interact with basic visual processing in a perceptual task, (2) do improve the speed of learning when consistently paired with a perceptual-cognitive task, (3) do not modulate neuronal index of covert attention in easy perceptual task, and (4) can modulate experience-driven plasticity. It is important to note that, while an acute dose of DPZ can potentiate the speed of perceptual learning (Chamoun, Huppe-Gourgues, et al., 2017) and also lessen cortical plasticity induced by short-term monocular deprivation (Sheynin et al., 2019b), we found that acute DPZ administration does not play a role in covert attention shifts. This could suggest that DPZ-enhancement of perceptual learning results of a balance between attention and plasticity mechanisms, which shifts on one particular side depending on the task.

These studies show the puzzling effect of 5 mg DPZ on visuo-cognitive mechanisms in humans. It is important to note that, in healthy young adult, the potential impact of DPZ could be more obvious for high attention demanding tasks. Indeed, several studies have demonstrated that cholinergic modulation depends on task difficulty (Bentley et al., 2004) and the level of attentional processes required to perform the task (Boucart et al., 2015) as ACh is more abundantly released in case of a high attentional demand (Himmelheber, Sarter et Bruno, 2000). Moreover, action of ACh might be selective for some types of attentional or learning processes. As such, ACh has been shown to be involved in specific attentional processes in human studies, for example selective or voluntary attention (Bentley et al., 2004; Furey, Pietrini, Haxby et Drevets, 2007; Rokem, Landau, Garg, Prinzmetal et Silver, 2010) while ineffective in other tasks (involuntary attention). It is possible that acute administration of 5 mg of DPZ in healthy young adults that have optimal cholinergic and attentional processes could only marginally impact cholinergic activity and that this population requires stronger dose to induce changes in performance (Ginani et al., 2011). Positive impact of AChEI on attention has been shown to

have higher impact on people with impaired attentional processes (Chuah et Chee, 2008) or cholinergic fibers impairment (Bentley, Driver et Dolan, 2008; Goekoop et al., 2004; Kumari, Aasen, ffytche, Williams et Sharma, 2006). On top of this, AChEIs elevate extracellular ACh levels in a long-lasting manner, which results in ACh saturation of presynaptic autoreceptors combined with extended postsynaptic stimulation (Kucinski, Kim et Sarter, 2019; Sarter et Lustig, 2019). This time frame of ACh action might not reproduce the phasic effects of the cholinergic system, which have been suggested to mediate local and immediate effects of cholinergic BF fibers (Demeter et Sarter, 2013). In spite of these limitations, use of AChEIs is the common clinical approach to treat cognitive and cholinergic decline and has been shown efficient in many cases, including in young adults, including in EEG components in similar conditions as used in our study, for example spectral content of auditory oddball paradigm (Leroy et al., 2015), latency of P300 auditory and visual ERP in healthy or pathological conditions (Holl, Straschill, Thomsen, Fischer et Kewitz, 1992; Paci et al., 2006; Reeves, Struve, Patrick, Booker et Nave, 1999), theta-alpha connections in a visual working memory task (Reches et al., 2013) and oscillations in slow theta and gamma activity (Ahnaou, Huysmans, Jacobs et Drinkenburg, 2014). However, several studies have also shown that AChEI administered to healthy young adult can potentiate attention processes (Ricciardi et al., 2013).

The main effect of 5 mg DPZ effect seems to occur on cortical plasticity and learning capacity. This result agrees with the extensive studies of Silver's group on the effect of DPZ on visuospatial tasks, showing that DPZ affect the spatial precision of both visual cortical neuronal representations and visual perception. This group has shown statistically significant effects of a single dose of 5 mg DPZ on endogenous spatial attention on visual perception (Rokem et al., 2010; Rokem et Silver, 2013), a behavioral measure of surround suppression (Kosovicheva, Sheremata, Rokem, Landau et Silver, 2012), and the spatial extent of facilitatory target/flanker interactions in visual perception (Gratton et al., 2017). However an effect on perceptual learning was not seen in amblyopia patients (Chung et al., 2017) nor on spatial memory (Harewood Smith, Challa et Silver, 2017). The clarification of ACh processes is still puzzling but may fit with the role of the cholinergic system in circuits refinement and encoding (Dannenberg,

Hinman et Hasselmo, 2016; Hasselmo et Sarter, 2011; Minces et al., 2017) and increased efficiency due to reduced functional connectivity (Furey, Pietrini et Haxby, 2000; Ricciardi et al., 2013).

TRANSLATION OF THE RODENT STUDIES TO HUMAN

The rodent studies provide very robust and promising results showing the influence of the cholinergic enhancement on learning and perceptual learning. However, human studies, either in our or in other groups provide less obvious outcomes. Administration of AChEI can nevertheless induce cortical plasticity even in healthy young adults, thus, DPZ could theoretically help in the restoration of functions in patients with visual input or cognitive treatment impairment (Whelan, Walker et Schultz, 2000). Different strategies might be used to facilitate the transfer of rodent results to humans, which have comparable visual and cholinergic systems.

To our opinion, this translation is more a matter of the pharmacological regimen in humans that might limit the access of efficient concentration of the drug to the neuronal compartment in order to both binds on receptors and induce expression of plasticity-enhancing molecules. As discussed above, AChEIs are more inclined to stimulate long-lasting action of ACh, which might not be as efficient as phasic actions. Other pharmacological approaches may thus be used, such as activation of the postsynaptic nAChR or mAChR. The lack of selective drugs permeable to the blood-brain barrier makes it, however, quite difficult.

It is also possible that the biological effects of ACh are more inclined to induce plastic events in rodents than human brains. Apart from the dose limitation in humans, the neuronal organization of V1 renders the plastic mechanisms more straightforward in the rodent brain due to short and more direct connections. Moreover, rodents have substantially more interconnections between higher visual area than primates who have more linear connections through their visual stream (Seabrook et al., 2017a). Inversely, the synchronization of similar neurons is easier in the primate's cortex, and more dependent on the strength of horizontal

connections in the rodent's V1. Rodents top-down control is also less developed, since cognitive structures are not as extensive. It is possible to assume that DPZ action on frontal structures in human brains might strongly affect V1 processes. As it is known, cholinergic system has a great impact on cortico-cortical projection (Zaborszky et al., 2015). Finally, rodents process mainly monocular input since the binocular portion of the cortex is very limited due to lateral position of the eyes, and a quasi-total decussation of the retinal fibers to the contralateral cortex - as opposed to the primate system featuring frontal position of the eyes, strong binocular interaction and half of the retinal projection fibers to the opposite hemibrain (Priebe et McGee, 2014). In addition, there are some differences between human and rodent visual cortex in AChRs expression. While rodents have a predominance of types 1 and 2 mAChRs, types 1, 2 and 4 prevail in primates (Coppola et al., 2016; Flynn, Ferrari-DiLeo, Mash et Levey, 1995b). These differences in AChR subtypes might slightly differentiate the ACh effects in humans and rodents.

CONCLUSION

In this review based on the laboratory work, we proposed that the neuromodulator ACh, which is known for its involvement in attention and learning, might participate in and promote perceptual learning and vision. Much remains to be uncovered regarding whether the cholinergic system has the potential to be used as a key mechanism for improving the function of the brain and speeding visual rehabilitation in a clinical setting. As we know, multiple factors such as the age of the subject, the level of cognitive functioning and the relative and actual difficulty of the task, might influence the cholinergic response in humans when using the current drugs used in clinical settings, the AChEi (Bentley, Driver et Dolan, 2011). It is though valuable to pursue both experimental and clinical investigation for better define the use of the cholinergic system for improving the function of the brain and speeding visual rehabilitation.

ABBREVIATIONS: ACh, acetylcholine; AChEI, acetylcholinesterase inhibitor; BF, basal forebrain; BMI, body mass index; CTRL, control; DPZ, donepezil; EEG, electroencephalogram;

ERPs, event-related potentials; pONC, partial optic nerve crush; V1, primary visual cortex; VEP, visually evoked potential; VIST, brightness discrimination visual task.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the following organizations for their financial support: the Canadian Institutes of Health Research (CIHR, MOP-111003), the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC, 238835-2011), the Fondation INLB (Institute Nazareth et Louis Braille), the CRIR (Centre for Interdisciplinary Research in Rehabilitation), the FRQS Vision Research Network and the Ecole d'optométrie, Université de Montréal.

INSERT 1: METHODS (EEG STUDY)

Seven healthy young adults participated in the study. A standard clinical and neurological examination, a stereo acuity test and an electrocardiogram recording were performed before the beginning of the experiment to make sure that all participants fit the inclusion criteria. Each participant signed a written informed consent prior to testing and received compensation for his/her participation. All subjects had normal color vision, based on testing with diagnostic chromatic plates. The procedures were in accordance with *The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki of 2013) for experiments involving humans*. Ethical approval was obtained from the University de Montréal ethics committee, Comité d'éthique de la recherche en santé, #12-084-CERES-P. Subjects performed two EEG sessions: one with donepezil and one with a placebo pill in a crossover design.

Stimuli and Procedure Each frame consisted of 10 small circles (9 gray circles and 1 colored circle [red, green, blue or yellow] with the same luminance) on a black background (Fig. 3C). Each circle was formed with a thin line, had a diameter of 1.25° of visual angle and contained a gray-oriented bar (horizontal, vertical, or $\pm 45^\circ$ from the vertical). The circles were placed 3° from a central fixation point. There were 3 different types of stimuli: distractors, decoys, and targets. The targets were colored circles containing a vertical or horizontal bar (vertical, for about half of the participants, or horizontal for the others). The distractors were the gray circles with oriented bar, and decoys were colored circles containing an oriented bar other than the designated target orientation ($\pm 45^\circ$ from the vertical). Subjects were seated in a dimly lit, electrically shielded room. They were positioned 57 cm from the computer monitor and had their chin in a chin rest. The subjects fixed a white fixation cross at the center of the screen for 500 ms, and saw a set of six frames in which each frame was presented for 200 ms. The time between frames was 600 ± 100 ms. The trial began by pressing the space bar. After the last frame in the set of six, participants had to indicate how many frames included the target by pressing a key (v, b, n, m) corresponding respectively to 0, 1, 2, or 3 targets. Subjects had 4000 ms to give an answer before having a feedback display for 500 ms. Only trials with correct answers were included in the analyses. The experiment consisted of 24 practice trials and a total of 400 trials (yielding 2400 search frames) divided in 5 blocks of 80 experimental trials. In this multiple frame procedure, participants were required to indicate the number of targets after each set of 6 frames. The success rate for this task was elevated for all the participants regardless of the treatment (CTRL, $90.82 \pm 2.26\%$ and DPZ, $91.57 \pm 2.90\%$). There was no significant difference between placebo or DPZ administration (one-Way ANOVA, $F_{1,12} = 0.036$, $p = 0.854$). (Fig. 3D)

We particularly analyzed the amplitude and latency of the visual-related occipital P1 (first positive peak between 100 and 130 ms) and N1 (a negative peak between 150 and 200 ms) components (Sur et Sinha, 2009) (Olivares, Iglesias, Saavedra, Trujillo-Barreto et Valdes-Sosa, 2015) which are strongly affected by sensory properties of the stimuli (e.g., luminance, shape, and color) and the N2pc component.

EEG data were recorded with 64 Ag-AgCl active electrodes mounted on an elastic cap (BioSemi Active Two systems) according to the 10-10 international system at Fp1, Fpz, Fp2, AF7, AF3, AFz, AF4, AF8, F7, F5, F3, F1, Fz, F2, F4, F6, F8, FT7, FC5, FC3, FC1, FCz, FC2, FC4, FC6, FT8, T7, C5, C3, C1, Cz, C2, C4, C6, T8, TP7, CP5, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6, TP8, P9, P7, P5, P3, P1, Pz, P2, P4, P6, P8, P10, PO7, PO3, POz, PO4, PO8, O1, Oz, O2, and Iz sites. Two additional electrodes, one at the left and one at the right mastoid were used, and potential at other electrodes were re-referenced to their average. Eye movements were measured with horizontal and vertical electrooculogram. Horizontal electrooculogram was defined as the voltage difference between two electrodes placed at the external canthi of the eyes while vertical electrooculogram was defined as the voltage difference between the signal at Fp1 and at an electrode placed below the left eye. Signals were digitized at 512 Hz (DC to 134 Hz) and later band-pass filtered from 0.01 to 30 Hz during post-recording processing. Trials with incorrect answers, eye movements, blinks and other artifacts were excluded from the analysis. The EEG was segmented into 700 ms epochs starting at 100 ms before, and ending 600 ms after, the onset of each frame (EEGlab toolbox (Burkhalter, 2016; Delorme et Makeig, 2004), ERPlab (Burkhalter, 2016; Lopez-Calderon et Luck, 2014), Matlab, Mathworks, Natick, MA, USA). A baseline correction was performed by subtracting the mean voltage during the 100 ms pre-frame intervals from the voltage on the whole segment. Event-related lateralization was computed by subtracting ipsilateral activity from contralateral activity for each pair of lateral electrodes.

Statistical analysis was conducted using One-Way ANOVA to compare both tested conditions under DPZ and under placebo for the behavioral data, the N1, P1 and N2pc components. Statistical analysis was performed using SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Table 1. Demographic data

Participants details regarding the sex, age, and BMI of the 7 people participating in the experiment

Subjects	Sex	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)
1	M	26	172	72	24.3
2	W	19	167	68	24.4
3	M	24	173	77	25
4	W	21	166	56	23.3
5	W	26	170	56	19.4
6	M	26	193	90	24.3
7	M	35	175	73	23.8
Average		25 ± 1	172 ± 3	70 ± 4	23 ± 1

Table 2. Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Age between 20 and 35 Good Health Body mass index between 17 and 26 No vision impairment uncorrected by glasses or contact lenses
Exclusion criteria	Color blind Attention deficit Smoking Lactose intolerance Pregnant, breast feeding or attempting to procreate

Table 3. Effects of acute donepezil administration on visual component of the event-related potentials

	N1-DPZ	N1-CTL	P1-DPZ	P1-CTL
P07 (μV)	-2.7 ± 0.5	-3.7 ± 1.1	1.91 ± 0.34	1.85 ± 0.57
P08 (μV)	-4.28 ± 0.7	-5.58 ± 1.01	2.65 ± 0.48	2.64 ± 0.5
One-Way ANOVA		$F_{1,12} = 0.76$ $p = 0.3999$		$F_{1,12} = 0.33$ $p = 0.863$

FIGURE CAPTIONS

Figure 1: Hypothesis

Enhanced visual acuity (right panel compared to left panel, taken from the web) can be obtained by naturally or artificially activating the cholinergic system (administration of donepezil, DPZ) during visual training. The visual processing from the visual cortex to the prefrontal cortex (path in the brain representation in the middle panel) is modulated by the cholinergic system (target in the middle panel).

Figure 2: Animal Studies

HDB stimulation paired with visual stimulation increase the VEP amplitude (A) and visual acuity of rats (B, C) as measured by the Visual Water Task behavioral testing of the rats (B, schematic diagram of the component of the visual water maze, see Kang et al., 2014). (C) Visual acuity for a 30° grating in the different groups for the post-training acuity test (histograms represent visual discrimination thresholds before and after the training or sham-training period). The visual acuity was increased only with visual training coupled to HDB stimulation. The other experimental conditions did not show any changes in visual acuity of the rats (see original paper). (D-F): The effect of DPZ on the recovery of residual vision after a partial optic nerve crush (E, pONC) was performed through brightness discrimination task (D, VIST) in CTL, ONC/DPZ and ONC/Saline groups. VIST was performed before and after the ONC for 4 weeks. (G) In comparison to the pre-ONC value (baseline equivalent to CTL group), the ONC/saline and ONC/DPZ group brightness discrimination showed a significant reduction after the ONC (90% compared to 25%). Brightness discrimination was partially restored after the crush in both ONC/Saline and ONC/DPZ groups but the ONC/DPZ group was performing better than ONC/Saline group. Points in G represent the testing session number (3 tests per week). Black asterisks indicate means that are significantly different from one another, $p < 0.05$.

Figure 3: Humans studies

(A-B) 3D-multiple object tracking task: comparison of tracking performance in the donepezil and placebo group. (A) Example of the 3D-multiple object tracking task (3D-MOT): 8 yellow spheres are randomly positioned in a virtual 3D environment; 4 randomly selected spheres turn orange for identification of the spheres to track (targets); The speed threshold for which the subjects are able to track balls is calculated from the mean of the last 4 reversals of the staircase. (B) Tracking performance in terms of speed threshold (cm/s) (percent change from baseline) for tracking performance of subjects every testing week and during long-term testing (4–14 months after the initial training) for the control group (in white) and the donepezil group (in black). Note that the donepezil group significantly improved their performance (significant difference in speed threshold compared to baseline value) at Weeks 4 and 5, while the control group only reached this level of improvement at Week 5; (C, D) ERP recording during an attention task. (C) Design of the visual search task. The task consisted of 6 search frames composed of 9 gray circles and 1 colored circle (red, blue, yellow or green). Each circle contained an oriented bar. Participants were asked to indicate the number of colored circles with an oriented bar that were presented in the last 6 frames. (D) Grand average of the waveforms for the N1-P1 (upper panel) and N2pc (lower panel). The P1 and N1 components for donepezil (PO7 : red, PO8 : turquoise) and for the control group (PO7 : blue, PO8 : green) were not significantly different. The N2pc for both donepezil (Beer et al.) and control (blue) group was analyzed between 219 to 250 ms and were lateralized (contralateral minus ipsilateral). The difference between the 2 waveforms is not significant. (F) Binocular phase combination task. Two sinusoidal gratings were presented individually to each eye by a modified Wheatstone stereoscope. Each of the sinusoidal grating was phase shift (F) Donepezil reduces both the magnitude and the duration of the shift in perceptual eye dominance that results from monocular deprivation relative to placebo control. Black asterisks indicate means that are significantly different from one another, $p < 0.05$.

- Ahnaou, A., Huysmans, H., Jacobs, T. et Drinkenburg, W. H. (2014). Cortical EEG oscillations and network connectivity as efficacy indices for assessing drugs with cognition enhancing potential. *Neuropharmacology*, 86, 362-377. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.08.015
- Alberts, B. (2017). *Molecular Biology of the Cell*. CRC Press.
- Altman, J. et Das, G. D. (1965). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *Journal of Comparative Neurology*, 124(3), 319-335. doi: 10.1002/cne.901240303
- Anagnostaras, S. G., Murphy, G. G., Hamilton, S. E., Mitchell, S. L., Rahnama, N. P., Nathanson, N. M. et Silva, A. J. (2003). Selective cognitive dysfunction in acetylcholine M1 muscarinic receptor mutant mice. *Nature Neuroscience*, 6(1), 51-58. doi: 10.1038/nn992
- Andermann, M. L., Kerlin, A. M., Roumis, D. K., Glickfeld, L. L. et Reid, R. C. (2011). Functional Specialization of Mouse Higher Visual Cortical Areas. *Neuron*, 72(6), 10.1016/j.neuron.2011.1011.1013. doi: 10.1016/j.neuron.2011.11.013
- Arvaniti, M., Jensen, M. M., Soni, N., Wang, H., Klein, A. B., Thiriet, N., . . . Thomsen, M. S. (2016). Functional interaction between Lypd6 and nicotinic acetylcholine receptors. *Journal of neurochemistry*, 138(6), 806-820. doi: 10.1111/jnc.13718
- Baden, T., Berens, P., Franke, K., Roman Roson, M., Bethge, M. et Euler, T. (2016). The functional diversity of retinal ganglion cells in the mouse. *Nature*, 529(7586), 345-350. doi: 10.1038/nature16468
- Baroncelli, L., Scali, M., Sansevero, G., Olimpico, F., Manno, I., Costa, M. et Sale, A. (2016). Experience Affects Critical Period Plasticity in the Visual Cortex through an Epigenetic

Regulation of Histone Post-Translational Modifications. *The Journal of Neuroscience*, 36(12), 3430-3440. doi: 10.1523/jneurosci.1787-15.2016

Bauer, M., Kluge, C., Bach, D., Bradbury, D., Heinze, H. J., Dolan, R. J. et Driver, J. (2012a). Cholinergic enhancement of visual attention and neural oscillations in the human brain. *Current biology : CB*, 22(5), 397-402. doi: 10.1016/j.cub.2012.01.022

Bauer, M., Kluge, C., Bach, D., Bradbury, D., Heinze, H. J., Dolan, R. J. et Driver, J. (2012b). Cholinergic enhancement of visual attention and neural oscillations in the human brain. *Current Biology*, 22(5), 397-402. doi: 10.1016/j.cub.2012.01.022

Bear, M. F. (2003). Bidirectional synaptic plasticity: from theory to reality. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 358(1432), 649-655. doi: 10.1098/rstb.2002.1255

Beer, A. L., Vartak, D. et Greenlee, M. W. (2013). Nicotine facilitates memory consolidation in perceptual learning. *Neuropharmacology*, 64, 443-451. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.019

Bentley, P., Driver, J. et Dolan, R. J. (2008). Cholinesterase inhibition modulates visual and attentional brain responses in Alzheimer's disease and health. *Brain*, 131(2), 409-424. doi: 10.1093/brain/awm299

Bentley, P., Driver, J. et Dolan, R. J. (2011). Cholinergic modulation of cognition: Insights from human pharmacological functional neuroimaging. *Progress in Neurobiology*, 94(4), 360-388. doi: S0301-0082(11)00090-6 [pii]
10.1016/j.pneurobio.2011.06.002

Bentley, P., Husain, M. et Dolan, R. J. (2004). Effects of cholinergic enhancement on visual stimulation, spatial attention, and spatial working memory. *Neuron*, 41(6), 969-982.

- Berridge, K. C., Robinson, T. E. et Aldridge, J. W. (2009). Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Current Opinion in Pharmacology*, 9(1), 65-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.014>
- Beurdeley, M., Spatazza, J., Lee, H. H., Sugiyama, S., Bernard, C., Di Nardo, A. A., . . . Prochiantz, A. (2012). Otx2 binding to perineuronal nets persistently regulates plasticity in the mature visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 32(27), 9429-9437. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0394-12.2012
- Borland, M. S., Vrana, W. A., Moreno, N. A., Fogarty, E. A., Buell, E. P., Sharma, P., . . . Kilgard, M. P. (2016). Cortical Map Plasticity as a Function of Vagus Nerve Stimulation Intensity. *Brain Stimulation*, 9(1), 117-123. doi: 10.1016/j.brs.2015.08.018
- Boucart, M., Michael, G. A., Bubicco, G., Ponchel, A., Waucquier, N., Deplanque, D., . . . Bordet, R. (2015). Cholinergic modulation of stimulus-driven attentional capture. *Behavioural Brain Research*, 283C, 47-52. doi: 10.1016/j.bbr.2015.01.024
- Bouchard, M. B., Chen, B. R., Burgess, S. A. et Hillman, E. M. (2009). Ultra-fast multispectral optical imaging of cortical oxygenation, blood flow, and intracellular calcium dynamics. *Opt Express*, 17(18), 15670-15678. doi: 10.1364/oe.17.015670
- Brocher, S., Artola, A. et Singer, W. (1992). Agonists of cholinergic and noradrenergic receptors facilitate synergistically the induction of long-term potentiation in slices of rat visual cortex. *Brain Research*, 573(1), 27-36.
- Bukhari, N., Burman, P. N., Hussein, A., Demars, M. P., Sadahiro, M., Brady, D. M., . . . Morishita, H. (2015). Unmasking Proteolytic Activity for Adult Visual Cortex Plasticity by the Removal of Lynx1. *J Neurosci*, 35(37), 12693-12702. doi: 10.1523/jneurosci.4315-14.2015

- Burgess, C. P., Lak, A., Steinmetz, N. A., Zátka-Haas, P., Bai Reddy, C., Jacobs, E. A. K., . . . Carandini, M. (2017). High-Yield Methods for Accurate Two-Alternative Visual Psychophysics in Head-Fixed Mice. *Cell Rep*, 20(10), 2513-2524. doi: 10.1016/j.celrep.2017.08.047
- Burkhalter, A. (2016). The Network for Intracortical Communication in Mouse Visual Cortex. Dans H. Kennedy, D. C. Van Essen & Y. Christen (dir.), *Micro-, Meso- and Macro-Connectomics of the Brain* (p. 31-43). Cham (CH).
- Calabresi, P., Napolitano, M., Centonze, D., Marfia, G. A., Gubellini, P., Teule, M. A., . . . Gulino, A. (2000). Tissue plasminogen activator controls multiple forms of synaptic plasticity and memory. *Eur J Neurosci*, 12(3), 1002-1012. doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00991.x
- Caulfield, M. P. et Birdsall, N. J. M. (1998). International Union of Pharmacology. XVII. Classification of Muscarinic Acetylcholine Receptors. *Pharmacological Reviews*, 50(2), 279-290.
- Chamoun, M., Groleau, M., Bhat, M. et Vaucher, E. (2016). Dose-dependent effect of donepezil administration on long-term enhancement of visually evoked potentials and cholinergic receptor overexpression in rat visual cortex. *J Physiol Paris*, 110(1-2), 65-74. doi: 10.1016/j.jphysparis.2016.11.010
- Chamoun, M., Huppe-Gourgues, F., Legault, I., Rosa-Neto, P., Dumbrava, D., Faubert, J. et Vaucher, E. (2017). Cholinergic Potentiation Improves Perceptual-Cognitive Training of Healthy Young Adults in Three Dimensional Multiple Object Tracking. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 128. doi: 10.3389/fnhum.2017.00128
- Chamoun, M., Sergeeva, E. G., Henrich-Noack, P., Jia, S., Grigartzik, L., Ma, J., . . . Vaucher, E. (2017). Cholinergic Potentiation of Restoration of Visual Function after Optic Nerve Damage in Rats. *Neural Plast*, 2017, 6928489. doi: 10.1155/2017/6928489

- Chan, W., Singh, S., Keshav, T., Dewan, R., Eberly, C., Maurer, R., . . . Araneda, R. C. (2017). Mice Lacking M1 and M3 Muscarinic Acetylcholine Receptors Have Impaired Odor Discrimination and Learning. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 9, 4. doi: 10.3389/fnsyn.2017.00004
- Changeux, J. P., Bertrand, D., Corringier, P. J., Dehaene, S., Edelstein, S., Lena, C., . . . Zoli, M. (1998). Brain nicotinic receptors: structure and regulation, role in learning and reinforcement. *Brain Res Brain Res Rev*, 26(2-3), 198-216.
- Chen, B. R., Kozberg, M. G., Bouchard, M. B., Shaik, M. A. et Hillman, E. M. (2014). A critical role for the vascular endothelium in functional neurovascular coupling in the brain. *J Am Heart Assoc*, 3(3), e000787. doi: 10.1161/jaha.114.000787
- Chen, T.-W., Wardill, T. J., Sun, Y., Pulver, S. R., Renninger, S. L., Baohan, A., . . . Kim, D. S. (2013). Ultrasensitive fluorescent proteins for imaging neuronal activity. *Nature*, 499, 295. doi: 10.1038/nature12354
<https://www.nature.com/articles/nature12354#supplementary-information>
- Chuah, L. Y. et Chee, M. W. (2008). Cholinergic augmentation modulates visual task performance in sleep-deprived young adults. *Journal of Neuroscience*, 28(44), 11369-11377. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4045-08.2008
- Chubykin, A. A., Roach, E. B., Bear, M. F. et Shuler, M. G. (2013). A cholinergic mechanism for reward timing within primary visual cortex. *Neuron*, 77(4), 723-735. doi: 10.1016/j.neuron.2012.12.039
- Chung, S. T. L., Li, R. W., Silver, M. A. et Levi, D. M. (2017). Donepezil Does Not Enhance Perceptual Learning in Adults with Amblyopia: A Pilot Study. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 448. doi: 10.3389/fnins.2017.00448

- Collier, B. et Mitchell, J. F. (1966). The central release of acetylcholine during stimulation of the visual pathway. *Journal of Physiology*, 184(1), 239-254.
- Conner, J. M., Chiba, A. A. et Tuszynski, M. H. (2005). The basal forebrain cholinergic system is essential for cortical plasticity and functional recovery following brain injury. *Neuron*, 46(2), 173-179. doi: 10.1016/j.neuron.2005.03.003
- Cooke, S. F. et Bear, M. F. (2010). Visual Experience Induces Long-Term Potentiation in the Primary Visual Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 30(48), 16304-16313. doi: 10.1523/jneurosci.4333-10.2010
- Cooke, S. F., Komorowski, R. W., Kaplan, E. S., Gavornik, J. P. et Bear, M. F. (2015). Visual recognition memory, manifested as long-term habituation, requires synaptic plasticity in V1. *Nature Neuroscience*, 18, 262. doi: 10.1038/nn.3920
<https://www.nature.com/articles/nn.3920#supplementary-information>
- Coppola, J. J. et Disney, A. A. (2018). Is There a Canonical Cortical Circuit for the Cholinergic System? Anatomical Differences Across Common Model Systems. *Frontiers in Neural Circuits*, 12, 8-8. doi: 10.3389/fncir.2018.00008
- Coppola, J. J., Ward, N. J., Jadi, M. P. et Disney, A. A. (2016). Modulatory compartments in cortex and local regulation of cholinergic tone. *Journal of Physiology, Paris*, 110(1-2), 3-9. doi: 10.1016/j.jphysparis.2016.08.001
- Couture, R., Beaulieu, P., Pichette, V., Desroches, J. et Du Souich, P. (2015). Précis de pharmacologie : du fondamental à la clinique ((Deuxième édition revue et augmentée..^e éd.): [Montréal, Québec] : Les Presses de l'Université de Montréal.
- Czajkowski, R., Jayaprakash, B., Wiltgen, B., Rogerson, T., Guzman-Karlsson, M. C., Barth, A. L., . . . Silva, A. J. (2014). Encoding and storage of spatial information in the

- retrosplenial cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(23), 8661-8666. doi: 10.1073/pnas.1313222111
- Czéh, B., Vardya, I., Varga, Z., Febbraro, F., Csabai, D., Martis, L.-S., . . . Wiborg, O. (2018). Long-Term Stress Disrupts the Structural and Functional Integrity of GABAergic Neuronal Networks in the Medial Prefrontal Cortex of Rats. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, 148-148. doi: 10.3389/fncel.2018.00148
- Dana, H., Chen, T.-W., Hu, A., Shields, B. C., Guo, C., Looger, L. L., . . . Svoboda, K. (2014). Thy1-GCaMP6 Transgenic Mice for Neuronal Population Imaging In Vivo. *PLOS ONE*, 9(9), e108697. doi: 10.1371/journal.pone.0108697
- Dannenberg, H., Hinman, J. R. et Hasselmo, M. E. (2016). Potential roles of cholinergic modulation in the neural coding of location and movement speed. *Journal of Physiology, Paris*, 110(1-2), 52-64. doi: 10.1016/j.jphysparis.2016.09.002
- Darvas, M., Morsch, M., Racz, I., Ahmadi, S., Swandulla, D. et Zimmer, A. (2009). Modulation of the Ca²⁺ conductance of nicotinic acetylcholine receptors by Lypd6. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 19(9), 670-681. doi: 10.1016/j.euroneuro.2009.03.007
- Davies, P. et Maloney, A. J. (1976). Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*, 2(8000), 1403. doi: 10.1016/s0140-6736(76)91936-x
- Delorme, A. et Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*, 134(1), 9-21. doi: 10.1016/j.jneumeth.2003.10.009
- Demars, M. P. et Morishita, H. (2014). Cortical parvalbumin and somatostatin GABA neurons express distinct endogenous modulators of nicotinic acetylcholine receptors. *Mol Brain*, 7, 75. doi: 10.1186/s13041-014-0075-9

- Demeter, E. et Sarter, M. (2013). Leveraging the cortical cholinergic system to enhance attention. *Neuropharmacology*, 64, 294-304. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.060
- Dhande, O. S. et Huberman, A. D. (2014). Retinal ganglion cell maps in the brain: implications for visual processing. *Curr Opin Neurobiol*, 24(1), 133-142. doi: 10.1016/j.conb.2013.08.006
- Dienel, G. A. (2012). Brain lactate metabolism: the discoveries and the controversies. *J Cereb Blood Flow Metab*, 32(7), 1107-1138. doi: 10.1038/jcbfm.2011.175
- Disney, A. A., Aoki, C. et Hawken, M. J. (2012). Cholinergic suppression of visual responses in primate V1 is mediated by GABAergic inhibition. *J Neurophysiol*, 108(7), 1907-1923. doi: 10.1152/jn.00188.2012
- Disney, A. A., Domakonda, K. V. et Aoki, C. (2006). Differential expression of muscarinic acetylcholine receptors across excitatory and inhibitory cells in visual cortical areas V1 and V2 of the macaque monkey. *J. Comp. Neurol*, 499(1), 49-63. doi: 10.1002/cne.21096
- Dotigny, F., Ben Amor, A. Y., Burke, M. et Vaucher, E. (2008). Neuromodulatory role of acetylcholine in visually-induced cortical activation: behavioral and neuroanatomical correlates. *Neuroscience*, 154(4), 1607-1618. doi: S0306-4522(08)00588-5 [pii]
10.1016/j.neuroscience.2008.04.030
- Drager, U. C. (1975). Receptive fields of single cells and topography in mouse visual cortex. *J Comp Neurol*, 160(3), 269-290. doi: 10.1002/cne.901600302
- Dräger, U. C. et Olsen, J. F. (1980). Origins of crossed and uncrossed retinal projections in pigmented and albino mice. *Journal of Comparative Neurology*, 191(3), 383-412. doi: 10.1002/cne.901910306

- Ellis, E. M., Gauvain, G., Sivyer, B. et Murphy, G. J. (2016). Shared and distinct retinal input to the mouse superior colliculus and dorsal lateral geniculate nucleus. *Journal of Neurophysiology*, *116*(2), 602-610. doi: 10.1152/jn.00227.2016
- Fagiolini, M. et Hensch, T. K. (2000). Inhibitory threshold for critical-period activation in primary visual cortex. *Nature*, *404*(6774), 183-186. doi: 10.1038/35004582
- Failing, M. et Theeuwes, J. (2018). Selection history: How reward modulates selectivity of visual attention. *Psychonomic bulletin & review*, *25*(2), 514-538. doi: 10.3758/s13423-017-1380-y
- Falsafi, S. K., Deli, A., Höger, H., Pollak, A. et Lubec, G. (2012). Scopolamine Administration Modulates Muscarinic, Nicotinic and NMDA Receptor Systems. *PLOS ONE*, *7*(2), e32082. doi: 10.1371/journal.pone.0032082
- Flynn, D. D., Ferrari-DiLeo, G., Mash, D. C. et Levey, A. I. (1995a). Differential Regulation of Molecular Subtypes of Muscarinic Receptors in Alzheimer's Disease. *Journal of neurochemistry*, *64*(4), 1888-1891. doi: 10.1046/j.1471-4159.1995.64041888.x
- Flynn, D. D., Ferrari-DiLeo, G., Mash, D. C. et Levey, A. I. (1995b). Differential regulation of molecular subtypes of muscarinic receptors in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, *64*(4), 1888-1891.
- Foerster, A. P. et Holmes, M. J. (1999). Spontaneous regeneration of severed optic axons restores mapped visual responses to the adult rat superior colliculus. *Eur J Neurosci*, *11*(9), 3151-3166. doi: 10.1046/j.1460-9568.1999.00735.x
- Foldi, N. S., White, R. E. et Schaefer, L. A. (2005). Detecting effects of donepezil on visual selective attention using signal detection parameters in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, *20*(5), 485-488. doi: 10.1002/gps.1319

- Froemke, R. C., Merzenich, M. M. et Schreiner, C. E. (2007). A synaptic memory trace for cortical receptive field plasticity. *Nature*, 450(7168), 425-429. doi: 10.1038/nature06289
- Fu, X. W., Rekow, S. S. et Spindel, E. R. (2012). The ly-6 protein, lynx1, is an endogenous inhibitor of nicotinic signaling in airway epithelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 303(8), L661-668. doi: 10.1152/ajplung.00075.2012
- Furey, M. L., Pietrini, P. et Haxby, J. V. (2000). Cholinergic enhancement and increased selectivity of perceptual processing during working memory. *Science*, 290(5500), 2315-2319. doi: 10.1126/science.290.5500.2315
- Furey, M. L., Pietrini, P., Haxby, J. V. et Drevets, W. C. (2007). Selective Effects of Cholinergic Modulation on Task Performance during Selective Attention. *Neuropsychopharmacology*, 33(4), 913-923. doi: 10.1038/sj.npp.1301461
- Furey, M. L., Ricciardi, E., Schapiro, M. B., Rapoport, S. I. et Pietrini, P. (2008). Cholinergic enhancement eliminates modulation of neural activity by task difficulty in the prefrontal cortex during working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(7), 1342-1353. doi: 10.1162/jocn.2008.20092
- Gagolewicz et Dringenberg, H. C. (2011). NR2B-subunit dependent facilitation of long-term potentiation in primary visual cortex following visual discrimination training of adult rats. *European Journal of Neuroscience*, 34(8), 1222-1229. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07842.x
- Gagolewicz et Dringenberg, H. S. (2009). Selective potentiation of crossed vs. uncrossed inputs from lateral geniculate nucleus to visual cortex by the basal forebrain: Potential facilitation of rodent binocularity. *Neurosci. Lett*, 463(2), 130-134. doi: 10.1016/j.neulet.2009.07.052

- Gaiarsa, J.-L., Caillard, O. et Ben-Ari, Y. (2002). Long-term plasticity at GABAergic and glycinergic synapses: mechanisms and functional significance. *Trends in Neurosciences*, 25(11), 564-570. doi: [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(02\)02269-5](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(02)02269-5)
- Gandhi, S. P., Yanagawa, Y. et Stryker, M. P. (2008). Delayed plasticity of inhibitory neurons in developing visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(43), 16797-16802. doi: 10.1073/pnas.0806159105
- Garrett, M. E., Nauhaus, I., Marshel, J. H. et Callaway, E. M. (2014). Topography and areal organization of mouse visual cortex. *J Neurosci*, 34(37), 12587-12600. doi: 10.1523/jneurosci.1124-14.2014
- Gavornik, J. P. et Bear, M. F. (2014). Learned spatiotemporal sequence recognition and prediction in primary visual cortex. *Nat Neurosci*, 17(5), 732-737. doi: 10.1038/nn.3683
- Geerts, H., Guillaumat, P. O., Grantham, C., Bode, W., Anciaux, K. et Sachak, S. (2005). Brain levels and acetylcholinesterase inhibition with galantamine and donepezil in rats, mice, and rabbits. *Brain Res*, 1033(2), 186-193. doi: 10.1016/j.brainres.2004.11.042
- Gerhard, D. (2013). Neuroscience. 5th Edition. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 86(1), 113-114.
- Gerrow, K. et Triller, A. (2010). Synaptic stability and plasticity in a floating world. *Current Opinion in Neurobiology*, 20(5), 631-639. doi: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.06.010>
- Gierdalski, M., Jablonska, B., Siucinska, E., Lech, M., Skibinska, A. et Kossut, M. (2001). Rapid regulation of GAD67 mRNA and protein level in cortical neurons after sensory learning. *Cereb Cortex*, 11(9), 806-815. doi: 10.1093/cercor/11.9.806
- Gil, Z., Connors, B. W. et Amitai, Y. (1997). Differential regulation of neocortical synapses by neuromodulators and activity. *Neuron*, 19(3), 679-686.

- Gilbert, C. D. et Li, W. (2012). Adult visual cortical plasticity. *Neuron*, 75(2), 250-264. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.030
- Gilbert, C. D. et Wiesel, T. N. (1992). Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. *Nature*, 356(6365), 150-152. doi: 10.1038/356150a0
- Ginani, G. E., Tufik, S., Bueno, O. F., Pradella-Hallinan, M., Rusted, J. et Pompeia, S. (2011). Acute effects of donepezil in healthy young adults underline the fractionation of executive functioning. *J Psychopharmacol*, 25(11), 1508-1516. doi: 10.1177/02698811110391832
- Glickfeld, L. L., Andermann, M. L., Bonin, V. et Reid, R. C. (2013). Cortico-cortical projections in mouse visual cortex are functionally target specific. *Nat Neurosci*, 16(2), 219-226. doi: 10.1038/nn.3300
- Glickfeld, L. L., Histed, M. H. et Maunsell, J. H. (2013). Mouse primary visual cortex is used to detect both orientation and contrast changes. *J Neurosci*, 33(50), 19416-19422. doi: 10.1523/jneurosci.3560-13.2013
- Glickfeld, L. L. et Olsen, S. R. (2017a). Higher-Order Areas of the Mouse Visual Cortex. *Annual Review of Vision Science*, 3(1), 251-273. doi: 10.1146/annurev-vision-102016-061331
- Glickfeld, L. L. et Olsen, S. R. (2017b). Higher-Order Areas of the Mouse Visual Cortex. *Annu Rev Vis Sci*, 3, 251-273. doi: 10.1146/annurev-vision-102016-061331
- Goekoop, R., Rombouts, S. A., Jonker, C., Hibbel, A., Knol, D. L., Truyen, L., . . . Scheltens, P. (2004). Challenging the cholinergic system in mild cognitive impairment: a pharmacological fMRI study. *Neuroimage*, 23(4), 1450-1459. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.08.006

- Goltstein, P. M., Meijer, G. T. et Pennartz, C. M. (2018). Conditioning sharpens the spatial representation of rewarded stimuli in mouse primary visual cortex. *Elife*, 7. doi: 10.7554/eLife.37683
- Gordon, J. A., Cioffi, D., Silva, A. J. et Stryker, M. P. (1996). Deficient plasticity in the primary visual cortex of alpha-calcium/calmodulin-dependent protein kinase II mutant mice. *Neuron*, 17(3), 491-499.
- Gratton, C., Yousef, S., Aarts, E., Wallace, D. L., D'Esposito, M. et Silver, M. A. (2017). Cholinergic, But Not Dopaminergic or Noradrenergic, Enhancement Sharpens Visual Spatial Perception in Humans. *Journal of Neuroscience*, 37(16), 4405-4415. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2405-16.2017
- Grinvald, A., Lieke, E., Frostig, R. D., Gilbert, C. D. et Wiesel, T. N. (1986). Functional architecture of cortex revealed by optical imaging of intrinsic signals. *Nature*, 324(6095), 361-364. doi: 10.1038/324361a0
- Gritton, H. J., Howe, W. M., Mallory, C. S., Hetrick, V. L., Berke, J. D. et Sarter, M. (2016). Cortical cholinergic signaling controls the detection of cues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(8), E1089-1097. doi: 10.1073/pnas.1516134113
- Groleau, M., Kang, J. I., Huppe-Gourgues, F. et Vaucher, E. (2015). Distribution and effects of the muscarinic receptor subtypes in the primary visual cortex. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 7, 10. doi: 10.3389/fnsyn.2015.00010
- Groleau, M., Nguyen, H. N., Vanni, M. P., Huppe-Gourgues, F., Casanova, C. et Vaucher, E. (2014). Impaired functional organization in the visual cortex of muscarinic receptor knock-out mice. *Neuroimage*, 98, 233-242. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.05.016

- Gron, G., Kirstein, M., Thielscher, A., Riepe, M. W. et Spitzer, M. (2005). Cholinergic enhancement of episodic memory in healthy young adults. *Psychopharmacology (Berl)*, 182(1), 170-179. doi: 10.1007/s00213-005-0043-2
- Gu, Q. (2002). Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity. *Neuroscience*, 111(4), 815-835.
- Gu, Q. et Singer, W. (1989). The role of muscarinic acetylcholine receptors in ocular dominance plasticity. *EXS*, 57, 305-314.
- Guevara, E., Sadekova, N., Girouard, H. et Lesage, F. (2013). Optical imaging of resting-state functional connectivity in a novel arterial stiffness model. *Biomedical Optics Express*, 4(11), 2332-2346. doi: 10.1364/BOE.4.002332
- Hangya, B., Ranade, S. P., Lorenc, M. et Kepecs, A. (2015). Central Cholinergic Neurons Are Rapidly Recruited by Reinforcement Feedback. *Cell*, 162(5), 1155-1168. doi: 10.1016/j.cell.2015.07.057
- Harauzov, A., Spolidoro, M., DiCristo, G., De Pasquale, R., Cancedda, L., Pizzorusso, T., . . . Maffei, L. (2010). Reducing intracortical inhibition in the adult visual cortex promotes ocular dominance plasticity. *J Neurosci*, 30(1), 361-371. doi: 10.1523/jneurosci.2233-09.2010
- Harewood Smith, A. N., Challa, J. A. et Silver, M. A. (2017). Neither Cholinergic Nor Dopaminergic Enhancement Improve Spatial Working Memory Precision in Humans. *Front Neural Circuits*, 11, 94. doi: 10.3389/fncir.2017.00094
- Hasselmo, M. E. et Sarter, M. (2011). Modes and models of forebrain cholinergic neuromodulation of cognition. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 52-73. doi: 10.1038/npp.2010.104

- Heinen, S. J. et Skavenski, A. A. (1991). Recovery of visual responses in foveal V1 neurons following bilateral foveal lesions in adult monkey. *Exp Brain Res*, 83(3), 670-674. doi: 10.1007/bf00229845
- Hendel, T., Mank, M., Schnell, B., Griesbeck, O., Borst, A. et Reiff, D. F. (2008). Fluorescence Changes of Genetic Calcium Indicators and OGB-1 Correlated with Neural Activity and Calcium *In Vivo* and *In Vitro*. *The Journal of Neuroscience*, 28(29), 7399-7411. doi: 10.1523/jneurosci.1038-08.2008
- Hensch, T. K. (2005a). Critical period mechanisms in developing visual cortex. *Curr Top Dev Biol*, 69, 215-237. doi: 10.1016/s0070-2153(05)69008-4
- Hensch, T. K. (2005b). Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat Rev Neurosci*, 6(11), 877-888. doi: 10.1038/nrn1787
- Hensch, T. K. et Bilimoria, P. M. (2012). Re-opening Windows: Manipulating Critical Periods for Brain Development. *Cerebrum : the Dana forum on brain science*, 2012, 11-11.
- Herrero, J. L., Gieselmann, M. A., Sanayei, M. et Thiele, A. (2013). Attention-induced variance and noise correlation reduction in macaque V1 is mediated by NMDA receptors. *Neuron*, 78(4), 729-739. doi: 10.1016/j.neuron.2013.03.029
- Herrero, J. L., Gieselmann, M. A. et Thiele, A. (2017). Muscarinic and Nicotinic Contribution to Contrast Sensitivity of Macaque Area V1 Neurons. *Front Neural Circuits*, 11, 106. doi: 10.3389/fncir.2017.00106
- Herrero, J. L., Roberts, M. J., Delicato, L. S., Gieselmann, M. A., Dayan, P. et Thiele, A. (2008). Acetylcholine contributes through muscarinic receptors to attentional modulation in V1. *Nature*, 454(7208), 1110-1114. doi: nature07141 [pii]
10.1038/nature07141

- Heynen, A. J., Yoon, B. J., Liu, C. H., Chung, H. J., Hugarir, R. L. et Bear, M. F. (2003). Molecular mechanism for loss of visual cortical responsiveness following brief monocular deprivation. *Nat Neurosci*, 6(8), 854-862. doi: 10.1038/nm1100
- Himmelheber, A. M., Sarter, M. et Bruno, J. P. (2000). Increases in cortical acetylcholine release during sustained attention performance in rats. *Brain Research: Cognitive Brain Research*, 9(3), 313-325.
- Hofer, S. B., Mrsic-Flogel, T. D., Bonhoeffer, T. et Hubener, M. (2009). Experience leaves a lasting structural trace in cortical circuits. *Nature*, 457(7227), 313-317. doi: nature07487 [pii]
10.1038/nature07487
- Holl, G., Straschill, M., Thomsen, T., Fischer, J. P. et Kewitz, H. (1992). Effect of the cholinesterase inhibiting substance galanthamine on human EEG and visual evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 82(6), 445-452.
- Howe, W. M., Gritton, H. J., Lusk, N. A., Roberts, E. A., Hetrick, V. L., Berke, J. D. et Sarter, M. (2017). Acetylcholine Release in Prefrontal Cortex Promotes Gamma Oscillations and Theta-Gamma Coupling during Cue Detection. *J Neurosci*, 37(12), 3215-3230. doi: 10.1523/jneurosci.2737-16.2017
- Hubel, D. H. et Wiesel, T. N. (1970). The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J Physiol*, 206(2), 419-436. doi: 10.1113/jphysiol.1970.sp009022
- Hubener, M. et Bonhoeffer, T. (2014). Neuronal plasticity: beyond the critical period. *Cell*, 159(4), 727-737. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.035
- Huberman, A. D. et Niell, C. M. (2011). What can mice tell us about how vision works? *Trends in Neurosciences*, 34(9), 464-473. doi: 10.1016/j.tins.2011.07.002

- Hughes, J. R. (1958). Post-Tetanic Potentiation. *Physiological reviews*, 38(1), 91-113. doi: 10.1152/physrev.1958.38.1.91
- Huppe-Gourgues, F., Jegouic, K. et Vaucher, E. (2018). Topographic Organization of Cholinergic Innervation From the Basal Forebrain to the Visual Cortex in the Rat. *Front Neural Circuits*, 12, 19. doi: 10.3389/fncir.2018.00019
- Huxlin, K. R. et Pasternak, T. (2004). Training-induced Recovery of Visual Motion Perception after Extrastriate Cortical Damage in the Adult Cat. *Cerebral Cortex*, 14(1), 81-90. doi: 10.1093/cercor/bhg106
- Ismail, F. Y., Fatemi, A. et Johnston, M. V. (2017). Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *Eur J Paediatr Neurol*, 21(1), 23-48. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.07.007
- J H Kaas, M M Merzenich, a. et Killackey, H. P. (1983). The Reorganization of Somatosensory Cortex Following Peripheral Nerve Damage in Adult and Developing Mammals. *Annual Review of Neuroscience*, 6(1), 325-356. doi: 10.1146/annurev.ne.06.030183.001545
- Jeong, S.-G., Choi, I.-S., Cho, J.-H. et Jang, I.-S. (2013). Cholinergic modulation of primary afferent glutamatergic transmission in rat medullary dorsal horn neurons. *Neuropharmacology*, 75, 295-303. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.07.030>
- Jetté-Pomerleau, V., Fortier-Gauthier, U., Corriveau, I., Dell'Acqua, R. et Jolicoeur, P. (2014). Colour-specific differences in attentional deployment for equiluminant pop-out colours: evidence from lateralised potentials. *International Journal of Psychophysiology*, 91(3), 194-205. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2013.10.016

- Ji, W., Gamanut, R., Bista, P., D'Souza, R. D., Wang, Q. et Burkhalter, A. (2015). Modularity in the Organization of Mouse Primary Visual Cortex. *Neuron*, 87(3), 632-643. doi: 10.1016/j.neuron.2015.07.004
- Jiao, Y., Zhang, C., Yanagawa, Y. et Sun, Q.-Q. (2006). Major Effects of Sensory Experiences on the Neocortical Inhibitory Circuits. *The Journal of Neuroscience*, 26(34), 8691-8701. doi: 10.1523/jneurosci.2478-06.2006
- Jiao, Y., Zhang, Z., Zhang, C., Wang, X., Sakata, K., Lu, B. et Sun, Q.-Q. (2011). A key mechanism underlying sensory experience-dependent maturation of neocortical GABAergic circuits in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(29), 12131-12136. doi: 10.1073/pnas.1105296108
- Jimenez-Capdeville, M. E., Dykes, R. W. et Myasnikov, A. A. (1997). Differential control of cortical activity by the basal forebrain in rats: a role for both cholinergic and inhibitory influences. *J.Comp Neurol.*, 381(1), 53-67.
- Jing, M., Zhang, P., Wang, G., Feng, J., Mesik, L., Zeng, J., . . . Li, Y. (2018). A genetically encoded fluorescent acetylcholine indicator for in vitro and in vivo studies. *Nat Biotechnol*, 36(8), 726-737. doi: 10.1038/nbt.4184
- Jorratt, P., Delano, P. H., Delgado, C., Dagnino-Subiabre, A. et Terreros, G. (2017). Difference in Perseverative Errors during a Visual Attention Task with Auditory Distractors in Alpha-9 Nicotinic Receptor Subunit Wild Type and Knock-Out Mice. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11, 357. doi: 10.3389/fncel.2017.00357
- Kaas, J. H., Krubitzer, L. A., Chino, Y. M., Langston, A. L., Polley, E. H. et Blair, N. (1990). Reorganization of retinotopic cortical maps in adult mammals after lesions of the retina. *Science*, 248(4952), 229-231. doi: 10.1126/science.2326637

- Kalatsky, V. A. et Stryker, M. P. (2003a). New Paradigm for Optical Imaging: Temporally Encoded Maps of Intrinsic Signal. *Neuron*, 38(4), 529-545. doi: 10.1016/S0896-6273(03)00286-1
- Kalatsky, V. A. et Stryker, M. P. (2003b). New paradigm for optical imaging: temporally encoded maps of intrinsic signal. *Neuron*, 38(4), 529-545. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00286-1
- Kandel, E. R., Jessell, T. M., Schwartz, J. H., Siegelbaum, S. A. et Hudspeth, A. J. (2013). *Principles of Neural Science, Fifth Edition*. McGraw-Hill Education.
- Kang, J. I., Groleau, M., Dotigny, F., Giguere, H. et Vaucher, E. (2014). Visual training paired with electrical stimulation of the basal forebrain improves orientation-selective visual acuity in the rat. *Brain Structure & Function*, 219(4), 1493-1507. doi: 10.1007/s00429-013-0582-y
- Kang, J. I., Huppe-Gourgues, F. et Vaucher, E. (2014). Boosting visual cortex function and plasticity with acetylcholine to enhance visual perception. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, 172. doi: 10.3389/fnsys.2014.00172
- Kang, J. I., Huppe-Gourgues, F. et Vaucher, E. (2015). Pharmacological Mechanisms of Cortical Enhancement Induced by the Repetitive Pairing of Visual/Cholinergic Stimulation. *PLOS ONE*, 10(10), e0141663. doi: 10.1371/journal.pone.0141663
- Kang, J. I. et Vaucher, E. (2009). Cholinergic pairing with visual activation results in long-term enhancement of visual evoked potentials. *PloS One*, 4(6), e5995. doi: 10.1371/journal.pone.0005995
- Kaplan, E. S., Cooke, S. F., Komorowski, R. W., Chubykin, A. A., Thomazeau, A., Khibnik, L. A., . . . Bear, M. F. (2016). Contrasting roles for parvalbumin-expressing inhibitory neurons in two forms of adult visual cortical plasticity. *Elife*, 5. doi: 10.7554/eLife.11450

- Kaplan, M. S. et Hinds, J. W. (1977). Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science*, 197(4308), 1092-1094. doi: 10.1126/science.887941
- Karp, G., Bouharmont, J. et Masson, P. L. (2010). *Biologie cellulaire et moléculaire: Concepts and experiments*. De Boeck Supérieur.
- Keck, T., Mrcic-Flogel, T. D., Vaz Afonso, M., Eysel, U. T., Bonhoeffer, T. et Hubener, M. (2008). Massive restructuring of neuronal circuits during functional reorganization of adult visual cortex. *Nature Neuroscience*, 11(10), 1162-1167. doi: 10.1038/nn.2181
- Khastkhodaei, Z., Jurjut, O., Katzner, S. et Busse, L. (2016). Mice Can Use Second-Order, Contrast-Modulated Stimuli to Guide Visual Perception. *J Neurosci*, 36(16), 4457-4469. doi: 10.1523/jneurosci.4595-15.2016
- Kilgard, M. P. (1998). Cortical Map Reorganization Enabled by Nucleus Basalis Activity. *Science*, 279(5357), 1714-1718. doi: 10.1126/science.279.5357.1714
- Kimura, F., Fukuda, M. et Tsumoto, T. (1999a). Acetylcholine suppresses the spread of excitation in the visual cortex revealed by optical recording: possible differential effect depending on the source of input. *Eur.J.Neurosci.*, 11(10), 3597-3609.
- Kimura, F., Fukuda, M. et Tsumoto, T. (1999b). Acetylcholine suppresses the spread of excitation in the visual cortex revealed by optical recording: possible differential effect depending on the source of input. *European Journal of Neuroscience*, 11(10), 3597-3609. doi: 10.1046/j.1460-9568.1999.00779.x
- Kirkwood, A., Rozas, C., Kirkwood, J., Perez, F. et Bear, M. F. (1999). Modulation of long-term synaptic depression in visual cortex by acetylcholine and norepinephrine. *J.Neurosci.*, 19(5), 1599-1609.

- Kosovicheva, A. A., Sheremata, S. L., Rokem, A., Landau, A. N. et Silver, M. A. (2012). Cholinergic enhancement reduces orientation-specific surround suppression but not visual crowding. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6, 61. doi: 10.3389/fnbeh.2012.00061
- Kucinski, A., Kim, Y. et Sarter, M. (2019). Basal forebrain chemogenetic inhibition disrupts the superior complex movement control of goal-tracking rats. *Behavioral Neuroscience*, 133(1), 121-134. doi: 10.1037/bne0000290
- Kumari, V., Aasen, I., ffytche, D., Williams, S. C. et Sharma, T. (2006). Neural correlates of adjunctive rivastigmine treatment to antipsychotics in schizophrenia: a randomized, placebo-controlled, double-blind fMRI study. *Neuroimage*, 29(2), 545-556. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.08.013
- Lai, F. et Chen, Q. (2018). Humanized Mouse Models for the Study of Infection and Pathogenesis of Human Viruses. *Viruses*, 10(11), 643. doi: 10.3390/v10110643
- Laplante, F., Morin, Y., Quirion, R. et Vaucher, E. (2005a). Acetylcholine release is elicited in the visual cortex, but not in the prefrontal cortex, by patterned visual stimulation: a dual in vivo microdialysis study with functional correlates in the rat brain. *Neuroscience*, 132(2), 501-510. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.11.059
- Laplante, F., Morin, Y., Quirion, R. et Vaucher, E. (2005b). Acetylcholine release is elicited in the visual cortex, but not in the prefrontal cortex, by patterned visual stimulation: A dual microdialysis study with functional correlates in the rat brain. *Neuroscience*, 132(2), 501-510. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.11.059
- Laube, I., Matthews, N., Dean, A. J., O'Connell, R. G., Mattingley, J. B. et Bellgrove, M. A. (2017). Scopolamine Reduces Electrophysiological Indices of Distractor Suppression: Evidence from a Contingent Capture Task. *Front Neural Circuits*, 11, 99. doi: 10.3389/fncir.2017.00099

- Leaderbrand, K., Chen, H. J., Corcoran, K. A., Guedea, A. L., Jovasevic, V., Wess, J. et Radulovic, J. (2016a). Muscarinic acetylcholine receptors act in synergy to facilitate learning and memory. *Learning & Memory*, 23(11), 631-638. doi: 10.1101/lm.043133.116
- Leaderbrand, K., Chen, H. J., Corcoran, K. A., Guedea, A. L., Jovasevic, V., Wess, J. et Radulovic, J. (2016b). Muscarinic acetylcholine receptors act in synergy to facilitate learning and memory. *Learning and Memory*, 23(11), 631-638. doi: 10.1101/lm.043133.116
- Leblanc, E., Prime, D. J. et Jolicoeur, P. (2008). Tracking the location of visuospatial attention in a contingent capture paradigm. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(4), 657-671. doi: 10.1162/jocn.2008.20051
- Lehmann, K. et Löwel, S. (2008). Age-dependent ocular dominance plasticity in adult mice. *PLOS ONE*, 3(9), e3120-e3120. doi: 10.1371/journal.pone.0003120
- Leroy, C., Bourriez, J. L., Dujardin, K., Molaee-Ardekani, B., Babiloni, C., Deplanque, D., . . . PharmaCog, C. (2015). A 15-day course of donepezil modulates spectral EEG dynamics related to target auditory stimuli in young, healthy adult volunteers. *Clinical Neurophysiology*. doi: 10.1016/j.clinph.2015.11.018
- Lindner, M., Bell, T., Iqbal, S., Mullins, P. G. et Christakou, A. (2017). In vivo functional neurochemistry of human cortical cholinergic function during visuospatial attention. *PloS One*, 12(2), e0171338. doi: 10.1371/journal.pone.0171338
- Ling, C., Schneider, G. E. et Jhaveri, S. (1998). Target-specific morphology of retinal axon arbors in the adult hamster. *Vis Neurosci*, 15(3), 559-579.

- Livak, K. J. et Schmittgen, T. D. (2001). Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods*, 25(4), 402-408. doi: 10.1006/meth.2001.1262
- Lopez-Calderon, J. et Luck, S. J. (2014). ERPLAB: an open-source toolbox for the analysis of event-related potentials. *Front Hum Neurosci*, 8, 213. doi: 10.3389/fnhum.2014.00213
- Lozada, A. F., Wang, X., Goukko, N. V., Massey, K. A., Duan, J., Liu, Z. et Berg, D. K. (2012). Glutamatergic synapse formation is promoted by alpha7-containing nicotinic acetylcholine receptors. *J Neurosci*, 32(22), 7651-7661. doi: 10.1523/jneurosci.6246-11.2012
- Markov, N. T., Ercsey-Ravasz, M., Lamy, C., Ribeiro Gomes, A. R., Magrou, L., Misery, P., . . . Kennedy, H. (2013). The role of long-range connections on the specificity of the macaque interareal cortical network. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(13), 5187-5192. doi: 10.1073/pnas.1218972110
- Marshel, J. H., Garrett, M. E., Nauhaus, I. et Callaway, E. M. (2011). Functional specialization of seven mouse visual cortical areas. *Neuron*, 72(6), 1040-1054. doi: 10.1016/j.neuron.2011.12.004
- Masse, I. O., Ross, S., Bronchti, G. et Boire, D. (2017). Asymmetric Direct Reciprocal Connections Between Primary Visual and Somatosensory Cortices of the Mouse. *Cereb Cortex*, 27(9), 4361-4378. doi: 10.1093/cercor/bhw239
- Mataga, N., Mizuguchi, Y. et Hensch, T. K. (2004). Experience-dependent pruning of dendritic spines in visual cortex by tissue plasminogen activator. *Neuron*, 44(6), 1031-1041. doi: 10.1016/j.neuron.2004.11.028
- Matsui, M., Motomura, D., Fujikawa, T., Jiang, J., Takahashi, S., Manabe, T. et Taketo, M. M. (2002). Mice lacking M2 and M3 muscarinic acetylcholine receptors are devoid of

cholinergic smooth muscle contractions but still viable. *J Neurosci*, 22(24), 10627-10632.

Matsui, M., Motomura, D., Karasawa, H., Fujikawa, T., Jiang, J., Komiya, Y., . . . Taketo, M. M. (2000). Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(17), 9579-9584. doi: 10.1073/pnas.97.17.9579

Maya Vetencourt, J. F., Sale, A., Viegi, A., Baroncelli, L., De Pasquale, R., O'Leary, O. F., . . . Maffei, L. (2008). The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex. *Science*, 320(5874), 385-388. doi: 10.1126/science.1150516

McClure-Begley, T. D., King, N. M., Collins, A. C., Stitzel, J. A., Wehner, J. M. et Butt, C. M. (2009). Acetylcholine-stimulated [3H]GABA release from mouse brain synaptosomes is modulated by alpha4beta2 and alpha4alpha5beta2 nicotinic receptor subtypes. *Molecular pharmacology*, 75(4), 918-926. doi: 10.1124/mol.108.052274

McCurry, C. L., Shepherd, J. D., Tropea, D., Wang, K. H., Bear, M. F. et Sur, M. (2010). Loss of Arc renders the visual cortex impervious to the effects of sensory experience or deprivation. *Nature Neuroscience*, 13(4), 450-457. doi: 10.1038/nn.2508

McGaughy, J. et Sarter, M. (1998). Sustained attention performance in rats with intracortical infusions of 192 IgG-saporin-induced cortical cholinergic deafferentation: effects of physostigmine and FG 7142. *Behavioral Neuroscience*, 112(6), 1519-1525.

McGee, A. W., Yang, Y., Fischer, Q. S., Daw, N. W. et Strittmatter, S. M. (2005). Experience-driven plasticity of visual cortex limited by myelin and Nogo receptor. *Science*, 309(5744), 2222-2226. doi: 10.1126/science.1114362

- McKay, B. M., Oh, M. M. et Disterhoft, J. F. (2013). Learning increases intrinsic excitability of hippocampal interneurons. *J Neurosci*, 33(13), 5499-5506. doi: 10.1523/jneurosci.4068-12.2013
- Mechawar, N. et Descarries, L. (2001). The cholinergic innervation develops early and rapidly in the rat cerebral cortex: a quantitative immunocytochemical study. *Neuroscience*, 108(4), 555-567.
- Meneses, A. et Liy-Salmeron, G. (2012). Serotonin and emotion, learning and memory. *Rev Neurosci*, 23(5-6), 543-553. doi: 10.1515/revneuro-2012-0060
- Mentch, J., Spiegel, A., Ricciardi, C. et Robertson, C. E. (2019). GABAergic Inhibition Gates Perceptual Awareness During Binocular Rivalry. *The Journal of Neuroscience*, 39(42), 8398-8407. doi: 10.1523/jneurosci.0836-19.2019
- Mentis, M. J., Sunderland, T., Lai, J., Connolly, C., Krasuski, J., Levine, B., . . . Rapoport, S. I. (2001). Muscarinic versus nicotinic modulation of a visual task. a pet study using drug probes. *Neuropsychopharmacology*, 25(4), 555-564. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00264-0
- Milczarek, M. M., Vann, S. D. et Sengpiel, F. (2018). Spatial Memory Engram in the Mouse Retrosplenial Cortex. *Current biology : CB*, 28(12), 1975-1980.e1976. doi: 10.1016/j.cub.2018.05.002
- Minces, V., Pinto, L., Dan, Y. et Chiba, A. A. (2017). Cholinergic shaping of neural correlations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(22), 5725-5730. doi: 10.1073/pnas.1621493114
- Mishkin, M., Lewis, M. E. et Ungerleider, L. G. (1982). Equivalence of parieto-preoccipital subareas for visuospatial ability in monkeys. *Behav Brain Res*, 6(1), 41-55. doi: 10.1016/0166-4328(82)90080-8

- Mishkin, M. et Ungerleider, L. G. (1982). Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys. *Behav Brain Res*, 6(1), 57-77. doi: 10.1016/0166-4328(82)90081-x
- Mitchnick, K. A., Wideman, C. E., Huff, A. E., Palmer, D., McNaughton, B. L. et Winters, B. D. (2018). Development of novel tasks for studying view-invariant object recognition in rodents: Sensitivity to scopolamine. *Behav Brain Res*, 344, 48-56. doi: 10.1016/j.bbr.2018.01.030
- Miwa, J. M., Stevens, T. R., King, S. L., Caldarone, B. J., Ibanez-Tallon, I., Xiao, C., . . . Heintz, N. (2006). The protoxin lynx1 acts on nicotinic acetylcholine receptors to balance neuronal activity and survival in vivo. *Neuron*, 51(5), 587-600. doi: 10.1016/j.neuron.2006.07.025
- Montero, V. M., Rojas, A. s. et Torrealba, F. (1973). Retinotopic organization of striate and peristriate visual cortex in the albino rat. *Brain Research*, 53(1), 197-201. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(73\)90780-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(73)90780-4)
- Morales, B., Choi, S. Y. et Kirkwood, A. (2002). Dark rearing alters the development of GABAergic transmission in visual cortex. *J Neurosci*, 22(18), 8084-8090.
- Morcos, A. S. et Harvey, C. D. (2016). History-dependent variability in population dynamics during evidence accumulation in cortex. *Nat Neurosci*, 19(12), 1672-1681. doi: 10.1038/nn.4403
- Morishita, H., Miwa, J. M., Heintz, N. et Hensch, T. K. (2010). Lynx1, a cholinergic brake, limits plasticity in adult visual cortex. *Science*, 330(6008), 1238-1240. doi: science.1195320 [pii]
10.1126/science.1195320

- Mrzljak, L., Levey, A. I., Belcher, S. et Goldman-Rakic, P. S. (1998). Localization of the m2 muscarinic acetylcholine receptor protein and mRNA in cortical neurons of the normal and cholinergically deafferented rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 390(1), 112-132.
- Niell, C. M. et Stryker, M. P. (2010). Modulation of visual responses by behavioral state in mouse visual cortex. *Neuron*, 65(4), 472-479. doi: 10.1016/j.neuron.2010.01.033
- Nys, J., Aerts, J., Ytebrouck, E., Vreysen, S., Laeremans, A. et Arckens, L. (2014). The cross-modal aspect of mouse visual cortex plasticity induced by monocular enucleation is age dependent. *Journal of Comparative Neurology*, 522(4), 950-970. doi: 10.1002/cne.23455
- Obermayer, J., Verhoog, M. B., Luchicchi, A. et Mansvelder, H. D. (2017). Cholinergic Modulation of Cortical Microcircuits Is Layer-Specific: Evidence from Rodent, Monkey and Human Brain. *Front Neural Circuits*, 11, 100. doi: 10.3389/fncir.2017.00100
- Okuda, T. et Haga, T. (2003). High-affinity choline transporter. *Neurochem Res*, 28(3-4), 483-488.
- Olivares, E. I., Iglesias, J., Saavedra, C., Trujillo-Barreto, N. J. et Valdes-Sosa, M. (2015). Brain Signals of Face Processing as Revealed by Event-Related Potentials. *Behavioural Neurology*, 2015, 514361. doi: 10.1155/2015/514361
- Origlia, N., Kuczewski, N., Aztiria, E., Gautam, D., Wess, J. et Domenici, L. (2006a). Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice show distinct synaptic plasticity impairments in the visual cortex. *The Journal of Physiology*, 577(3), 829-840. doi: 10.1113/jphysiol.2006.117119
- Origlia, N., Kuczewski, N., Aztiria, E., Gautam, D., Wess, J. et Domenici, L. (2006b). Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice show distinct synaptic plasticity

impairments in the visual cortex. *J Physiol*, 577(Pt 3), 829-840. doi: 10.1113/jphysiol.2006.117119

Origlia, N., Valenzano, D. R., Moretti, M., Gotti, C. et Domenici, L. (2012). Visual acuity is reduced in alpha 7 nicotinic receptor knockout mice. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 53(3), 1211-1218. doi: 10.1167/iovs.11-8007

Paci, C., Gobatto, R., Carboni, T., Sanguigni, S., Santone, A. et Curatola, L. (2006). P300 auditory event-related potentials and neuropsychological study during donepezil treatment in vascular dementia. *Neurological Sciences*, 26(6), 435-437. doi: 10.1007/s10072-006-0528-8

Pakan, J. M. P., Lowe, S. C., Dylida, E., Keemink, S. W., Currie, S. P., Coutts, C. A. et Rochefort, N. L. (2016). Behavioral-state modulation of inhibition is context-dependent and cell type specific in mouse visual cortex. *Elife*, 5, e14985. doi: 10.7554/eLife.14985

Parikh, V., Ji, J., Decker, M. W. et Sarter, M. (2010). Prefrontal beta2 subunit-containing and alpha7 nicotinic acetylcholine receptors differentially control glutamatergic and cholinergic signaling. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(9), 3518-3530. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5712-09.2010

Paul, S., Jeon, W. K., Bizon, J. L. et Han, J.-S. (2015). Interaction of basal forebrain cholinergic neurons with the glucocorticoid system in stress regulation and cognitive impairment. *Frontiers in aging neuroscience*, 7, 43-43. doi: 10.3389/fnagi.2015.00043

Petrov, K. A., Nikolsky, E. E. et Masson, P. (2018). Autoregulation of Acetylcholine Release and Micro-Pharmacodynamic Mechanisms at Neuromuscular Junction: Selective Acetylcholinesterase Inhibitors for Therapy of Myasthenic Syndromes. *Frontiers in pharmacology*, 9, 766-766. doi: 10.3389/fphar.2018.00766

- Pfeffer, C. K., Xue, M., He, M., Huang, Z. J. et Scanziani, M. (2013). Inhibition of inhibition in visual cortex: the logic of connections between molecularly distinct interneurons. *Nat Neurosci*, 16(8), 1068-1076. doi: 10.1038/nn.3446
- Pinto, L., Goard, M. J., Estandian, D., Xu, M., Kwan, A. C., Lee, S. H., . . . Dan, Y. (2013). Fast modulation of visual perception by basal forebrain cholinergic neurons. *Nature Neuroscience*, 16(12), 1857-1863. doi: 10.1038/nn.3552
- Piscopo, D. M., El-Danaf, R. N., Huberman, A. D. et Niell, C. M. (2013). Diverse visual features encoded in mouse lateral geniculate nucleus. *J Neurosci*, 33(11), 4642-4656. doi: 10.1523/jneurosci.5187-12.2013
- Posluszny, A., Liguz-Leczna, M., Turzynska, D., Zakrzewska, R., Bielecki, M. et Kossut, M. (2015). Learning-Dependent Plasticity of the Barrel Cortex Is Impaired by Restricting GABA-Ergic Transmission. *PLOS ONE*, 10(12), e0144415. doi: 10.1371/journal.pone.0144415
- Poulin, B., Butcher, A., McWilliams, P., Bourgognon, J. M., Pawlak, R., Kong, K. C., . . . Tobin, A. B. (2010). The M3-muscarinic receptor regulates learning and memory in a receptor phosphorylation/arrestin-dependent manner. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(20), 9440-9445. doi: 10.1073/pnas.0914801107
- Priebe, N. J. et McGee, A. W. (2014). Mouse vision as a gateway for understanding how experience shapes neural circuits. *Front Neural Circuits*, 8, 123. doi: 10.3389/fncir.2014.00123
- Prilloff, S., Henrich-Noack, P., Kropf, S. et Sabel, B. A. (2010). Experience-dependent plasticity and vision restoration in rats after optic nerve crush. *J Neurotrauma*, 27(12), 2295-2307. doi: 10.1089/neu.2010.1439

- Prokopova, I. (2010). [Noradrenaline and behavior]. *Cesk Fysiol*, 59(2), 51-58.
- Proulx, E., Piva, M., Tian, M. K., Bailey, C. D. et Lambe, E. K. (2014). Nicotinic acetylcholine receptors in attention circuitry: the role of layer VI neurons of prefrontal cortex. *Cell Mol Life Sci*, 71(7), 1225-1244. doi: 10.1007/s00018-013-1481-3
- Prvulovic, D. et Schneider, B. (2014). Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 10(7), 1039-1050. doi: 10.1517/17425255.2014.915028
- Qian, Z., Gilbert, M. E., Colicos, M. A., Kandel, E. R. et Kuhl, D. (1993). Tissue-plasminogen activator is induced as an immediate-early gene during seizure, kindling and long-term potentiation. *Nature*, 361(6411), 453-457. doi: 10.1038/361453a0
- Qu, J. et Myhr, K. L. (2011). The Morphology and Intrinsic Excitability of Developing Mouse Retinal Ganglion Cells. *PLOS ONE*, 6(7), e21777. doi: 10.1371/journal.pone.0021777
- Rand, J. B. (2007). Acetylcholine. *WormBook*, 1-21. doi: 10.1895/wormbook.1.131.1
- Reches, A., Laufer, I., Ziv, K., Cukierman, G., McEvoy, K., Ettinger, M., . . . Geva, A. B. (2013). Network dynamics predict improvement in working memory performance following donepezil administration in healthy young adults. *Neuroimage*, 88C, 228-241. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.11.020
- Reeves, R. R., Struve, F. A., Patrick, G., Booker, J. G. et Nave, D. W. (1999). The effects of donepezil on the P300 auditory and visual cognitive evoked potentials of patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 7(4), 349-352.
- Ricciardi, E., Handjaras, G., Bernardi, G., Pietrini, P. et Furey, M. L. (2013). Cholinergic enhancement reduces functional connectivity and BOLD variability in visual extrastriate cortex during selective attention. *Neuropharmacology*, 64, 305-313. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.07.003

- Rieke, F., Warland, D., Steveninck, R. d. R. v. et Bialek, W. (1999). *Spikes: exploring the neural code*. MIT Press.
- Rioutl-Pedotti, M. S., Friedman, D. et Donoghue, J. P. (2000). Learning-induced LTP in neocortex. *Science*, 290(5491), 533-536.
- Rittenhouse, C. D., Shouval, H. Z., Paradiso, M. A. et Bear, M. F. (1999). Monocular deprivation induces homosynaptic long-term depression in visual cortex. *Nature*, 397(6717), 347-350. doi: 10.1038/16922
- Roberts, M. J., Zinke, W., Guo, K., Robertson, R., McDonald, J. S. et Thiele, A. (2005). Acetylcholine dynamically controls spatial integration in marmoset primary visual cortex. *Journal of Neurophysiology*, 93(4), 2062-2072. doi: 10.1152/jn.00911.2004
- Robinson, L., Harbaran, D. et Riedel, G. (2004). Visual acuity in the water maze: sensitivity to muscarinic receptor blockade in rats and mice. *Behavioural Brain Research*, 151(1-2), 277-286. doi: 10.1016/j.bbr.2003.09.001
- Rodriguez, R. (2004). Short- and Long-Term Effects of Cholinergic Modulation on Gamma Oscillations and Response Synchronization in the Visual Cortex. *Journal of Neuroscience*, 24(46), 10369-10378. doi: 10.1523/jneurosci.1839-04.2004
- Rogers, S. L. et Friedhoff, L. T. (1998). Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following single oral doses. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 46 Suppl 1, 1-6.
- Rokem, A., Landau, A. N., Garg, D., Prinzmetal, W. m. et Silver, M. I. A. (2010). Cholinergic Enhancement Increases the Effects of Voluntary Attention but Does Not Affect Involuntary Attention. *Neuropsychopharmacology*, 35(13), 2538-2544. doi: 10.1038/npp.2010.118

- Rokem, A. et Silver, M. A. (2013). The benefits of cholinergic enhancement during perceptual learning are long-lasting. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 7, 66. doi: 10.3389/fncom.2013.00066
- Saar, D., Reuveni, I. et Barkai, E. (2012). Mechanisms underlying rule learning-induced enhancement of excitatory and inhibitory synaptic transmission. *J Neurophysiol*, 107(4), 1222-1229. doi: 10.1152/jn.00356.2011
- Sabel, B. A., Henrich-Noack, P., Fedorov, A. et Gall, C. (2011). Vision restoration after brain and retina damage: The “residual vision activation theory”. *Progress in Brain Research*, 192, 199-262. doi: 10.1016/b978-0-444-53355-5.00013-0
- Sadahiro, M., Sajo, M. et Morishita, H. (2016). Nicotinic regulation of experience-dependent plasticity in visual cortex. *J Physiol Paris*, 110(1-2), 29-36. doi: 10.1016/j.jphysparis.2016.11.003
- Sajo, M., Ellis-Davies, G. et Morishita, H. (2016). Lynx1 Limits Dendritic Spine Turnover in the Adult Visual Cortex. *Journal of Neuroscience*, 36(36), 9472-9478. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0580-16.2016
- Sale, A., De Pasquale, R., Bonaccorsi, J., Pietra, G., Olivieri, D., Berardi, N. et Maffei, L. (2011). Visual perceptual learning induces long-term potentiation in the visual cortex. *Neuroscience*, 172, 219-225. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.078
- Sarter, M. et Bruno, J. P. (1997a). Cognitive functions of cortical acetylcholine: toward a unifying hypothesis. *Brain Res Brain Res Rev*, 23(1-2), 28-46.
- Sarter, M. et Bruno, J. P. (1997b). Cognitive functions of cortical acetylcholine: toward a unifying hypothesis. *Brain Research Reviews*, 23(1), 28-46. doi: [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(96\)00009-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(96)00009-4)

- Sarter, M. et Lustig, C. (2019). Forebrain cholinergic signaling: Wired and phasic, not tonic, and causing behavior. *Preprints*, 2010040010.
- Scholl, B., Pattadkal, J. J. et Priebe, N. J. (2017). Binocular Disparity Selectivity Weakened after Monocular Deprivation in Mouse V1. *The Journal of Neuroscience*, 37(27), 6517-6526. doi: 10.1523/jneurosci.1193-16.2017
- Seabrook, T. A., Burbridge, T. J., Crair, M. C. et Huberman, A. D. (2017a). Architecture, Function, and Assembly of the Mouse Visual System. *Annual Review of Neuroscience*, 40, 499-538. doi: 10.1146/annurev-neuro-071714-033842
- Seabrook, T. A., Burbridge, T. J., Crair, M. C. et Huberman, A. D. (2017b). Architecture, Function, and Assembly of the Mouse Visual System. *Annual Review of Neuroscience*, 40(1), 499-538. doi: 10.1146/annurev-neuro-071714-033842
- Sellers, K. K., Bennett, D. V., Hutt, A., Williams, J. H. et Fröhlich, F. (2015). Awake vs. anesthetized: layer-specific sensory processing in visual cortex and functional connectivity between cortical areas. *Journal of Neurophysiology*, 113(10), 3798-3815. doi: 10.1152/jn.00923.2014
- Shah, D., Blockx, I., Guns, P.-J., De Deyn, P. P., Van Dam, D., Jonckers, E., . . . Van der Linden, A. (2015). Acute modulation of the cholinergic system in the mouse brain detected by pharmacological resting-state functional MRI. *Neuroimage*, 109, 151-159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.009>
- Sheth, S., Yanamadala, V. et Eskandar, E. (2012). Intraoperative Human Functional Brain Mapping Using Optical Intrinsic Signal Imaging (
- Sheynin, Y., Chamoun, M., Baldwin, A. S., Rosa-Neto, P., Hess, R. F. et Vaucher, E. (2019a). Cholinergic Potentiation Alters Perceptual Eye Dominance Plasticity Induced by a Few

- Hours of Monocular Patching in Adults. *Frontiers in Neuroscience*, 13(22). doi: 10.3389/fnins.2019.00022
- Sheynin, Y., Chamoun, M., Baldwin, A. S., Rosa-Neto, P., Hess, R. F. et Vaucher, E. (2019b). Cholinergic Potentiation Alters Perceptual Eye Dominance Plasticity Induced by a Few Hours of Monocular Patching in Adults. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 22. doi: 10.3389/fnins.2019.00022
- Sheynin, Y., Chamoun, M., Baldwin, A. S., Vaucher, E. et Hess, R. F. (2018). Cholinergic enhancement impedes short-term ocular dominance plasticity in healthy young adults. *Front Hum Neurosci*, in preparation.
- Silver, M. A., Shenhav, A. et D'Esposito, M. (2008). Cholinergic Enhancement Reduces Spatial Spread of Visual Responses in Human Early Visual Cortex. *Neuron*, 60(5), 904-914. doi: 10.1016/j.neuron.2008.09.038
- Smith, I. T., Townsend, L. B., Huh, R., Zhu, H. et Smith, S. L. (2017). Stream-dependent development of higher visual cortical areas. *Nature Neuroscience*, 20(2), 200-208. doi: 10.1038/nn.4469
- Smith, M. R., Glicksberg, B. S., Li, L., Chen, R., Morishita, H. et Dudley, J. T. (2018). Loss-of-function of neuroplasticity-related genes confers risk for human neurodevelopmental disorders. *Pacific Symposium on Biocomputing*, 23, 68-79.
- Smolders, K., Vreysen, S., Laramée, M.-E., Cuyvers, A., Hu, T.-T., Van Brussel, L., . . . Arckens, L. (2016). Retinal lesions induce fast intrinsic cortical plasticity in adult mouse visual system. *European Journal of Neuroscience*, 44(5), 2165-2175. doi: 10.1111/ejn.13143
- Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Des Rosiers, M. H., Patlak, C. S., Pettigrew, K. D., . . . Shinohara, M. (1977). The [14C]deoxyglucose method for the measurement of local

- cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem*, 28(5), 897-916. doi: 10.1111/j.1471-4159.1977.tb10649.x
- Soma, S., Shimegi, S., Suematsu, N. et Sato, H. (2013a). Cholinergic modulation of response gain in the rat primary visual cortex. *Scientific Reports*, 3, 1138. doi: 10.1038/srep01138
- Soma, S., Shimegi, S., Suematsu, N. et Sato, H. (2013b). Cholinergic modulation of response gain in the rat primary visual cortex. *Scientific Reports*, 3, 1138. doi: 10.1038/srep01138
- Soma, S., Suematsu, N. et Shimegi, S. (2013). Cholinesterase inhibitor, donepezil, improves visual contrast detectability in freely behaving rats. *Behav Brain Res*, 256, 362-367. doi: 10.1016/j.bbr.2013.08.022
- Spatazza, J., Mancia Leon, W. R. et Alvarez-Buylla, A. (2017). Transplantation of GABAergic interneurons for cell-based therapy. *Prog Brain Res*, 231, 57-85. doi: 10.1016/bs.pbr.2016.11.005
- Spear, P. D. et Baumann, T. P. (1979). Neurophysiological mechanisms of recovery from visual cortex damage in cats: properties of lateral suprasylvian visual area neurons following behavioral recovery. *Exp Brain Res*, 35(1), 177-192. doi: 10.1007/bf00236793
- Stewart, M. R. et Dringenberg, H. C. (2016). Potential Role of Synaptic Activity to Inhibit LTD Induction in Rat Visual Cortex. *Neural Plasticity*, 2016, 1401935. doi: 10.1155/2016/1401935
- Stirman, J. N., Smith, I. T., Kudenov, M. W. et Smith, S. L. (2016). Wide field-of-view, multi-region, two-photon imaging of neuronal activity in the mammalian brain. *Nat Biotechnol*, 34(8), 857-862. doi: 10.1038/nbt.3594

- Sugimoto, H., Ogura, H., Arai, Y., Limura, Y. et Yamanishi, Y. (2002). Research and development of donepezil hydrochloride, a new type of acetylcholinesterase inhibitor. *Jpn J Pharmacol*, 89(1), 7-20.
- Sur, S. et Sinha, V. K. (2009). Event-related potential: An overview. *Ind Psychiatry J*, 18(1), 70-73. doi: 10.4103/0972-6748.57865
- Thiel, C. M. et Fink, G. R. (2008). Effects of the cholinergic agonist nicotine on reorienting of visual spatial attention and top-down attentional control. *Neuroscience*, 152(2), 381-390. doi: S0306-4522(07)01672-7 [pii]
10.1016/j.neuroscience.2007.10.061
- Thiele, A. (2013). Muscarinic signaling in the brain. *Annu Rev Neurosci*, 36, 271-294. doi: 10.1146/annurev-neuro-062012-170433
- Tokarski, K., Urban-Ciecko, J., Kossut, M. et Hess, G. (2007). Sensory learning-induced enhancement of inhibitory synaptic transmission in the barrel cortex of the mouse. *Eur J Neurosci*, 26(1), 134-141. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05629.x
- Turchi, J. et Sarter, M. (1997). Cortical acetylcholine and processing capacity: effects of cortical cholinergic deafferentation on crossmodal divided attention in rats. *Brain Res Cogn Brain Res*, 6(2), 147-158. doi: 10.1016/s0926-6410(97)00027-x
- van Kempen, J., Panzeri, S. et Thiele, A. (2017). Cholinergic Control of Information Coding. *Trends in Neurosciences*, 40(9), 522-524. doi: 10.1016/j.tins.2017.06.006
- Vanni, M. P. et Murphy, T. H. (2014). Mesoscale transcranial spontaneous activity mapping in GCaMP3 transgenic mice reveals extensive reciprocal connections between areas of somatomotor cortex. *J Neurosci*, 34(48), 15931-15946. doi: 10.1523/jneurosci.1818-14.2014

- Vanzetta, I., Hildesheim, R. et Grinvald, A. (2005). Compartment-resolved imaging of activity-dependent dynamics of cortical blood volume and oximetry. *J Neurosci*, 25(9), 2233-2244. doi: 10.1523/jneurosci.3032-04.2005
- Vaucher, E. et Hamel, E. (1995). Cholinergic basal forebrain neurons project to cortical microvessels in the rat: electron microscopic study with anterogradely transported Phaseolus vulgaris leucoagglutinin and choline acetyltransferase immunocytochemistry. *J Neurosci*, 15(11), 7427-7441.
- Voss, P., Thomas, M., Chou, Y. C., Cisneros-Franco, J. M., Ouellet, L. et de Villers-Sidani, E. (2016). Pairing Cholinergic Enhancement with Perceptual Training Promotes Recovery of Age-Related Changes in Rat Primary Auditory Cortex. *Neural Plast*, 2016, 1801979. doi: 10.1155/2016/1801979
- Wang, L. V. et Wu, H.-i. (2007). Biomedical optics : principles and imaging.
- Wang, Q. et Burkhalter, A. (2007). Area map of mouse visual cortex. *J Comp Neurol*, 502(3), 339-357. doi: 10.1002/cne.21286
- Wang, Q., Gao, E. et Burkhalter, A. (2011). Gateways of ventral and dorsal streams in mouse visual cortex. *J Neurosci*, 31(5), 1905-1918. doi: 10.1523/jneurosci.3488-10.2011
- Wang, Q., Sporns, O. et Burkhalter, A. (2012). Network Analysis of Corticocortical Connections Reveals Ventral and Dorsal Processing Streams in Mouse Visual Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 32(13), 4386-4399. doi: 10.1523/jneurosci.6063-11.2012
- Waters, J., Lee, E., Gaudreault, N., Griffin, F., Lecoq, J., Slaughterbeck, C., . . . Thompson, C. (2019). Biological variation in the sizes, shapes and locations of visual cortical areas in the mouse. *PLOS ONE*, 14(5), e0213924-e0213924. doi: 10.1371/journal.pone.0213924

- Wess, J. (2004). Muscarinic Acetylcholine Receptor Knockout Mice: Novel Phenotypes and Clinical Implications. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 44(1), 423-450. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121622
- Whelan, F. J., Walker, M. S. et Schultz, S. K. (2000). Donepezil in the treatment of cognitive dysfunction associated with traumatic brain injury. *Annals of Clinical Psychiatry*, 12(3), 131-135.
- Wiesel, T. N. et Hubel, D. H. (1963). SINGLE-CELL RESPONSES IN STRIATE CORTEX OF KITTENS DEPRIVED OF VISION IN ONE EYE. *J Neurophysiol*, 26, 1003-1017. doi: 10.1152/jn.1963.26.6.1003
- Williams, R. W. et Herrup, K. (1988). The control of neuron number. *Annu Rev Neurosci*, 11, 423-453. doi: 10.1146/annurev.ne.11.030188.002231
- Yamahachi, H., Marik, S. A., McManus, J. N., Denk, W. et Gilbert, C. D. (2009). Rapid axonal sprouting and pruning accompany functional reorganization in primary visual cortex. *Neuron*, 64(5), 719-729. doi: S0896-6273(09)00942-8 [pii]
10.1016/j.neuron.2009.11.026
- Yesavage, J. A., Mumenthaler, M. S., Taylor, J. L., Friedman, L., O'Hara, R., Sheikh, J., . . . Whitehouse, P. J. (2002). Donepezil and flight simulator performance: effects on retention of complex skills. *Neurology*, 59(1), 123-125. doi: 10.1212/wnl.59.1.123
- Zaborszky, L., Csordas, A., Mosca, K., Kim, J., Gielow, M. R., Vadasz, C. et Nadasdy, Z. (2015). Neurons in the basal forebrain project to the cortex in a complex topographic organization that reflects corticocortical connectivity patterns: an experimental study based on retrograde tracing and 3D reconstruction. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 25(1), 118-137. doi: 10.1093/cercor/bht210

Zhou, J., Reynaud, A. et Hess, R. F. (2014). Real-time modulation of perceptual eye dominance in humans. *Proceedings: Biological Sciences*, 281(1795). doi: 10.1098/rspb.2014.1717

Zhuang, J., Ng, L., Williams, D., Valley, M., Li, Y., Garrett, M. et Waters, J. (2017). An extended retinotopic map of mouse cortex. *Elife*, 6, e18372. doi: 10.7554/eLife.18372