



# **Journée Scientifique**

**Vendredi 23 Juin 2017**

**Amphi. Pôle de Biologie Santé à Poitiers.**

## Programme

\*\*\*\*\*

**Accueil 9h00 – 9h20**

\*\*\*\*\*

**Présentation de la journée 9h20-9h30**

\*\*\*\*\*

**Session 1 - 9h30-10h30 - Vieillesse normale et pathologique**

**Modérateurs: Afsaneh Gaillard** (LNEC - Poitiers) **et Michel Isingrini** (CeRCA - Tours)

**9h30 - Maria-Joao Santiago-Ribeiro** (U930-Eq3 - Tours) : L'apport de l'imagerie moléculaire dans le diagnostic des pathologies neurodégénératives

**9h50 - Badiâa Bouazzaoui** (CeRCA - Tours) : Vieillesse, élasticité cérébro-vasculaire et cognition

**10h10 - Sébastien Brot** (LNEC - Poitiers): Reprogrammation de fibroblastes issus de patients Parkinsoniens en neurones dopaminergiques pour la thérapie cellulaire

\*\*\*\*\*

**Pause 10h30 - 10h50**

\*\*\*\*\*

**Session 2 - 10h50-11h50 - Maladies psychiatriques**

**Modérateurs: Claire Wardak** (U930-Eq1 - Tours) **et Marcello Solinas** (LNEC - Poitiers)

**10h50 - Nina Tello** (CeRCA, Eq. SoCog, Poitiers) : Sensibilité, spécificité et diagnosticité du test d'association implicite dans la prédiction du suicide

**11h10 - Tareq El Sagheer** (LNEC-Eq3 - Poitiers) : Motor behavior alterations in animal models of Autism Spectrum Disorders

**11h30 - Marianne Latinus** (U930-Eq1 - Tours) : Perception atypique des sons dans l'autisme

\*\*\*\*\*

**Pause repas 12h – 13h30**

\*\*\*\*\*

**Conférence plénière – 13h30 – 14h30**

**13h30 - Gaëlle Chetelat** (Inserm U1077 - Caen) : Ce que l'imagerie nous apprend des mécanismes de réserve et de résilience dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer.

\*\*\*\*\*

**Session poster - 14h30 – 16h00**

\*\*\*\*\*

**Session 3 – 16h00 – 16h40 - Neurobiologie des grandes fonctions**

**Modérateurs: Hugues Dardente** (PRC – Nouzilly) et **Lucette Toussaint** (CeRCA - Poitiers)

**16h00 - Christel Bidet-Ildes** (UMR 7295, Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage, Equipe Attention et Contrôle) - Rôle du système moteur dans le traitement des verbes d'actions.

**16h20 - Matthieu Keller** (UMR 7247, Physiologie de la Reproduction et des Comportements, Equipe Neuroendocrinologie des Interactions et Comportements Sexuels) - Régulation sociale de la fonction de reproduction.

**16h40 - Mejda Wahab** (LNEC - Poitiers) - Cognitive efforts worsen addiction-related behavior in rats: evidence for self-control depletion.

\*\*\*\*\*

**Fin de journée vers 17h00**

\*\*\*\*\*

**Titre :** Motor Determinants of Autism Spectrum Disorders

**Auteur(s) :** AL SAGHEER T<sup>a</sup>, HAIDA O<sup>a</sup>, BALBOUS A<sup>a,b</sup>, MATAS E<sup>a</sup>, FRANCHETEAU M<sup>a</sup>, FERNAGUT PO<sup>c</sup>, JABER M<sup>a,b</sup>

a. INSERM U-1084, University of Poitiers, Experimental and Clinical Neurosciences Laboratory, F-86022 Poitiers, France.

b. CHU of Poitiers; 86021 Poitiers, France.

c. University of Bordeaux, CNRS Neurodegenerative Diseases Institute, UMR 5293, F-33000 Bordeaux, France.

## Résumé

Autism spectrum disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders associated with disturbances in communication, social interactions, cognition and affect. ASD are also accompanied by disturbances in motor skills, coordination, and ataxia. We aimed to characterize social, cognitive, and fine motor disturbances in two mouse models of ASD and determine the neural networks involved. For this, pregnant mice were administered intraperitoneally with either the anti-epileptic agent valproic acid (VPA, 450 mg/kg), or the synthetic analogue of double-stranded RNA Polyinosinic-polycytidylic acid (Poly I:C, 20 mg/kg) on embryonic day E12.5. We performed an initial assessment of dysfunctions through SHIRPA, a battery of validated tests for general screening of behavioural impairments in mice. We then conducted precise exploration of sociability and fine motor behavior. Our results show that among all the groups of treatments, only male mice prenatally exposed to VPA displayed social interaction deficits in the three-chamber test on the age of 4 weeks. Both VPA and Poly I:C males exhibit alterations in transfer arousal, negative geotaxis and wire maneuver. Shifts in negative geotaxis and wire maneuver were seen only in VPA females but not in Poly I:C females. Interestingly, both males and females exposed to VPA displayed an increase in the number of errors per step in the challenging beam test. These deficits were not observed in Poly I:C mice. Following behavioural analysis, mice were sacrificed and brains were processed for anatomical and molecular analysis. We document loss of Purkinje cells in VPA males, VPA females and Poly I:C males. Our results demonstrate: 1) early motor and sensorimotor dysfunction in the VPA mouse model of ASD, indicating that this model is appropriate to investigate the contribution of motor impairments to the overall clinical spectrum of ASD; 2) sex dependent effect of VPA on sociability. We hypothesize that motor impairments coupled to Purkinje cell loss within the cerebellum might be central in the progression of ASD. We are currently examining molecular alterations that may be correlated to the observed behavioural deficits thus generating new knowledge of the associated motor symptoms and addressing new diagnostic and therapeutic avenues.

**Titre :** La pulsatilité cérébrale : un indicateur du vieillissement neurocognitif ?

**Auteur(s) :** Badiâa Bouazzaoui<sup>1</sup>, Lucie Angel<sup>1</sup>, Michel Isingrini<sup>1</sup>, Séverine Fay<sup>1</sup>, Laurence Taconnat<sup>1</sup>, Sandrine Vanneste<sup>1</sup>, Moïse Ledoux<sup>1</sup>, Frédéric Patat<sup>2</sup>, Vincent Camus<sup>2</sup>, Laurent Barantin<sup>2</sup>, Frédéric Andersson<sup>2</sup>, Jean-Philippe Cottier<sup>2</sup>, Jean-Pierre Remenieras<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UMR CNRS 7295 CeRCA, Université François Rabelais de Tours.

<sup>2</sup> UMR Inserm U930, Université François Rabelais de Tours.

[bouazzaoui@univ-tours.fr](mailto:bouazzaoui@univ-tours.fr)

## Résumé

Le vieillissement normal se caractérise par un déclin cognitif, notamment des capacités dites fluides (fonctions exécutives, raisonnement, attention). Cela se traduit par une réduction des performances dans les tests évaluant ces capacités mais également par une altération de l'activité électrophysiologique associée, par exemple au niveau de l'onde P3b reflétant la mise en œuvre de processus attentionnels. D'un autre côté, les capacités cristallisées (niveau de vocabulaire ou de culture générale) ne sont pas affectées par le vieillissement. L'hypothèse vasculaire du vieillissement neurocognitif suggère que l'altération de la santé vasculaire cérébrale pourrait contribuer à expliquer les modifications cognitives liées à l'avancée en âge. Cette étude vise à tester cette hypothèse à l'aide d'une mesure innovante de la pulsatilité cérébrale récemment développée. Trente-neuf participants âgés de 19 à 86 ans ont réalisé des tests évaluant les habiletés fluides (fonctions exécutives et raisonnement) et des tests évaluant les habiletés cristallisées (vocabulaire et culture générale). L'activité électrophysiologique des participants a été enregistrée au cours d'une tâche *oddball* de détection de cibles afin d'évaluer les capacités attentionnelles et de mettre en évidence la composante P3b. La mesure de pulsatilité a été obtenue par des acquisitions Doppler utilisant la technique de *Tissue Pulsatility Imaging* (TPI; Kucwicz et al., 2007). Les résultats confirment le pattern classique du vieillissement normal avec une diminution des performances fluides avec l'âge, une réduction de l'amplitude et un allongement de la latence de l'onde P3b et un maintien des performances cristallisées. Concernant la mesure de pulsatilité cérébrale, les résultats révèlent qu'elle diminue au cours de la vie. Ils montrent aussi des corrélations, sous contrôle de l'âge, entre la pulsatilité cérébrale et les capacités fluides et l'amplitude de l'onde P3b. Enfin, des analyses de régression indiquent que le contrôle statistique de la mesure de pulsatilité réduit, voire annule, les effets du vieillissement sur les mesures fluides et l'amplitude de la P3b. L'ensemble de ces résultats renforce l'hypothèse vasculaire du vieillissement neurocognitif en suggérant que la pulsatilité cérébrale est un médiateur des effets du vieillissement sur les fonctions cognitives de nature fluide et l'activité électrophysiologique associée.

**Titre :** Rôle du système moteur dans le traitement des verbes d'action

**Auteur(s) :** Christel Bidet-Ildei  
CeRCA  
Equipe ATCO  
Université de Poitiers

### **Résumé**

Dans le cadre théorique de la « cognition incarnée », l'objectif de cette présentation sera de mettre l'accent sur différentes preuves expérimentales permettant de rendre compte de l'intervention du système sensori-moteur lors du traitement sémantique de verbes d'action. Nous présenterons ainsi les mécanismes communs reliant la production, l'observation et la compréhension des actions et nous essaierons de démontrer les applications possibles de ce fonctionnement notamment en termes de rééducation.

**Titre :** La reprogrammation d'hiPSC par ARNm, une nouvelle approche pour la transplantation de neurones dopaminergiques

**Auteur(s) :** Sébastien Brot<sup>1</sup>, Marie-Laure Bonnet<sup>1,2</sup>, Maureen Francheteau<sup>1</sup>, Afsaneh Gaillard<sup>1</sup>

1 : Laboratoire de neurosciences expérimentales et cliniques. Inserm : U1084, Université de Poitiers, Pôle Biologie-santé, France.

2 : Hôpital de la Milétrie, CHU Poitiers, 2 rue de la Milétrie, Poitiers - France.

## Résumé

La maladie de Parkinson est une pathologie neurodégénérative associée à une perte progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta, engendrant une diminution de la sécrétion de dopamine dans sa région cible, le striatum. C'est la diminution de ce neuromédiateur impliqué, entre autre, dans le contrôle des mouvements qui va engendrer l'apparition des symptômes moteur de la maladie de Parkinson. Dans le cadre de cette pathologie, la thérapie cellulaire a pour objectif de restaurer la neurotransmission dopaminergique, en remplaçant les neurones perdus par des précurseurs dopaminergiques. Parmi les sources potentielles de cellules transplantables, les cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSC) semblent la plus prometteuse. En effet, les hiPSC représentent théoriquement une source illimitée de cellules capable de se différencier vers n'importe quel type cellulaire. De plus, les hiPSC sont obtenues à partir des cellules du patient ce qui élimine le risque de rejet après la transplantation et leur utilisation ne pose pas de problème éthique.

Au cours de cette étude, nous avons utilisé des fibroblastes obtenus à partir de dermes humains, afin de les reprogrammer en cellules pluripotentes à l'aide d'un cocktail d'ARNm (OCT4, SOX2, KLF4, c-MYC, NANOG et LIN28). La technologie de reprogrammation par ARNm permet la génération d'hiPSC dans des conditions non-hypoxiques, sans cellules nourricières et en éliminant les risques d'intégration génomique. Après la validation du caractère pluripotent des cellules, nous avons induit leur différenciation in vitro en neurones dopaminergiques. Pendant le processus de différenciation, les hiPSC sont tout d'abord induites en cellules progénitrices de la plaque du plancher (principales productrices de SHH permettant la régionalisation ventrale du tube neural). Après plusieurs étapes d'expansion, les cellules progénitrices sont différenciées en neurones dopaminergiques matures. 35 jours après le début de la différenciation, 36% des cellules exprimant le marqueur neuronal NeuN, co-expriment le marqueur dopaminergique Tyrosine Hydroxylase (TH).

Dans une étude pilote, les précurseurs dopaminergiques dérivés des hiPSC ont été greffés dans un modèle animal de la maladie de Parkinson, au niveau de la substance noire lésée par la 6-hydroxy-dopamine. Un mois après la transplantation, les cellules greffées expriment en grande majorité le marqueur de neurones immatures DCX, ainsi que des marqueurs de précurseurs dopaminergiques (FOXA2, PITX3). Très peu de cellules du transplant expriment le marqueur TH à ce stade, ce qui est en cohérence avec le temps de maturation nécessaire pour des cellules humaines in vivo (4 à 6 mois). Des expérimentations sont actuellement en cours afin d'étudier la survie et la fonctionnalité des neurones greffés à plus long terme. Nos résultats préliminaires ont donc démontré pour la première fois la possibilité d'obtenir des neurones dopaminergiques dérivés d'hiPSC reprogrammées par ARNm, une approche compatible avec de futures applications cliniques.

**Titre :** Ce que l'imagerie nous apprend des mécanismes de réserve et de résilience dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer

**Auteur(s) :** Gaëlle Chetelat<sup>1</sup> and Eider Arenaza-Urquijo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>INSERM, - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

<sup>2</sup>INSERM, Université de Caen Basse-Normandie, Ecole Pratique des Hautes Etudes, UMR-S1077, CHU de Caen, U1077, Caen

## Résumé

Un tiers des cas de maladie d'Alzheimer (MA) seraient dus à des facteurs de risques modifiables, ce qui représente un levier considérable pour réduire ou retarder l'apparition de cette maladie. Il est crucial de mieux comprendre les mécanismes par lesquels ces facteurs de vie exercent une influence, et l'imagerie cérébrale constitue un outil particulièrement adapté à cet effet. Ainsi, il a été montré qu'un haut niveau d'éducation était associé à un volume/métabolisme plus important au niveau de régions cérébrales spécifiques comme le cortex cingulaire antérieur, mais aussi à une meilleure connectivité entre cette région et des régions particulièrement sensibles à la MA (cortex cingulaire postérieur et hippocampe). Cependant, il existe des discordances dans la littérature concernant la direction des liens retrouvés entre facteurs de vie et biomarqueurs d'imagerie, qui pourraient refléter l'implication de mécanismes différents dans différentes populations. Ainsi, dans le vieillissement normal et les premiers stades de MA, les facteurs de vie semblent avoir un effet direct sur les biomarqueurs, assurant un rôle neuroprotecteur/de maintien cérébral (plus les facteurs de vie sont favorables, plus les structures cérébrales sont volumineuses, fonctionnent bien et sont connectées entre elles). Avec l'évolution de la pathologie (i.e. aux stades symptomatiques de la MA), les facteurs de vie semblent surtout modifier les liens entre biomarqueurs et cognition en favorisant les mécanismes de compensation : à un même niveau cognitif, les personnes actives sont capables de tolérer un plus grand nombre de lésions.



**Titre :** La régulation sociale de la fonction de reproduction : l'exemple des petits ruminants.

**Auteur(s) :** Matthieu Keller, Manon Chasles, Chantal moussu, Didier Chesneau, José Delgadillo, Philippe Chemineau  
PRC, UMR 7247 INRA/CNRS/Université Tours/IFCE, Nouzilly

### Résumé

La reproduction est une fonction complexe qui requiert l'intégration de facteurs à la fois endogènes et exogènes par les individus. Parmi les nombreux facteurs de l'environnement impliqués dans son contrôle, nous nous intéressons à l'impact des indices sociaux provenant des congénères. En effet, les indices sensoriels portés par un partenaire sexuel potentiel affectent de manière profonde la physiologie de l'individu receveur.

Dans ce cadre, nous utilisons les petits ruminants comme espèce modèle pour comprendre la manière dont ces indices sensoriels sont détectés et intégrés au niveau neuroendocrinien par l'individu receveur. Ainsi, nos études chez les ovins et les caprins ont permis de mettre en évidence l'importance de l'activité sexuelle du mâle pour la stimulation de la fonction de reproduction chez la femelle.

En effet, lors de la période de repos sexuel, la présentation d'un mâle est capable d'induire l'ovulation chez la femelle, un effet dénommé « effet-mâle ». Cet effet est d'autant plus efficace que le mâle est rendu sexuellement actif. En effet, seuls ces mâles actifs sont capables d'induire l'activation des régions centrales contrôlant l'axe gonadotrope comme l'aire préoptique ou le noyau arqué, conduisant à la reprise de l'activité pulsatile de la LH et à l'ovulation. Les mâles qui restent sous le contrôle inhibiteur de la photopériode à cette époque de l'année présentant une capacité bien plus faible à déclencher la réponse ovulatoire. Les mâles actifs permettent par ailleurs de réaliser un effet mâle avec un temps de contact mâle/femelle particulièrement réduit.

Nous avons également évalué l'efficacité de ces mâles à stimuler l'axe gonadotrope femelle dans le cadre du développement pubertaire et montré que l'exposition à des mâles actifs permet d'accélérer la transition pubertaire chez la chèvre.

Enfin, la disponibilité d'outils d'imagerie IRM sur le site de Nouzilly et nos travaux méthodologiques visant à la création d'une template et d'un atlas IRM du cerveau ovin ouvrent des perspectives nouvelles quant à la compréhension des mécanismes neuroendocriniens en jeu chez les petits ruminants.

**Titre :** Perception des sons dans l'autisme

**Auteur(s) :** Marianne Latinus  
Equipe 1 – U930  
Université François Rabelais

## Résumé

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est un trouble neurodéveloppemental d'apparition très précoce, définit, selon le DSM5, par des troubles de la communication et des interactions sociales et des comportements restreints et répétitifs. La cognition sociale est particulièrement affectée, avec notamment un trouble de la perception des voix, caractérisé sur le plan clinique par une absence d'intérêt pour la voix humaine et un retard dans l'acquisition, voire une absence, de langage expressif. Récemment, une réponse atypique aux stimulations sensorielles, incluant les stimulations auditives, a été introduite dans le DSM5, traduisant notamment un traitement atypique des sons de l'environnement. La voix humaine est un stimulus auditif social, ayant un rôle particulièrement important dans les interactions sociales. Chez le sujet ayant bénéficié d'un développement ordinaire, les études neurophysiologiques mettent en évidence une réponse cérébrale sensible à la voix. Les aires temporales de la voix, localisées le long du sulcus temporal supérieur, sont plus activées par les stimulations vocales que non-vocales. En électroencéphalographie, une réponse préférentielle à la voix est enregistrée sur les électrodes fronto-temporales et traduit l'activation des aires temporales de la voix ; celle-ci est appelé la « fronto-temporal positivity to voice » ou FTPV. Cette réponse est présente dès 5 ans.

Une étude en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) montre une absence de spécialisation des aires temporales pour le traitement de la voix chez des sujets adultes avec TSA, et suggère que celle-ci est liée à un traitement atypique des voix. Le trouble du spectre de l'autisme étant un trouble neurodéveloppemental il est important d'adresser cette question au cours du développement. Nous avons donc exploré la perception des voix et des sons de l'environnement en électroencéphalographie (EEG) au cours du développement chez des enfants bénéficiant d'un développement typique et des enfants avec TSA. Cette étude confirme une absence de réponse préférentielle à la voix, en ce sens que les potentiels évoqués enregistrés chez les enfants avec TSA ne discriminent pas les stimulations vocales des non-vocales. Cependant, et contrairement aux données obtenues en IRM chez des adultes avec TSA, les enfants avec TSA montrent une réponse atypique aux sons de l'environnement. Ces données sont interprétées dans le cadre d'une maturation aspécifique du traitement des sons dans l'autisme, qui empêche le développement de stratégies optimisées pour le traitement des voix, et donc par extension des stimuli à caractères sociaux et du langage.

**Titre :** L'apport de l'imagerie moléculaire dans le diagnostic des pathologies neurodégénératives

**Auteur(s) :** Maria-Joao Santiago-Ribeiro

UMR Inserm U930, Université François Rabelais de Tours, CHRU de Tours

## Résumé

L'imagerie moléculaire par tomographie d'émission de positons (TEP) ou tomographie d'émission monophotonique (TEMP) permet l'évaluation, non invasive, quantitative de la fonction physiologique et physiopathologique. Pendant les deux dernières décennies l'intérêt pour les techniques scintigraphiques appliquées aux pathologies neurodégénératives, telles la maladie d'Alzheimer (AD) ou la maladie de Parkinson (PD) a considérablement augmenté, en raison d'une part, du développement de nouveaux traceurs marqués et d'autre part, de l'amélioration des systèmes de détection et de traitement de l'information.

Dans l'AD, les études neuropathologiques indiquent la présence d'une accumulation anormale de la protéine  $\beta$ -amyloïde associée à une dégénérescence neurofibrillaire (protéine tau hyperphosphorylée). Chez les patients avec troubles cognitifs modérés, ce type de lésion a été observé dans l'hippocampe et d'autres régions temporales. Avec l'évolution vers l'AD, ces dépôts anormaux s'étendent aux régions du néocortex pariétal et frontal.

L'étude du métabolisme cérébral du glucose avec le 18F-FDG est devenue une technique standard disponible dans beaucoup de centres d'imagerie TEP. La fixation cérébrale du 18F-FDG reflète la consommation locale de glucose, qui est étroitement corrélée avec la fonction neuronale locale, considérablement dégradée dans l'AD.

Cependant le 18F-FDG n'étant pas spécifique de l'AD d'autres radiotraceurs ont été développés, tels que les ligands des plaques amyloïdes comme le Pittsburgh

Compound-B (PIB) marqué au carbone-11 (11C-PIB) ou des ligands fluorés tels le

18F-AV-45 ou Florbétapir. Dans la maladie d'Alzheimer la concentration de ce type de radioligands est très augmentée en comparaison à celle observée chez une population normale de même âge. D'autres cibles et donc d'autres types de radiopharmaceutiques sont aussi particulièrement intéressants dans ce type de pathologie comme les radioligands sélectifs pour les lésions tau.

La maladie de Parkinson est probablement la première pathologie à avoir bénéficié de ce type d'imagerie. Depuis quelques années, plusieurs ligands spécifiques du transporteur neuronal de la dopamine (DAT) ont été développés. Cependant, actuellement un seul ligand du DAT a, à ce jour, obtenu l'AMM en France (123I-FPCIT ou DaTSCAN) pour utilisation en TEMP. Plusieurs études ont montré que l'examen avec le 123I-FPCIT conduit à un changement du diagnostic initial chez environ 50% des sujets présentant un syndrome extrapyramidal et une modification de la thérapeutique chez 46% des cas.

Mais la 18F-L-DOPA reste le traceur de référence dans l'évaluation du fonctionnement du système dopaminergique impliquée dans la maladie de Parkinson. Néanmoins, plusieurs études suggèrent que, dans les phases précoces de la maladie de Parkinson, la diminution striatale de la fixation d'un ligand du DAT est plus importante que celle observée pour 18F-L-DOPA. Ce même type d'études suggère que cette maladie débute lorsque près de 50% des neurones dopaminergiques sont morts (en opposition aux 80-90% évoqués à partir des études postmortem), mais que les neurones survivants augmentent leurs capacités de synthèse de dopamine d'où la diminution moins importante de la fixation de la 18F-L-DOPA. Chez les malades parkinsoniens débutants, il semble donc exister un processus fonctionnel compensatoire de la perte neuronale dopaminergique, qui disparaît dans les phases tardives de cette maladie. Ainsi l'utilisation d'un traceur du DAT, en complément de la 18F-L-DOPA permettait de mieux appréhender les phénomènes survenant au début de la maladie de Parkinson.

**Titre :** Sensibilité, spécificité et diagnosticité du test d'association implicite dans la prédiction du suicide

**Auteur(s) :** Nina Tello : Doctorante, psychologue à l'unité de recherche clinique (URC, Centre Hospitalier Laborit, Poitiers) et au Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage (CeRCA, université de Poitiers)

Armand Chatard : Professeur au Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage (CeRCA, université de Poitiers)

Nemat Jaafari : Professeur à l'unité de recherche clinique (URC, Centre Hospitalier Laborit, Poitiers)

## Résumé

Plus de 800 000 personnes se suicident tous les ans à travers le monde. Malgré cela notre capacité à prédire le suicide est toujours insuffisante et se base sur l'histoire des pensées et des passages à l'acte suicidaire qui ne permettent pas de prédire le suicide mieux que le hasard (Franklin, 2016). Des recherches récentes suggèrent que les tentatives de suicide peuvent être prédites par un test d'association implicite (IAT, Nock et al., 2010). Cet effet, à supposer qu'il se confirme, présente des implications cliniques évidentes pour la prise en charge du risque suicidaire. Il semble donc important de mener une réplique exacte et indépendante de cette recherche. En effet, en psychologie, seules 47% des recherches sont répliquées avec succès.

L'objectif de notre étude est donc de faire une réplique exacte et indépendante de l'étude de Nock et al. (2010) montrant que nous pourrions détecter les personnes suicidaires et prédire le suicide sur une période de 6 mois grâce à un test d'association implicite. Pour cela nous ferons passer à 157 patients des urgences psychiatriques du Centre Hospitalier de Poitiers un IAT suicide, un entretien structuré (Self Injurious Thoughts and Behaviors Interview, Nock et al., 2007) et un questionnaire (Beck Scale for Suicide Ideation, Beck & Steer, 1991) afin d'explorer les comportements implicites, l'histoire et l'idéation suicidaire. Nous demanderons également aux patients et aux cliniciens de prédire le risque d'une nouvelle tentative de suicide afin de le comparer à la prédiction faite par l'IAT.

A 6 mois l'entretien sera à nouveau passé et nous examinerons les dossiers des patients. Dans l'étude de Nock et al. (2010), l'IAT permet de diagnostiquer les patients suicidaires et de prédire le suicide à 6 mois. Nous espérons pouvoir répliquer ces résultats attestant ainsi de la diagnosticité et de la sensibilité de l'IAT et nous donnant de nouvelles pistes de thérapie.

**Titre :** Cognitive training worsen addiction-related behavior in rats : evidence for self-control depletion.

**Auteur(s) :** Mejda Wahab - Marcello Solinas  
Université de Poitiers  
LNEC – U1084

## Résumé

Cognitive efforts worsen addiction-related behavior in rats: evidence for self-control depletion.

Several lines of evidence suggest that cognitive training may have beneficial effects against addiction. On the other hand, research in humans has shown that an initial act of self-control may worsen subsequent self-control performance leading to excessive drug taking. The aim of the study was to investigate i) the impact of cognitive training before cocaine-self-administration on drug intake and ii) the impact of cocaine-self-administration on cognitive performance.

For this, rats were allowed to self-administer either cocaine or saline in sessions that were immediately preceded and followed by sessions in which rats had to perform a cognitive task. Thus, the session started and ended with 45min attentional set-shifting phases and, in between, rats could self-administer cocaine or saline for 150min for 27 experimental sessions. Control groups could obtain food but did not have to exert cognitive efforts.

We found that rats that underwent cognitive training before cocaine self-administration show an increase in cocaine taking and an increase in drug seeking during phases of cognitive training in which cocaine was not available. Conversely, cocaine self-administration induced cognitive deficits in both training phases, with deficits seen before self-administration reflecting the persistent negative effects of cocaine and deficits seen after self-administration reflecting the direct pharmacological effect of cocaine.

Therefore, similarly to what is described in humans, exerting a cognitive effort before having access to cocaine has negative, rather than positive, effects on cocaine self-administration. These results suggest that demanding cognitive load could contribute to the risk of developing addiction.

Nom	Titre du poster	N° du Poster
Alfaia Caroline	Kisspeptin neurons differentiate prenatally in a sex-specific manner	P1
Alibran Emilie	Roles of the posterior-anterior shift and the parietal activation maintenance in age-related protective mechanisms involved in memory	P2
Alsebaaly Josette	Impact of repeated administration of cocaine on the expression of genes involved in cholesterol metabolism in the brain	P3
Angel Lucie	Influence de la difficulté stratégique lors de la récupération en mémoire épisodique au cours du vieillissement normal : étude en EEG.	P4
Ballout Nassrine	Neuroinflammation after cortical lesion and transplantation with or without delay	P5
Bocage-Barthélémy Yvana	Automatic social comparison with the thin ideal	P6
Bouriga Sirine	Ecrire à la main ou sur ordinateur : Impact sur la production de texte	P7
Burger Lucile	Effet de transfert d'un entraînement des fonctions exécutives sur l'utilisation et l'efficacité de stratégies d'encodage en mémoire épisodique chez des adultes âgés	P8
Brisson Sandie	Transplantation of dopaminergic neurons derived from mouse embryonic stem cells restore global motricity in a mouse model of Parkinson's disease but not the fine one.	P9
Clément-Ferru Romain	KCNG4 in the mammalian brain development	P10
De Sousa Oliveira Ophélie	The phonological mediation in writing depends on characteristics of the priming task	P11
Galineau Laurent	New insights in the pathophysiology of ADHD by studying the cerebral metabolome in a rat model	P12
Galisot Gaëtan	Segmentation d'images IRM 3D de cerveau avec utilisation d'atlas probabilistes locaux et d'informations topologiques	P13
Guénier Matthieu	Effets de la profondeur de traitement sur la mémoire épisodique au cours du vieillissement : une étude en potentiels évoqués	P14
Guerrero-Sastoque Lina	Mémoire épisodique et vieillissement : Maintien des stratégies de mémoire acquises au cours du temps	P15
Haida Obélia	Purkinje cell loss in autism spectrum disorders mouse models	P16

Julian Adrien	Intérêt prédictif de biomarqueurs plasmatiques inflammatoires sur le déclin cognitif de patients atteints de la maladie d'Alzheimer.	P17
Kovarski Klara	Enhanced Early Visual Responses to Emotional Faces in ASD	P18
Laroche Betty	Visual feedback in written word production	P19
Legris Elsa	Cortical electrophysiological markers of phonemic discrimination in single side deafness patients: a Mismatch negativity study	P20
Leguen Audrey	ARPE-19: the best cell to model retinal diseases in vitro?	P21
Lormant Flore	Does emotivity modulate stress effects on memory and brain plasticity in quail ?	P22
Maurel Cindy	TDP43 Protein aggregation and post-translational modifications : Role in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) physiopathology	P23
Quintard Virginie	Relation amoureuse et Effet Simon Social : support pour le modèle de l'amour comme inclusion de l'autre dans le soi.	P24
Salin Adélie	Chronic cocaine produces persistent alterations in the activity of the amygdala-insular circuit.	P25
Samara Brajadenta Gara	Mise au Point d'un Test Fonctionnel de la Protéine CHD7 Impliquée dans le Syndrome CHARGE	P26
Sta Marouen	Optimisation par algorithme génétique des paramètres de reconstruction en tractographie IRM	P27
Ung Dévina	<i>Ptchd1</i> deficiency induces excitatory synaptic and cognitive dysfunctions in mouse	P28
Vérité Julie	Role of Trans $\epsilon$ -viniferin in the autophagy of pericytes from 3-months old APP <sup>swe</sup> PS1 <sup>dE9</sup> mice	P29
Vetel Steven	Potential therapeutic effect of a combination of nicotinic $\alpha 7$ and Sigma-1 receptors agonists in a Parkinson's disease rat model	P30



**Titre :** Kisspeptin neurons differentiate prenatally in a sex-specific manner

**Auteur(s) :** Caroline Alfaia, Vincent Robert, Mélanie Faure, Kevin Poissenot, Shel Yeo, William Colledge and Isabelle Franceschini. UMR INRA-CNRS-Université de Tours-IFCE, Physiologie de la Reproduction et des Comportements. 37380 Nouzilly  
University of Cambridge, Physiology, Development and Neuroscience, Cambridge, UK

### Résumé

The neuropeptide kisspeptin (Kp), encoded by the *Kiss1* gene, plays key roles in regulation of mammalian reproduction. In adults, Kp is synthesized by neurons located in the preoptic area and arcuate nucleus (Arc), with specific sensitivity to gonadal sex steroids *via* their expression of androgen and estrogen receptors (AR and ER). *Kiss1* neurons of the Arc also express neurokinin B, another neuropeptide and its receptor important for reproduction and respectively encoded by *TAC2* and *TACR3*. During fetal development, exposure to steroidomimetic compounds can lead to long-lasting altered patterns of *Kiss1*, *TAC2* and *TACR3* expression and compromise sexual differentiation and fertility in a sex-specific manner. We therefore hypothesize that developing *Kiss1* neurons could represent a direct target of sex steroid receptor-signaling molecules during fetal life and could respond to these compounds in a sex-specific manner. Here, we took advantage of a knock-in mouse model expressing a *Kiss1* promoter-driven creGFP fusion protein in cell nuclei to investigate by multiple immunofluorescence and RT-qPCR on sorted cells, the sex-specific expression profiles of *Kiss1* cells during fetal development. From E13.5 to E16.5, no sex differences were found in the number or distribution of Kiss1-GFP cells. These cells were exclusively found in the Arc and displayed postero-anterior differences in differentiation markers. Kpimmunoreactivity, whose specificity was confirmed by its absence in *Kiss1* KO mice, culminated in both sexes at E16.5. It was detected in 69 to 92 % of Kiss1-GFP cells (posterior and anterior Arc respectively) and in a few fibers in the ARC and median eminence. A significant sex difference was found in the proportion of Kiss1-GFP cells co-labelled for ER $\alpha$  in the anterior Arc, further confirmed by RT-qPCR for *esr1* on FACS-sorted Kiss1-GFP cells. Significant sex differences were also detected in expression of *AR*, *TAC2* and *TACR3*. Finally, we set up defined culture conditions enabling sorted Kiss1-GFP cells to survive and extend neurites for several days and we will present novel data on their sex-specific *in vitro* behavior. Taken together these results demonstrate sex-specific prenatal differentiation and sex steroid responsiveness of kisspeptin neurons in the fetus.



**Titre :** Roles of the posterior-anterior shift and the parietal activation maintenance in age-related protective mechanisms involved in memory

**Auteur(s) :** Emilie Alibrant<sup>1</sup>, Badiâa Bouazzaoui<sup>1</sup>, Lucie Angel<sup>1</sup>, Marie Gomot<sup>2</sup>, Charlotte Froger<sup>3</sup>, Michel Isingrini<sup>1</sup>

**1 :** Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage (CeRCA) Université François Rabelais - Tours, Université de Poitiers, CNRS : UMR7295

**2 :** UMRS 'Imaging and Brain', INSERM U930, Université François Rabelais de Tours, Inserm : U930 INSERM U 930 - Centre de Pédiopsychiatrie CHU Bretonneau - 2 Bd Tonnelé 37044 Tours Cedex 9 - France

**3 :** PHOENIX (INRIA Bordeaux - Sud-Ouest) CNRS : UMR5800, Université de Bordeaux, INRIA

### **Résumé**

This study compared the brain maintenance (Nyberg et al., 2012) hypothesis and the reorganization-compensation posterior-anterior shift in aging hypothesis (Davis et al., 2007) to explain age-related possible protective mechanisms involved in episodic memory. Parietal and frontal old/new effect-event-related potentials were recorded while younger and older adults performed a word stem cued-recall task. In older adults, the brain maintenance was indexed as the individual parietal old/new activation level, whereas the reorganization-compensation posterior-anterior shift was indexed by computing an old/new frontal-parietal index for each individual reflecting the relationship between frontal and parietal activation. The results confirmed that the parietal old/new effect was of larger latency, of reduced magnitude and less lateralized in the older group than in the young group. They also showed a negative age-related effect on the frontal-parietal index supporting the posterior-anterior shift hypothesis. In agreement with the reorganization-compensation hypothesis, correlation analyses indicated that the older participants who presented a high level of memory were those showing the greater posterior-anterior shift. On the other hand, in disagreement with the brain maintenance hypothesis, the individual parietal activation level was not correlated with the memory performance in older adults. Overall, these findings support the view that age-related brain reorganization through a parietal-frontal shift in neural activation is better beneficial in old age than the maintenance of a high level of parietal activation.

**Key-words:** Episodic memory, brain maintenance hypothesis, PASA hypothesis, aging, event related potentials

**Titre :** Impact of repeated administration of cocaine on the expression of genes involved in cholesterol metabolism in the brain

**Auteur(s) :** Josette ALSEBAALY<sup>1,2,3</sup>, Lydia Rabbaa Khabbaz<sup>2,3</sup>, Emilie Dugast<sup>1</sup>, Marcello Solinas<sup>1</sup>, Nathalie Thiriet<sup>1</sup>.

1-Laboratoire de Neurosciences Experimentales et Cliniques, University of Poitiers, INSERM U1084  
1 Rue George Bonnet, 86022, Poitiers-France

2- Faculty of Pharmacy, University of Saint-Joseph of Beirut, Beirut ,Lebanon

3-Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacie clinique et Contrôle de Qualité des Médicaments (LPCQM), Lebanon

### **Résumé**

Accumulating evidences suggest that brain cholesterol has not only structural functions but also plays a role in neurotransmission. Alterations in brain cholesterol synthesis and metabolism have been demonstrated in several brain disorders like Alzheimer's, Parkinson's or Huntington's diseases, but little is known about the impact of cholesterol dysregulation in psychiatric disorders such as addiction.

Our team has recently found that statins, pharmacological inhibitors of HMG CoA reductase, the rate limiting enzyme in cholesterol synthesis, reduce the risk of relapse to cocaine and nicotine in rats suggesting that dysregulation of cholesterol homeostasis could play a role in addiction. In addition, a post-mortem transcriptomic study in cocaine, cannabis and phencyclidine abusers has shown that the expression of genes encoding for proteins involved in cholesterol metabolism is altered in the prefrontal cortex.

In this study we investigated whether a protocol of cocaine administration that induces behavioral sensitization (10 X 15mg/kg) could produce changes in the expression of gene expression of enzymes involved in cholesterol pathways in specific brain areas, which persist after 21 days of abstinence. Using RT-PCR, we obtained preliminary results showing that cocaine alters the expression of genes involved in the cholesterol trafficking (ABCA1, Srebf2 and APOE) in the prefrontal cortex and in the ventral hippocampus). These results support the hypothesis that repeated cocaine administrations may produce a dysregulation in cholesterol homeostasis in the brain. To consolidate these results, we will investigate whether manipulations of cholesterol homeostasis through gene-transfer strategy can affect relapse to cocaine.

## POSTER 4

**Titre :** Influence de la difficulté stratégique lors de la récupération en mémoire épisodique au cours du vieillissement normal : étude en EEG.

**Auteur(s) :** Morel, S., Angel, L., Bouazzaoui, B., Fay, S., Guénier, M., Vanneste, S., Taconnat, L., Isingrini, M.

UMR-CNRS 7295 CeRCA, Université de Tours

### Résumé

L'imagerie cérébrale a mis en évidence que le vieillissement normal s'accompagne d'une suractivation de certaines régions cérébrales, notamment lors de tâches de mémoire épisodique. Selon le modèle CRUNCH (*Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis*), cette suractivation dépendrait du niveau de difficulté de la tâche à effectuer et constituerait un mécanisme de compensation permettant aux adultes âgés de maintenir un niveau de performance équivalent à celui des jeunes adultes, pour des tâches de faible niveau de difficulté. Les performances de mémoire des adultes âgés diminuent lorsque la difficulté de la tâche augmente, ce qui entraîne un déficit mnésique par rapport aux jeunes. L'objectif était ici de tester, en électroencéphalographie (EEG), les prédictions comportementales du modèle CRUNCH, en manipulant le niveau de difficulté stratégique au moment de la récupération, dans une tâche de reconnaissance en mémoire épisodique associative. Pour cela, nous avons mis au point un protocole inspiré du paradigme PDP (*Process Dissociation Procedure*), nous permettant de comparer trois niveaux de difficulté stratégique lors de la récupération (niveaux 1, 2 et 3) et nous l'avons testé sur deux groupes de participants (19 jeunes 20-40 ans et 18 âgés 60-70 ans), équivalents en termes de niveau d'étude et de niveau culturel. Au niveau comportemental, nos résultats montrent que les performances des participants diminuent entre les niveaux 1 et 2 pour les plus âgés et uniquement entre les niveaux 1 et 3 chez les sujets jeunes. Par ailleurs, on observe de meilleures performances chez les jeunes adultes comparativement aux adultes âgés pour les niveaux de difficulté 2 et 3 mais pas pour le niveau 1. Les données EEG préliminaires montrent des patterns électrophysiologiques qui diffèrent entre les sujets jeunes et âgés et une adaptation de la stratégie à la difficulté différente selon l'âge. Ces premiers résultats sont en accord avec les hypothèses du modèle CRUNCH et suggèrent que ce modèle peut être généralisé aux processus de récupération en mémoire épisodique.

**Mots clés :** Vieillissement, Mémoire épisodique, Difficulté stratégique, Récupération.

Contact: Université François Rabelais ; 3, Rue des Tanneurs, B.P. 4103 ; Tours Cedex 1  
[morelshasha@yahoo.fr](mailto:morelshasha@yahoo.fr)

**Titre :** Neuroinflammation after cortical lesion and transplantation with or without delay

**Auteur(s) :** Ballout N.1,2, Rochelle T.1, Brot S.1, Francheteau M.1, Gombert JM. 3, Herbelin A. 3, Prestoz L.1, Zibara K.2, Gaillard A.1

1-Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques, INSERM U-1084, Cellular Therapies in Brain Diseases group, University of Poitiers F-86022, Poitiers-France.

2-Laboratory of Stem cells, Doctoral School of Sciences and Technology (DSST-PRASE), Lebanese university, Hadath-Lebanon.

3-IRTOMIT, INSERM U-1082, CHU of Poitiers, F-86021, Poitiers-France.

### Résumé

Loss of cortical neurons is a common characteristic of numerous neuropathological conditions. We have previously reported that embryonic cortical neurons grafted into adult mouse motor cortex immediately after a cortical lesion allowed restoration of the damaged motor pathways. Recently, we have shown that a delay between cortical lesion and cell transplantation can enhance graft vascularization, survival and projections associated with better functional recovery. The purpose of this study is to examine the modulation of inflammation following cortical lesion and transplantation with or without delay.

For this, we have transplanted embryonic cortical neurons into the motor cortex of adult mice immediately or 7 days after cortical lesion. We have determined the density and cell morphology of resident and peripheral infiltrating immune cells by immunohistochemistry. We analyzed the distribution and temporal mRNA expression pattern of pro or anti-inflammatory cytokines by *in situ* Hybridization.

We have shown that, 7 days after lesion, the number of astrocytes, microglia, oligodendrocytes and CD45+ cells was significantly increased in the cortex surrounding the lesion. Interestingly, a part of microglia co-expressed TGF- $\beta$ 1, an anti-inflammatory cytokine, supporting the hypothesis that microglial activation is neuroprotective. In addition, we have shown an increased expression of IL-33 levels in the cortex 7 days after cortical lesion. Using IL-33 KO mice, we have shown for the first time that the absence of IL-33 decreased the axonal outgrowth of transplanted neurons. Our results suggest that the increase in IL33 expression 7 days after cortical lesion might be implicated in the improvement of graft vascularization, survival and density of projections developed by grafted neurons. Thus, this study suggests that cell transplantation with 7 days delay in combination with IL-33 treatment may offer a novel therapeutic strategy following cortical injury.

**Titre :** Automatic social comparison with the thin ideal

**Auteur(s) :** Yvana Bocage-Barthélémy<sup>1</sup>, Leila Selimbegovic<sup>1</sup> & Armand Chatard<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage, Université de Poitiers, Université de Tours, & CNRS

### **Résumé**

After an exposure to thin ideal pictures, women make upward social comparison and experienced negative consequences. Here, we investigated if social comparison with media images is efficient mental process. If social comparison required few cognitive resources, negative consequences after a thin ideal exposure would be observed even if women are engaged in a cognitive task. 171 undergraduates were asked to retain four (low cognitive load condition) or ten numbers (high cognitive load condition) before being randomly exposed to three thin-ideal pictures in one condition or three women's accessories pictures. Then, they completed a lexical decision task to assess the accessibility of negative and positive thoughts. Results suggest that women in high cognitive load experienced an increase of negative thoughts after being exposed to thin ideal pictures rather than women who were exposed to accessories pictures. This study suggests that social comparison process is automatic in the sense of efficient.

**Keywords:** social comparison, thin ideal, automaticity, cognitive load, negative thoughts.

**Titre :** Ecrire à la main ou sur ordinateur : Impact sur la production de texte

**Auteur(s) :** Sirine Bouriga et Thierry Olive

Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage

CNRS & Université de Poitiers

Sirine.bouriga@univ-poitiers.fr ; thierry.olive@univ-poitiers.fr

## Résumé

**Problématique.** L'utilisation de l'ordinateur comme support d'écriture affecte la dynamique de l'écriture et la qualité des textes. Ainsi, l'utilisation d'un traitement de texte augmente l'investissement attentionnel et diminue la planification et la révision (Kellogg & Mueller, 1993). De plus, les dactylographes pausent plus que les rédacteurs qui rédigent avec un papier-crayon (70% de plus chez Van Waes & Schellens, 2003). Ce dernier résultat traduit une rédaction plus fragmentée sur ordinateur. Par ailleurs, avec un ordinateur, les révisions portent essentiellement sur les aspects de surface du texte alors qu'en écriture manuscrite elles concernent plus le contenu du texte que sa forme (Daiute, 1986). En fait, la production sur clavier et écran conduit les rédacteurs à porter leur attention sur la surface du texte aux dépens d'une analyse plus globale de sa structure. Enfin, les textes rédigés sur ordinateur sont généralement plus longs que ceux manuscrits.

Jusqu'à ce jour, les travaux qui ont examiné l'impact de l'outil d'écriture sur la dynamique rédactionnelle ont analysé exclusivement les pauses. Or, rédiger, c'est alterner des phases de pauses et d'exécution. Plusieurs travaux ont montré que la fréquence et la durée de ces deux indicateurs varient selon le degré d'automatisation de la transcription graphique (Alves, Branco, Castro & Olive, 2011). Dans cette perspective, cette expérience teste les effets de la rédaction sur ordinateur, d'une part sur la dynamique de la production de textes en analysant les pauses et les périodes d'exécution, et d'autre part sur les caractéristiques des textes rédigés. La rédaction d'un texte au moyen d'un ordinateur étant plus fragmentée et moins fluide, nous attendions un nombre supérieur de périodes d'exécution et de pauses, et des périodes d'exécution plus courtes.

**Méthode.** Trente-quatre étudiants de l'université de Poitiers ont participé à l'expérience. Chaque participant a rédigé 2 textes argumentatifs, pendant 15 minutes chacun, un en manuscrit (logiciel Eye and Pen), et l'autre en dactylographie (logiciel Inputlog). Les 2 conditions d'écriture ont été contrebalancées. Une liste de 6 thématiques a été proposée et les participants étaient invités à en choisir une pour chaque modalité d'écriture. L'analyse a porté sur des indicateurs de la dynamique rédactionnelle (nombre et durée des pauses et des périodes d'exécution) et sur des caractéristiques des textes produits (longueur, erreurs orthographiques, complexité syntaxique).

**Résultats.** Les participants qui ont rédigé leur texte sur ordinateur ont passé 69% plus de temps en pause ( $p < .0001$ ), et ont produit des textes avec des périodes d'exécution presque 3 fois plus courtes ( $p < .0001$ ) et 2 fois plus nombreuses ( $p < .0001$ ). De plus, les textes rédigés sur ordinateur étaient significativement plus longs et contenaient plus d'erreurs orthographiques ( $p < .0001$ ). En revanche, aucun effet significatif n'a été observé sur la complexité syntaxique.

**Discussion.** Cette étude montre que rédiger un texte sur ordinateur affecte négativement la dynamique rédactionnelle et en conséquence la qualité des textes : les rédacteurs passent plus de temps en pause (ou inversement moins de temps à transcrire leur texte). Ceci traduirait un changement fonctionnel : alors qu'en production manuscrite, le rédacteur peut transcrire son texte tout en préparant la suite de son texte, avec un ordinateur, la préparation mentale du texte serait réalisée essentiellement lors des pauses, traduisant un fonctionnement plus séquentiel. Ce changement de dynamique rédactionnelle ne semble pas affecter les traitements rédactionnels les plus profonds, mais ceux relatifs aux traitements orthographiques, c'est-à-dire ceux qui précèdent temporellement la transcription du texte et donc l'utilisation du clavier.



**Titre :** Effet de transfert d'un entraînement des fonctions exécutives sur l'utilisation et l'efficacité de stratégies d'encodage en mémoire épisodique chez des adultes âgés

**Auteur(s) :** Lucile Burger<sup>1,2</sup>, Séverine Fay<sup>1</sup>, Pierrich Plusquellec<sup>2</sup>, & Laurence Taconnat<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Tours, Université de Poitiers, UMR 7295 'Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage, CNRS, France.

<sup>2</sup> University of Montreal, Canada

## Résumé

**Introduction :** Le déficit de mémoire observé dans le vieillissement s'explique largement par un déficit exécutif et d'utilisation de stratégies de mémoire appropriées. Les adultes âgés initient moins spontanément de stratégies et les stratégies utilisées ne sont pas les plus efficaces (imagerie mentale ou production de phrases) car celles-ci sont coûteuses en ressources attentionnelles qui font défaut aux adultes âgés. Actuellement, une des hypothèses prédominantes concernant l'explication des effets du vieillissement sur la mémoire est l'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif. En effet, les fonctions exécutives ont pour rôle de permettre la production de réponses adaptées à des tâches en contrôlant et régulant les autres processus cognitifs impliqués dans ces tâches (Moscovitch & Winocur, 1992). La littérature sur l'entraînement des fonctions exécutives a montré qu'il était possible d'améliorer les performances à des tâches exécutives chez des adultes jeunes et âgés et même parfois de réduire les différences liées à l'âge sur les performances obtenues à ces tâches, mais aussi des transferts des bénéfices liés à l'entraînement sur d'autres tâches non entraînées (e.g. Dahlin et al., 2008 ; Karbach et Kray, 2009). Cependant, aucune étude n'a testé les effets de transfert des bénéfices de ce type d'entraînement à la fois sur l'utilisation de stratégies efficaces de mémoire et sur les performances en mémoire épisodique d'adultes âgés.

Dans cette étude, nous avons entraîné les fonctions exécutives qui interviennent en amont de la mémorisation pour en examiner les effets sur l'utilisation de différentes stratégies à l'encodage chez des adultes âgés. Plus précisément, nous nous attendions à une augmentation de l'utilisation de stratégies d'encodage profond et une augmentation des performances en mémoire chez les adultes âgés entraînés.

**Matériel et méthode :** 38 adultes âgés ont été évalués lors du pré-test sur des épreuves exécutives (inhibition, flexibilité et mise à jour), de vitesse de traitement et une tâche d'apprentissage de paires de mots suivie d'un rappel indicé. La stratégie mise en place pour apprendre chaque paire de mots a été relevée. Les stratégies étaient soit (1) des stratégies de type encodage profond (image mentale ou phrase), soit (2) de types encodage superficiel (répétition), soit (3) autre ou aucune. Deux groupes ont alors été formés, l'un a été soumis à 10 sessions d'entraînement des fonctions exécutives (tests créés pour l'expérience) deux fois par semaine pendant une heure tandis que l'autre groupe « contrôle » venait 10 fois au laboratoire sans bénéficier de stimulation cognitive. En post test, le même type d'évaluation a été effectuée dans les deux groupes.

**Résultats :** Les résultats ont montré qu'en pré-test, les deux groupes d'adultes âgés présentaient les mêmes profils cognitifs, alors qu'en post-test seul le groupe entraîné présentait à la fois une amélioration des performances exécutives, notamment les capacités d'inhibition et de mise à jour, de la vitesse de traitement et des performances de mémoire (augmentation de l'utilisation et de l'efficacité de la stratégie « encodage profond » pour mémoriser les paires de mots).

**Discussion :** L'amélioration des fonctions exécutives par leur entraînement a un effet sur la vitesse de traitement et l'utilisation de stratégies efficaces, ce qui améliore la mémoire. Cette étude montre pour la première fois des effets de transfert de l'entraînement exécutif à la mémoire épisodique. Nos résultats pourraient avoir des retombées très importantes dans une perspective de remédiation cognitive.

### Références bibliographiques :

- Dahlin, E., Nyberg, L., Bäckman, L., & Neely, A. S. (2008). Plasticity of executive functioning in young and older adults: immediate training gains, transfer, and long-term maintenance. *Psychology and Aging*, 23(4), 720-730.
- Karbach, J., & Kray, J. (2009). How useful is executive control training? Age differences in near and far transfer of task-switching training. *Developmental Science*, 12(6), 978-990.
- Moscovitch, M., & Winocur, G. (1992). The neuropsychology of memory and aging. In Craik, F. I. M., & Salthouse, T. A. (Eds). *The Handbook of Aging and Cognition*, (pp. 315-371). Hillsdale, NJ: Erlbaum.

**Mots clés:** mémoire épisodique, entraînement exécutif, vieillissement normal, transfert, stratégies d'encodage.



**Titre :** Transplantation of dopaminergic neurons derived from mouse embryonic stem cells restore global motricity in a mouse model of Parkinson's disease but not the fine one.

**Auteur(s) :** Sandie Brisson<sup>1</sup>, Marine Droguerre<sup>1</sup>, Bhaskar Saha<sup>1</sup>, Tristan Rochelle<sup>1</sup>, Marie-Laure Bonnet<sup>1,2</sup>, Sébastien Brot<sup>1</sup>, Afsaneh Gaillard<sup>1</sup>.

1 : Laboratoire de neurosciences expérimentales et cliniques Inserm : U1084, Université de Poitiers, Pôle Biologie-santé, 1 rue Georges Bonnet 86022 Poitiers Cedex - France.

2 : Hôpital de la Milétrie, CHU Poitiers, 2 rue de la Milétrie, Poitiers - France

### **Résumé**

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder associated with a progressive loss of dopaminergic (DA) neurons in the substantia nigra pars compacta (SNpc). Cell therapy has been proposed as a possible approach to replace lost DA neurons. We have previously shown that DA neurons can be derived from mouse embryonic stem cells (mESC) but mainly of a ventral tegmental area (VTA) subtype. Our project aims (1) to produce an efficient generation of DA of SNpc subtype by the overexpression of a transcription factor, LMX1A, which has been shown to play a critical role in ventral mesencephalic DA differentiation (2) to evaluate the effectiveness of these grafted DA neurons to reduce motor impairment in a mouse model of PD.

To produce DA neurons, a Tau-GFP knock-in ESC line was cultured using the five-stages method and the overexpression of LMX1A was done by the transfection of its coding sequence by electroporation. To characterize the phenotype of the differentiated cells, neural progenitor (Nurr1), mature neuron (Tau-GFP), DA neurons (TH) of the SNpc (Girk2) or VTA (Calbindin) subtype have been used. The presence or lack of the expression of pluripotent marker (SSEA-1 and Oct4) have been analyzed after the differentiation to avoid any teratoma formation during grafting.

Our results show that the overexpression of LMX1A cells significantly increase the proportion of SNpc DA neurons coexpressing Girk2 compared to control cells at 10 days of differentiation (D10). Besides, no pluripotent markers are expressed for both conditions as soon as D4. Progenitor cells (D4) of both conditions have been transplanted into the striatum or SNpc of the 6-hydroxydopamine mouse model of PD. In order to evaluate the integration of the grafted neurons into the host motor circuitries, we investigated the ability of the grafts to restore the global and fine motor function.

None of the transplanted mice show a fine motricity improvement no matter the cells type used or the site of transplantation. In contrast to the results that we obtained previously using ventral mesencephalic dopaminergic neurons as a cell source for transplantation. The low number of dopamine neurons of substantia nigra subtype in the transplant might be the reason for lack of fine functional recovery. Thus, in order to use of pluripotent stem cells for a PD cell replacement therapy, it is necessary to improve the differentiation protocol and to focus on the restoration of the fine motor function.

**Titre :** KCNG4 in the mammalian brain development

**Auteur(s) :** Romain Ferru-Clément<sup>1</sup>, Montserrat Rodriguez<sup>1,2</sup>, Aurélien Chatelier<sup>3</sup>, Patrick Bois<sup>3</sup>, Agnès Rioux-Bilan<sup>1</sup>, Vincent Thoreau<sup>1</sup>, Serge Milin<sup>4</sup>, Dirk Snyders<sup>5</sup>, Guylène Page<sup>1</sup>, Brigitte Gilbert-Dussardier<sup>1,2</sup>, Frédéric Bilan<sup>1,2</sup>

1EA3808-CiMoTheMA, University of Poitiers, 2Department of Genetics, Poitiers University Hospital, 3EA7349-STIM/TIRC team, University of Poitiers, 4Department of pathological anatomy and cytology, Poitiers University Hospital, 5Department of Biomedical Sciences, University of Antwerp.

### Résumé

Acquisition of complex cerebral functions such as cognition requires specific connections between brain subdomains. Considerable efforts are required to characterize the multifactorial molecular determinants and the timing governing the development of these interplays.

Recently, our lab highlighted a *de novo* microdeletion of 46 kilobase pairs on 16q24.1 by CGH array analysis, in a patient suffering from mild intellectual deficiency and displaying atypical brain malformations, by magnetic resonance imaging (MRI), notably in the vermis. In-depth analysis revealed that the genomic alteration of interest is restricted to the *KCNG4* gene locus. Moreover, DNA sequencing revealed no mutation on the second allele. Altogether, these data led us to propose that *KCNG4* haploinsufficiency might trigger a defect of brain development in mammals.

*KCNG4*, which is mainly expressed in the brain, is known to encode for Kv6.4, a “silent” alpha-subunit of the tetrameric voltage-gated potassium (Kv) channels involved in the electrical activity of excitable cells. While the electrophysiological properties of Kv6.4 are well characterized, the roles of *KCNG4* in regulating biological functions have been poorly described to date. Noteworthy, it has recently been published that the zebrafish homolog of *KCNG4*, *kcnq4b*, is involved in the ventricular brain development, through a locally and temporally restricted expression.

Our present work aims to characterize the putative role of *KCNG4* in mouse brain development. First, we confirmed data obtained from the Allen Brain Atlas, regarding (1) the temporary expression of *KCNG4* in the prosomere P2 of developing brain at E18.5 and (2) the subsequent expression of the gene in most brain subdomains. Second, we showed that *KCNG4*-directed RNAi dramatically reduces the *in-vitro* motility of primary cultured neurons. Third, preliminary histological analyses reveal a disturbed shape of the Purkinje cells (PC) from *KCNG4* (+/-) and (-/-) mice.

On-going experiments are designed to clarify the links between *KCNG4* expression in the prosomere, at E18.5, and the cerebellar neurodevelopment. Our results could lead to the first description of the involvement of a silent Kv subunit in an anomaly of human brain development.

**Keywords:** *KCNG4*, Kv6.4, voltage-gated potassium channels, CGH array, prosomere P2, cerebellum, Purkinje cells, neurodevelopment

**Titre :** The phonological mediation in writing depends on characteristics of the priming task

**Auteur(s) :** Ophélie De Sousa Oliveira, Eric Lambert & Thierry Olive  
Poitiers and Centre National de la Recherche Scientifique, France  
ophelie.de.sousa.oliveira@univ-poitiers.fr

### Résumé

The role of phonology in handwriting is still in debate. According to the obligatory phonological mediation hypothesis, activation of phonological codes is systematically required to recover orthography (Damian, et al., 2011). By contrast, the orthography autonomy hypothesis suggests that orthographic codes can be retrieved without mobilizing phonological codes (Roux & Bonin, 2011). In two experiments, we tested if the phonological mediation depends on characteristics of the priming task. We presented the primes visually (Experiment 1, with phonological and orthographic codes) or orally (Experiment 2, with only phonological codes). We used a task inspired by the Stroop task, with words as primes and colors as targets. The participant had to write the colors' name while ignoring the primes. The primes and the targets were 1/ phonologically and orthographically related (they shared their first phonemes and first letters, e.g., ORANGE – ovale (oval)); 2/ only phonologically related (their only shared their first phoneme, e.g. ORANGE – auteur (author)); or 3/ unrelated (e.g., ORANGE – cabane (hut)).

In Experiment 1 (reading), priming occurred only in the phonological-orthographical condition in comparison to the two-other conditions. The analysis of writing durations exhibited the opposite pattern. In Experiment 2 (hearing), priming occurred again in the phonological-orthographical condition, and also in the phonological condition in comparison to the unrelated condition. The analysis of writing duration exhibited no significant difference.

In these studies, retrieval of orthographic codes depended on how they were primed: An orthographical facilitation appeared only when reading the primes. By contrast, a phonological facilitation was observed only when hearing the primes. Globally, the phonological mediation depended on characteristics of the priming task.

**Keywords:** word production; handwriting; phonology; orthography; orthographic access

**Titre** : New insights in the pathophysiology of ADHD by studying the cerebral metabolome in a rat model

**Auteur(s)** : Camille Dupuy, Antoine Lefevre, Sylvie Bodard, Pierre Castelnaud, Patrick Emond, Laurent Galineau  
Université François-Rabelais, INSERM U930 “Imagerie et Cerveau”, 10 Boulevard Tonnellé, 37044  
Tours, France

### Résumé

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by inattention, hyperactivity and impulsiveness. It is diagnosed in 7 to 8% of school-aged children and frequently persists through adulthood. Despite numerous neuroimaging studies, the neurobiological substrates underlying ADHD symptoms remain unclear. It is well accepted that abnormalities in fronto-striatal, fronto-parietal, fronto-cerebellar and default mode networks are present in ADHD patients. In addition, modifications in catecholamine neurotransmission are historically thought to be involved in ADHD. However there is a lack of clinical evidences supporting this hypothesis, due to the phenotypic heterogeneity of ADHD, and to the lack of imaging probes targeting these systems. Our objective was to investigate the neurotransmission abnormalities involved in ADHD using metabolomics in a rat model of ADHD.

We used Spontaneously Hypertensive rats (SHR/NCrl) rats and their control (WKY/NHsd rats), which are one the most characterized animal model of ADHD. Eight rats of each group were sacrificed at 7 postnatal weeks, and their brain dissected to extract the orbitofrontal and prelimbic cortices, the dorsal and ventral striata, the amygdala, the hippocampus and the cerebellum that we previously found involved in the inattention, hyperactivity and impulsivity displayed by these animals. Each region was analyzed using targeted LC-HRMS-based approaches (ESI+ and ESI- on HILIC and C18 chromatography columns), and data were processed using multivariate and univariate analyses.

Our results revealed that SHR/NCrl rats could be discriminated from controls using multivariate and univariate analyses. Among all the detected modifications, abnormalities in metabolites related to catecholamine and serotonin biosyntheses were observed in the cortical and subcortical areas. This brings new evidences supporting the involvement in catecholamines but also serotonin in the pathophysiology of ADHD.

**Titre :** Segmentation d'images IRM 3D de cerveau avec utilisation d'atlas probabilistes locaux et d'informations topologiques

**Auteur(s) :** Gaetan Galisot, Thierry Brouard, Jean-Yves Ramel et Elodie Chaillou

- **Gaetan Galisot, Thierry Brouard et Jean-Yves Ramel.**

Laboratoire d'Informatique de Tours, Université François Rabelais,  
64 avenue Jean Portalis, 37200, Tours, France

- **Elodie Chaillou.**

PRC, INRA, CNRS, IFCE, Université de Tours, 37380, Nouzilly, France

### **Résumé**

La segmentation basée atlas est une méthode courante pour la segmentation automatique des structures d'images IRM de cerveau. Dans ce papier, nous proposons une méthode de segmentation basée atlas plus interactive et adaptative. La méthode proposée permet de combiner plusieurs atlas probabilistes locaux avec un graphe topologique. Les atlas locaux fournissent des informations plus précises sur la forme des structures et des relations spatiales entre les structures sont apprises et stockées sous la forme d'un graphe. Ainsi, le recalage local peut être effectué rapidement et la segmentation peut être guidée par l'utilisateur de manière incrémentale. Un champ de Markov aléatoire caché est utilisé pour la classification des pixels, permettant d'intégrer les informations a priori provenant des atlas ainsi que les intensités provenant des différentes modalités. La méthode présentée a été testée sur les images de la base OASIS, utilisée lors du challenge MICCAI'12 pour la segmentation d'images de cerveau avec des méthodes multi atlas.

**Titre :** Effets de la profondeur de traitement sur la mémoire épisodique au cours du vieillissement : une étude en potentiels évoqués

**Auteur(s) :** Mathieu Guénier<sup>1</sup>, Alexia Baudouin<sup>2</sup>, Michel Isingrini<sup>1</sup>, Badiâa Bouazzaoui<sup>1</sup>, Séverine Fay<sup>1</sup>, Lucie Angel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UMR CNRS 7295 CeRCA Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage, Université de Tours, Université de Poitiers

<sup>2</sup> EA 4468 NPV, Neuropsychologie du Vieillissement, Université Paris Descartes

### **Résumé**

La mémoire épisodique, qui permet la récupération consciente d'événements personnellement vécus, est une des fonctions cognitives les plus affectées par le vieillissement. Il est cependant possible d'aider les personnes âgées en leur proposant une tâche orientant l'encodage vers un traitement profond (ie. sémantique) efficace pour la mémorisation. Un des enjeux de la recherche actuelle consiste à déterminer les mécanismes cérébraux qui permettent aux individus âgés de tirer profit d'un encodage profond. L'objectif de cette étude consiste donc à examiner les effets du vieillissement et de la profondeur de traitement sur les corrélats électrophysiologique d'un encodage réussi en mémoire épisodique (*Effet « Dm », Difference for subsequent memory*). Pour cela, les potentiels évoqués (PE) cérébraux ont été enregistrés chez 15 adultes jeunes (20-40 ans) et chez 25 adultes âgés (60-80 ans) pendant la phase d'encodage de mots, dans une condition d'encodage superficiel (le mot contient-il la lettre A ?) et une condition d'encodage profond (le mot correspond-il à quelque chose de « vivant » ?). Ils ont ensuite été soumis à une tâche de reconnaissance. Les résultats comportementaux ont confirmé le déficit mnésique lié à l'âge mais également le bénéfice d'un encodage profond par rapport à un encodage superficiel, autant chez les participants jeunes que les plus âgés. L'analyse préliminaire des données électrophysiologiques a révélé des effets Dm dans les deux groupes d'âge, modulés par les conditions d'encodage. La présence d'un effet Dm inversé chez les sujets âgés en particulier dans la condition d'encodage profond suggère que cette composante pourrait sous-tendre le bénéfice d'un encodage profond au cours du vieillissement.

**Mots clés :** Mémoire épisodique, vieillissement, profondeur de traitement, potentiels évoqués, effet Dm, encodage

**Titre :** Mémoire épisodique et vieillissement : Maintien des stratégies de mémoire acquises au cours du temps

**Auteur(s) :** Guerrero-Sastoque, L. ; Grégoire, C. ; Bouazzaoui, B. ; Taconnat, L.  
CNRS, UMR 7295 CeRCA Université François-Rabelais de Tours, Université de Poitiers  
email : [lina.guerrerosastoque@etu.univ-tours.fr](mailto:lina.guerrerosastoque@etu.univ-tours.fr)  
adresse postale : Université de Tours UMR-CNRS 7295 : CeRCA, équipe 'Vieillesse et Mémoire'  
Département de Psychologie, 3, rue des Tanneurs, 37000 Tours

### Résumé

Les mots produits à l'encodage (chenille-PAPILL--) sont mieux rappelés que les mots simplement lus (collier-PERLE) (Effet Production, EP). Cet effet, classiquement observé aussi bien chez les adultes âgés que chez les adultes jeunes est dû à des stratégies particulières utilisées durant la production. Toutefois, lorsque les individus font le même test une seconde fois, l'EP est éliminé chez les adultes jeunes, mais pas chez les adultes âgés. Lors d'un deuxième test, les adultes jeunes utiliseraient spontanément les stratégies impliquées dans la production pour encoder les items lus, contrairement aux adultes plus âgés. Néanmoins, des explications fournies aux adultes âgés concernant l'EP après le premier test (support environnemental) leur permettent d'adapter leurs stratégies et d'obtenir le même profil que celui des plus jeunes, une augmentation significative du taux de rappel des items lus rappelés et l'absence d'EP. L'objectif de cette étude était d'examiner si les stratégies acquises grâce au support environnemental pouvaient être maintenues après un délai de temps.

Des adultes jeunes (20-40 ans) et âgés (60-88 ans) ont appris une liste mixte de 30 paires de mots composée par des items à lire (collier-PERLE) et à produire (chenille-PAPILL--). L'apprentissage était suivi d'un test de rappel indicé. Le premier jour, ils apprenaient 2 listes, et le premier rappel était suivi d'explications sur l'effet de production. Deux semaines après, les participants ont appris une troisième liste, suivie d'un test de rappel indicé.

Les résultats montrent l'effet classique de l'âge sur la mémoire épisodique et un effet de la production au Test 1 pour les deux groupes d'âge. Au Test 2, l'effet de production n'était plus significatif, indiquant que les participants avaient modifié leurs stratégies d'encodage des items lus. Deux semaines après, au test 3 l'absence d'effet de production dans les deux groupes suggère que tous les participants (jeunes et âgés) ont continué à utiliser les stratégies acquises deux semaines auparavant.

Les participants ont mis à jour leurs connaissances métamnésiques sur les stratégies adaptées pour apprendre des items lus. Après un délai de temps relativement long (deux semaines), les adultes âgés sont capables, autant que les plus jeunes, de mettre en place à nouveau ces traitements sans l'aide d'un support externe. Ces résultats mettent en évidence que les adultes âgés possèdent des ressources disponibles (e.g. capacité de « *monitoring* » préservée, capacité à utiliser des traitements adaptés à l'aide d'un support) qui pourraient être utilisées pour réduire leurs déficits de mémoire.

**Mots clés :** Mémoire épisodique, stratégies, effet de production, vieillissement.

**Références :** Burnett, A. & Bodner, G. (2014). Learnin' 'bout my generation? Evaluating the effects of generation on encoding, recall, and metamemory across study-test experiences. *Journal of Memory and Language*, 75, 1-13.

Dunlosky, J., Kubat-Silman, A. K., & Hertzog, C. (2003). Training monitoring skills improves older adults' self-paced associative learning. *Psychology and Aging*, 18(2), 340-345.

Hertzog, C., Price, J., Dunlosky, J. (2012). Age differences in the effects of experimenter- instructed versus self-generated strategy use. *Experimental Aging Research*, 38 (1), 42-62.

Winstanley, P. & Bjork, E. (2004). Processing strategies and the generation effect: Implications for making a better reader. *Memory & Cognition*, 36 (6), 945-955.



**Titre : PURKINJE CELL LOSS IN AUTISM SPECTRUM DISORDERS MOUSE MODELS**

**Auteur(s) :** HAIDA O<sup>a</sup>, AL SAGHEER T<sup>a</sup>, BALBOUS A<sup>ab</sup>, FRANCHETEAU M<sup>a</sup>, FERNAGUT PO<sup>c</sup>, JABER M<sup>ab</sup>

- a. INSERM U-1084, Experimental and Clinical Neurosciences Laboratory ; University of Poitiers, F86022 Poitiers, France.
- b. b.CHU Poitiers, 2 Rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France
- c. c.Université de Bordeaux, Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR 5293, F-33000 Bordeaux, France; CNRS, Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR 5293, F-33000 Bordeaux, France;

**Résumé**

Motor impairments are some of the earliest indicators of autism spectrum disorders (ASD) and could predict cognitive and behavioral outcomes. We aim to determine the neuronal networks involved in these psychiatric conditions. For this, we used two common ASD mouse models that are in line with clinical observations: the VPA (valproic acid) and the Poly I:C models. We analyzed the pups behavior using different well-established tests considered as references in ASD mice studies. Our results have shown that: 1) male mice exposed to VPA have social interaction deficits and both sexes show motor coordination deficits. 2) male mice exposed to Poly I:C are sociable, although to a lesser extent than the control group and show no motor coordination deficits.

One major function of the cerebellum is to coordinate the timing and force of movements. It has been shown recently that it is implicated in language deficits, as also observed in ASD. We have counted, through stereological method following cresyl violet staining Purkinje cells (PC) number, as these cells are known to be the integrating center of the cerebellum. Based on clinical studies, we focused on the cerebellar lobules VI and VII. Our results revealed a PC loss in lobule VII of VPA mice (Crus I in males, Crus II in females) and in Poly I:C males (Crus II). No effect was observed in lobule VI. Given the role of the striatum in the control of voluntary movements, we have quantified the number of NeuN stained neurons in this region and found no effect of either treatment.

Purkinje cell loss in lobule VII is in accordance with clinical data and could be responsible for motor disorders but also social interaction deficits given the cognitive role of the cerebellum. Regarding the selective loss and the consequences on behavior in VPA mice, Crus I and Crus II seem to be differentially affected by the treatment depending on the sex of the animals. This is in agreement with gender differences in developing ASD in human.

Our study also points out that Poly I:C pre-natal exposure does not appear to be a relevant ASD model.

Finally, our project should help us to better understand the etiology of ASD and may lead to new diagnostic or curative methods.



**Titre :** Intérêt prédictif de biomarqueurs plasmatiques inflammatoires sur le déclin cognitif de patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

**Auteur(s) :** Adrien JULIAN<sup>1,2</sup>, Agnès RIOUX BILAN<sup>1</sup>, Julie VERITE<sup>1</sup>, Emilie DUGAST<sup>3</sup>, Stéphanie RAGOT<sup>3</sup>, Pierre KROLAK-SALMON<sup>4</sup>, Gilles BERRUT<sup>5</sup>, Thierry DANTOINE<sup>6</sup>, Olivier HANON<sup>7</sup>, Guylène PAGE<sup>1</sup>, Marc PACCALIN<sup>1,2,8</sup>

**Unités – Equipes :** <sup>1</sup>EA3808 CiMoTheMA, Université de Poitiers, <sup>2</sup>Centre Mémoire de Ressources et de Recherche CHU de Poitiers, <sup>3</sup>Centre d'investigation clinique P-1402 CHU de Poitiers, <sup>4</sup>Centre Mémoire Ressource et Recherche CHU de Lyon, <sup>5</sup>Service de Gériatrie CHU de Nantes, <sup>6</sup>Service de Gériatrie CHU de Limoges, <sup>7</sup>Service de Gériatrie CHU Paris Broca, <sup>8</sup>Service de Gériatrie CHU Poitiers

## Résumé

**Introduction :** Outre les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques amyloïdes, un processus inflammatoire est observé dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA). Les dépôts de peptide  $\beta$  amyloïde activent la microglie qui libère des médiateurs pro-inflammatoires, tels que des interleukines (IL) et des chimiokines qui, en retour, influent sur la physiopathologie de la maladie. Ces médiateurs inflammatoires peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique et circuler dans le sang périphérique. Peu d'études longitudinales ont analysé l'intérêt pronostique de ces médiateurs de l'inflammation. Nous nous sommes focalisés sur les interleukines IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  et la chimiokine CCL5 (RANTES).

Il s'agit d'une étude multicentrique dont l'objectif principal était d'analyser la valeur prédictive du taux plasmatique de ces médiateurs au moment du diagnostic de la MA sur le déclin cognitif après 2 ans de suivi.

**Matériel et méthodes :** Les patients MA inclus avaient un score MMSE compris entre 16 et 26. Un taux de CRP (Protéine C Réactive) supérieur à 10 mg/L, une pathologie inflammatoire ou la prise d'un traitement anti-inflammatoire étaient des critères d'exclusion. Le suivi des patients a été clinique et neuropsychologique (scores MMSE et ADAS-cog) à l'inclusion (J0) et à 6, 12 et 24 mois (respectivement M6, M12 et M24) après l'inclusion; les cytokines IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  et CCL5 ont été quantifiées à J0, M12 et M24, en utilisant la technologie X-MAP<sup>®</sup> Luminex<sup>®</sup>.

**Résultats :** 109 patients d'âge moyen  $79 \pm 7$  ans ont été inclus, dont 78 femmes. Le score MMSE moyen était de  $21,22 \pm 2,7$  et le score ADAS-cog moyen de  $16,02 \pm 5,66$ . 72 patients ont été revus deux ans après leur inclusion. Les scores MMSE et ADAS-cog moyens étaient respectivement de  $17,82 \pm 5,05$  et  $20,92 \pm 10,18$ .

A l'inclusion, les concentrations plasmatiques moyennes des médiateurs inflammatoires étaient de  $0,3 \pm 0,45$  pg/mL pour l'IL-1 $\beta$  (*valeur inférieure au seuil de détection pour 24 patients*),  $1,94 \pm 3,32$  pg/mL pour l'IL-6 (*valeur inférieure au seuil de détection pour 40 patients*)  $6,57 \pm 4,89$  pg/mL pour le TNF $\alpha$  (*valeur inférieure au seuil de détection pour 9 patients*) et  $69615,81 \pm 11220,29$  pg/mL pour CCL5. Il n'existait pas de corrélation entre la concentration plasmatique initiale des médiateurs étudiés et le déclin cognitif observé après deux années de suivi.

**Conclusion :** Si une composante inflammatoire a bien été décrite dans la MA, en revanche le taux plasmatique des paramètres inflammatoires, mesurés au diagnostic, ne peut pas renseigner la cinétique du déclin cognitif.

**Titre :** Enhanced Early Visual Responses to Emotional Faces in ASD

**Auteur(s) :** Kovarski K.<sup>1</sup>, Mennella R.<sup>2</sup>, Wong S.<sup>3</sup>, Dunkley B.<sup>3</sup>, Taylor M.J.<sup>3</sup>, Batty, M.<sup>1</sup>

**Affiliations :**

1. INSERM, U930, Tours, France, Université François-Rabelais de Tours, France
2. Departement of General Psychology, University of Padova, Italy
3. The Hospital for the Sick Children, Toronto, Canada

**Résumé**

**Background**

Sensory atypicalities in all the modalities in ASD have recently gained a crucial role in the description of the autistic symptomatology. In the visual domain, atypical neural responses have been reported in several low- and high- level tasks. Facial expressions, are essential for successful social interactions and represent a core problem for those with ASD. To better understand implicit and rapid processing of emotions in ASD, the visual cortex and emotional network should be considered in neuroimaging studies from its earliest stages. The present study investigated the time course of brain activity in brain regions implicated in various stages of the processing of emotional faces, utilizing magnetoencephalography (MEG).

Nineteen ASD adults and 19 typically developed adults (TD) took part in an implicit emotional task while MEG was recorded. Stimuli consisted of a face displaying a happy, an angry or a neutral expression and a scrambled pattern presented simultaneously just right and left of central fixation. The participants responded whether the pattern occurred on the left or right side of the screen. Emotions were thus implicit in the task. MEG responses in 14 bilateral regions of interest (ROI) were selected and six early time-windows of 30ms were visually identified to measure mean power. Statistical analyses were performed at each ROI when a deflection was present to investigate group emotion, hemisphere and interaction effects.

Angry faces elicited a stronger response in both groups (110-140ms) in the fusiform gyri (FG), but only the TD presented similar emotional enhancement in the inferior temporal gyri. In the occipital region and the middle temporal poles (125-155ms) the ASD group presented an enhanced activity and an emotion-specific response, while a hypo-activation in the right FG around 155-185ms. Differences between groups in hemisphere dominance were observed at several ROI and time-windows.

These results demonstrate a distinct spatio-temporal organization during the processing of implicit emotional faces in adults with ASD. Consistent with perceptual and sensory theories of autism, an early enhancement in the visual cortices was found in the ASD group. Thus, the atypical implicit facial expression processing is not only due to hypo-activation of the FG, but to a broader atypical emotional face network, including atypical visual and emotion-specific responses. According to reports of enhanced visual functioning and to difficulties in configural face processing, a visual bias might be partly responsible for the impairment in the emotional face response in ASD. Thus, our data indicate that atypical early visual responses should be considered while investigating social cognition in autism.

**Titre :** Visual feedback in written word production

**Auteur(s) :** Betty Laroche, Thierry Olive & Cyril Perret

Université de Poitiers and Centre National de la Recherche Scientifique, France

betty.laroche@univ-poitiers.fr

### **Résumé**

Much work on the role of visual feedback in handwriting has shown how vision helps to control graphomotor processes. A recent study showed however that the visual feedback also affects the orthographic processes in handwriting (Perret & Laganaro, 2013). In two experiments, we attempted to further specify how visual information during word writing affects central processes. In a first experiment, thirty-five participants performed a picture naming task on 193 pictures with normal and inkless pen. Reaction times (RT) analysis replicated Perret and Laganaro's (2013) findings: RTs were shorter when participants were deprived of visual information. Although orthographic errors were more numerous in the inkless condition than in the normal condition, we did not observe any interaction between the RT predictors and the visual conditions, suggesting that suppression of visual feedback did not impact writing latencies. Therefore, to further understand the role of visual feedback on orthographic processing we conducted a second experiment in which we focused on writing durations. Thirty-one participants performed the same picture naming task with a new set of 92 pictures. We replicated findings of Experiment 1 on latencies. Moreover, writing durations were longer when participants could not visually monitor their production. These findings indicate that suppression of visual feedback impacted the time course of the orthographic processes: Some of the orthographic processes that normally take place during latencies are delayed during handwriting when participants are deprived of visual information.

**Titre :** Cortical electrophysiological markers of phonemic discrimination in single side deafness patients: a Mismatch negativity study

**Auteur(s)** Elsa Legris - PhD student, Service d'ORL et CCF, CHU Tours, Tours, France; UMR-S930, Tours, France (Role: First Author; Presenting Author)

Jean-Marie Aoustin - Service d'ORL et CCF, CHU Tours, Tours, France (Role: Co-Author)

Sylvie Roux - Université François-Rabelais de Tours, CHRU de Tours, UMR-S930, Tours, France. (Role: Co-Author)

John Galvin - Department of Head and Neck Surgery, DGSOM, UCLA, Los Angeles, CA, USA (Role: Co-Author)

Marie Gomot - Université François-Rabelais de Tours, CHRU de Tours, UMR-S930, Tours, France. (Role: Co-Author)

Frederique Bonnet-Brilhault - Université François-Rabelais de Tours, CHRU de Tours, UMR-S930, Tours, France. (Role: Co-Author)

Mahieu Marx - Service ORL et CCF, CHU Purpan, Toulouse, France (Role: Co-Author)

David Bakhos - Service ORL et CCF; Université François-Rabelais de Tours, CHRU de Tours, UMR-S930, Tours, France. (Role: Co-Author)

## Résumé

### Abstract

Background: For spatially separated speech and noise, binaural listening offers an advantage over monaural listening. Auditory processing of interaural time and level differences allows listeners to better segregate speech and noise that originate from different locations. For patients with single-sided deafness (SSD), speech perception in noise can be difficult due to the loss of binaural listening. Cortical auditory evoked potentials (AEPs) may provide insight into the neural encoding of speech in noise under conditions of unilateral hearing loss. The aim of this study was to compare behavioral performance (speech recognition in quiet and in noise) to objective measures (cortical AEPs) in SSD patients. Methods: Eight right-handed native French-speaking adults (3 women, 5 men; mean age = 60 years, ranging from 48 to 65 years) with unilateral deafness in the right ear participated in this study. The mean pure-tone average threshold was 113 dB HL ( $\pm 15.19$ ) for the deaf ear and 25 dB HL ( $\pm 3$ ) for the better ear. Etiology of hearing loss included sudden deafness (n=3), Meniere's disease (n=2) and progressive hearing loss (n=3). Sentence recognition was measured in quiet and in noise; in different conditions: the dichotic condition with the signal presented to the poorer ear and the noise to the contralateral best ear; the diotic condition with both the signal and the noise presented from the loudspeaker located in front of the subject, and the reverse-dichotic condition with the signal presented to the best ear of the subject and the noise to the poor ear. The speech recognition threshold was measured in terms of dB signal-to-noise ratio (SNR) yielding a 50% correct word score. Cortical AEPs were collected using a mismatch negativity (MMN) paradigm for stimuli presented in quiet and in noise. Results: A significant delay in MMN latency was observed for speech in noise, relative to speech in quiet at the frontal and occipital sites; no difference was observed between the quiet and noise conditions for MMN amplitude. Scalp map potentials showed a posterior distribution of the MMN for speech in noise, relative to speech in quiet. A correlation was observed between SRT in diotic condition and MMN amplitude in noise. Conclusion: These preliminary data suggest that MMN could be an objective marker with which to investigate binaural squelch. Future studies could investigate the evolution of MMN measures in SSD patients after interventions such as cochlear implants.

**Titre** : ARPE-19: the best cell to model retinal diseases *in vitro*?

**Auteur(s)** : Leguen A.<sup>1</sup>, Monville C.<sup>2</sup>, Plancheron A.<sup>2</sup>, Balbous-Gautier A.<sup>1,3</sup>, Gaillard A.<sup>1</sup>, Leveziel N.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques, U-1084, Poitiers, FRANCE

<sup>2</sup> Institut des cellules Souches pour le Traitement et l'Etude des Maladies monogéniques, U-861, Evry, FRANCE

<sup>3</sup> CHU de Poitiers, Service d'Ophtalmologie, FRANCE

### Résumé

**Purpose:** ARPE-19 is currently used as an *in vitro* model for retinal diseases such as age-related degeneration (AMD). Up to now few studies show morphological and genetic differences between ARPE-19 and foetal or adult human retinal pigment epithelial (hRPE) cells. This study aims to compare ARPE-19 to hRPE cells derived from induced pluripotent stem cells (iPSC) in both normal and oxidative stress condition (Fe-NTA treatment), the study hypothesis being to consider that hRPE-iPSC are more able than ARPE-19 to model AMD *in vitro*.

**Methods:** iPSC cell obtained from peripheral venous blood samples of individuals aged more than 60 years were differentiated into hRPE cells (N=4). hRPE cells were characterized by morphology, immunofluorescence, FACS and RTqPCR. In basal condition,  $\beta$ -galactosidase activity was measured to quantify senescent cells. Cell count was performed manually with ZEN software. FeNTA added to the culture media was used to mimic oxidative environment. *In vitro* concentrations of Fe-NTA was determined to evaluate the toxicity level characterized by cells death by MTT test (n=9). We estimated the oxidative stress produced by detection of DCFH-DA oxidized by ROS (n=9). For phagocytosis activity, cells were fed with fluorescent polyesters beads added into the media during 3 hours. The level of phagocytosis was quantified by FACS during both conditions (100 000 cells count in each experiment). One-way ANOVA was used for statistical analysis.

**Results:** Only hRPE-iPSC expressed  $\beta$ -galactosidase activity, suggesting that these cells have a senescent profile compared to ARPE-19. Under oxidative stress, Fe-NTA levels increase up to 15 mM during 24 hours did not cause a significant decrease in cell viability (while 20 mM,  $p < 0,0001$ ) while inducing oxidative stress (significant from 10 mM,  $p < 0,062$ ).

**Conclusions:** Our results are consistent with our hypothesis that ARPE-19 and hRPE-iPSC differ morphologically and in terms of aging and response of oxidative stress. By consequence, the use of hRPE-iPSC may be considered as a more reliable model to mimic hRPE cells as an *in vitro* model of AMD than ARPE-19. Further studies are needed to confirm these results.

**Titre :** Does emotivity modulate stress effects on memory and brain plasticity in quail ?

**Auteur(s) :** Lormant Flore, Lemarchand Julie, Constantin Paul, Cornilleau Fabien, Meurisse Maryse, Chaillou Elodie, Morisse Mélody, Bertin Aline, Lansade Léa, Leterrier Christine, Lévy Frédéric, Calandreau Ludovic.

INRA, UMR85 Physiologie de la Reproduction et des Comportements, F-37380 Nouzilly, France

### **Résumé**

Chronic stress has a detrimental effect on spatial memory, a hippocampal dependent form of memory. In rodents, this effect is associated with alterations of hippocampal neurogenesis, the capacity of this brain area to continuously produce and integrate new neurons during adulthood. In addition, an individual trait for high anxiety or high emotivity exacerbates the effect of chronic stress. In the present study, we tested, in birds, whether a trait for high emotivity can exacerbate the negative effects of chronic stress (i) on spatial memory and (ii) on hippocampal neurogenesis.

Japanese quail genetically selected for a high (E+) or a low (E-) emotivity trait were first exposed to repeated negative stimulations over 3 weeks (stress group) or left undisturbed (control group). Birds were then submitted to a hippocampal dependent spatial learning task followed by a color discrimination task assumed to be independent of the functioning of the hippocampus.

Behavioral results showed that stressed birds have worst performances in the spatial task, independently of their emotivity trait. In contrast, stress improved learning performances in the color discrimination task only in E+ birds. Using immunohistochemistry for BrdU, a cell division marker, we observed that chronic stress decreased hippocampal neurogenesis in both E+ and E- birds without affecting the population of immature neurons (BrdU+/DCX+ cells) or mature neurons (BrdU+/NeuN+ cells). Nevertheless, both populations were greater in E- birds than in E+ birds.

Thus, chronic stress induces disturbances of spatial memory together with hippocampal neurogenesis. These results highlight that emotivity modulates both memory function and neurogenesis in Japanese quail.



**Titre :** TDP43 PROTEIN AGGREGATION AND POST-TRANSLATIONNAL MODIFICATIONS: ROLE IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS (ALS) PHYSIOPATHOLOGY

**Auteur(s) :** Cindy Maurel<sup>1</sup>, Blandine Madji-Hounoum<sup>1</sup>, Rose-Anne Thépault<sup>1</sup>, Céline Brulard<sup>1</sup>, Sylviane Marouillat<sup>1</sup>, Hélène Blasco<sup>1,2</sup>, Philippe Corcia<sup>1,3</sup>, Christian Andres<sup>1,2</sup>, Patrick Vourc'h<sup>1,2</sup>

**Affiliation :** <sup>1</sup>UMR INSERM U930, Université François-Rabelais, 37032 Tours, France. <sup>2</sup>CHRU de Tours, Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, 37044 Tours, France. <sup>3</sup>CHRU de Tours, Service de Neurologie, CHRU de Tours, 37044 Tours, France.

## Résumé

### Introduction:

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by a degeneration of motor neurons (MN). It involves genetic factors, including mutations in *SOD1* and *TARDBP* genes. *TARDBP* encodes TDP43 (TAR DNA-binding protein-43) which is an important component of cytoplasmic protein aggregates present in MN in ALS patients. This protein TDP43 is subject to various post-translational modifications, such as ubiquitination and phosphorylation.

We have recently showed a direct relation between SUMOylation (Small Ubiquitin MOdifier proteins), another post-translational modification, and the formation of SOD1 positive aggregates in ALS. The present study aims to analyse the role of the SUMOylation pathway in TDP43 accumulation in the cytoplasm leading to the formation of aggregates and to motor neuronal death.

### Results

Cultures of human epithelium kidney cell line HEK293T and mouse motor neuronal cell line NSC34 were transfected by a plasmid expressing the ALS-related TDP43 mutant p.A315T. Both cells lines showed TDP43-positives aggregates in the cytoplasm. Two novels mutations in TDP43 that we identified in ALS patients (p.N259S and p.G298A) were associated with similar cytoplasmic aggregates. We next studied NSC34 cells and motor neurons from mouse embryos expressing TDP43 mutated for its putative SUMOylation site. Very interestingly, we observed a formation of nuclear aggregates and a reduction in cytoplasmic aggregates, suggesting a role for the SUMOylation pathway in the nucleocytoplasmic transport of TDP43.

### Conclusion:

TDP-43 proteinopathies includes ALS and frontotemporal lobar degeneration (FTLD). Preventing the accumulation of TDP43 in the cytoplasm of neurons represents one of the most important targets for effectively treating ALS and FTLD. We showed here that the modification of the SUMOylation site of TDP-43 affects its distribution in the cells, with a reduction of its aggregation in the cytoplasm. Studies are in progress to analyse the impact on motor neuron survival.

**Titre :** Relation amoureuse et Effet Simon Social : support pour le modèle de l'amour comme inclusion de l'autre dans le soi.

**Auteur(s) :** Virginie Quintard , Stéphane Jouffre, Jean-Claude Croizet, & Cédric Bouquet

**Affiliation :** CeRCA (Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage) (UMR 7295), Université de Poitiers.

### Résumé

Le modèle de l'amour comme inclusion de l'autre dans le soi (Aron & Aron, 1996) postule que l'amour se caractérise par une inclusion de l'être aimé dans le concept de soi (les ressources, identités et préférences du partenaire sont traitées comme les nôtres) conduisant à un recouvrement cognitif entre soi et l'autre. La présente étude vise à tester ce modèle via l'Effet Simon Social (ESS) (Sebanz et al., 2003), un effet de compatibilité spatiale obtenu dans le paradigme de tâche Simon Conjointe où les réponses et stimuli d'une tâche de temps de réaction de choix sont partagés entre deux participants. L'ESS est utilisé comme un index du degré avec lequel les individus intègrent autrui dans le soi au niveau incarné (Liepelt et al., 2012). L'ESS se trouve d'ailleurs augmenté par la proximité sociale et psychologique avec autrui (Hommel et al., 2009). Selon le modèle de l'amour comme inclusion de l'autre dans le soi, l'ESS devrait être plus important quand la tâche Simon est partagée avec l'être aimé (vs. avec un ami du sexe opposé). Notre étude testait cette prédiction. 28 couples hétérosexuels ont participé (Age moyen = 21.36 ; durée moyenne de la relation = 25.19 mois). Chaque participant réalisait la tâche Simon dans deux conditions : avec l'être aimé et avec un ami du sexe opposé. Les analyses statistiques ont révélé la présence d'un ESS. De plus, conformément à nos hypothèses, l'amplitude de l'ESS était plus importante dans la condition 'Etre aimé' que dans la condition 'Ami' (9.20 ms, vs. 4.30 ms, respectivement) et était positivement corrélée au degré de passion amoureuse exprimé pour le partenaire. Ces résultats suggèrent que l'amour induit un recouvrement entre soi et l'être aimé à un niveau corporel, ce qui supporte le modèle de l'amour comme inclusion de l'autre dans le soi.



**Titre :** Chronic cocaine produces persistent alterations in the activity of the amygdala-insular circuit.

**Auteur(s) :** Adélie Salin, Marcello Solinas and Pauline Belujon  
Université de Poitiers

### Résumé

The insular cortex integrates and transforms interoceptive stimuli into a general emotional awareness. In drug addiction, peripheral effects combined with the hedonic experience associated with the drug are integrated by the IC. This bodily experience is a key component in the memorization of drug effects within a specific context. Thus, during abstinence, drug cues could reactivate the memory of the body response and emotion associated with drug use by activation of the IC, initiating the physical sensation of craving reinforcing drug seeking behavior. Functional imaging studies in abstinent users have shown an increased synchronization of the IC and the amygdala, involved in the process of emotional responses. This suggests disruption of functionality in this circuitry that could increase vulnerability to cues associated to drug use. Our hypothesis is that chronic drug exposure induces long-lasting disruption within the amygdala-IC pathway. In particular, exposure to drug cues would activate the amygdala, and through its projection to the IC, would reactivate the representations of the interoceptive effects of the drug leading to intense craving, increasing the risk of relapse.

The aim of the present study was to examine the cocaine-induced persistent changes in i) spontaneous activity of the basolateral amygdala (BLA) and the IC and ii) the synaptic plasticity in the BLA→IC pathway.

Using *in vivo* extracellular recordings in anesthetized rats one month after ten 6h-session of cocaine self-administration, we found an increase in the bursting activity and firing rate of BLA putative projection neurons. Although no significant changes were observed in the spontaneous activity of IC neurons, we found that synaptic plasticity in the BLA-evoked activity of IC neurons was disrupted in cocaine abstinent rats. In particular, we found that chronic cocaine leads to an increased long-term potentiation in the IC after high frequency stimulation of the BLA, with a loss of depotentiation after low-frequency stimulation. Therefore, in cocaine rats, the LTP is abnormally persistent and fails to be down-modulated. These data suggest that chronic cocaine use induced disruption of the BLA-IC information flow, which could lead to an increase in drug-seeking behavior.

**Titre :** Mise au Point d'un Test Fonctionnel de la Protéine CHD7 Impliquée dans le Syndrome CHARGE

**Auteur(s) :** Gara Samara Brajadenta<sup>1</sup>, Frédéric Bilan<sup>1,2</sup>, Brigitte Gilbert-Dussardier<sup>1,2</sup>, Alain Kitzis<sup>1,2</sup> et Vincent Thoreau<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CiMoTheMA EA-3808, Université de Poitiers; <sup>2</sup> Laboratoire du Génétique Biologique, CHU de Poitiers

### Résumé

Le syndrome CHARGE, maladie génétique caractérisée par de nombreuses anomalies du développement, est majoritairement causé par des altérations *de novo* du gène *CHD7*. La majorité des mutations conduisent à l'apparition d'un codon stop prématuré. La base physiopathologique du syndrome CHARGE est donc une haploinsuffisance. *CHD7* est une protéine à chromodomaines, impliquée dans le remodelage ATP-dépendant de la chromatine. Il a été décrit qu'une des fonctions de la protéine *CHD7* est d'agir comme un régulateur positif de l'expression de l'ARN ribosomique précurseur 45S dans le nucléole. L'objectif de ce travail est de développer un test fonctionnel relativement simple de la protéine *CHD7*, pour étudier l'impact sur la fonctionnalité de la protéine des rares mutations faux-sens rencontrées chez des patients CHARGE.

Nous avons généré trois mutants faux-sens de *CHD7* (G1982W, R2319C ou L1302P) par mutagenèse dirigée, puis nous les avons transfectés dans la lignée HeLa. L'expression des protéines a été mise en évidence par western blot et leur localisation a été étudiée par immunofluorescence. Cependant, quelles que soient les conditions utilisées, nous avons observé pour chaque allèle une localisation nucléoplasmique et non nucléolaire. Pour étudier la fonctionnalité de *CHD7*, sous forme sauvage ou mutée, nous avons quantifié par RT-qPCR les transcrits de l'*ARNr 45S*, *Sox4*, *Sox10*, *Myrf* et *Id2*, gènes dont la transcription est selon la littérature contrôlée par *CHD7*. Nous observons que l'expression de *CHD7* sauvage entraîne une diminution significative ( $p < 0,001$ ) et reproductible des quantités de transcrits correspondant à tous les gènes testés. Cependant, lors de l'expression de ses allèles mutés, le niveau de transcription des gènes testés apparaît identique à celui mesuré pour le témoin transfecté avec le vecteur vide. Ceci suggère que ces mutants ne sont pas fonctionnels. Par conséquent, les mutations G1982W, R2319C et L1302P pourraient être considérées comme causales du syndrome CHARGE.

**Mots clés :** *CHD7*, syndrome CHARGE, test fonctionnel

**Titre :** Optimisation par algorithme génétique des paramètres de reconstruction en tractographie IRM

**Auteur(s) :** Marouen Sta<sup>a</sup>, Andrea Prontera<sup>b</sup>, Frédéric Andersson<sup>a</sup>, Isabelle Filipiak<sup>a</sup>, Laurent Barantin<sup>a</sup>, Ilyess Zemmoura<sup>a, d</sup>, Benoît Schmitt<sup>e</sup>, Cyril Poupon<sup>e</sup>, Gilles Venturini<sup>c</sup>, Christophe Destrieux<sup>a, d</sup>

<sup>a</sup> INSERM U930 « Imagerie et Cerveau », Université François-Rabelais de Tours, Tours, France.

<sup>b</sup> Neurosurgery department, Nuovo Ospedale Civile S. Agostino Estense, University of Modena and Reggio Emilia, Italy.

<sup>c</sup> Université François-Rabelais de Tours, Laboratoire d'Informatique, EA6300 Tours, France.,

<sup>d</sup> CHRU de Tours, Service de Neurochirurgie, Tours, France.

<sup>e</sup> CEA Saclay, NeuroSpin, Gif-sur-Yvette, France

## **Résumé**

La tractographie par IRM de diffusion est un outil précieux et actuellement le seul permettant la reconstruction *in vivo* des fibres blanches cérébrales. Cette technique est basée sur la diffusion des molécules d'eau au sein du cerveau. Le déplacement des molécules reflète indirectement la direction des fibres qui est évaluée par des modèles de diffusion et des algorithmes de tractographie dédiés. Ces algorithmes utilisent plusieurs paramètres pour progresser et décider l'arrêt de la reconstruction. L'ajustement manuel de ces paramètres est une tâche compliquée et peut donner des résultats différents. De plus, selon l'acquisition ou le faisceau étudié, l'ajustement nécessaire est différent.

## **Objectif :**

Développer une méthode d'optimisation automatique de la tractographie IRM par algorithme génétique en référence à une vérité terrain, constituée successivement d'un objet test et de la dissection d'un cerveau humain :

## **Méthode :**

- Après acquisition IRM sur ces deux vérités terrain, L'algorithme génétique génère plusieurs individus sur plusieurs itérations, un individu étant un jeu de paramètres produisant un résultat tractographique. Ces individus sont ensuite évalués, sélectionnés, croisés et mutés pour chaque itération jusqu'à la convergence vers un résultat optimal (similarité avec la vérité terrain).

- La vérité terrain est acquise par un scanner laser surfacique qui produit des surfaces triangulées tandis que la tractographie IRM produit des séquences de points ou des volumes.

- Tractographie et vérité terrain sont ensuite comparées en utilisant le coefficient de Dice, après transformation en volume.

L'optimisation a amélioré le résultat de la configuration des paramètres par défaut de 25% sur les données de l'objet test et de 20% sur les données de dissection.

**Titre :** *Ptchd1* deficiency induces excitatory synaptic and cognitive dysfunctions in mouse

**Auteur(s) :** Dévina Ung<sup>1,2#</sup>, Giovanni Iacono<sup>3#</sup>, Hamid Méziane<sup>4#</sup>, Emmanuelle Blanchard<sup>1,5,6</sup>, Marie-Amélie Papon<sup>1,2</sup>, Martijn Selten<sup>7</sup>, Jon-Ruben van Rhijn<sup>7</sup>, Rodrick Montjean<sup>8,9,10,11</sup>, Julien Rucci<sup>8,9,10,11</sup>, Stéphane Martin<sup>12</sup>, Andrew Fleet<sup>13</sup>, Marie-Christine Birling<sup>4</sup>, Sylviane Marouillat<sup>1,2</sup>, Ronald Roepman<sup>14,15</sup>, Mohammed Selloum<sup>4</sup>, Aline Lux<sup>4</sup>, Rose-Anne Thépault<sup>1,2</sup>, Paul Hamel<sup>13</sup>, Kirti Mittal<sup>16</sup>, John B Vincent<sup>16</sup>, Olivier Dorseuil<sup>8,9,10,11</sup>, Henk G Stunnenberg<sup>3</sup>, Pierre Billuart<sup>8,9,10,11</sup>, Nael Nadif Kasri<sup>7</sup>, Yann Héroult<sup>3,17,18,19,\*</sup>, Frédéric Laumonier<sup>1,2\*</sup>

# Should be considered as first co-authors

\* Should be considered as last co-authors

**Affiliations:**

1. University François-Rabelais, Tours, France
2. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U930, Tours, France
3. Department of Molecular Biology, Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Radboud University, Nijmegen, The Netherlands.
4. PHENOMIN, Institut Clinique de la Souris (ICS), CNRS, INSERM, University of Strasbourg, Illkirch-Graffenstaden, France
5. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U966, Tours, France
6. Centre Hospitalier Régional Universitaire, Tours, France
7. Department of Cognitive Neuroscience, Department of Human Genetics, Radboudumc, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Nijmegen, the Netherlands
8. Institut Cochin, 24 rue du Fg St Jacques, Paris, France
9. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U1016 Paris, France
10. Centre National de la Recherche Scientifique, UMR8104, Paris, France
11. University Paris Descartes, Paris, France
12. Centre National de la Recherche Scientifique, Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, Université Côte d'Azur, Valbonne, France.
13. Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada
14. Department of Human Genetics, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands
15. Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands
16. Molecular Neuropsychiatry & Development (MiND) Lab, Campbell Family Mental Health Research Institute, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, M5T 1R8, Canada
17. Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, 1 rue Laurent Fries, 67404 Illkirch, France
18. Centre National de la Recherche Scientifique, UMR7104, Illkirch, France
19. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U964, Illkirch, France

## Résumé

Synapse development and neuronal activity represent fundamental processes for the establishment of cognitive function. Structural organization as well as signaling pathways from receptor stimulation to gene expression regulation are mediated by synaptic activity and misregulated in neurodevelopmental disorders such as autism spectrum disorders (ASD) and Intellectual disability (ID). Deleterious mutations in the *PTCHD1* (Patched domain containing 1) gene have been described in male patients with X-linked ID and/or ASD. The structure of PTCHD1 protein is similar to the Patched (PTCH1) receptor, however the cellular mechanisms and pathways associated with PTCHD1 in the developing brain are poorly determined. Here we show that PTCHD1 displays a C-terminal PDZ-binding motif that binds to the postsynaptic proteins PSD95 and SAP102, and targets the protein to excitatory synapses. We also report that PTCHD1 is unable to rescue the canonical Sonic Hedgehog (SHH) pathway in cells depleted of PTCH1, suggesting that both proteins are involved in distinct cellular signaling pathways. We find that *Ptchd1* deficiency in male mice (*Ptchd1*<sup>-/-</sup>) induces global changes in synaptic gene expression, affects the expression of the immediate-early expression genes *Egr1* and *Npas4*, and finally impairs excitatory synaptic structure and neuronal excitatory activity in the hippocampus, leading to cognitive dysfunction, motor disabilities and hyperactivity. Thus our results support that PTCHD1 deficiency induces a neurodevelopmental disorder, with diseases pathogenesis directly associated with postsynaptic signaling complexes.

**Titre :** Role of Trans  $\epsilon$ -viniferin in the autophagy of pericytes from 3-months old APPswePS1dE9 mice

**Auteur(s) :** Vérité J.<sup>1</sup>, Janet T.<sup>1\*</sup>, Rioux Bilan A.<sup>1\*</sup>, Fauconneau B.<sup>1</sup>, Milin S.<sup>1,2</sup>, Chassaing D.<sup>1</sup>, Thoreau V.<sup>1</sup>, Page G.<sup>1</sup> (\*Co- second authors).

<sup>1</sup>EA3808-CiMoTheMA, University of Poitiers, <sup>2</sup>Department of pathological anatomy and cytology, Poitiers university hospital.

### Résumé

Autophagy is known to be upregulated at the early stages of Alzheimer's disease (AD), but a progressive decline of lysosomal activity has been showed in CA1 neurons of AD patients [1,2,3]. Furthermore, an inflammatory environment induces autophagy but with a blockage of the terminal step in different AD models [4,5,6,7]. Besides, numerous studies suggest that neurovascular dysfunction contributes to the onset and progression of AD, and propose a link between cerebrovascular changes and neurodegeneration [8,9]. Among polyphenols, stilbenes such as resveratrol and *trans*  $\epsilon$ -viniferin which have anti-inflammatory properties, may promote intracellular A $\beta$  clearance, partly due by an activation of autophagy [10,11,12]. However, no data is available about how autophagy is impacted in pericytes in the context of AD. **Objectives:** The purpose of this study was to explore the impact of a new stilbene: *trans*  $\epsilon$ -viniferin on the autophagic process in primary mouse cultures of pericytes. **Methods:** Primary pericytes were purified from 3-months old mouse brain and exposed to an inflammatory stress induced by interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), and treated or not with polyphenols. **Results:** Increased basal expression of p62 was observed in AD pericytes *versus* wild-type (WT) pericytes. The level of LC3 II was found to be reduced by the IL-1 $\beta$  treatment in AD pericytes, and this effect was even more important when polyphenols were added. In addition, basal expression of Beclin-1 was highly increased in AD pericytes *versus* WT pericytes. On the contrary, the IL-1 $\beta$ -treatment has induced a strong decrease of the expression of Beclin-1 which was even more important when pericytes were treated with polyphenols. *Trans*  $\epsilon$ -viniferin and resveratrol treatments failed to prevent this autophagic impairment in pericytes. **In conclusion**, three main actors involved in autophagic processes were impacted and showed a disturbed autophagy in AD pericytes. Autophagy, which is a housekeeping lysosomal degradation pathway important for cellular survival, homeostasis and function, failed in AD inflammatory conditions, and polyphenols treatment didn't demonstrate pro-autophagic activities, thus questioning their value as broad neuroprotective molecules.

**Key words :** pericytes, autophagy, Alzheimer, polyphenols

[1] Bordi et al. *Autophagy*. 2016 Dec;12(12):2467-2483. [2] Nixon RA. *J Cell Sci*. 2007 Dec 1;120(Pt 23):4081-91. [3] Wolfe et al. *Eur J Neurosci*. 2013 Jun;37(12):1949-61. [4] François et al. *J Neuroinflammation*. 2013 Dec 13;10:151. [5] Pomilio et al. *Hippocampus*. 2016 Feb;26(2):194-210. [6] François et al. *Mol Brain*. 2014 Aug 27;7:56. [7] François et al. *J Neuroinflammation*. 2014 Aug 27;11:139. [8] Zenaro et al. *Neurobiol Dis*. 2016 Jul 15. pii: S0969-9961(16)30165-6. [9] Nelson et al. *Biochim Biophys Acta*. 2016 May;1862(5):887-900. [10] Vingtdeux et al. *BMC Neurosci*. 2008 Dec 3;9 Suppl 2:S6. [11] Braidy et al. *Curr Top Med Chem*. 2016;16(17):1951-60. [12] Vingtdeux et al. *J Biol Chem*. 2010 Mar 19;285(12):9100-13.

**Titre :** Potential therapeutic effect of a combination of nicotinic  $\alpha 7$  and Sigma-1 receptors agonists in a Parkinson's disease rat model

**Auteur(s) :** Steven Vetel<sup>1</sup>, Claire Tronel<sup>1</sup>, Julie Busson<sup>1</sup>, Jackie Vergote<sup>1</sup>, Sophie Sérrière<sup>1</sup> and Sylvie Chalon<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UMR Inserm U930 équipe 3 « Imagerie moléculaire du cerveau », Université de Tours

### Résumé

Parkinson's Disease (PD) is one of the major neurodegenerative disorders reported in Worldwide and results primarily from the gradual loss of dopaminergic neurons in the Substantia Nigra (SN), leading to dopamine depletion in the striatum. Among the factors involved in the neurodegenerative process, neuroinflammation, which is characterized by microglia activation, plays a primordial role. 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesion is a well-known experimental model of PD and consists to intracerebral injection of 6-OHDA into different areas including SN, Medial Forebrain Bundle or Striatum. We validated a new protocol of 6-OHDA lesion where the injection is performed at three points in the right striatum in rat. Validation of our model was evaluated by different methods including PET imaging, autoradiography and immunofluorescence in the nigro-striatal pathway (striatum and SN) with two molecular targets: the dopamine transporter (DAT) which density reflects the integrity of dopaminergic neurons and the translocator protein 18kDa (TSPO) which is over-expressed by the activated microglia during neuroinflammation. DAT was measured using PET imaging with [<sup>18</sup>F]-LBT999 and autoradiography with [<sup>125</sup>I]-PE2I. TSPO was quantified by autoradiography using [<sup>3</sup>H]-DPA714. In our experiments, eight rats were lesioned and we observed that DAT density was decreased in PET imaging (62±9%) and autoradiographic analyses (66±10%) while TSPO density was increased (66±19%) in the lesioned compared to intact striatum. In addition, immunofluorescence outlined that the number of tyrosine hydroxylase-positive cells in the SN in the ipsilateral side was reduced (59±11%) compared to the contralateral side. According to these results, our 6-OHDA lesion protocol is reproducible and offers the possibility to test therapeutic drugs. Among them, alpha7 nicotinic (R $\alpha$ 7) and Sigma-1 receptors (R $\sigma$ 1) agonists, which are associated with anti-inflammatory properties, could be benefits in PD. We will present our results on the neuroprotective effects of R $\alpha$ 7 agonist (PHA543613) and R $\sigma$ 1 (PRE-084) in combination in our model of 6-OHDA lesion.



