



Journée Scientifique

Lundi 23 novembre 2020

En visioconférence via Teams

SFR Neuroimagerie Fonctionnelle - FED4226 : sfrneuro@univ-tours.fr CHRU
Bretonneau - Bât B1A - 2, Bd Tonnellé - 37044 TOURS Cedex France
Tél. 02 47 47 97 43

Programme de la Journée Scientifique de la SFR

23 novembre 2020 – 9h15 à 17h30

Visioconférence via TEAMS

➤ 9h15 : Accueil

9h30-10h45 : Physiopathologie du développement et du vieillissement cérébral

Modérateurs : **Nadia Hernandez** (*UMR Inserm U1253 – iBrain, Tours*) et **Sylvie Chalon** (*UMR Inserm U1253 – iBrain, Tours*)

- **9h30 Frédérique Bonnet-Brilhaut** (*UMR Inserm U1253 – iBrain, Tours*) : Impact d'une gestation incomplète sur les habiletés cognitives dans le TSA
- **9h55 Shasha Kohlmeyer** (*Centre Ressources Autisme Centre- Val de Loire, Centre Universitaire de Pédiopsychiatrie, CHRU de Tours*) : Vieillesse cognitive dans le TSA
- **10h20 Lina Guerrero** (*CeRCA VIME, Tours*) : Implication des processus de contrôle dans des mécanismes neuroprotecteurs face au déclin de la mémoire de travail au cours du vieillissement explorés au travers de la composante P300

➤ 10h45-11h00 : Pause

11h00-12h15 : Maladies neurologiques et psychiatriques

Modérateurs : **Marianne Benoit-Marand** (*Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques - U1084, Poitiers*) et **Arnaud Menuet** (*UMR 7355, Immunologie, Neurogénétique Expérimentale et Moléculaire, Orléans*)

- **11h00 Mélina Decourt** (*Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques - U1084, Poitiers*), Traitements anti-parkinsoniens et flexibilité cognitive : implications pour les troubles du contrôle des impulsions.
- **11h25 Frédéric Laumonier** (*UMR Inserm U1253 – iBrain, Tours*) : Génétique de l'autisme
- **11h50 Flora Reverchon** (*UPR4301-CNRS CBM, Orléans*) : Sclérose en plaques et récepteur 5HT7

➤ 12h15-14h30 : Pause déjeuner

14h30-15h45 : Neurobiologie des grandes fonctions et des comportements

Modérateurs : **Olivier Richard** (*UMR 7355, Immunologie, Neurogénétique Expérimentale et Moléculaire, Orléans*) et **Pascal Vaudin** (*PRC INRAe, Nouzilly*)

- **14h30 Corinne Auge**, (*UMR Inserm U1253 – iBrain, Tours*) : SETMAR et l'acquisition des capacités cognitives des primates supérieurs : idée folle ou hypothèse à explorer ?
- **14h55 Pierre-Marie Chevillard** (*PRC INRAe, Nouzilly*) : Mise en évidence d'un remodelage saisonnier de la niche neurogénique hypothalamique chez le mouton par une analyse d'image semi-automatisée.
- **15h20 Asma Oummedi** (*UMR 7355, Immunologie, Neurogénétique Expérimentale et Moléculaire, Orléans*) : Évaluation des effets d'une exposition combinée à des toxines environnementales pendant la période périnatale comme potentiel facteur étiologique des pathologies neurodégénératives.

15h45-17h15 : Projets financés par la SFR FED 4226

Gratifications de M2 obtenues en 2020 :

- **15h45 Scott Love** (UMR PRC – Equipe NDCS), étudiante M2: Mélanie KRAEMER – Projet : Neuro2Co
- **16h00 Claire Wardak** (UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Psychiatrie NeuroFonctionnelle, Inserm), étudiante M2 : Chloé ONESIPPE – Projet : Evaluation de l'espace péri-personnel dans l'autisme
- **16h15 Laurence Taconnat** (UMR 7295, CeRCA VIME, Tours), étudiante M2 : Ilona MOUTOUSAMY, projet : Mémoire et vieillissement : perspective de la cognition incarnée.

Projet soutenu en 2020 :

16h30 Christel Bidet-Ildei (CeRCA EXSECO, Poitiers) : Combiner les modèles animaux et humains pour caractériser en neuroimagerie les troubles moteurs dans les troubles du spectre autistique et leurs conséquences cellulaires

16h45 Séverine Morisset-Lopez (CBM, UPR 4301, Orléans) : Apport de la neuroimagerie pour évaluer l'intérêt du récepteur 5-HT7 comme régulateur de la neuroinflammation dans la sclérose en plaques

Soutien Equipement 2020 :

17h00 Stéphane Mortaud (INEM UMR 7355) Equipement : Caméra et logiciel d'analyse pour microscopie

➤ **17h15 : Conclusion - fin de journée**

Résumés

Physiopathologie du développement et du vieillissement cérébral

Impact d'une gestation incomplète sur les habiletés cognitives dans le TSA

Frédérique Bonnet-Brilhault (UMR Inserm U1253 – iBrain-Eq1, Tours)

L'autisme est un trouble précoce du Neuro-Développement. Les mécanismes physiopathologiques sont complexes liés à l'interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. Les données récentes sont en faveur d'un début in Utero et la précision de la fenêtre temporelle critique est fondamentale pour mieux comprendre les étapes du Neuro-Développement plus particulièrement impactées dans le TSA. La prématurité est identifiée comme un des facteurs de risque de TSA mais là encore la question de la temporalité de cette prématurité est fondamentale pour comprendre les processus impliqués. A partir de l'étude de la croissance cérébrale in utero et du retentissement cognitif de la prématurité tardive sur la clinique du TSA la fenêtre temporelle critique se dessine.

Vieillesse cognitive dans le TSA

Shasha Kohlmeyer (Centre Ressources Autisme Centre- Val de Loire, Centre Universitaire de Pédopsychiatrie, CHRU de Tours et UMR Inserm U1253 – iBrain-Eq1, Tours)

S.KOHLMEYER@chu-tours.fr

On estime actuellement en France la population d'adultes présentant un Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) à 600 000 personnes qui seront confrontées dans un avenir proche aux effets du vieillissement, au même titre que la population générale. Les compétences des individus évoluant tout au long de la vie, les adultes TSA les plus âgés présentent probablement des spécificités de fonctionnement et des besoins propres qui doivent être considérés pour adapter au mieux l'accompagnement qui peut leur être proposé. A ce jour, peu d'études se sont intéressées aux effets du vieillissement des personnes avec TSA. Celles-ci ont posé l'hypothèse d'une prédisposition à un vieillissement précoce chez les personnes avec TSA. D'autres études ont mis en évidence une amélioration de la symptomatologie autistique à l'âge adulte, possiblement en lien avec des mécanismes de compensation qui pourraient représenter des facteurs de protection face aux effets d'un vieillissement physiologique. Dans cette communication, je présenterai un état des lieux de la recherche actuelle concernant le vieillissement cognitif des personnes avec TSA et évoquerai des pistes de réflexion sur les axes de recherche à développer dans ce domaine.

Implication des processus de contrôle dans des mécanismes neuroprotecteurs face au déclin de la mémoire de travail au cours du vieillissement explorés à travers de la composante P300

Lina Guerrero (CeRCA VIME, Université de Tours, UMR CNRS)

Différents mécanismes cognitifs et cérébraux contribueraient à moduler le déclin cognitif lié à l'âge. Au niveau cognitif, le contrôle peut être considéré comme une ressource de soutien du fonctionnement cognitif qui pourrait jouer un rôle protecteur face au vieillissement mnésique. Au niveau cérébral, le maintien cérébral (neuropréservation), la réorganisation cérébrale (recrutement neuronale supplémentaire) et la capacité neuronale (modulation de l'activité cérébrale avec la difficulté) sont considérés comme trois mécanismes neuroprotecteurs potentiels. Dans cette expérience, en examinant la P300, un corrélât électrophysiologique de la mémoire de travail, nous avons exploré si le contrôle était impliqué dans le déclin de la mémoire de travail au cours du vieillissement et s'il sous-tend des mécanismes neuroprotecteurs potentiels de maintien cérébral, de réorganisation cérébrale et de capacité neuronale.

25 adultes jeunes et 29 adultes âgés ont réalisé une tâche de Sternberg (Sternberg, 1966), à deux niveaux de difficulté (2 et 6 items), pendant laquelle les PE ont été enregistrés. Les résultats indiquent que la mémoire de travail décline avec l'âge et que ce déclin est d'autant plus marqué lorsque la difficulté augmente. Ils suggèrent aussi que le contrôle est lié à la mémoire de travail seulement chez des adultes âgés. Au niveau électrophysiologique, les résultats suggèrent que la latence de la P300 augmente avec l'âge et avec la difficulté. Les adultes âgés étant plus pénalisés que les jeunes par la difficulté. Concernant l'amplitude, les résultats ont révélé qu'au niveau pariétal elle ne varie pas en fonction du groupe d'âge. Tandis qu'au niveau frontal, l'amplitude de la P300 est plus importante chez les adultes âgés que chez les jeunes. Avec la difficulté, l'amplitude de la P300 au niveau pariétal diminue pour les deux groupes d'âge, tandis qu'au niveau frontal elle augmente et cela seulement chez les adultes jeunes. La performance en mémoire de travail est corrélée au maintien cérébral et à la capacité cérébrale. Finalement, le contrôle est corrélé seulement avec la capacité cérébrale. Le contrôle sous-tend des mécanismes cognitifs et neuronaux permettant de moduler le déclin de la mémoire de travail au cours du vieillissement. Au niveau comportemental, chez des adultes âgés le contrôle facilite un traitement en mémoire de travail plus rapide et une adaptation efficiente à la difficulté. Au niveau neuronal, il serait impliqué principalement dans la modulation efficace de l'activité cérébrale en fonction de la difficulté.

Maladies neurologiques et psychiatriques

Traitements anti-parkinsoniens et flexibilité cognitive : implications pour les troubles du contrôle des impulsions.

Mélina Decourt (Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques - U1084, Poitiers),

La dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire dans la maladie de Parkinson induit de nombreuses dysfonctions, motrices pour les plus connues et non-motrices, bien souvent sous-estimées. Seuls des traitements symptomatiques sont actuellement proposés aux patients. Néanmoins, ces traitements induisent de nombreux effets secondaires. L'utilisation d'agonistes dopaminergiques tel que le pramipexole, est notamment préconisée au début de la maladie et chez les patients les plus jeunes mais dans 20 à 30% des cas ils développent des effets secondaires non-moteurs appelés « troubles du contrôle des impulsions ». Ils se déclarent sous forme d'addictions comportementales telles que la prise compulsive de nourriture, l'hypersexualité, le jeu pathologique ou bien sous forme de réalisation d'actions répétées, stéréotypées et peu voire pas productives.

Dans le cadre de nos activités de recherche, nous nous intéressons à la variabilité individuelle et à l'impact différentiel de la lésion et d'un traitement chronique au pramipexole dans un modèle de maladie de Parkinson. Un exercice de flexibilité cognitive nous a permis de catégoriser notre population d'après ses performances de base en animaux flexibles, intermédiaires et inflexibles. De façon homogène, un groupe lésé et un groupe contrôle ont été générés par injection dans la substance noire d'adéno-vecteurs viraux surexprimant respectivement l'alpha-synucléine humaine mutée ou la protéine GFP. L'intégralité des individus a reçu un traitement chronique au pramipexole.

Les résultats nous permettent de définir des populations différenciellement impactées par la lésion dopaminergique et/ou par la prise chronique de pramipexole. Effectivement, les animaux dits flexibles sont sensiblement plus impactés par la lésion dopaminergique. Nous avons également mis en évidence que sous pramipexole, les animaux lésés présentent des déficits plus importants que les animaux du groupe contrôle. L'ensemble de ces expérimentations a donc permis de démontrer le rôle de la voie nigrostriatale et l'impact du pramipexole chronique sur les performances de flexibilité cognitive et de pouvoir discriminer des populations susceptibles de développer des troubles du contrôle des impulsions.

Neurodevelopmental disorders: Translational strategies targeting glutamatergic postsynaptic complexes

Frédéric Laumonnier (UMR Inserm U1253 – iBrain-Eq2, Tours)

Intellectual Disability (ID) and Autism Spectrum Disorders (ASD) are frequently associated neurodevelopmental disorders (NDD), which affect at least 1% of the general population, and consequently represent a major public health issue. Both disorders are characterized by compromised brain and cognitive functions and impaired social behaviours, representing a leading cause of handicap in children. It has now been well established that more than 900 genetic factors are associated with ID and/or ASD. Synapse development and neuronal activity

represent fundamental processes for the establishment of cognitive function. In the past decade, synaptic dysfunction has clearly emerged as a critical factor in the etiology of NDD. The integration of clinical data, DNA sequencing in patients, with a detailed characterization of the impact that mutations discovered in genes encoding synaptic proteins pose to neuronal development, plasticity as well as structural and functional brain connectivity in animal models is a promising strategy for constructing specific hypotheses for the development of novel therapies for NDD.

We applied this translational strategy on 2 genes encoding postsynaptic proteins, PTCHD1 and PPP2R1A, in which we identified pathogenic mutations in patients with NDD. We discovered that the transmembrane PTCHD1 protein defines a novel postsynaptic signaling pathway that is impaired in Ptchd1 knock-out mice. We also described that the PPP2R1A gene, initially involved in severe ID, is also defective in ASD without ID by altering dendritic spine density in mouse primary neuronal cultures. These findings also highlight the strong genetic comorbidity between ASD and ID.

It is likely that further integrating studies across different levels of analysis (clinical, genetic, functional, brain imaging) can lead to the identification of physiopathological pathways associated to NDD, and to provide means and precise criteria for patients' stratification, and development of therapeutic perspectives.

Implication du récepteur 5-HT7 de la sérotonine dans les mécanismes neuroinflammatoires de la Sclérose en Plaques: de la souris à l'Homme

Flora Reverchon¹, Pascal Auzou², Colleen Guillard¹, Antoine Valéry³, David Gosset⁴, Lucile Mollet¹, Arnaud Menuet⁵, Canan Ozsancak², Maud Pallix-Guyot², Séverine Morisset-Lopez¹
(¹Centre de Biophysique Moléculaire, UPR4301 CNRS Orléans, ²Service de Neurologie, CH Régional d'Orléans, ³Information médicale, CH Régional d'Orléans, ⁴Plateforme P@CYFIC, CNRS Orléans, ⁵Immunologie Neurogénétique Expérimentales et Moléculaires UMR7355).

Les mécanismes neuroinflammatoires, observés dans de nombreuses neuropathologies, peuvent-être la conséquence d'interactions cellulaires inappropriées. Parmi ces interactions, les défauts de communication entre le système immunitaire (SI) périphérique et les cellules du système nerveux central (SNC), ont été révélés comme majeurs dans la mise en place d'une réponse inflammatoire excessive et délétère en absence de mécanismes modérateurs. Le développement de la Sclérose en Plaques (SEP) reflète toute la complexité des interactions cellulaires et la fragilité de l'équilibre entre le SI et le SNC. Le récepteur 5-HT7 (R5-HT7), très présent sur les cellules immunitaires périphériques mais également sur les cellules cérébrales, semble être un acteur immuno-modérateur et donc une cible prometteuse pour moduler ces interactions cellulaires responsables de réponses inflammatoires inadaptées.

L'objectif de notre projet est de comprendre l'implication du R5-HT7 dans les mécanismes inflammatoires mis en place chez un modèle murin d'Encéphalomyélite Autoimmune Expérimentale (EAE), et de transposer nos résultats jusqu'aux patients SEP.

Dans le modèle murin EAE, nous avons administré quotidiennement à partir du 8ème jour post-immunisation, un ligand spécifique du récepteur 5-HT7, afin de comprendre l'influence de son activation sur le développement de la maladie. Nous avons alors observé un retard dans l'apparition des premiers scores cliniques, chez les souris EAE ayant reçu le ligand. Par des études histologiques, nous avons mis en évidence une réduction de l'infiltration des

lymphocytes T associée à une absence de réactivité des cellules gliales, dans la moelle épinière des souris EAE injectées avec le ligand. De même, nous avons observé un maintien du niveau de myélinisation chez ces animaux, alors que les souris EAE sans traitement, présentent une atteinte de la gaine de myéline comme attendu. L'injection du ligand, semble également induire une augmentation de l'expression du 5-HT7 dans la moelle épinière.

Afin de comprendre son implication dans la maladie humaine, nous avons inclus 24 patients SEP stabilisés sous Natalizumab (en collaboration avec le CHR D'Orléans) et 21 sujets sains provenant de l'Établissement Français du Sang. Nous avons évalué le niveau d'expression du R5-HT7 à la surface des différentes populations lymphocytaires à partir d'échantillons de sang total. Pour la première fois, nous avons révélé une forte expression du récepteur à la surface des lymphocytes B comparée aux T, chez les deux groupes. Nous avons également observé une expression significativement plus élevée à la surface des sous populations lymphocytaires (Th1, Th17, Th2 et Treg) chez les patients SEP comparée aux sujets sains.

Dans un modèle EAE, la présence et l'activation du R5-HT7 semble être associées à des mécanismes de protection dans le développement de la maladie. Chez l'Homme et compte tenu de l'importance des lymphocytes T dans la pathogénèse, la surexpression du récepteur à leur surface ouvre de nouvelles interrogations.

Neurobiologie des grandes fonctions et des comportements

SETMAR et l'acquisition des capacités cognitives des primates supérieurs : idée folle ou hypothèse à explorer ?

Corinne Auge, (UMR Inserm U1253 – iBrain- Eq2, Tours)

SETMAR is a chimeric protein that emerged after the domestication of Hsmar1, a DNA transposon. The cellular functions of SETMAR combined the functions assumed by its ancestral SET (histone methyl-transferase) and MAR (transposase) genes. SETMAR is involved in DNA binding, replication and repair, chromatin organisation and modification, and proteins methylation. Two SETMAR isoforms are known, each one displaying different biochemical activities. After a brief review of SETMAR activities, including its involvement in cancer, a presentation of the SETMAR network will be done. Indeed, SETMAR is able to bind to thousands of target sites in the human genome and thus controls the expression of proximal genes. Among them, some genes are involved in CNS development and control. Because SETMAR is concomitant to the anthropoid lineage (old world monkeys, great apes, humans), it is tempting to consider whether it could be one of the actors of cortex development and higher organization. We will discuss whether this a crazy idea or a true hypothesis to explore...

Mise en évidence d'un remodelage saisonnier de la niche neurogénique hypothalamique chez le mouton par une analyse d'image semi-automatisée.

Pierre-Marie Chevillard, Marie-Claire Blache, Benoît Piégu, Nathalie Just, Martine Batailler, Jean-Philippe Dubois, Pascal Vaudin, Delphine Pillon & Martine Migaud. (Néogenèse Hypothalamique, Rôles, Variations et perturbations endocrines (NHyrVana) PRC INRAE, Nouzilly)

Récemment, la présence d'une niche neurogénique, localisée dans l'hypothalamus autour du troisième ventricule (3V) a été démontré chez de nombreuses espèces dont le mouton. Dans cette espèce à physiologie saisonnière, des variations de l'activité de la niche hypothalamique ont été observés avec une prolifération et une neurogenèse plus élevée durant les jours courts (JC), que durant les jours longs (JL). Les mécanismes à l'origine des variations de l'activité de la niche hypothalamique en fonction du moment de l'année sont inconnus. Une hypothèse serait que le réseau vasculaire local pourrait être une source de facteurs régulateurs de la niche hypothalamique. Dans cette étude, nous avons entrepris la caractérisation et la comparaison de l'architecture de la niche neurogénique hypothalamique entre les jours courts (JC) et les jours longs (JL) en lien avec le réseau vasculaire local. Les cellules souches neurales et progénitrices (CSNs) et le réseau vasculaire de la niche neurogénique hypothalamique ont été étudiés par immunofluorescence dans le noyau arqué (NA) et l'éminence médiane (EM), deux structures présentant des variations saisonnières de prolifération cellulaire. Le développement d'une approche semi-automatisée d'analyse d'image a permis de localiser et de quantifier finement le réservoir de CSNs et le réseau vasculaire du NA et de l'EM. Pour le NA, un balayage latéral tous les 400 μ m (de 0 à 1200 μ m) suivant l'axe et la forme du 3V a été utilisé tandis que l'EM est étudiée en globalité. La quantification des cellules progénitrices (SOX2+) des lignages oligodendrocytaires (OLIG2+ ; NG2+), astrocytaires (S100+), neuronaux (HuC/HuD+) et du réseau vasculaire (RCA+) a été réalisée en JC et en JL. Les analyses ont été effectuées selon trois niveaux hypothalamiques rostrocaudaux : antérieur, médian et postérieur pour le NA et l'EM. Une analyse médio-latérale du NA révèle l'existence de deux zones distinctes: une zone entre la bordure du 3ème ventricule et 800 μ m de profondeur dans le parenchyme (0-800 μ m : zone périventriculaire) et une seconde zone dans le reste du parenchyme (800-1200 μ m : zone parenchymateuse). Nous observons que la densité cellulaire totale (DAPI+) est plus faible en JL dans la zone périventriculaire du NA et dans l'EM. La densité de cellule progénitrices (SOX2+) y est plus élevée en JC et le réseau vasculaire est plus dense dans cette zone périventriculaire en JL. En JC, une plus grande proportion de cellules progénitrices oligodendrocytaires (SOX2+OLIG2+) et un plus grand éloignement du 3V est observé pour cette population, dans le NA et l'EM. L'ensemble de ces résultats suggèrent une structure de la niche hypothalamique en 2 zones, périventriculaire et parenchymateuse à l'image de celles observées dans les autres niches neurogéniques. Les variations significatives de nombre total de cellules et de la densité vasculaire suggèrent l'existence de phénomènes d'apoptoses et de remodelage pendant l'intersaison dans la zone périventriculaire de l'hypothalamus. L'augmentation du nombre de cellules progénitrices oligodendrocytaires pourrait soutenir les phénomènes de myélinisations des voies neuroendocrines en JC.

Références : Yoo S, Blackshaw S. Regulation and function of neurogenesis in the adult mammalian hypothalamus. Prog Neurobiol. 2018 Nov;170:53-66. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.04.001. Epub 2018 Apr 6.

Mots-clés: niche, hypothalamus, vaisseaux sanguins, saison, mouton

Evaluation of the effects of combined exposure to environmental toxicants during the perinatal period as a potential etiological factor of neurodegenerative pathologies.

Asma Oummadi¹, Anthony Laugeray¹, Sarah Méresse¹, Arnaud Menuet^{1,2}, Stéphane Mortaud^{1,2} (¹*Laboratoire d'Immunologie et Neurogénétique Expérimentale et Moléculaire (INEM), 3B rue de la Ferrollerie, Orléans,* ²*Université d'Orléans, Orléans, France*)

In recent decades, the number of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) has steadily increased. It has long been considered that these pathologies were mainly caused by genetic factors but more and more studies tend to show such diseases to be the result of a combination of genetic and environmental factors, a concept commonly referred to as the "multiple-hit hypothesis". This assumption suggests that environmental exposures act in concert to "sensitize" brain tissue, rendering it more vulnerable to other exposures later in life. These environmental influences include toxins, pesticides and microbes. The multiple-hit concept is strengthened by an increasing number of studies have shown that early exposure, especially during essential windows of brain development, to such agents is likely to modify the "fate" of brain development through neural and/or inflammatory processes leading ultimately to neurodegenerative disturbances later in life. This also relates to the relatively recent concept of "DOHaD = Developmental Origin of Health and Diseases". Alterations in neural progenitor production, proliferation and migration (among other processes) are strongly suspected to be centrally involved in such a phenomenon. Concomitantly to these brand new theories, numerous studies emphasize the importance to consider "cocktail effects" when risk assessment of environmental contaminants is addressed. Unfortunately, few studies have been implemented to concomitantly address all these issues.

This was the main goal of our study: implementing an experimental protocol «closer» to actual exposure conditions in order to assess the neurodevelopmental effects of a low inflammatory challenge - followed by a combined exposure to 3 environmental toxicants - β -N-methylamino-L-alanine (BMAA), Glyphosate (GLY) and Ammonium Glufosinate (GLA), as well as the determination of a link between this co-exposure and the late occurrence of neuropathologies. For this purpose, pregnant female mice were subjected to a low inflammatory challenge (IP LPS injection at 0.008 mg/kg) at 9.5-10 gestational day (G9.5-10). From the 1st post-natal day (P1) to weaning, male offspring were treated orally with a mixture (BMAA 50 mg/kg, GLY 5 mg/kg, GLA 0,2 mg/kg) (3x/week). A battery of tests assessing motor, sensory and cognitive/emotional abilities was performed at different stages of development. During the post-natal period (from P1 to P15), results reveal disturbances on certain sensory and motor reflexes. In adolescence (from P35 to P42), exposure combined with low inflammation challenge appears to induce motor disorders. These attend to be confirmed in adulthood (from 3 months). These data suggest that a mild inflammatory event could modulate a multiple toxins exposition during a critical cerebral development phase.