



Journée Scientifique

Mardi 28 Juin 2022

Amphi A-FACULTE DE MEDECINE
10 bd tonnellé
37000 Tours



Programme de la Journée Scientifique de la SFR
28 juin 2022 – 8h45 à 17h00
Amphi Beaumont
Université de Tours - 60, rue du Plat d'Etain –
37000 Tours

8h45-9h15 : Accueil Café

9h15-9h30 : Introduction

9h30 -10h30 : Axe 1->Physiopathologie du développement et du vieillissement cérébral

Modérateurs : **Kristell POTHIER** (PAVEA /Tours) et **Christel BIDE**T (CeRCA /Poitiers)

- 9h30 : **Laurie Galvan** (LNEC / Poitiers) : *Longitudinal evaluation of striatal dysfunctions in Autism Spectrum Disorders*
- 9h50 : **Hajer Kachouri** (CeRCA / Tours) : *Effets de l'activité physique sur le vieillissement de la mémoire et ses corrélats électrophysiologiques*
- 10h10 : **Marianne Latinus** (U1253 / Tours) : *Perception atypique et variabilité électrophysiologique intra-individuelle dans l'autisme*

10h30-11h30 : Axe 2-> Maladies neurologiques et psychiatriques

Modérateurs : **Nathalie THIRIET** (LNEC / Poitiers) et **Jérôme BECKER** (U1253 / Tours)

- 10h30 : **Stevenson Desmercières** (LNEC / Poitiers) : Diminution de la recherche de cocaïne après manipulation du métabolisme du cholestérol pendant l'abstinence chez des rats addicts
- 10h50 : **Marie Gomot** (U1253 / Tours) : *Cerveau prédictif et informations sensorielles et sociales dans les TSA*
- 11h10 : **Arnaud Menuet** (INEM / Orléans) : Implication de la réponse neuro-inflammatoire dans les déficits nociceptifs des souris *Fmr1* KO, modèles du syndrome de l'X-Fragile.

11h30-12h30 : Projets soutenus/ financés par la SFR FED 4226 : Présentation des 3 stages de M2

- 11h30 : **Wissam El-Hage** (U1253 / Tours), 1000 € pour l'accueil de Camille Raysséguier sur le projet : « Evaluation des déficits exécutifs dans la dépression unipolaire majeure à l'aide de MindPulse »
- 11h50 : **Lucie Angel** (CeRCA / Tours), 1500 € pour l'accueil de Raphaël Gautier sur le projet : « Corrélats électrophysiologiques de l'encodage réussi en mémoire épisodique de l'enfance au vieillissement »
- 12h10 : **Célia Bonnet** (CBM / Orléans), 2000 € pour l'accueil de Léa Numes sur le projet : « Etude de dérivés de DOTA substitués par des hétérocycles originaux pour la complexation des cations Ln³⁺ »

12h30-14h30 : Pause déjeuner (*offert par la SFR FED 4226*) & Posters

14h30-15h30 : Axe 3-> Neurobiologie des grandes fonctions et des comportements

Modérateurs : **Célia BONNET** (CBM/ Orléans) et **Caroline CHARVET** (PRC /Nouzilly)

- 14h30 : **Sara Lacerda** (CBM / Orléans) : *Sondes d'imagerie pour la détection des plaques amyloïdes : la forme est primordiale !*
- 14h50 : **Vincent Hellier** (PRC / Nouzilly) : *Le système à kisspeptine, acteur central du contrôle de la reproduction*
- 15h10 : **Michel Audiffren** (CeRCA / Poitiers) : *Les mécanismes de la fatigue cognitive*

15h30-17h00 : Projets soutenus/ financés par la SFR FED 4226 (*suite*)

- 15h30 : **Deborah Lanznaster** (U1253 / Tours), 8500€ pour le projet : « Caractérisation de la neurodégénérescence de la moëlle épinière par IRM et SRM in vivo dans un modèle murin de la SLA »
- 15h45 : **Vincent Fernandez** (CeRCA / Tours), 200€ pour la publication de l'article « Pilots and Weapon System Officer fundamental abilities : an ability-based approach » dans *Military Psychology*

- 16h00 : **Wissam El-Hage** (U1253 / Tours), 1400€ pour la publication de l'article : "Psychological impact of exposure to COVID-19 sanitary crisis on French health care workers: risk factors and coping strategies" dans *Frontiers in Psychiatry*
- 16h15 : **Laurence Taconnat** (CeRCA / Tours), 400€ pour la publication de l'article "Episodic memory and aging: benefits of physical activity depend on the executive resources required for the task" dans *Journals of Gerontology Series B/Plos One*
- 16h30 : **Guylène Page** (NEUVACOD / Poitiers) & **Sylvie Chalon** (U1253 / Tours), 2000€ pour la publication de l'article: "Trans ϵ -viniferin decreases amyloid deposits with greater efficiency than resveratrol in an Alzheimer mouse model" dans *Frontiers in Neuroscience-Neuropharmacology*
- 16h45 : **Chayma El Khamlichi** (CBM / Orléans), 1000€ pour la publication de l'article: "Serodolin, a β -arrestin-biased ligand of 5-HT₇ receptor that attenuates pain-related behaviors" dans *PNAS*.

17h00 : Conclusion - fin de journée

Physiopathologie du développement et du vieillissement cérébral

Modérateurs : **Kristell POTHIER** (PAVEA /Tours) et **Christel BIDET** (CeRCA /Poitiers)

- **Laurie Galvan** (LNEC / Poitiers) : Longitudinal evaluation of striatal dysfunctions in Autism Spectrum Disorders
- **Hajer Kachouri** (CeRCA / Tours) : Effets de l'activité physique sur le vieillissement de la mémoire et ses corrélats électrophysiologiques
- **Marianne Latinus** (U1253 / Tours) : Perception atypique et variabilité électrophysiologique intra-individuelle dans l'autisme

Longitudinal evaluation of striatal dysfunctions in Autism Spectrum Disorders

Laurie Galvan (*Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Université de Poitiers, Poitiers*)

Résumé

The autism spectrum disorder (ASD) is a non-lethal neurodevelopmental disorder. The adult ASD patients carry a substantial comorbidity burden leading to a “premature aging” and a reduced life expectancy. Our main question was whether this “premature aging” is a mere consequence of initial neurodevelopmental deficits or due to a cumulative pathological process. We used ex vivo electrophysiology, optogenetics, chemogenetics, behavioural assessment and neuroanatomy to characterize the dysfunctions at different ages. We focused on identifying the onset of striatal dysfunctions in mouse models of ASD. We observed a worsening in motor dysfunctions in aged ASD animals. In addition, our preliminary data showed premature morphological alterations of striatal neurons in adult ASD. In addition, our results suggest that striatal interneurons could also be dysfunctional. These results open up a new field of investigation to better understand lifelong consequences of ASD in adults.

Keywords

Autism; ASD; striatum; aging; GABA; neuron; SHANK3, CNTNAP2

Activité physique et mémoire épisodique au cours du vieillissement : données comportementales et électrophysiologiques

Hajer Kachouri, Lucie Angel, Séverine Fay, Michel Isingrini (UMR-CNRS 7295 - Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage, Université de Tours)

Résumé

Le vieillissement est associé au déclin de la mémoire épisodique (ME). Plusieurs facteurs de réserve, dont l'activité physique (AP), sont susceptibles de limiter le déclin cognitif lié au vieillissement (Stern, 2002). Le but de cette étude était d'examiner chez des adultes jeunes et plus âgés l'effet de l'AP sur la ME et les corrélats électrophysiologiques de la récupération épisodique (effet old/new). 29 jeunes adultes (20-40 ans) et 29 adultes plus âgés (60-80 ans) ont participé à cette étude. Ils ont été divisés en deux sous-groupes équivalents en fonction de leur niveau d'AP (élevé vs faible) sur la base du nombre moyen d'heures d'AP par semaine au cours des 12 derniers mois, recueilli à l'aide du questionnaire HLAQ (Kriska et al., 1988). Les données comportementales indiquent que la performance de ME, évaluée à l'aide d'une tâche de rappel indicé, est meilleure chez les jeunes adultes que chez les adultes plus âgés avec un score moyen plus élevé pour les groupes d'AP élevée que pour les groupes d'AP faible. L'absence d'interaction entre l'âge et le niveau d'AP indique que l'effet bénéfique de l'AP est de la même ampleur pour les deux groupes d'âge. Des analyses exploratoires des données électrophysiologiques indiquent que les effets old/new diffèrent selon le groupe d'âge et le niveau d'AP : les sujets jeunes et âgés ayant un faible niveau d'AP ne présentent pas d'effet old-new significatif par rapport aux sujets avec un niveau d'AP élevée pour lesquels l'effet old-new était présent pour les sujets jeunes et âgés mais plus étendu et diffus pour les sujets âgés. Pour conclure, ces résultats montrent que la pratique de l'AP est associée à de meilleures performances de ME, y compris au cours du vieillissement, mais également à une activité

électrophysiologique liée à la ME plus ample. L'activité supplémentaire chez âgés les plus sportifs pourrait refléter des phénomènes de réorganisation cérébrale, susceptibles de sous-tendre leurs meilleures performances mnésiques.

Mots clés : vieillissement, mémoire épisodique, activité physique, réserve cognitive, corrélats électroencéphalographiques

Perception atypique et variabilité électrophysiologique intra-individuelle dans l'autisme

Marianne Latinus (U1253 / Tours)

Résumé

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est un trouble neurodéveloppemental d'apparition très précoce, défini par des troubles de la communication et des interactions sociales et des comportements restreints et répétitifs, auxquels s'ajoutent des particularités sensorielles se manifestant de façon très variable. L'autisme se présente sous une grande hétérogénéité de forme et de symptômes entre mais aussi au sein d'un individu particulier. Dans les études qui vous seront présentées nous avons étudié la variabilité inter- et intra- individuelle des réponses électrophysiologiques enregistrées en électroencéphalographie (EEG) en réponse à des stimulations visuelles ou auditives chez des enfants avec ou sans TSA. Nous rapportons une plus grande variabilité neuronale dans le TSA, dans des sous-groupes de patients autistes, suggérant que cette variabilité ne serait pas une caractéristique commune à l'ensemble du spectre de l'autisme, mais serait spécifique à un sous-groupe clinique. Ces données confirment donc l'importance d'approfondir la compréhension des particularités sensorielles dans le TSA selon une approche interdisciplinaire et individuelle afin d'identifier des profils bio cliniques individualisés.

Maladies neurologiques et psychiatriques

Modérateurs : **Nathalie THIRIET** (*LNEC / Poitiers*) et **Jérôme BECKER** (*U1253 / Tours*)

- **Stevenson Desmercières** (*LNEC / Poitiers*) : Diminution de la recherche de cocaïne après manipulation du métabolisme du cholestérol pendant l'abstinence chez des rats addicts
- **Marie Gomot** (*U1253 / Tours*) : Cerveau prédictif et informations sensorielles et sociales dans les TSA
- **Arnaud Menuet** (*INEM / Orléans*) : Implication de la réponse neuro-inflammatoire dans les déficits nociceptifs des souris *Fmr1* KO, modèles du syndrome de l'X-Fragile.

Diminution de la recherche de cocaïne après manipulation du métabolisme du cholestérol pendant l'abstinence chez des rats addicts

Stevenson Desmercières (*LNEC / Poitiers*)

Résumé

Le cholestérol est l'un des principaux lipides du cerveau et participe à différentes fonctions cérébrales, notamment la plasticité synaptique. Plusieurs études indiquent que les drogues modulent le métabolisme du cholestérol dans le cerveau, suggérant que ce métabolisme pourrait participer aux processus d'addiction. Pour tester cette hypothèse, nous avons recherché si des manipulations du cholestérol dans le striatum pouvaient modifier les comportements d'addiction. La surexpression dans le striatum dorsal (StD) de la principale enzyme métabolisant le cholestérol (CYP46A1) chez des rats addicts à la cocaïne pendant une période d'abstinence réduit la recherche de la drogue induite par le contexte sans modifier la recherche de récompense naturelle (sucrose). En revanche, si cette manipulation est faite pendant la mise en place de l'addiction, elle n'entraîne aucune conséquence sur la prise, même si cette dernière est associée à des conséquences néfastes ou sur la motivation à consommer la drogue. Ces résultats suggèrent que le métabolisme du cholestérol pourrait représenter une nouvelle cible thérapeutique pour prévenir les épisodes de rechute chez des individus addicts à la cocaïne.

Cerveau prédictif et informations sensorielles et sociales dans les TSA

Marie Gomot (UMR1253 iBrain, Groupe 'Autisme' Equipe PNF)

Résumé :

Le modèle du codage prédictif de l'information propose un cadre théorique permettant d'englober la plupart des symptômes et des caractéristiques perceptives et cognitives des Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA). Les différentes composantes de ce modèle: intégration des entrées sensorielles /erreur de prédiction/ mise à jour des a priori, seront illustrées à travers plusieurs études neurophysiologiques et comportementales testant plus spécifiquement chacun des processus dans les TSA, et ceci en fonction de la nature sociale/non sociale de l'information à traiter. Les résultats de ces études convergent vers une potentialisation des particularités observées au niveau de ces différents traitements, dès lors que l'information revêt un caractère socio émotionnel. Ces travaux soulignent également la nécessité de prendre en compte l'ensemble des processus impliqués lors de l'élaboration des interventions thérapeutiques.

Implication de la réponse neuro-inflammatoire dans les déficits nociceptifs des souris *Fmr1* KO, modèles du syndrome de l'X-Fragile.

Arnaud Menuet (*Immunologie Neurogénétique Expérimentales et Moléculaires, CNRS UMR7355, Université d'Orléans, Orléans*).

Résumé

Le syndrome de l'X-fragile (FXS) est la cause héréditaire la plus courante de déficience intellectuelle. Cette pathologie du neurodéveloppement implique une mutation du gène *FMR1* conduisant à la perte d'expression de la protéine codée FMRP. Parmi le large éventail d'anomalies associées, des réponses inadéquates aux stimuli environnementaux sont décrites et pourraient contribuer aux comportements d'automutilation observés chez 60% des patients atteints du FXS. Bien que ces perturbations sensorielles puissent contribuer aux déficits cognitifs, les processus cellulaires et moléculaires impliqués sont encore mal compris. Dans ce contexte, nos expériences ont concerné une approche pré-clinique menée chez les souris knockout *Fmr1* (*Fmr1* KO) et se sont concentrées sur la sensibilité tactile mécanique dans des conditions normales et inflammatoires.

Les résultats obtenus ont montré une hypersensibilité chez ces souris se traduisant par une allodynie excessive dans des conditions inflammatoires chroniques induite par l'administration intraplantaire de l'adjuvant complet de Freund (CFA). Nos analyses réalisées par RT-qPCR et par immunohistochimie ont souligné un désordre de la réponse neuro-inflammatoire astrocytaire non seulement au sein de la corne dorsale de la moelle épinière mais également au sein du cortex cingulaire antérieur et somatosensoriel. Si les voies de signalisations perturbées restent à élucider, ce travail révèle la nécessité d'explorer plus en détail la fonction astrocytaire, et notamment la réponse neuro-inflammatoire, dans le FXS et les autres pathologies du neuro-développement.

Neurobiologie des grandes fonctions et des comportements

Modérateurs : **Célia BONNET** (*CBM / Orléans*) et **Caroline CHARVET** (*PRC / Nouzilly*)

- **Sara Lacerda** (*CBM / Orléans*) : Sondes d'imagerie pour la détection des plaques amyloïdes : la forme est primordiale !
- **Vincent Hellier** (*PRC / Nouzilly*) : Le système à kisspeptine, acteur central du contrôle de la reproduction
- **Michel Audiffren** (*CeRCA / Poitiers*) : Les mécanismes de la fatigue cognitive

Sondes d'imagerie pour la détection des plaques amyloïdes : la forme est primordiale !

Sara Lacerda (*CBM Orléans*)

L'accumulation d'agrégats de type amyloïde non solubles dans les tissus est caractéristique de plusieurs pathologies, comme les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. La visualisation de ces dépôts amyloïdes est donc un atout primordial pour la détection précoce de ces pathologies. La conception de sondes d'imagerie conçues spécifiquement pour le ciblage des plaques amyloïdes, peut répondre à ce défi.

Les sondes d'imagerie moléculaire de type complexes métalliques offrent la possibilité d'optimiser chaque composant du système (unité complexante, linker et unité de ciblage) et permettent d'accéder simplement à la multimodalité. Nos nouvelles sondes sont des complexes amphiphiles, capables de s'agrèger. Cette propriété de micellisation a des conséquences importantes sur leur biodistribution *in vivo*, mais également sur leur capacité à reconnaître les peptides amyloïdes.. Une forte interaction entre la sonde et les amyloïdes n'est observée que lorsque les molécules sont sous forme monomérique (pas de micelles). Sous forme micellaire, ces sondes ont une affinité qui diminue de trois ordres de grandeur pour les agrégats amyloïdes.

Le système à kisspeptine, acteur central du contrôle de la reproduction

Vincent Hellier (*UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements – INRAE Centre Val de Loire*)

Résumé :

Au début des années 2000, la découverte du système kisspeptine/GPR54 constitue une avancée majeure dans le domaine de la biologie de la reproduction. Dès lors, des manipulations génétiques ou pharmacologiques de ce système mettent en évidence son implication dans de nombreux aspects du contrôle de la reproduction : le déclenchement de la puberté, l'intégration des signaux hormonaux ou environnementaux cruciaux à l'expression d'un comportement reproducteur adéquat, le contrôle de l'ovulation, etc... Du fait de son rôle central dans le contrôle de la fonction reproductive, la kisspeptine constitue alors une cible de choix pour maîtriser cette fonction physiologique. A ce jour, de nombreuses études permettent d'ailleurs d'entrevoir des opportunités pharmacologiques intéressantes que ce soit chez les animaux de rente, pour maîtriser la reproduction ou chez l'Homme, pour traiter des troubles reproducteurs.

Les mécanismes de la fatigue cognitive

Michel AUDIFFREN (CeRCA –Poitiers)

Résumé

La fatigue cognitive aiguë peut être définie comme un état transitoire caractérisé par une baisse de performance au cours de la tâche en cours ou dans une tâche subséquente et par une sensation de manque d'énergie. Elle est généralement observée pendant ou après la réalisation d'une tâche de longue durée (> 30 min) qui demande un engagement de l'effort mental. Sur le plan comportemental, la fatigue cognitive se caractérise soit par un abandon de la tâche en cours (i.e., désengagement de l'effort), soit par une stratégie de compensation qui va consister à investir plus d'effort mental pour compenser les effets négatifs de la fatigue cognitive et ainsi maintenir l'atteinte du but de la tâche. Les mécanismes neurophysiologiques qui sous-tendent cette fatigue cognitive sont aujourd'hui encore mal connus. Deux grands courants théoriques s'affrontent actuellement. Le premier courant, minoritaire, considère que la fatigue cognitive est sous-tendue par un affaiblissement des capacités à déployer un effort mental et de la connectivité au sein et entre de grands réseaux neuronaux. Le deuxième courant, majoritaire, considère que la fatigue cognitive est sous-tendue par une baisse de la motivation à réaliser la tâche et par une réorientation de la motivation et de l'attention vers des stimuli et des tâches plus attractives. Les deux courants sont-ils incompatibles ? La présente communication tentera de montrer qu'un mécanisme synaptique impliquant l'adénosine dans différentes aires cérébrales peut réconcilier les deux approches. Sur la base de ce mécanisme, certains auteurs suggèrent que la fatigue cognitive participe à la régulation des dépenses d'énergie de notre organisme.

Soutiens financiers apportés par la SFR FED 4226

Gratifications de M2 obtenues en 2022 :

- **Wissam El-Hage (U1253 / Tours), 1000 €**
Pour l'accueil de Camille Raysséguier sur le projet : « Evaluation des déficits exécutifs dans la dépression unipolaire majeure à l'aide de MindPulse »
- **Lucie Angel (CeRCA / Tours), 1500 €**
Pour l'accueil de Raphaël Gautier sur le projet : « Corrélats électrophysiologiques de l'encodage réussi en mémoire épisodique de l'enfance au vieillissement »
- **Célia Bonnet (CBM / Orléans), 2000 €**
Pour l'accueil de Léa Numes sur le projet : « Etude de dérivés de DOTA substitués par des hétérocycles originaux pour la complexation des cations Ln³⁺ »

Projet soutenu en 2021 :

- **Débora LANZMASTER - U1253 iBrain Eq.2, Tours – 8 500 €**
Pour le projet : « Caractérisation de la neurodégénérescence de la moëlle épinière par IRM et SRM in vivo dans un modèle murin de la SLA »

Publications soutenues en 2022 :

- **Vincent FERRANDEZ - CeRCA VIME, Tours et EXSECO, Poitiers, CERP'Air Armée de l'air et de l'espace, 200€**

Ferrandez et al., Pilots and Weapon System Officer fundamental abilities : an ability-based approach. Aviation Psychology and Applied Human Factors (en cours)

- **Wissam El-Hage (U1253 / Tours), 1400€**

"Psychological impact of exposure to COVID-19 sanitary crisis on French health care workers: risk factors and coping strategies" dans Frontiers in Psychiatry

- **Laurence Taconnat (CeRCA / Tours), 400€**

"Episodic memory and aging: benefits of physical activity depend on the executive resources required for the task" dans Journals of Gerontology Series B/Plos One

- **Guyène Page (NEUVACOD / Poitiers) & Sylvie Chalon (U1253 / Tours), 2000€**

"Trans ϵ -viniferin decreases amyloid deposits with greater efficiency than resveratrol in an Alzheimer mouse model" dans Frontiers in Neuroscience-Neuropharmacology

- **Chayma El Khamlichi (CBM / Orléans), 1000€**

"Serodolin, a β -arrestin-biased ligand of 5-HT₇ receptor that attenuates pain-related behaviors" dans PNAS.

➤ **Wissam El-Hage** (*UMR 1253 et QualiPsy*) – 1 000€

Evaluation des difficultés attentionnelles dans la dépression unipolaire majeure

Etudiante : **Camille Raysséguier**

Le trouble dépressif est caractérisé comme une dysrégulation émotionnelle avec une humeur triste, vide ou irritable accompagnée de modifications somatiques et cognitives. Il a été montré dans la littérature qu'il y a une altération de tous les domaines des fonctions exécutives dans le trouble dépressif avec des effets modérés à importants. Cependant, les tests cognitifs actuels ne sont parfois pas assez sensibles ou précis et ne permettent pas de cibler quelle composante exécutive est plus impactée. Ce travail a été réalisé en collaboration avec It's Brain qui nous a proposé d'utiliser un nouveau test neuropsychologique informatisé : Mindpulse. Ce test mesure plusieurs indices d'un déficit attentionnel : le temps de réaction, le nombre d'erreurs, la vitesse exécutive et la réaction à la difficulté. L'objectif de cette étude était d'évaluer les déficits exécutifs dans la dépression unipolaire majeure en relevant les différents indices fournis par Mindpulse, mais aussi par d'autres tests cognitifs comme le Stroop et le D2R et de mettre en lien ces données cognitives avec la sévérité de la symptomatologie de la dépression unipolaire majeure.

➤ **Lucie Angel** (*CeRCA, UMR 1253, PAVeA*) – 1 500€

Corrélats électrophysiologiques de l'encodage réussi en mémoire épisodique de l'enfance au vieillissement

Etudiant : **Raphaël Gautier**

Les capacités de mémoire épisodique connaissent un développement au cours de l'enfance ainsi qu'un déclin au cours du vieillissement. Ce profil développemental pourrait être expliqué par une évolution des processus cérébraux mis en jeu notamment lors de l'étape d'encodage. L'objectif de cette étude est d'explorer l'évolution de ces processus auprès d'enfants (n=9 ; 9-11 ans), d'adultes jeunes (n=13 ; 20-40 ans) et d'adultes âgés (n=12 ; 60-80 ans) à l'aide d'indicateurs électrophysiologiques associés à la réussite de l'encodage en mémoire épisodique (i.e. *Subsequent memory effect* ; Paller *et al.*, 1987) lorsque la performance est égalisée entre les groupes d'âge. Les résultats préliminaires suggèrent qu'à performance égale, la réussite de l'encodage dépend de processus différents pour les trois groupes d'âge. Celle-ci dépendrait davantage du désengagement des régions non pertinentes à la tâche en cours pour les enfants. Des phénomènes de compensation pourraient être mis en œuvre par les adultes âgés, toutefois, une performance comportementale optimale dépendrait davantage du maintien des processus électrophysiologiques recrutés lors du début de l'âge adulte.

Références bibliographiques

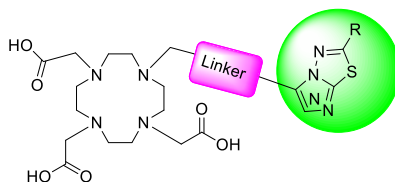
Paller, K. A., Kutas, M., & Mayes, A. R. (1987). Neural correlates of encoding in an incidental learning paradigm. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 67(4), 360-371. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(87\)90124-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(87)90124-6)

➤ **Célia Bonnet** (CBM et ICOA / Orléans) – 2 000€

Etude de dérivés de DOTA fonctionnalisés par des hétérocycles originaux pour la complexation des cations Lanthanide(III)

Etudiante : **Léa Nunes**

Les cations lanthanides (Ln(III)) possèdent des propriétés magnétiques et optiques uniques, tout en ayant des propriétés chimiques similaires. Utilisés sous forme de complexes stables thermodynamiquement et inertes cinétiquement, ce sont des agents de contraste de choix tant en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), qu'en imagerie optique ou même en imagerie nucléaire. Parmi les ligands possibles, le DOTA présente l'avantage de former des complexes très inertes cinétiquement avec les Ln(III) et en particulier le Gd(III).¹ Ces dernières années ont vu le développement de nombreux dérivés de DOTA pour améliorer l'efficacité IRM de l'agent de contraste tout en gardant de bonnes propriétés thermodynamiques et cinétiques, en particulier un hétérocycle pyridine a été substitué au DOTA et l'agent résultant est utilisé dans 3 modalités d'imagerie.² Nous présentons ici la synthèse de dérivés de DOTA substitués par des hétérocycles originaux de type [5-5] comprenant des hétéroatomes azotés et sulfurés, en particulier les séries imidazo- et triazolo-thiadiazoles. Ces bicycles sont peu décrits dans la littérature et ont nécessité un travail préalable et indispensable de méthodologies de synthèses pour les fonctionnaliser régiosélectivement puis pour disposer les fonctions chimiques adéquates pour ancrer les motifs chélatants de lanthanides.



Modèle de complexe de Ln³⁺ ciblé

La synthèse des ligands, leur complexation par les Ln(III), ainsi que des mesures physico-chimiques préliminaires pour caractériser leurs propriétés seront présentées.

1. Toth, E., Helm, L., Merbach, A.E. *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*; John Wiley & Sons: Chichester, 2013
2. He, J., Bonnet C.S. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, 138, 2913.

➤ **Débora LANZMASTER** - *U1253 iBrain Eq.2, Tours – 8 500 €*

Caractérisation de la neurodégénérescence de la moëlle épinière par IRM et SRM in vivo dans un modèle murin de la SLA

Résumé

La SLA est une maladie caractérisée par la mort des motoneurones, son diagnostic diffère environ d'un an à cause du manque de biomarqueurs. Un des marqueurs de la SLA est une agrégation anormale des protéines, notamment TDP-43, à l'intérieur des cellules du cerveau et de la moelle épinière. Une étude a montré des altérations sur le métabolisme du cerveau par des analyses d'IRM sur un modèle murin de la SLA portant une mutation TDP-43 (TDP-43-A315T), mais aucune étude n'a montré à ce jour des altérations sur la moelle épinière, ni corrélé ces altérations avec les agrégats de TDP-43. Dans ce projet, nous allons chercher des altérations de l'IRM à différents stades de la maladie sur la souris TDP-43-A315T et corrélés ces altérations avec les agrégats de TDP-43 pour 1) corrélés la pathologie du TDP-43 avec la symptomatologie et la neurodégénérescence observée par IRM; et 2) valider les modifications IRM susceptibles d'être appliquées à l'homme, pour un diagnostic précoce et non invasif.

➤ **Vincent FERRANDEZ** - *CeRCA VIME, Tours et EXSECO, Poitiers, CERP'Air Armée de l'air et de l'espace – 200€*

Pilots and Weapon System Officer fundamental abilities : an ability-based approach.

Ferrandez, V., Isingrini, M., Toussaint, L., Bouazzaoui, B., Choisy, F., & Duvillard- Monternier, S. *Aviation Psychology and Applied Human Factors (sous presse)*

Abstract

This study aims to update the prerequisites abilities the selection of Air Force Pilots and Weapon System Officers (WSOs) candidates should be based on. The first focus of our study was to identify the common and specific crucial abilities for Air Force Pilots and WSOs. The second one was to prioritize clusters of abilities, with statistically equivalent abilities within the same cluster. We used an online questionnaire on 479 expert pilots and WSOs to assess the level of requirement of thirty-three cognitive, psychomotor, and perceptual abilities on a Likert type scale. The population was divided into four specialized groups, fighter-pilots, transport-pilots, fighter-WSOs and transport-WSOs to identify profiles of specific abilities. Two groups of abilities were identified: a common one comprising the five abilities that are crucial for all four specialties, and a specific one composed of the six abilities that are crucial for some specific jobs. The prioritization of clustered abilities according to their level of requirement also made it possible to indicate differences in this level of requirement within the so-called crucial abilities. This study led to the identification of four specific profile of ordered abilities depending on their level of requirement.

Keywords: cognitive task analysis, skilled performance, pilot decision making, computational modeling, multisensory integration

➤ **Wissam El-Hage** (*U1253 / Tours*), 1400€

Psychological impact of exposure to COVID-19 sanitary crisis on French health care workers: risk factors and coping strategies"

Vancappel A, Jansen E, Ouhmad N, Desmidt T, Etain B, Bergey C, d'Ussel M, Krebs MO, Paquet C, Réveillère C, Hingray C, El-Hage W.

Front Psychiatry 2021 Nov 18;12:701127. doi: 10.3389/fpsy.2021.701127

Introduction: De nombreux travaux ont porté sur l'impact psychologique de la COVID-19 chez les soignants. La majorité des travaux se sont centrés sur la description des niveaux de difficultés émotionnelles en période de crise comparativement à d'autres périodes, limitant le niveau de démonstration empirique. De plus, peu de travaux ont tenté d'apporter une conceptualisation globale à ces difficultés. L'objectif de l'étude est donc i) de montrer l'effet de la proximité à la COVID sur les difficultés émotionnelles et ii) de conceptualiser ces difficultés sur le plan théorique.

Méthode: Notre étude a recruté 1010 professionnels de santé (838 femmes) en ligne qui ont rempli une batterie d'évaluation par questionnaires, mesurant le stress, le burnout et les stratégies de coping.

Résultats: Les résultats montrent un effet du niveau de proximité à la COVID-19 sur les difficultés émotionnelles. Les soignants en première ligne présentent notamment plus de symptômes que les autres. De plus, le lien entre le stress et le burnout est médié par les stratégies de coping.

Conclusion: Plus le niveau d'exposition à la COVID-19 est important, plus les soignants présentent des difficultés émotionnelles. Les analyses de médiations tendent à conforter le modèle en réservoir du burnout, qui suggère que le stress de la COVID-19 va progressivement réduire les capacités de coping des individus, conduisant in fine au burnout."

➤ **Laurence Taconnat** (*CeRCA / Tours et EA 2114 PAVEA*), 400€

Episodic memory and aging: benefits of physical activity depend on the executive resources required for the task

Ilona Moutoussamy, Laurence Taconnat, Kristell Pothier, Lucette Toussaint, Séverine Fay

PLoS One 2022 Feb 18;17(2):e0263919. doi: 10.1371/journal.pone.0263919

L'activité physique (AP) a des effets bénéfiques sur les fonctions exécutives et la mémoire épisodique, fonctions affectés par le vieillissement. Les effets bénéfiques de l'AP sur la mémoire pourraient dépendre du type de tâche de mémoire. L'objectif de cette étude était de montrer que les bénéfices de l'AP sur la mémoire épisodique chez les personnes âgées pouvaient varier selon les ressources exécutives requises pour la tâche de mémoire. Des adultes jeunes et âgés ont effectué deux tâches de mémoire : rappel libre (dépendant des ressources) et rappel indicé (moins dépendant des ressources) et une tâche exécutive de mise à jour. Les deux groupes avaient un niveau d'AP similaire au cours des 12 mois précédents. Les performances aux tâches de mémoire et de mise à jour étaient plus faibles chez les adultes plus âgés. L'AP était positivement corrélée avec la mise à jour et le rappel libre, mais pas avec le rappel indicé, et seulement chez les adultes plus âgés. Quand l'AP et la mise à jour sont entrées dans l'analyse de régression, seul le niveau d'AP explique la variance du rappel libre chez les adultes plus âgés. Ainsi, les

bénéfices de l'AP varient en fonction de l'âge et de la nature de la tâche de mémoire épisodique. Seule la performance au rappel libre, fortement associée au niveau exécutif, semble dépendre de l'AP.

➤ **Guylène Page** (*NEUVACOD / Poitiers*) & **Sylvie Chalou** (*U1253 / Tours*), 2000€

***Trans* ε-viniferin decreases amyloid deposits with greater efficiency than resveratrol in an Alzheimer mouse model**

Freyssin Aline, Rioux Bilan Agnès, Fauconneau Bernard, Galineau Laurent, Serrière Sophie, Tauber Clovis, Perrin Flavie, Guillard Jérôme, Chalou Sylvie, Page Guylène
Front Neurosci 2022 Jan 6;15:803927. doi: 10.3389/fnins.2021.803927

In a previous study, we showed that viniferin decreased amyloid deposits and reduced neuroinflammation in APPswePS1dE9 transgenic mice between 3 and 6 months of age. In the present study, wild type and APPswePS1dE9 transgenic mice were treated from 7 to 11 or from 3 to 12 months by a weekly intraperitoneal injection of either 20 mg/kg viniferin or resveratrol or their vehicle, the polyethylene glycol 200 (PEG 200). The cognitive status of the mice was evaluated by the Morris water maze test. Then, amyloid burden and neuroinflammation were quantified by western-blot, ELISA, immunofluorescence, and *in vivo* micro-PET imaging. Viniferin decreased hippocampal amyloid load and deposits with greater efficiency than resveratrol, and both treatments partially prevented the cognitive decline. Furthermore, a significant decrease in brain uptake of the TSPO PET tracer [¹⁸F]DPA-714 was observed with viniferin compared to resveratrol. Expression of GFAP, IBA1 and IL-1β were decreased by viniferin but PEG 200, which was very recently shown to be a neuroinflammatory inducer, masked the neuroprotective power of viniferin.

➤ **Chayma El Khamlichi** (*CBM, INEM, ICOA/ Orléans, PRC Nouzilly*), 1000€

Serodolin, a β-arrestin-biased ligand of 5-HT₇ receptor that attenuates pain-related behaviors

Chayma El Khamlichi, Flora Reverchon, Nadège Hervouet-Coste, Elodie Robin, Nicolas Chopin, Emmanuel Deau, Arnaud Menuet, Andrzej Bojarski, Gérald Guillaumet, Franck Suzenet, Eric Reiter, Séverine Morisset-Lopez
Proc Natl Acad Sci U S A 2022 May 24;119(21):e2118847119. doi: 10.1073/pnas.2118847119.

Serotonin system dysfunction is mainly associated with neuropsychiatric disorders but has also been linked with many other pathological situations. Serotonin (5- hydroxytryptamine, 5-HT) mediates its physiological functions in the brain and the periphery by activating serotonin receptors which comprises at least 15 subtypes. Among them, the serotonin 5-HT₇R receptor (5-HT₇R) is the latest cloned member of serotonin receptors family. It belongs to the superfamily of the G proteins coupled receptors (GPCRs) and is coupled to the heterotrimeric G protein G_s which in turn leads to AC activation and initiates specific signaling cascade including activation of MAP/ERK kinases.

In the last decade, 5-HT₇ receptor has become a promising target for the treatment of neuropsychiatric disorders, sleep and circadian rhythm disorders. Agonists, inverse agonists or antagonists have been developed to target the receptor. However, most available 5-HT₇ agonists have a low selectivity and/or an insufficient bioavailability. Therefore, the aim of the project was to develop innovative 5-HT₇ ligands with improved selectivity and able to cross the blood brain barrier.

In this study, we characterized the pharmacological profile of new 5-HT₇R ligands derived from pharmacomodulation studies. For that purpose, we studied their capacity to activate specific signaling pathways and defined their agonist, inverse agonist or antagonist activity by measurement of cAMP levels in HEK cells stably expressing the 5-HT₇R. We also investigated their ability to activate other signaling pathways using BRET, TR-FRET or AlphaScreen methods. In particular BRET studies allow us to follow the recruitment of intracellular partners in real time and in living cells. Our results demonstrate that 5-HT₇R can engage a signaling pathway not described for this receptor until now. Considering the unique pharmacological profile of our molecules, we also investigated their therapeutic potential. By using WT and 5-HT₇ KO mice, we first demonstrated their specificity of action. Then, we performed various behavioral assays allowing us to evaluate their therapeutic properties. In conclusion, by using various functional cellular assays and behavioral tests in mice, we characterized an original 5-HT₇R- ligand patented able to stabilize specific active conformation of 5-HT₇R and to reduce sensory dysfunction.

Posters

Prénom - Nom	Titre du poster	N° du Poster
Bessé Marine	Les bénéfices d'un entraînement des fonctions exécutives chez les adultes âgés se transfèrent-ils aux stratégies d'encodage en mémoire épisodique et aux performances de mémoire ?	P1
Daneshgar Sarvenaz	A Replication of the Ego-Depletion Effect: Control of Effort Engagement during the Depleting Task with EEG and ECG	P2
EL-Seedy Ayman S.	Allelic variants of neurotransmitter gene (<i>DAT1/SLC6A3</i>) and their relationship with personality traits scales in Egyptian athletes	P3
Gonnord Tiphanie	Indicateurs d'évolution de la qualité de vie des seniors suite à un entraînement combiné physique et cognitif	P4
Guitton Jean-Philippe	Effet d'un entraînement olfactif sur l'état affectif, les performances olfactives et la perception émotionnelle chez des sujets dépressifs	P5
Haouari Shanez	Identification of new genes of interest in amyotrophic lateral sclerosis by microarrays and NGS analyses: focus on the Ubiquitin/SUMO pathways	P6
Kaaki Sara	Effect of Flupyradifurone insecticide on mammalian neuronal nicotinic receptors	P7
Michel Lisa	Evaluer la compréhension morphosyntaxique avec un paradigme de regard préférentiel intermodal	P8
Moutoussamy Ilona	La pratique d'activité physique médiate les effets de l'âge et des fonctions exécutives sur la mémoire épisodique au cours du vieillissement	P9
Pluchot Camille	IRM fonctionnelle chez les ovins, mythe ou réalité ?	P10
Ramsamy Guillaume	Effet des représentations sociales sur le lien entre motricité et cognition : Une approche incarnée et située de la cognition	P11

Taha Maria	Involvement of CaMKK/AMPK pathway in the modulation of α -bungarotoxin-insensitive nicotinic acetylcholine receptors in insect neurosecretory cells	P12
Thoreau Vincent	Voie de signalisation Sonic Hedgehog et expression de gènes impliqués dans la fonctionnalité de la barrière hémato-encéphalique	P13
Vossels Marie	Développement d'une approche RNAe (enhancement) permettant d'augmenter la traduction de protéines d'intérêt dans la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA).	P14

Les bénéfices d'un entraînement des fonctions exécutives chez les adultes âgés se transfèrent-ils aux stratégies d'encodage en mémoire épisodique et aux performances de mémoire ?

Marine Bessé¹, Séverine Fay¹, Lucile Burger^{1,2}, Pierrick Plusquellec², et Laurence Taconnat¹

1 : Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage (CeRCA), Équipe « vieillissement et psychopathologie de la mémoire », UMR-CNRS 7295, Université de Tours, France.

2 : Université de Montréal, Canada

En référence à l'hypothèse dysexécutive (West, 1996), le déclin de la mémoire lié à l'âge pourrait être expliqué par la diminution des capacités exécutives au cours du vieillissement qui impacterait l'aptitude à auto-initier des stratégies d'encodage efficaces (e.g. imagerie mentale ou production de phrase). Bien que les fonctions exécutives puissent être améliorées par l'entraînement (Heinzel et al., 2016), aucune étude n'a examiné si ces bénéfices pouvaient être transférables à l'utilisation et à l'efficacité des stratégies et donc aux performances de mémoire. Ainsi, l'objectif général de cette étude est de déterminer si les bénéfices d'un entraînement exécutif chez les adultes âgés peuvent se transférer à l'utilisation et l'efficacité des stratégies profondes d'encodage en mémoire épisodique et donc améliorer les performances de mémoire. 16 adultes âgés entraînés (62-79 ans) et 16 adultes âgés contrôles (60-79 ans) ayant été soumis respectivement à 8 séances d'entraînement exécutif ou 8 séances d'habituation ont participé à cette étude. Des épreuves exécutives et une tâche de rappel indicé dans laquelle la stratégie (imagerie mentale, production de phrase, répétition, autre ou aucune) utilisée pour mémoriser était relevée pour chaque item, ont également été administrées en pré-test et en post-test. Les résultats indiquent que les adultes âgés entraînés ont significativement amélioré leurs capacités exécutives et augmenté l'utilisation des stratégies profondes entre le pré-test et le post-test comparativement aux adultes âgés contrôles, mais n'ont pas amélioré leurs performances de mémoire ni l'efficacité des stratégies profondes. Ainsi, en accord avec notre hypothèse et les travaux de la littérature (Korbach & Kray, 2009 ; Kühn et al., 2017 ; Heinzel et al., 2016), ces résultats montrent tout d'abord que la réalisation d'un entraînement exécutif engendre des effets de transfert des bénéfices sur d'autres tâches mesurant les fonctions exécutives (transfert proche). Les résultats de cette étude montrent également que la réalisation d'un entraînement exécutif permet, au-delà d'obtenir des effets de transfert des bénéfices sur des mesures relativement proches (fonctions exécutives), de modifier le comportement stratégique lors de l'encodage en mémoire épisodique, un domaine cognitif non entraîné. Cette modification est adaptée puisqu'elle traduit une augmentation de l'utilisation de stratégies profondes (les plus efficaces). Ces résultats permettent de confirmer le rôle des fonctions exécutives dans l'utilisation de stratégies appropriées et montrent l'utilité de proposer des protocoles d'entraînement exécutif afin de tenter de réhabiliter les fonctions cognitives au cours du vieillissement. Néanmoins, cette étude reste exploratoire car elle est l'une des premières à s'intéresser aux bénéfices liés à l'entraînement des fonctions exécutives sur les stratégies profondes d'encodage. Les résultats concernant les performances de mémoire ne corroborent pas ceux observés dans la littérature (Heinzel et al., 2014 ; Kim et al., 2017) qui suggèrent que les bénéfices exécutifs d'un entraînement des fonctions exécutives peuvent se transférer aux performances de mémoire épisodique. De futures études, comportant un plus grand nombre de participants, devront être réalisées afin de vérifier ces résultats.

A Replication of the Ego-Depletion Effect: Control of Effort Engagement during the Depleting Task with EEG and ECG

Daneshgar S.¹, Audiffren M.¹, Benraïss A.¹, Métails A.², André N.¹

1. Research Centre on Cognition and Learning, University of Poitiers, CNRS, France

2. Inter-University Laboratory of Human Movement Biology, Claude Bernard University of Lyon 1, France

Theoretical background

The ego-depletion effect is interpreted as a temporary failure of self-control exertion after a first effortful task (Baumeister et al., 2007). The existence of this effect was recently challenged by meta-analytic (Carter et al., 2015; Dang, 2018) and replication studies (Dang et al., 2020; Vohs et al., 2021). We used a similar sequential task protocol than in Mangin et al. (2021) study while assessing the electrophysiological changes of the effort engagement thanks to mid-frontal theta and cardiac reactivity (Cavanagh and Frank, 2014; Mukherjee et al., 2011). We hypothesized an increase in electrophysiological correlates of mental effort during the depleting task and a performance decrement in the subsequent dependent task.

Method

We used a between-subject design and a sequential task protocol with the following time course: a time-to-exhaustion handgrip task at 13% of maximal voluntary contraction, a 30-min cognitive task (the depleting or control task) and the same time-to-exhaustion handgrip task as previously (the dependent task). One group of participants (N=16) performed the depleting task, a modified Stroop task tapping inhibitory control and cognitive flexibility, while another group of participants (N=16) performed the control task, watching an emotionally neutral documentary. EEG and ECG were recorded on a continuous basis during the whole experiment. A power spectral analysis of theta wavebands (4-7Hz) based on EEG signal was carried out to compare effort engagement between the two cognitive tasks. Heart rate variability (HRV) was analyzed as a function of time-on-task (TOT) during the depleting task. To verify the stability in Stroop task performance, the Inverse Efficiency Score (IES, Townsend & Ashby, 1978) was calculated as a function of TOT in 4 periods. Time-To-Exhaustion (TTE) ratio of the dependent task was calculated according to the following formula: $HG1-HG2/HG1$, where HG1 represents the TTE during the first handgrip task and HG2, the TTE during the second handgrip task.

Results

Behavioral results showed greater difference of TTE ratio in the Stroop condition: $p = 0.014$. There was no significant effect of TOT on IES score for the Stroop task. EEG results showed higher mid-frontal theta power in the Stroop condition. The ECG results showed an increase of HRV as a function of TOT during the Stroop task: (1) SDNN: $T1 > T2$, $p = .045$; $T1 > T3$, $p < .001$; (2) LF density: $T2 > T3$, $p < .001$; (3) HF/LF Ratio: $T2 > T3$, $p = .001$.

Discussion

We succeeded at replicating the ego-depletion effect. Results concerning theta band power confirmed that the Stroop task required more mental effort than the documentary watching task. EEG and ECG data showed that participants did not increase their engagement in mental effort over time in the depleting task. By contrast, HRV data suggest that parasympathetic activity increased with TOT; i.e., a decrease of mental effort over time. This study showed that it is useful to control the performance and effort engagement during the depleting task to verify that the participants respected the task instructions and stayed engaged throughout the depleting task.

Allelic variants of neurotransmitter gene (*DAT1/SLC6A3*) and their relationship with personality traits scales in Egyptian athletes

Ayman S. EL-Seedy¹, Mariam H. Botros², Guylène Page³, Veronique Ladeveze³

¹Laboratory of cellular and Molecular Genetics, Department of Genetics, Faculty of Agriculture, Alexandria University, aflaton street, El-Shatby-21545, Alexandria, Egypt

²Department of Educational, Psychological and Social sciences, Faculty of Physical Education for Girls, Alexandria University, Alexandria, Egypt.

³Neurovascular Unit and Cognitive Disorders NEUVACOD, University of Poitiers, Pôle Biologie Santé, Poitiers, France.

Background: Performance enhancing polymorphisms (PEPs) are examples of natural genetic variation that could affect the outcome of athletic challenger. Among potential neurotransmission genes involved in sports performances, human dopamine transporter (*DAT1/SLC6A3*) gene has been considered as directly involved in emotional management of psychological insights. The aim of this study therefore is to investigate the associations between *DAT1* 3'-UTR VNTR genotypes (variable number of tandem repeat) and personality traits in Egyptian athletes.

Subjects and Methods: The study sample consisted of 100 athletes, of which 50 were female and 50 were male in the following sports: Pool, Tennis, Karate, Gymnastics, track & field (individual games) and Football, Volleyball, Handball, Basketball, Hockey (team games). The Freiburg Personality inventory (FPI-R) Questionnaire was administered to athletes to evaluate personality traits scales on a typical day using the descriptive approach due to its relevance to the nature of the study. Genotyping of the players was carried out to detect the presence of the *DAT1* 3'-UTR VNTR repeat polymorphism by analyzing PCR products on a 2.5% agarose gel electrophoresis.

Results: Three different genotypes of the *DAT1* 3'-UTR VNTR; namely (9/9), (9/10), (10/10) were identified using PCR amplification in all examined samples of athletes and control group under investigation. The frequency of detected genotypes in the studied players was as follows: the 9/9 genotype, 10.0%; the 10/10 genotype, 58.0%; the 9/10 genotype, 32%. The results show that genotypes 9/10 and 10/10 of *DAT1* gene was significantly higher in players than that in the control group. There were statistically significant differences in personality traits scores between boys and girls. Nevertheless, there were no statistically significant differences between individual and team game.

Conclusions: Our findings revealed a significant association between *DAT1* genotypes and personality traits in Egyptian athletes. As well, these data serve as the basis for further screening and characterization of *DAT1* alleles and genotypes distribution in the general population. Furthermore, these findings could provide valuable data for studying the psychological aspect of the athlete's personality and helps those in charge of his preparation in determining the size and intensity of the competitions that must be completed in the sports season.

Indicateurs d'évolution de la qualité de vie des seniors suite à un entraînement combiné physique et cognitif

Tiphanie Gonnord¹, David Clarys¹, Geoffroy Boucard¹, Catherine Esnard¹

¹ Centre de recherche sur la cognition et l'apprentissage, CeRCA, CNRS UMR 7295, Université de Poitiers et Université de Tours

Problématique : L'un des problèmes majeurs liés au vieillissement est le déclin cognitif qui concerne des fonctions essentielles au quotidien telles que la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives (Reuter-Lorenz & Park, 2014). Par ailleurs, le vieillissement s'accompagne souvent d'un isolement social, lequel se trouve aggravé par la crise sanitaire actuelle. Plusieurs facteurs sont mis en avant dans la littérature quant à leurs bénéfices sur la santé cognitive, notamment l'exercice cognitif (Grimaud et al., 2021), l'activité physique (Colcombe & Kramer, 2003), la réalisation simultanée d'activités physiques et cognitives (Gheysen et al., 2018) et les interactions sociales (Yang et al., 2016). L'ensemble de ces éléments renvoie à la notion d'enrichissement environnemental qui est la stimulation du cerveau par son environnement physique, cognitif et social, (Slater & Cao, 2015). Ainsi, l'implication dans un environnement enrichi contribuerait à retarder le déclin cognitif et à favoriser le maintien de l'autonomie. Cette étude vise à mettre en évidence l'effet de l'enrichissement environnemental, chez les seniors, provoqué par la réalisation simultanée d'activités physiques et cognitives dans le cadre écologique favorisant le lien social via des situations d'interactions spécifiques mises en place dans des structures à vocation d'accueil de personnes en situation de vulnérabilité. L'objectif est d'analyser l'importance de cet environnement enrichi pour la qualité de vie en général et la santé cognitive en particulier.

Méthodologie : 159 personnes âgées (≥ 65 ans), retraitées, seront recrutées et réparties aléatoirement dans l'une des trois conditions : 1) séances à domicile en individuel ($n=53$), 2) séances collectives en milieu ordinaire, en gymnase ($n=53$), 3) séances collectives en milieu enrichi dans deux structures partenaires ($n=53$). Les groupes seront composés de 8 à 10 personnes. Chaque groupe réalisera deux séances combinées d'activités cognitives et physiques par semaine, chacune d'une durée de 1 heure, durant 12 semaines. Une première cohorte sera mise en place à partir de mars 2022, les cohortes suivantes fonctionnant à l'automne 2022, puis au printemps 2023. Les mesures porteront sur différentes fonctions cognitives (mémoire épisodique et fonctions exécutives), des facteurs psychosociaux (bien-être psychologique, soutien social, estime de soi et les stratégies de buts d'accomplissements), et physiques (condition physique aérobie, force musculaire et équilibre dynamique). Les évaluations seront réalisées avant l'engagement dans les séances d'activités, à la moitié des séances (6 semaines), à la fin des séances (12 semaines), et enfin 6 mois plus tard. Les principaux résultats seront traités à la fin de l'intervention et seront comparés entre les temps d'évaluation et entre les groupes sur les capacités cognitives et physiques ainsi que sur les données psychosociales.

Conclusion : Cette étude devrait fournir des preuves substantielles de l'efficacité d'une intervention non pharmacologique, basée sur la triple stimulation physique, cognitive et sociale favorisée par les environnements enrichis, pour ralentir le déclin cognitif et contribuer à la santé des seniors. À terme, les issues de ce projet pourront être un appui aux politiques régionales de santé en ce qui concerne les enjeux liés au vieillissement de la population et aux possibilités d'intervention et de prises en charge de cette population.

Mots clés : lien social, qualité de vie, stimulation cognitive, activité physique, seniors

Effet d'un entraînement olfactif sur l'état affectif, les performances olfactives et la perception émotionnelle chez des sujets dépressifs

Jean-Philippe GUITTON ¹, Zineb LEROY-REYDELLET ¹, Lise DREYFUSS ¹, Wissam EL-HAGE ^{1,2}, Boriana ATANASOVA ¹

¹ UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours

² CHRU de Tours, Pôle de Psychiatrie, CIC 1415, Tours

De récentes études ont révélé que la dépression est caractérisée par une modification de la perception olfactive, une réduction de la réactivité émotionnelle pour les stimuli olfactifs à valence positive et une augmentation de celle-ci pour les stimuli à valence négative. De plus, il a été révélé que l'altération des fonctions olfactives semblait apparaître comme un marqueur d'état (disparition de certains troubles olfactifs après rémission clinique par traitement antidépresseur) et de trait de la dépression (persistance de certaines altérations après rémission clinique). Ces observations suggèrent le potentiel de l'usage d'un entraînement olfactif comme stratégie thérapeutique complémentaire afin d'agir sur les performances olfactives, l'état affectif, la perception émotionnelle et la sévérité des symptômes.

L'objectif de cette étude pilote a donc été d'évaluer l'effet d'un entraînement sensoriel d'une durée de 12 semaines, sur l'état affectif, l'état émotionnel et les performances olfactives des sujets. Vingt et un sujets divisés en 5 groupes selon leur état dépressif (auto-questionnaire sur les symptômes de la dépression, QIDS) et selon l'entraînement sensoriel suivi (olfactif ou visuel : contrôle), ont été inclus dans l'étude (DEP-EO : sujets dépressifs suivant l'entraînement olfactif ; DLM-EO : sujets avec des symptômes mineurs de dépression suivant l'entraînement olfactif ; TEM-EO : témoins suivant l'entraînement olfactif ; DLM-EV : sujets avec des symptômes mineurs de dépression suivant l'entraînement visuel ; TEM-EV : témoins suivant l'entraînement visuel). Tous les participants ont été évalués quant à leur niveau d'anxiété (échelle d'anxiété, STAI), de plaisir (échelle SHAPS) et d'alexithymie (TAS-20). Pour étudier l'impact de l'état affectif du sujet sur la perception émotionnelle, 2 stimuli ont été utilisés : le benzaldéhyde (odeur agréable d'amande amère) et l'acide butyrique (odeur désagréable de beurre rance). Les sujets ont ainsi évalué, pour chaque stimulus, les émotions et les traits de personnalité qu'ils ont ressenti lors de la perception, en utilisant une méthode innovante de mesure des émotions : la méthode Sense'n Feel™ (Biofortis). Les performances olfactives ont été étudiées à l'aide du Sniffin'Sticks test permettant de mesurer le seuil olfactif, la discrimination et l'identification des odeurs.

Nous avons observé une amélioration de l'état affectif traduite par une diminution des scores de dépression au QIDS ainsi que du score DIE (composante de l'échelle d'alexithymie notant la difficulté à identifier ses émotions) pour les sujets présentant des symptômes dépressifs au cours de l'entraînement olfactif (DLM-EO et DEP-EO). Une tendance à l'augmentation du score de seuil olfactif ainsi que du score de performance olfactive globale au Sniffin'Sticks test des sujets DLM-EO traduisant une amélioration de leurs fonctions olfactives a été observée. En revanche, aucune amélioration de la perception émotionnelle des sujets présentant des symptômes dépressifs n'a été observée avec la méthode Sense'n Feel.

Cette étude actuellement en cours va nous permettre de statuer quant à l'efficacité d'un entraînement olfactif sur l'état affectif et émotionnel des individus en utilisant un plus grand nombre de sujets. L'étude de l'entraînement olfactif comme outil thérapeutique améliorant la qualité de vie des sujets dans le cadre de la dépression semble prometteuse et doit être poursuivie dans le futur.

Identification of new genes of interest in amyotrophic lateral sclerosis by microarrays and NGS analyses: focus on the Ubiquitin/SUMO pathways

S. Haouari¹, S. Marouillat¹, C. Brulard², H. Blasco^{1,4}, C.R. Andres^{1,4}, F. Laumonnier¹, P. Corcia^{1,3}, P. Vourc'h^{1,2,4}

¹INSERM / U1253 iBrain, Equipe 2 - Neurogénomique et Physiopathologie Neuronale, Tours Cedex 2, France, ²UTTIL, CHRU de Tours, Tours, France, ³Service de Neurologie, Centre de Référence sur la SLA, CHRU de Tours, Tours, France, ⁴Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHRU de Tours, Tours, France

INTRODUCTION: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by the degeneration of motor neurons where protein aggregates rich in ubiquitin and ubiquitin-like proteins are found. Molecular pathways leading to these aggregates remain incompletely understood and possible implication of pathways related to protein regulation and degradation must be investigated, such as the Ubiquitin (Ub)/SUMO pathways.

METHODS: We first studied mouse motor neuronal cell line NSC-34 combining an environmental factor (oxidative stress) and a genetic factor (SOD1 gene mutation). Microarray analysis (Agilent) identified 360 transcripts differentially expressed under oxidative stress.

We next used next generation sequencing (Illumina) on DNA from patients with ALS.

RESULTS: Enrichment for genes of the (Ub)/Ub-like pathway was pointed out. We observed a combined effect of the two factors on the expression of genes, such as Uhrf2, Rbx1, Kdm2b, Ube2d2, Xaf1, and Senp1.

We observed for one patient a substitution in HECW1 gene coding for the protein NEDL1. NEDL1 is a E3 HECT ubiquitin ligase capable of ubiquitinate and degrade mutant form of SOD1 protein (Miyazaki *et al.* 2004) and to enhance p53 mediated apoptosis (Li *et al.* 2008). Transgenic mice expressing human NEDL1 show ALS-like symptoms such as muscle atrophy and motoneuron degeneration (Zhang *et al.* 2011).

CONCLUSION: In conclusion, we have identified several genes of the ubiquitin/SUMO pathways particularly interesting to study in ALS in order to better understand the pathophysiology of the disease. We focus particularly on one of them encoding the E3 ligase NEDL1.

Effect of Flupyradifurone insecticide on mammalian neuronal nicotinic receptors

Sara Kaaki, Alison Cartereau, Emiliane Taillebois, Steeve H. Thany

Laboratoire de Biologie des Ligneux et des Grandes Cultures (LBLGC) EA 1207, 45067 Orléans

Nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) are the main target of neonicotinoid insecticides which are widely used in crop protection against insect pests. Recently, these compounds are facing regulatory challenges due to their harmful effects on bees and to the development of pest insects' resistance. As a result, new generations of insecticides are now being used. Flupyradifurone (Flu) is the first representative of the novel butanolide class of insecticides. So far, this compound has shown an excellent safety profile. In this project, we studied the effect of Flu on mammalian nAChRs by expressing human $\alpha 7$ and rat $\alpha 4\beta 2$ receptors in *Xenopus laevis* oocytes and measuring the induced currents using Two-Electrodes Voltage Clamp technique (TEVC). Our results demonstrated that Flu is a partial agonist for both $\alpha 7$ and $\alpha 4\beta 2$ mammalian receptors. However, when we co-applied Flu and Ach, Flu did not modulate the Ach induced currents for both receptors.

Evaluer la compréhension morphosyntaxique avec un paradigme de regard préférentiel intermodal

Michel Lisa ^a, Bataillon Camille ^a, Latinus Marianne ^a, Tuller Laurice ^a

^aUMR 1253, iBrain, Université de Tours, INSERM, Tours, France

Le Trouble du Spectre de l'Autisme est un trouble du neurodéveloppement, caractérisé par une hétérogénéité clinique notamment en termes de compétences langagières. Les tâches d'évaluation de la compréhension morphosyntaxique existantes sont inadaptées pour de nombreux enfants. Or, objectiver fidèlement les compétences langagières de très jeunes enfants, et en particulier avec un TSA, nécessite une évaluation adaptée de la compréhension (car la production est fréquemment très limitée ou inexistante à cet âge).

L'objectif de ce travail a été de développer une tâche d'évaluation passive des habiletés langagières, adaptée aux très jeunes enfants, sans n'avoir recours ni à la production ni ne nécessitant aucun comportement (pointage).

Pour cela, nous avons développé une tâche qui utilise le paradigme de regard préférentiel intermodal en eye-tracking pour évaluer la compréhension morphosyntaxique. Nous avons proposé cette tâche à des enfants « tout venant » (N = 56 ; âge moyen = 4,17 (\pm 0,92)). La tâche est composée de courtes phrases testant la compréhension : 1) de verbes intransitifs dans des phrases simples SV (sujet + verbe), 2) de l'ordre des mots dans des phrases transitives simples SVO avec agent et patient humains réversibles ; 3) des pronoms clitics objet dans des phrases simples et 4) du temps présent et du passé composé dans des phrases transitives simples. Deux vidéos sont présentées une par une puis simultanément de part et d'autre d'un écran ; la direction du regard de l'enfant est enregistrée lorsqu'il entend une phrase cible, congruente avec l'une des deux vidéos. La seule consigne explicite est de regarder l'écran. Les données sont analysées en définissant des Régions d'Intérêts dans les enregistrements oculaires, correspondant à l'emplacement de chacune des vidéos.

Les données sont en cours d'analyse. Nous mesurons la durée de fixation sur chaque Région d'Intérêt.

Mots clés : TSA, Enfants, Compréhension syntaxique, Regard préférentiel intermodal, Eye-tracking

La pratique d'activité physique médiatise les effets de l'âge et des fonctions exécutives sur la mémoire épisodique au cours du vieillissement

Ilona Moutoussamy¹, Laurence Taconnat¹, Lucie Angel¹ & Séverine Fay¹

¹ UMR-CNRS 7295 Centre de Recherche sur la Cognition et l'Apprentissage (CeRCA), équipe « Vieillesse et Psychopathologie de la Mémoire » (ViPsyM)

L'avancée en âge est marquée par des déclinés mnésiques qui seraient liés à un déficit exécutif. La pratique d'activité physique aurait des effets bénéfiques sur les fonctions exécutives ainsi que sur la mémoire épisodique (pour revue, voir Albinet, 2008). Ces bénéfices semblent plus importants sur les tâches mnésiques les plus complexes et les plus coûteuses en ressources exécutives (Moutoussamy et al., 2022). Cependant, bien que les fonctions exécutives soient parfois citées comme un facteur explicatif des bénéfices de l'activité physique sur la mémoire au cours du vieillissement (Loprinzi, 2019), aucune étude n'a testé cette hypothèse.

Les objectifs étaient donc de mettre en évidence (1) un effet bénéfique de l'activité physique sur la mémoire ainsi que sur les fonctions exécutives, particulièrement chez les adultes âgés (i.e., les effets d'âge seraient réduits chez les adultes âgés les plus sportifs) et (2) que la pratique d'activité physique médiatise les effets de l'âge et des fonctions exécutives sur la mémoire épisodique au cours du vieillissement

19 adultes jeunes et 25 adultes âgés ont réalisé une tâche de mémoire épisodique particulièrement coûteuse en ressources puisqu'avant l'encodage de chaque mot, les participants devaient mémoriser une charge en mémoire de travail (i.e., une série de chiffres et de lettres) et la restituer dès que le temps d'encodage du mot était écoulé. Trois tâches exécutives (Stroop, TMT et N-Back), à partir desquelles un indice exécutif a été calculé, ont également été administrées. L'activité physique (i.e., de loisirs et sportives) pratiquée durant l'année passée a été évaluée grâce au questionnaire de Baecke (Baecke et al., 1982).

Les résultats montrent des effets classiques de l'âge en faveur des adultes jeunes sur les performances de mémoire, sur les tâches exécutives et l'indice exécutif. Ils montrent également un effet bénéfique de l'activité physique sur les performances mnésiques et exécutives, ainsi qu'une interaction âge x activité physique indiquant qu'une pratique élevée d'activité physique est associée à de meilleures performances de mémoire et de fonctions exécutives, particulièrement chez les adultes âgés. Enfin, chez les adultes âgés, les trois prédicteurs (âge, indice exécutif et activité physique) contribuent significativement à la performance de mémoire. Cependant, lorsque les trois prédicteurs sont entrés ensemble dans l'analyse, l'activité physique annule les effets des deux autres prédicteurs et devient le premier prédicteur des performances de mémoire. Les effets de l'âge sont donc réduits pour les âgés les plus sportifs.

Ces résultats confirment l'effet protecteur de l'activité physique sur le déclin de la mémoire épisodique et du fonctionnement exécutif au cours du vieillissement. De plus, au sein du groupe d'adultes âgés, les effets d'âge et de fonctions exécutives sont médiatisés par la pratique d'activité physique. En d'autres termes, les adultes âgés les plus sportifs auraient un meilleur fonctionnement exécutif, et par conséquent, de meilleures performances mnésiques. Ces éléments confirment en partie le modèle de Loprinzi (2019) suggérant que de nombreux facteurs, dont les fonctions exécutives, participent aux bénéfices de l'activité physique sur la mémoire.

IRM fonctionnelle chez les ovins, mythe ou réalité ?

Camille Pluchot¹, Céline Parias¹, Elodie Chaillou¹, Scott Love¹

¹ CNRS, IFCE, Université de Tours, PRC, Nouzilly, France

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) présente un potentiel inexploité pour étudier la vie mentale des animaux. L'IRMf est couramment utilisée chez l'homme et à un degré moindre chez les primates non humains et les rongeurs pour déduire les processus perceptifs, les mécanismes cognitifs, les émotions, les états mentaux et finalement, la conscience. Lors d'une expérience d'IRMf, le participant peut être à l'état éveillé et non contraint, éveillé et contraint ou sous anesthésie générale. Chacune de ces méthodes présente des avantages mais également des inconvénients. Par exemple, il existe des risques potentiels pour la santé qui sont associés à l'anesthésie et qui constituent un sérieux inconvénient. Néanmoins, l'anesthésie permet de réaliser des sessions d'IRMf relativement longues qui ne nécessitent aucun entraînement préalable des individus. Être totalement éveillé est une condition nécessaire pour étudier la majorité des fonctions cognitives supérieures. Cependant, l'IRMf totalement éveillé et sans contrainte a été uniquement réalisée chez deux espèces animales : l'homme et le chien (Andics et al 2014).

Nous présentons ici nos progrès dans le développement d'un protocole d'entraînement dont l'objectif est de réaliser des expériences IRMf avec des moutons totalement éveillés et sans contrainte. L'entraînement est réalisé depuis la naissance, et nécessite une coopération entre l'animal et l'entraîneur. Il consiste en un apprentissage de comportements en lien avec les conditions réelles (ex. monter sur une rampe et s'allonger sur la table du faux IRM créé pour l'entraînement, avoir de la mousse autour de la tête pour mimer l'antenne IRM). Ces comportements sont récompensés par un contact social physique et verbal et/ou une récompense alimentaire. L'objectif de cet entraînement par renforcement positif étape par étape est en partie d'inculquer aux agneaux une certaine flexibilité et une acceptation de la nouveauté. Le succès de cet entraînement permettrait de mieux comprendre les mécanismes neuronaux sous-jacents des capacités cognitives des moutons – des connaissances qui peuvent, en définitive, nous aider à comprendre les besoins de bien-être de ces animaux d'élevage.

Effet des représentations sociales sur le lien entre motricité et cognition : Une approche incarnée et située de la cognition

Ramsamy Guillaume, Moutoussamy Ilona, Pothier Kristel, Taconnat Laurence.

UMR-CNRS 7295 CeRCA et EA 2114 PAVEA Tours

Selon l'approche incarnée et située de la cognition, les processus cognitifs sont ancrés dans les mécanismes perceptifs et moteurs. Ces processus sont alors dépendants de notre corps (incarnés) et liés aux situations qui les ont déclenchés (situés). Selon le modèle incarné et situé de la mémoire (Act-In, Vercace et al., 2014), une trace mnésique est liée aux propriétés sensorielles et motrices présentes lors de l'encodage d'une information. Une simulation sensorimotrice permettrait la récupération plus efficace de concepts d'action (e.g. marcher, écrire). Cette simulation peut être altérée par une perturbation motrice, telle que l'immobilisation d'un membre (Bidet-Ildei et al., 2017). Cette approche s'avère pertinente pour une meilleure compréhension du vieillissement normal. En effet, les changements cognitifs observés dans le vieillissement pourraient être la conséquence de difficultés sensorimotrices (Vallet, 2015). La cognition est également considérée comme située et donc dépendante de l'environnement avec lequel elle interagit. Les stéréotypes négatifs liés au vieillissement (e.g. perte de mémoire des personnes âgées) sont dits menaçants et diminuent les performances mnésiques des sujets âgés (Bouazzaoui et al., 2016). L'effet de cette menace dans un contexte incarné et situé n'est que très peu étudié malgré l'importance de l'environnement dans ces théories. Cette étude a pour objectifs d'examiner le lien entre la motricité, la mémoire et les représentations sociales. Une perturbation motrice (e.g. diminution de la motricité) devrait avoir un effet sur les performances mnésiques. Cet effet serait plus important lorsque les participants ont de nombreux stéréotypes négatifs du vieillissement. Quatre groupes de participants ont été constitués : 3 groupes de jeunes (un groupe contrôle et deux groupes équipés d'une combinaison entravant la motricité dont un pour qui les stéréotypes négatifs du vieillissement seront activés par des consignes particulières précisant que la combinaison mime les effets du vieillissement) et un groupe âgé. Les participants remplissent un questionnaire relatif aux stéréotypes négatifs du vieillissement, puis réalisent deux tâches motrices et une tâche mnésique impliquant des verbes d'action et de non-action. Ces verbes font intervenir ou non la simulation sensorimotrice. La tâche comporte une phase d'apprentissage implicite par catégorisation, puis une phase de reconnaissance des verbes.

Les résultats indiquent que les verbes d'action sont traités plus efficacement que les verbes de non-action dans tous les groupes. Le groupe de jeunes portant un simulateur de vieillissement, pour qui les stéréotypes ont été activés, obtient des performances comparables aux personnes âgées. Les performances motrices semblent liées à la mémoire dans le groupe âgé uniquement. Les stéréotypes sont corrélés aux performances mnésiques mais pas motrices.

Dans le cadre de cette étude une perturbation motrice seule ne suffit pas à impacter la mémoire des jeunes adultes, mais doit être complétée par l'activation de stéréotypes négatifs liés au vieillissement. Cette dimension sociale ajoutée à la simulation physique conduit les jeunes adultes à assimiler les caractéristiques du vieillissement, modifiant donc leur comportement. Enfin, bien que les personnes âgées obtiennent des performances motrices et mnésiques plus faibles, elles conserveraient une bonne capacité de simulation sensorimotrice. Ainsi la diminution de motricité n'expliquerait pas complètement le déclin mnésique.

Involvement of CaMKK/AMPK pathway in the modulation of α -bungarotoxin-insensitive nicotinic acetylcholine receptors in insect neurosecretory cells

Maria Taha, Jean-Noël Houchat, Alison Cartereau, Emiliane Taillebois, Steeve H. Thany

LBLGC USC-INRAE 1328, Université d'Orléans, 1 rue de Chartres, 45067 Orléans, France

Nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) are ligand-gated ion channels that mediate fast synaptic transmission in the insect nervous system and are major targets of neonicotinoid insecticides. nAChRs activity can be modulated by intracellular Ca^{2+} pathways, but unfortunately, the mechanisms leading to this modulation are poorly understood. Various Ca^{2+} -dependent proteins may be involved in the mechanisms underlying Ca^{2+} pathways like calmodulin (CaM), which serves as a Ca^{2+} signal transducer. To explore more these calcium pathways, we used American cockroaches' neurosecretory cells called dorsal unpaired median (DUM) neurons. These neurons express two distinct α -bungarotoxin insensitive nAChRs, nAChR1 and nAChR2 which are differently sensitive to the neonicotinoid insecticides and intracellular calcium pathways. Using whole cell patch-clamp technique, we found that a distinct CaMKK/AMPK pathway is involved in the intracellular nAChRs regulation. Our results show that the selective inhibition of CaMKK reduced nicotinic currents amplitude through α -Bgt-insensitive nAChR2. Interestingly, AMPK selective activator and inhibitor had also a significant effect on nicotine-induced currents through nAChR2.

These findings provide insight into a potential distinct CaMKK/AMPK pathway involved in the intracellular regulation of nAChRs in DUM neurons.

Voie de signalisation Sonic Hedgehog et expression de gènes impliqués dans la fonctionnalité de la barrière hémato-encéphalique

Thoreau Vincent, Mehalla Massilia, Girard Léa, Page Guylène
Laboratoire NEUVACOD-3808, Université de Poitiers

La barrière hémato-encéphalique (BHE) constitue une surface d'échange hautement régulée entre le parenchyme cérébral et la circulation sanguine dans les capillaires. Les dysfonctionnements de la BHE contribuent de façon décisive à diverses pathologies neurodégénératives, dont la maladie d'Alzheimer. La mise en place et le contrôle de la fonctionnalité de la BHE sont régulés par diverses voies de signalisation, dont la voie Sonic Hedgehog (SHH), qui est impliquée dans l'intégrité et l'étanchéité de la BHE. Nous avons préalablement montré une corrélation entre l'activation de la voie SHH et l'étanchéité d'un modèle de BHE, reconstituée par coculture sur insert de cellules endothéliales (CE), de péricytes et d'astrocytes. Nous présentons ici des résultats obtenus sur monocultures de ces cellules d'origine murine. Nous observons que l'expression des gènes codant pour les acteurs de la voie SHH était faible dans les péricytes, suggérant que cette voie n'est fonctionnelle que dans les CE et les astrocytes. Dans ces deux types cellulaires, nous montrons, concernant des gènes codant pour des acteurs de la voie SHH, que le traitement des cellules par un agoniste de la voie entraîne une augmentation de leur expression, alors que celle-ci est diminuée lors du traitement par un inhibiteur. Par ailleurs, dans les CE, un traitement activateur induit une augmentation de la transcription du gène codant pour l'occludine, ainsi qu'une augmentation de la localisation membranaire de la protéine. Cet effet est encore plus visible lors de l'immunomarquage de la protéine ZO-1. Ceci suggère un renforcement des jonctions serrées, ce qui semble expliquer une augmentation de l'étanchéité de la barrière. La prochaine étape de ce travail sera de confronter ces résultats obtenus sur des monocultures à des expériences effectuées sur BHE reconstituée, afin d'étudier le rôle des interactions entre ces trois types cellulaires dans la régulation de l'expression des gènes étudiés.

Développement d'une approche RNAe (*enhancement*) permettant d'augmenter la traduction de protéines d'intérêt dans la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA).

Marie Vossels¹, Sylviane Marouillat¹, Devina Ung¹, Charlotte Veyrat-Durebex^{1,3}, Hélène Blasco^{1,3}, Philippe Corcia^{1,4}, Christian R Andres^{1,3}, Frédéric Laummonier², Kathia Zaleta-Rivera² et Patrick Vourc'h^{1,3}.

¹UMR 1253, iBRAIN, Université de Tours, INSERM, Tours, France

²LE STUDIUM Loire Valley Institute for Advanced Studies, Orleans, France

³CHU de Tours, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Tours, France

⁴CHU de Tours, Service de Neurologie, Tours, France

La SLA est une maladie neurodégénérative incurable caractérisée par la mort progressive des neurones moteurs. Pour pallier le dysfonctionnement synaptique survenant précocement dans la maladie, nous avons testé une nouvelle approche thérapeutique basée sur des lcnARN synthétiques, les SINEUPs, permettant d'améliorer l'efficacité de traduction d'ARNm cibles. Pour cela nous avons utilisé des ARN antisens ciblant, dans la région 5'UTR, les ARNm codants les synapsines (SYN I et II) et la synaptophysine (SYP), des protéines synaptiques participant à la synaptogénèse et au maintien synaptique. Ces ARN antisens ont été clonés dans un plasmide possédant le domaine effecteur SINE et codant la GFP, puis à partir de ces constructions des vecteurs viraux AAV9 exprimant ces SINEUP ont été produits.

Nos études sur l'effet des SINEUPs au sein de la lignée motoneuronale NSC-34 ont montré une augmentation d'expression des protéines SYN I et SYN II A et B ainsi qu'une augmentation de la protéine SYP. Nous avons également pu mettre en évidence une augmentation significative de la longueur des neurites pour nos différents SINEUP dans les cellules NSC34 différenciées.

Nous avons également produit un modèle *in vitro* de cultures primaires de neurones d'hippocampe présentant une réduction d'expression des protéines synaptiques cibles, comme observé dans la SLA, en traitant les cellules avec 1µM de Létrozole. En parallèle, nous avons testé des virus AAV9 exprimant les précédents SINEUPs sur des neurones. Ces expériences préliminaires ont montré une diminution d'expression de SYN et SYP dès 24h après traitement avec le Létrozole qui se prolonge à 72h. Nous avons également observé une expression de nos SINEUP dans les cultures de neurones après 10 jours de culture.

Nos résultats préliminaires sont très encourageants et pourraient participer à ouvrir la voie vers de nouvelles thérapeutiques dans les maladies neurodégénératives, et dans la SLA en particulier.