

Réunion scientifique du jeudi 26 juin 2014

MSHS – Bâtiment A5 – 5, rue Théodore Lefebvre - Poitiers

9h00 Accueil par Yves Tillet – Directeur de la SFR

Neurobiologie du vieillissement – Modérateurs : L. Taconnat (Tours) & M. Paccalin (Poitiers)

9h30 - Nathalie Bailly (EA2114) - La flexibilité prédit elle la satisfaction de vie chez les âgés ? Un suivi longitudinal de 6 ans

9h50 - David Clarys (CNRS 7295-CeRCA) - Quand les personnes âgées n'utilisent pas les bonnes stratégies, leur mémoire décline

10h10 - Sylvie Chalon (INSERM -U930) - Imagerie TEP préclinique dans un modèle murin de maladie d'Alzheimer

10h30 - Marc Paccalin (EA3808) - Perception du vieillissement et déterminants de la qualité de vie

10h50 Pause- Café (durée 30')

Plasticité – Modérateurs : A. Gaillard (Poitiers) & P. Vourc'h (Tours)

11h20 - Pascal Vaudin (INRA- PRC) - Le microenvironnement glial des neurones à GnRH en développement

11h40 - Patrick Vourc'h (INSERM- U930) - Plasticité neuronale et déficit intellectuel : rôles de la protéine Delta-caténine

12h00 - Sophie Péron (U1084-LNEC) - A delay between lesion and transplantation enhances graft integration and ameliorates repair and recovery

12h20 - Marine Droguerre (U1084-LNEC) - Greffe intranigrale vs intrastriale de neurones dopaminergiques dans un modèle animal de la maladie de Parkinson

12h40 Pause déjeuner (libre)

14h00 Communications affichées

15h00 Conférence Plénière - Philippe Vernier (Neurobiologie & Développement, Institut de Neurobiologie A. Fessard CNRS, Gif-sur-Yvette) - Origine et évolution de l'hypothalamus chez les vertébrés

Neurosciences des Comportements – Modérateurs : L. Calandreau (Tours) & JC Croizet (Poitiers)

16h00 - Raymond Nowak (INRA -PRC) - Ocytocine et attachement filial: altérations liées à l'absence maternelle

16h20 - Céline Nicolas (U1084-LNEC) - Excessive administration of cocaine induces long lasting dysregulations in cerebral metabolism in the rat

16h40 - Maël Lemoine (INSERM-U930) - Redéfinir neurobiologiquement un symptôme psychiatrique : problèmes conceptuels

17h00 - Arnaud Badets (CNRS 7295-CeRCA) - Une approche sensori-motrice de la cognition numérique

Nom	Titre	N°
Alibrán. E-U930	Vieillesse normale, fonctionnement exécutif et capacités d'adaptation stratégique en mémoire épisodique : étude électroencéphalographique	P1
Ballout N-U1084	Development and maturation of cortical embryonic neurons grafted into the damaged adult motor cortex	P2
Benoit-Marand-U1084	Functional recovery following delayed versus immediate transplantation within the adult lesioned motor cortex in mice	P3
Broc L-CeRCA	L'orthographe lexicale et morphologique flexionnelle des enfants et adolescents dysphasiques en situation de narration communicative : Une acquisition par étapes successives	P4
Bunlon F-CeRCA	Effet d'une expérience sensorimotrice sur la résonance motrice induite par la perception des expressions faciales	P5
Burger L-CeRCA	Effects of age and education level on the benefit of cognitive training: repeated practice of the Stroop test and Trail Making Task	P6
Butruille L-INRA-PRC	Characterization of the adult hypothalamic neurogenic niche in sheep and influence of an environmental factor : the photoperiod	P7
Cuberos. H-CeRCA	A primate specific isoform of Lim Kinase 2, LIMK2-1, is implicated in regulation of neurite outgrowth and intellectual disability	P8
Culig L-U930	Increasing adult hippocampal neurogenesis provides a buffer against the effects of unpredictable chronic stress	P9
Dangoumau A-U930	Rôle de la SUMOylation dans la Sclérose Latérale Amyotrophique associée à des mutations du gène SOD1	P10
Derouiche L-INRA-PRC	In vitro screening of ethinylestradiol effects on neural development	P11
Desfosses E-U930	Metabolic Scintigraphic Imaging in Rat Models of ADHD-C and ADHD-PI Phenotypes	P12
Dieme B-U930	Untargeted metabolomics approach for the urine analysis of autistic patients using LC-HRMS, 1H-NMR and 1H-13C-HSQC NMR	P13

Dugast E-U1084	Statins as new pharmacological tools against the persistence of drug addiction: Behavioral findings and neurobiological mechanisms	P14
Filipiak I-U930	A NOVEL DIFFUSION PHANTOM IMITATING BRAIN WHITE MATTER FOR MAGNETIC RESONANCE DIFFUSION WEIGHTED IMAGING AND DIFFUSION TENSOR IMAGING	P15
Galan C-EA2114	Dépendance tabagique à l'adolescence : validation française d'une échelle de mesure	P16
Gombart S-EA3808	Aging and fluid intelligence: differential involvement of representation and executive control	P17
Goudeau S-CeRCA	Impact of implicit upward comparison in classroom on academic performance	P18
Julian A-EA3808	Corrélation entre les taux de cytokines dans les cellules mononuclées du sang périphérique et le déclin cognitif à 6 mois au cours de la maladie d'Alzheimer.	P19
Kalaani J-U1084	MOLECULAR GUIDANCE OF DOPAMINERGIC CELLS TRANSPLANTED IN A MOUSE MODEL OF PARKINSON'S DISEASE	P20
Khemissi W-U930	The contribution of the HPA axis dysregulation in creating resistance to antidepressants: Evidence through an animal model of major depression	P21
Lepeltier S-EA2114	Extenuating circumstances on judgment of blame	P22
Maleysson. V- EA3808	Développement d'un modèle expérimental de la maladie d'Alzheimer chez le rat non transgénique	P23
Meugnot. A-CeRCA	Effets de l'immobilisation d'un membre sur les processus cognitivo-moteurs	P24
Monfret M-CeRCA	NEUROPROTECTIVE ROLE OF TRANS ϵ -VINIFERIN IN A CELLULAR MODEL OF ALZHEIMER'S DISEASE	P25
Naudin. M-U930	Biais sensoriels dans la dépression	P26
Nicolas C-U1084	Long-term consequences of the excessive self-administration of cocaine on brain vascular structure	P27
Nounagnon A- CeRCA	Pattern d'oxygénation musculaire au cours d'un exercice incrémentiel : comparaison de trois méthodes différentes.	P28

Plumet J- CeRCA	Effet d'un entretien cognitif régulier sur les performances en mémoire verbale auprès de personnes âgées de plus de 75 ans	P29
Ponson L-U930	Modifications précoces des capacités attentionnelles chez les victimes de trauma sexuel : une étude en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle	P30
Robert A-EA2114	DISTORSIONS COGNITIVES ET ETATS EMOTIONNELS	P31
Rochelle T-U1084	Nigrostriatal Pathway Reconstruction by Transplanting Embryonic Stem Cell-Derived Dopaminergic Neurons in Parkinson's Disease	P32
Vérité J-EA3808	Analyse moléculaire et impact du chimiotactisme dans un modèle de barrière hémato-encéphalique dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer	P33
Verneau Q-EA2114	JUGEMENT ET PRISE DE DECISION CHEZ LES ADOLESCENTS ET JEUNES ADULTES PRATIQUANT DES ACTIVITES PHYSIQUES A RISQUES	P34
Veyrat C-U930	Metabolomic approach on an in vitro model of Amyotrophic Lateral Sclerosis: an astrocytes and motor neurons co-culture exposed to oxidative stress	P35
Vitrac C-U1084	CONTROL OF MOTOR CORTICAL LOCAL NETWORK FOLLOWING DOPAMINE D2 RECEPTOR ACTIVATION IN MICE	P36

Vieillesse normale, fonctionnement exécutif et capacités d'adaptation stratégique en mémoire épisodique : étude électroencéphalographique

Alibran, E., Angel, L., Bouazzaoui, B., Isingrini, M.
UMR-CNRS 7295 CeRCA, Université de Tours

Contact :

Emilie Alibran
UMR-CNRS 7295 CeRCA
Université François Rabelais
3 rue des Tanneurs, BP 4103
37041 Tours Cedex 1, France
e-mail : emilie.alibran@univ-tours.fr
Tel : +33.2.47.36.64.08

Les études comportementales et neurophysiologiques ayant exploré les effets de l'âge en mémoire épisodique suggèrent que pour réaliser une tâche de mémoire, les adultes âgés auraient besoin de recourir davantage aux ressources exécutives que les sujets jeunes, afin de mettre en place des stratégies adaptées.

L'objectif de cette étude était d'examiner cette hypothèse à travers une mesure électrophysiologique du succès de la récupération en mémoire épisodique, l'effet old/new (différence entre les potentiels évoqués (PE) par les mots old et les PE par les mots new).

Plus précisément, il s'agissait de tester le lien entre l'effet old/new et des mesures de fonctionnement exécutif (Test du Zoo) et de capacités stratégiques d'adaptation à la difficulté de la tâche (TDAI), chez des personnes jeunes et âgées.

Pour cela, 18 adultes jeunes et 14 adultes âgés ont été soumis à une tâche de reconnaissance d'items pendant laquelle les PE étaient enregistrés lors de la phase de reconnaissance. Ils étaient également soumis au test du Zoo et du TDAI.

Les analyses électrophysiologiques indiquent un effet old/new pariétal avec une prédominance de l'hémisphère gauche chez les adultes jeunes alors que chez les adultes âgés cet effet apparaît au niveau frontal de manière symétrique. Chez les adultes âgés, l'amplitude de l'effet old/new frontal s'avère corrélée positivement au fonctionnement exécutif et à la capacité stratégique d'adaptation à la difficulté de la tâche. Chez les adultes jeunes, les mesures exécutives et stratégiques ne sont pas en lien avec l'effet old/new.

En cohérence avec le modèle PASA (*Posterior/Anterior Shift in Aging* ; Davis et al., 2007), ces résultats suggèrent que les personnes âgées présentent un effet old/new distribué de manière plus antérieure que les adultes jeunes. De plus, ce recrutement frontal observé chez les adultes âgés pourrait refléter un recours accru aux processus exécutifs et stratégiques.

Mots-clés : Mémoire épisodique, stratégies, vieillissement, potentiels évoqués.

Development and maturation of cortical embryonic neurons grafted into the damaged adult motor cortex

N. BALLOUT^{a,b}, I. FRAPPE^a, S. PERON^a, M. JABER^a, K. ZIBARA^b, A. GAILLARD^a

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

b. Doctoral School of Sciences and Technology (DSST-PRASE), Lebanese university (UL), Lebanon.

Transplantation of embryonic neurons may provide therapeutic benefits for the damaged adult brain. We previously found that grafts of embryonic cortical neurons restore adult damaged motor cortical pathways.

Here, we performed a time-course study, from 2 to 30 days following transplantation of E14 motor cortical cells expressing GFP into damaged adult motor cortex, in order to analyze the development of grafted tissue in terms of cellular composition and course of axonal projections. In addition, we performed BrdU nuclear labeling experiments to determine the date of birth of neurons of distinct cortical layer identity.

We have found a progressive neuronal differentiation and axonal outgrowth until 30 days post-transplantation. Two to four days following transplantation, only a few GFP+ axons could be detected in the close vicinity of the transplant and the majority of grafted cells exhibit characteristics of immature neurons. At 7 to 14 days post-transplantation, GFP+ fibers extended further to the striatum and thalamic and midbrain nuclei, but the level of axonal density was much lower than what was observed after 30 days.

By 7 to 14 days, an increasing number of grafted cells expressed NeuN, a mature neuronal marker, and the two main subtypes of cortical neurons, GABAergic interneurons and glutamatergic projection neurons. The analysis of proliferating cells revealed that early born BrdU+ neurons corresponded mostly to deep layer neurons, while those born later corresponded to upper layer neurons.

Overall, these data show the generation of distinct and correct corticofugal neuron subtypes even after transplantation in adult lesioned brain.

Functional recovery following delayed versus immediate transplantation within the adult lesioned motor cortex in mice

Marianne Benoit-Marand, Sophie Péron, Mohamed Jaber, Afsaneh Gaillard
Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques, INSERM U1084,
Université de Poitiers, France

Damage to the adult motor cortex leads to severe deficits in motor function. One approach for overcoming the limited regeneration capacity of the mature brain is the transplantation of embryonic or stem cells-derived neurons. A critical question regarding transplantation efficiency is the suitable time window for therapeutic intervention. Using *in vivo* electrophysiology, we investigated the functional outcome of embryonic grafts in the mice adult motor cortex transplanted immediately or 1 week after cortical lesion.

For this, aspiration lesion of the motor cortex was applied to adult mice and followed by immediate or delayed transplantation of E14 motor cortical tissue obtained from transgenic mice embryos expressing GFP. After 3 months, the functional outcome of the graft was assessed in anesthetized animals by electrically stimulating the graft to evoke a motor response.

For both time conditions, intracortical graft microstimulation induced a motor response with a threshold intensity significantly higher compared to intact motor cortex. Moreover, stimulation of the intact motor cortex preferentially evoked contralateral forelimb movements, when stimulation of the graft elicited more heterogeneous motor responses. However, the percent of appropriate motor responses to graft stimulation was higher when a delay was applied between the lesion and the transplantation.

Our results showed that both delayed and immediate motor cortex transplantation protocols induced functional responses in adult mice. However, a delayed graft seems to induce more appropriate motor responses than an immediate transplantation procedure, suggesting potential advantage of a delay between the lesion and cell replacement therapy.

**L'orthographe lexicale et morphologique flexionnelle des enfants et adolescents
dysphasiques en situation de narration communicative :**

Une acquisition par étapes successives

Lucie Broc^{1,2}, Josie Bernicot², Thierry Olive², Monik Favart², Judy Reilly³, Pauline Quémart², & Joël Uzé⁴

¹URC- Centre hospitalier Henri Laborit, Poitiers.

²Université de Poitiers & CNRS, lucie.broc@univ-poitiers.fr; josie.bernicot@univ-poitiers.fr

³San Diego State University (California, USA)

⁴CRTL- Centre Hospitalier H. Laborit, Poitiers

Le but général de l'étude est d'établir, en langue française, un profil complet des capacités en orthographe des élèves dysphasiques scolarisés en milieu ordinaire. L'objectif est de montrer dans quelle mesure la progression de l'orthographe lexicale et de l'orthographe morphologique se différencie si on prend un large empan d'âge (de 7 à 18 ans). Les capacités en orthographe ont été évaluées à travers une narration communicative. Deux groupes de participants dysphasiques (7-11 ans et 12-18 ans) ont été comparés à deux groupes de participants typiques appariés sur l'âge chronologique, le genre et le niveau socio-économique des parents. Les résultats obtenus montrent que l'orthographe lexicale est acquise avant l'orthographe morphologique pour les participants dysphasiques et typiques. En orthographe lexicale, à 7-11 ans, les participants dysphasiques ont une difficulté spécifique avec la segmentation des mots : ils produisent des mots qui n'existent pas dans la langue et qui par définition n'ont pas de marques morphologiques. En revanche, à 12-18 ans, le groupe dysphasique ne produit pas plus d'erreurs lexicales que le groupe typique. Ces résultats montrent que les enfants dysphasiques ont besoin de plus de temps pour apprendre que les enfants typiques. A 7-11 ans, avant l'apprentissage de la morphologie, ils doivent parvenir à maîtriser la segmentation des mots. De façon contre-intuitive, le faible nombre d'erreurs morphologiques des participants dysphasiques de 7-11 ans est le signe d'une difficulté. L'augmentation du nombre de ces erreurs à 12-18 ans est le signe que la difficulté a été dépassée et que l'apprentissage des marques morphologiques à l'écrit peut réellement commencer.

Mots-clés: Narrations écrites - Dysphasie – Orthographe lexicale – Orthographe morphologique flexionnelle – Développement

Effet d'une expérience sensorimotrice sur la résonance motrice induite par la perception des expressions faciales

*Frédérique Bunlon, Cécile Rougerat & Cédric Bouquet
Laboratoire CeRCA, CNRS UMR 7295, Université de Poitiers, France
Frederique.bunlon@univ-poitiers.fr*

Mots clés: Résonance motrice ; Expérience sensorimotrice, Perceptions des expressions faciales.

INTRODUCTION

Lors de l'observation d'une action exécutée par autrui, la représentation motrice de cette action est activée dans le cerveau de l'observateur (Rizzolatti & Craighero, 2004). Selon Heyes (2009), cette résonance motrice serait le fruit d'un apprentissage sensorimoteur liant mouvement observé et mouvement exécuté. Cette 'hypothèse associative' s'appuie essentiellement sur des travaux ayant montré qu'après un apprentissage sensorimoteur où les sujets réalisaient un mouvement de la main tout en observant une autre main exécuter un mouvement différent, la résonance motrice déclenchée lors de la perception des mouvements de cette main était modifiée (Press *et al.*, 2007). A ce jour, aucune étude n'a testé cette hypothèse sur la perception des expressions faciales. Ces dernières sont connues pour activer rapidement une imitation faciale spontanée, témoins d'une résonance motrice (Hill *et al.*, 2013). Notre étude visait donc à tester l'effet d'une expérience sensorimotrice sur la perception d'expressions faciales.

METHODE

Quarante huit participants (35 femmes) ont été répartis aléatoirement en 3 groupes.

Pour chaque groupe, en pré-test et post-test nous avons utilisé un paradigme mesurant l'influence de la perception d'expressions faciales sur une tâche de jugement sémantique. Les participants devaient indiquer, si le mot affiché à l'écran était en rapport avec la joie ou la colère. Simultanément, un visage exprimant la joie, la colère, ou n'exprimant pas d'émotion apparaissait à l'écran. Il y avait donc 3 conditions différentes : une condition congruente, où le mot était en accord avec l'expression faciale ; une condition incongruente, où le mot était en désaccord avec l'expression faciale ; et une condition neutre, où le visage n'exprimait pas d'émotion. Chaque participant réalisait 2 blocs de 50 essais. Suivait une phase d'apprentissage sensorimoteur.

-Groupe apprentissage compatible : les participants observaient des visages et devaient effectuer un mouvement donné selon l'expression affichée. Lorsque le visage exprimait la joie, le participant devait serrer ses dents sur un abaisse-langue, lorsque le visage exprimait la colère, il devait froncer les sourcils. Lorsque le visage n'exprimait pas d'émotion, il ne devait pas bouger.

-Groupe apprentissage incompatible : les conditions étaient similaires à celle du groupe précédent, toutefois les participants devaient effectuer l'inverse des consignes précédentes. Les participants de ces 2 groupes réalisaient 7 blocs de 50 essais.

-Groupe contrôle : les participants de ce groupe réalisaient une tâche de Stroop sur ordinateur tout en voyant simultanément des visages exprimant la joie, la colère, ou n'exprimant pas d'émotion.

RESULTATS

L'analyse des TR ne révèle pas de différence significative entre les 3 groupes en pré-test : $F(2, 45) = .17, p = .85$

L'ANCOVA sur les TR moyens avec le pré-test en covariable révèle un effet significatif : $F(2, 44) = 5.89 ; p < .01$

Des tests T de Student ont été réalisés afin de déterminer les groupes qui diffèrent significativement en post-test :

Les participants du groupe incompatible montrent une réduction significative de l'effet d'interférence en post-test, et varient significativement par rapport aux 2 autres groupes.

DISCUSSION

Nos résultats montrent, pour la première fois, un effet de l'expérience sensorimotrice sur la perception des expressions faciales. Les participants ayant reçu un apprentissage sensorimoteur de type incompatible ont montré, en post-test, une diminution significative de l'effet d'interférence. Ces résultats confirment l'hypothèse associative.

BIBLIOGRAPHIE

Heyes, C. M. (2009). Evolution, development and intentional control of imitation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 364, 2293 – 2298

Hill, A., Fitzgibbon, B., Arnold, S., Rinehart, N., Fitzgerald, P., & Enticott, P. (2013). Modulation of putative mirror neuron activity by both positively and negatively valenced affective stimuli: A TMS study. *Behavioural Brain Research*, 249, 116–123

Press, C., Gillmeister, H., & Heyes, C. (2007). Sensorimotor experience enhances automatic imitation of robotic action. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 274, 2509–2514

Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The Mirror Neuron System. *Annual Review Neuroscience*, 27, 169–192

Effects of age and education level on the benefit of cognitive training: repeated practice of the

Stroop test and Trail Making Task

Lucile Burger ; Séverine Fay & Laurence Taconnat

University François-Rabelais, Tours, France' and UMR 7295 'Centre de Recherches sur la

Cognition et l'Apprentissage, CNRS

Age-related alteration of executive functions (EFs) is a major determinant of cognitive decline during normal aging. EFs are important functions, implicated in control and regulation of other cognitive processes. Numerous studies have shown that EFs could be improved by training, in young and older adults.

Another important factor which contributes to individual differences in aging relates to the concept of cognitive reserve. Cognitive reserve is produced especially by prolonged formal education, and is involved in cognitive performance. A high level of education may thus reduce the effects of aging on cognition.

The objectives of this study were to replicate the effects of training on inhibition and flexibility in young and older adults and examine the relationship between benefits of training and the level of education especially in the older adults.

Younger and older adults were trained twice a day for 5 days (10 trials) either Stroop test (inhibition) or Trail Making Test (flexibility). We calculated the scores of inhibition and flexibility in each session and the proportion of reduction of interference between the trial N+1 and the trial N (gain).

Globally, the older adults benefited more from the training than the younger ones (significant interaction Age x Session for the Stroop and TMT), the effect of the level of education on the total gain was not significant but the high-educated older adults benefited earlier from the training (trials 1-5) than the low-educated older adults (trials 6-10).

The low educated older adults benefit as much as the high educated ones, but more practice trials are required to attain the same level of performance.

Keys words: Executive functions, training, aging, education level, cognitive reserve, inhibition, flexibility

Characterization of the adult hypothalamic neurogenic niche in sheep and influence of an environmental factor : the photoperiod

Lucile Butruille, Martine Batailler, Martine Migaud

UMR PRC INRA - CNRS - Université de Tours - IFCE, Equipe «Microenvironnement and Dynamic of Neuroendocrine Network », 37380 NOUZILLY, France.

In mammals, two neurogenic regions have been identified, the subventricular zone of the lateral ventricle and the subgranular cell layer of the hippocampal dentate gyrus. More recent studies have also demonstrated the presence of an adult neurogenic niche in the hypothalamus, a key region that controls physiological functions, such as reproduction. In sheep, a seasonal mammal, reproduction is characterized by the alternation of two periods: a period of reproduction during short days and a period of sexual rest during long days. In this species, seasonal changes in cell proliferation with an increase of newborn cells production during the short days have been reported in the hypothalamus (Migaud et al, 2011). In addition, the presence of neurogenic niche has also been shown in sheep hypothalamus. Moreover, DCX-positive cells were found in the vicinity of these hypothalamic neurogenic niche, indicating the presence of numerous neuroblasts in this structure (Batailler et al, 2014). Interestingly, DCX positive cells located near the third ventricle show an immature morphology whereas in the parenchyma, their morphology is reminiscent of more mature neurons, suggesting that some migratory events may occur in this structure.

This study aims at evaluating (i) whether the different components of the niche markers (neural stem cells, oligodendrocytes, microglia, etc.) are modulated by photoperiod by comparing their expression between short and long days (ii) the migratory potential of the sheep hypothalamic newly formed neurons.

Through an immunohistochemical approach, we assess the variation of components of the niches markers expression during short and long photoperiods. We show a variation in the density of labeling (for exemple: Iba1, sox2 and nestin) according to photoperiod (oestrus vs anoestrus). This indicates that differences in photoperiod cause cellular and cytoarchitectural rearrangements within the sheep hypothalamic neurogenic niche.

By a neuroimaging approach, we use a pilot experiment was performed to study the migratory potential of the sheep hypothalamic newly formed neurons, which consists of an i.c.v injection of MPIOs (micron-sized iron oxide particles). MPIOs are incorporated in neural stem cells by endocytosis and can be detected by Magnetic-Resonance Imagery (MRI). MRI acquisitions were performed at J-7, J0, J+4 and +16. The MRI pilot experiment proves that the use of MPIOs and RMI for the detection of a possible migration route in the hypothalamus is feasible in sheep. Once the hypothalamic migratory path established (with an increase the number of animals and the duration of the experiment: up to 180 days), we will identify the phenotype of the newly born neurons by immunohistochemistry approach.

A primate specific isoform of Lim Kinase 2, LIMK2-1, is implicated in regulation of neurite outgrowth and intellectual disability.

Cuberos H. (1,2), Tastet J. (1,2), Vourc'h P. (1,5), De Tauzia M.-A. (2), Toutain A. (1,3), Raynault M. (1,3), Thépault R.-A. (1), Laumonnier F. (1), Bonnet-Brilhault F. (1,4), Vallée B. (2), Bénédicti H. (2), Andres CR. (1,5)

(1) UMR INSERM U930, Université François Rabelais, Tours, France ; (2) CNRS UPR4301, CBM, Orléans, France ; (3) CHRU de Tours, Service de Génétique, Tours, France ; (4) CHRU de Tours, Service de Pédiopsychiatrie, Tours, France, (5) CHRU de Tours, Service de Biochimie et de Biologie Moléculaire, Tours, France

LIMK1 and LIMK2 have been involved in cognitive functions, as observed in transgenic mice. Recently, a primate specific isoform of LIMK2, LIMK2-1, has been identified. This new isoform possesses a supplementary phosphatase 1 inhibitory domain (PP1i) at the C-terminal extremity. Its expression and function remain unknown.

Therefore, we analyzed the expression of LIMK2-1 in human brain by RT-PCR and in human cells by Western blot. We demonstrated its expression at a protein level in human cells. We also showed the expression of its transcript in human fetal brain, suggesting a role for this isoform in neurodevelopment. We next overexpressed LIMK2-1 in a mouse neuronal cell line (NSC-34) and observed that this isoform decreased neurite outgrowth. Thus, we studied *LIMK2-1* gene sequence in patients with intellectual disability. We identified a rare missense variation that leads to the substitution of the serine 668 into a proline (S668P) in the PP1i domain which was significantly associated with intellectual disability. Neurite outgrowth decrease is abolished by the mutated isoform in transfected NSC-34 cells, suggesting an effect of this mutation on normal LIMK2-1 function.

Taken together, these data suggest that LIMK2-1 has a role in neurodevelopment at the level of neuritogenesis and may be involved in neurological disorders, particularly intellectual disability.

Increasing adult hippocampal neurogenesis provides a buffer against the effects of unpredictable chronic stress

Luka CULIG^{1,2}, Anne-Marie LE GUIQUET^{1,2}, Marlene BOURDEY², Jeremy LEFORT-BESNARD², Bruno BRIZARD^{1,2}, Elise VOGEL^{1,2}, Wahid KHEMISS^{1,2}, Amar SAHAY³, René HEN⁴, Catherine BELZUNG^{1,2}

¹Inserm U930, UFR Sciences et Techniques, ²Université François Rabelais, Tours, France, ³Center for Regenerative Medicine, Harvard Stem Cell Institute, Boston, MA, USA ⁴Division of Integrative Neuroscience, Departments of Neuroscience and Psychiatry, Department of Pharmacology, Columbia University New York, NY, USA

The hypothalamic–pituitary–adrenal axis (HPA) hyperreactivity is associated with the neurobiology of some mental disorders, including major depressive disorder and anxiety disorder. Antidepressants can reverse the HPA axis dysregulation both in depressed patients and animal models, but do not elicit their effects if hippocampal neurogenesis is blocked. Newborn hippocampal neurons are necessary for the recovery of the HPA axis activity after exposure to stress, implying their role in regulating the stress response. This regulatory function is mediated by other stress integrative structures, including the bed nucleus of the stria terminalis (BNST). However, it is not known if merely increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to elicit remission after exposure to chronic stress. We tested this hypothesis by using *iBax* mice, in which the pro-apoptotic gene *Bax* was selectively ablated in neural stem cells, therefore inducibly enhancing survival and functional integration of new born neurons in the adult brain. The animals were exposed to unpredictable chronic mild stress (UCMS) from week 1 and treated with tamoxifen in week 3 to induce increased neurogenesis. In week 8, they were submitted to a battery of behavioural tests to assess depressive-like and anxiety-like behavior, while in week 9 the animals were stereotaxically implanted with bilateral guide cannulas in order to assess corticosterone levels and activity in the BNST after intra-hippocampal dexamethasone infusions in week 10. We observed a decrease of stress-related behaviours in the treatment group, suggesting that newborn neurons may have a role in protection from the effects of chronic stress.

Rôle de la SUMOylation dans la Sclérose Latérale Amyotrophique associée à des mutations du gène *SOD1*

Audrey Dangoumau¹, Charlotte Veyrat-Durebex^{1,2}, Hélène Blasco^{1,2}, Philippe Corcia^{1,3}, Christian R. Andres^{1,2}, Patrick Vourc'h^{1,2}

¹ UMR INSERM U930, Université François Rabelais de Tours, 37032 Tours, France

² CHRU de Tours, Laboratoire de Biochimie et de biologie moléculaire, 37044 Tours, France

³ CHRU de Tours, Service de Neurologie, 37044 Tours, France

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative de l'adulte caractérisée par une mort sélective des motoneurones dans le cerveau et la moelle épinière. Les mécanismes physiopathologiques sont multifactoriels et restent mal caractérisés à ce jour. Parmi les 10% de cas familiaux de SLA, 20% sont causés par une mutation du gène *SOD1* codant la superoxide dismutase 1. Des agrégats contenant entre autres la protéine SOD1 sont observés dans les motoneurones de patients portant une mutation de SOD1 et dans les souris transgéniques exprimant des mutants de SOD1.

De nombreuses protéines cellulaires voient leur activité modifiée suite à leur fixation post-traductionnelle à la petite protéine SUMO (Small Ubiquitin MOdifier). Plusieurs gènes impliqués dans la SLA codent des protéines contenant des sites potentiels de SUMOylation (Dangoumau *et al.*, 2013). SOD1 contient 1 site unique de SUMOylation au niveau de sa lysine 75. Nous avons étudié le rôle de cette lysine 75 sur la formation d'agrégats et la survie des cellules de la lignée motoneuronale NSC34. Pour cela nous avons produit divers plasmides exprimant des formes mutées de SOD1, à savoir SOD1^{A4V}, SOD1^{V31A}, SOD1^{G93C} avec ou sans la lysine 75. 48h après transfection nous observons de nombreux agrégats protéiques dans les cellules exprimant SOD1^{A4V}, SOD1^{V31A} et SOD1^{G93C}, et significativement moins d'agrégats dans celles exprimant SOD1^{K75R} (absence du site de SUMOylation) ou les doubles mutants SOD1^{A4V-K75R}, SOD1^{V31A-K75R} et SOD1^{G93C-K75R}.

Ces résultats suggèrent que la SUMOylation des formes mutées de SOD1 impliquées dans la SLA est associée à la présence d'agrégats protéiques dans les motoneurones. Nous analysons actuellement si la viabilité des cellules est augmentée dans les cellules exprimant les mutants SOD1 sans site de SUMOylation. Ces études montreront si la SUMOylation est un mécanisme de protection ou de mort des motoneurones en réponse aux facteurs génétiques et environnementaux impliqués dans la SLA.

***In vitro* screening of ethinylestradiol effects on neural development**

Derouiche L., Duittoz AH., Pillon D.

UMR INRA- CNRS - Université de Tours -IFCE, 37380 NOUZILLY, France

Numerous studies conducted in human and wildlife animals impute biological and health disorders to man-made environmental pollution. Among these deleterious molecules, the pharmaceutical estrogen ethinylestradiol (EE2) is suspected to induce alterations including reproductive failure in fishes and mammals. We already demonstrated in our laboratory that developmental exposure to the xenoestrogen EE2 alters the hypothalamic neuronal ontogeny in mouse, as it increases in adult the number of Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) immunoreactive neurons in the preoptic area and the number of Calbindin immunoreactive neurons in the sexually dimorphic nucleus.

Currently, we aim at defining the underlying mechanisms by which EE2 induces these effects. Even if estrogens neuroprotective action has been well demonstrated in the literature, the mechanisms targeted are still unknown. Here we hypothesized that the estrogenic compound EE2 have a neurogenic effect during development. To test this hypothesis, we developed two models of *in vitro* cultures. On one hand, primary cultures of nasal placodes obtained from mouse embryos allow us to observe GnRH neurons and to study their neuronal migration, neurite outgrowth and cell-to-cell interactions in their microenvironment. On the other hand, we study the effects of EE2 on embryonic neural stem cells (neurosphere assay) obtained from striata or diencephalon of embryos. The neurosphere assay will allow us to identify whether EE2 targets stem cells during their pre-mitotic development or during their differentiation to neural lineages.

Altogether, these *in vitro* approaches will lead us to identify the cellular and molecular pathways regulating neurogenesis and/or apoptosis that might be altered by EE2.

Metabolic Scintigraphic Imaging in Rat Models of ADHD-C and ADHD-PI Phenotypes**Desfosses E., Lepelletier F.X., Tauber C., Chalon S., Castelnau P., Galineau L.*****INSERM-U930-Eq3***

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by hyperactivity, impulsivity and inattention. It is diagnosed in 7 to 8% of the school-aged children and frequently persists through adulthood. To date, the pathophysiology of this disorder remains unclear, even if the neuropsychological theories of ADHD support the presence of alterations in executive functions and motivation in patients. Besides, the clinical neuroimaging data showed abnormalities in the fronto-striatal networks and in the dopamine and norepinephrine neurotransmission systems in ADHD patients. Three ADHD subtypes are commonly defined including patients with predominant inattention (ADHD-PI), hyperactivity/impulsivity (ADHD-HI) or all the symptoms (ADHD-C). However, this phenotypic heterogeneity is rarely taken into account by the clinical imaging studies.

In this study, we aimed to better define the functional cerebral alterations underlying each symptom by using rat models of ADHD and scintigraphic imaging.

It has been already demonstrated that combinations of specific strains of SHR and WKY rats can be used to model the ADHD-PI and ADHD-C phenotypes (Sagvolden et al. 2009). On the basis that brain activity is closely related to brain glucose metabolism, we performed in vivo positron emission tomography using ^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F FDG) on awake SHR and WKY rats.

The results showed that rats with ADHD-C or ADHD-PI phenotypes displayed distinct brain metabolic profiles in the fronto-striatal regions. The two phenotypes exhibited significant bilateral increased metabolism in the nucleus accumbens in addition to decreased metabolism in the orbitofrontal cortex. However, the ADHD-C phenotype also displayed increased metabolic activities in the dorsomedial striatum, and cingulate cortex in addition to decreased metabolic activities in the prelimbic cortex.

These preclinical neuroimaging data provide new findings, which could help to better understand the mechanisms of ADHD and strongly suggest the implication of functional alterations in limbic networks in the expression of the inattentive phenotype observed in such animal models.

Untargeted metabolomics approach for the urine analysis of autistic patients using LC-HRMS, ^1H -NMR and ^1H - ^{13}C -HSQC NMR.

Binta Diémé^{1,2}, Sylvie Mavel^{1,2}, Hélène Blasco^{1,2,3}, Cinzia Bocca², Frédéric Montigny², Frédérique Bonnet-Brilhault^{1,2,3}, Catherine Barthélémy^{1,2,3}, Gabriele Tripi^{3,4}, Christian R Andres^{1,2,3}, Lydie Nadal-Desbarats^{1,2,3}, Patrick Emond^{1,2,3}

1-Inserm U930, Tours, France

2-Université François-Rabelais, Tours, France

3-CHRU de Tours, Tours, France

4-Université de Palermo, Italie

During the latest decades apparent prevalence of Autism has grown and was estimated in 2012 at around 1/110 worldwide. Metabolomics is a promising approach to access biomarkers helpful for the diagnosis or for the pathogenesis understanding of a disease.

Objectives are (i) to compare urine metabolic signatures of autistic patients to normal controls using analytical multimodality platforms and (ii) to identify discriminant metabolites potentially involved in the autism physiopathology.

Urine samples were collected from 29 autistic children and 33 age and sex-matched controls children. Based on data from Liquid Chromatography coupled to High Resolution Mass Spectrometry (LC-HRMS), proton Nuclear Magnetic Resonance (^1H -NMR), and Heteronuclear Single Quantum Coherence spectroscopy (2D ^1H - ^{13}C HSQC NMR), we performed a multivariate data analysis (OPLS-DA).

OPLS-DA model obtained with combined data from the three analytical platforms showed enhanced performance compared to models obtained from single analytical platform and is able to classify correctly autistic patients in the internal validation step ($R^2Y=0.93$, $Q^2=0.77$, $CV_{anova}=1,24.10^{-14}$). The predictive abilities of the model indicate the robustness of this combined approach using. This model used 71 features and 28 compounds are currently under identification. GABA, threonine, serine, glutamine, dopamine, tyrosine were found significantly altered between the two groups.

Results from this urinary screening by LC-MS and NMR spectroscopies (1D and 2D) indicate that a metabolomics approach based on complementary analytical methods may be considered as a promising tool to develop for the autism diagnosis and its pathogenesis understanding.

Statins as new pharmacological tools against the persistence of drug addiction: Behavioral findings and neurobiological mechanisms

Emilie DUGAST^a, Claudia CHAUVET^b, Céline NICOLAS^b, Elodie-Kim GRELLIER^a, Thomas HARNOIS^c, Nicolas BOURMEYSTER^c, Nathalie THIRIET^b, Mohamed JABER^b, Marcello SOLINAS^b

^a Université de Poitiers, INSERM U1084 LNEC, CHU Poitiers, Poitiers - FRANCE,

^b Université de Poitiers, INSERM U1084 LNEC, Poitiers - FRANCE, ^c Université de Poitiers, laboratoire STIM, CNRS ERL 7368, Poitiers - FRANCE

One of the most troubling aspects of addiction is the very high rate of relapse even after long periods of abstinence. Unfortunately, effective treatments for addiction and relapse are limited and the exploration of new pharmacological targets may be needed to discover new medications. Statins are inhibitors of 3-hydroxy-3methyl-Glutaryl coenzymeA (HMG-Co) reductase enzymes, which are responsible for the neo-synthesis of cholesterol and have been used for several decades to reduce blood cholesterol levels in humans. Recent evidence in animals demonstrates that, in addition to its peripheral effects, statins produce a wide variety of effects in the brain and are beneficial in several neurological conditions through mechanisms that may independent from cholesterol synthesis. In this study, we investigated whether a chronic treatment with simvastatin during abstinence could reduce craving for cocaine and nicotine. In addition, we started investigating the neurobiological mechanisms underlying the effects of simvastatin in models of relapse. For this, we allowed rats to self-administer drugs for several weeks and, at the end of self-administration training, we treated them with 1 mg/kg i.p. simvastatin daily for a 21-day period of abstinence. Drug seeking behaviour, 24 hours after the last injection, was reduced in simvastatin- compared to vehicle-treated rats.

Inhibition of HMG-CoA enzymes by statins results in the blockade of synthesis of mevalonate and in the reduction of post-translational modifications of proteins such as isoprenylation of small GTP-binding proteins (SGPs) that ultimately results in altered functions. These proteins (Ras, Rac or Rho) have critical roles in cell signaling, dendritic spines formation and neurotransmitter secretion. For neurobiological mechanisms, we have focused on the hypothesis that the beneficial effects of statins are due to the inhibition of the activity of SGPs. For this, we have obtained brain tissue from rats that have self-administer cocaine and have been treated chronically with simvastatin and we are currently measuring by western blot techniques the activation levels of Ras, Rac and Rho in different regions involved in addiction and relapse such as nucleus accumbens (NAC), ventral tegmental area (VTA), prefrontal cortex (CPF), amygdala and hippocampus...

Mots clés : addiction, relapse, statins, cocaine, nicotine, self-administer.

A NOVEL DIFFUSION PHANTOM IMITATING BRAIN WHITE MATTER FOR MAGNETIC RESONANCE DIFFUSION WEIGHTED IMAGING AND DIFFUSION TENSOR IMAGING.

FILIPIAK Isabelle^a, DESTRIEUX Christophe^a, COTTIER Jean-Philippe^{a,b}, BARANTIN Laurent^a

^a UMR INSERM U 930, Université François Rabelais, Tours, France

^b Service de Neuroradiologie, Groupement Imagerie Médicale, Hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, France

Introduction

To investigate brain microarchitecture and white fibres organization, Diffusion MR Imaging family, Diffusion Weighted Imaging (DWI) and Diffusion Tensor Imaging (DTI) are applied as non-invasive MR techniques based on water diffusion. Quantitative information can be extracted, such as Apparent Diffusion Coefficient (ADC), fractional anisotropy (FA), or mean diffusivity (MD). An indirect modelling of white fibres organization is possible using tractography algorithms. The lack of an available phantom approaching 3D anatomical structure of the white matter, and exploring different diffusion properties, make that the validation is not optimal.

In this study, we developed a phantom simultaneously imitating 3D white matter organization, and allowing the measure of several diffusion parameters.

Material & methods:

The 3D skeleton has 6 slices reproducing isotropic (slice 1) and anisotropic (slices 2-6) properties. Slice 1 is composed of 3 compartments of sucrose solutions with various concentrations; one of hydro-alcoholic gel and another of pure water. Slice 2 is composed of 5 longitudinal bundles. Different U-shape bundles were placed in slice 3. The slice 4 imitates different angular bundles. The slice 5 includes 2 crossing bundles and 1 S-shape. The last slice, 6, contains a fan shape bundle. Dyneema and nylon fibers were used to mimic fibres bundles.

This work was performed with a 3T MR scanner using the same parameters used for clinical practice.

We first measured diffusion data (FA,MD) on the artificial fibres and compared the results across fiber material and shapes. The diffusion tensor data was then calculated for each voxel and tracts were reconstructed using deterministic algorithms (Interpolated Streamline, FACT, tensorline).

Results:

In dyneema fiber bundle, FA/MD were 0.45 ± 0.05 and $1.66 \times 10^{-3} \pm 0.08$ mm²/s. In nylon fiber, FA/MD were 0.19 ± 0.06 and $2.12 \times 10^{-3} \pm 0.1$ mm²/s. FA/MD values were independent from fiber shape ($p > 0.05$) and imaging session. In order to evaluate the performance of deterministic tractography algorithms, all fibers were analyzed. It was possible to reconstruct fibres bundles from the used algorithms. Reconstruction of bundles from dyneema fibers was qualitatively better (slices #2 and #3). All angular fibers could be reconstructed, but decrease of fiber angulation below 90° induced a lower number of detected bundle tracks (Slice #4). S-shape fiber was not fully reconstructed (Slice #5). Single fiber trajectory was not detected, but the gross fan shaped appearance of the bundle was correctly reconstructed (Slice #6).

Conclusion:

With this phantom: (1) FA and MD were similar to values obtained in literature for similar synthetic material, (2) Tractography was doable on the phantom and length of detected fibers varied depending of the used material and algorithm.

This new phantom significantly expands the potential of quality control in diffusion imaging to improve the accuracy of diffusion data and tractography in clinical practice. It indeed provides both isotropic and anisotropic data in the same scanning session and mimics several 3D configuration of white matter bundles.

Dépendance tabagique à l'adolescence : validation française d'une échelle de mesure

Galan Clémentine

EA2114-Université de Tours

La consommation tabagique débute souvent à l'adolescence et les adolescents développent plus rapidement que les adultes une dépendance. Or, les outils de mesure de la dépendance tabagique à l'adolescence sont peu nombreux. L'objectif de cette étude est de valider la *Hooked on Nicotine Checklist* (HONC) en France, comparativement au *Fagerström Test for Nicotine Dependence* (FTND) sur une population adolescente large composée de préadolescents (collégiens), d'adolescents (lycéens) et de jeunes adultes (étudiants). Notre population est composée d'un échantillon général de 1278 adolescents et plus spécifiquement de 380 adolescents fumeurs d'âge moyen 17,6 ans dont 13,69% de collégiens (n=52), 59,47% de lycéens (n=226) et 26,84% d'étudiants (n=102). Les résultats montrent que la consommation tabagique augmente avec l'âge. Le HONC présente de meilleures qualités psychométriques que le FTND. Le HONC serait plus lié à la fréquence tabagique et le FTND plus à la quantité de cigarettes consommées. De plus, le HONC intègre plus de fumeurs dépendants que le FTND car il ne mesure pas que la dépendance physique, mais prend également en compte la dépendance psychologique. Il permet donc de détecter la dépendance tabagique plus précocement que le FTND. Le HONC est un outil fiable de mesure de la perte d'autonomie face à la consommation tabagique. Celui-ci pourrait donc être utilisé comme outil de dépistage en France afin d'améliorer la prise en charge de la dépendance tabagique à l'adolescence.

Mots-clés: Dépendance tabagique, Tabac, Mesures, Adolescence

Aging and fluid intelligence: differential involvement of representation and executive control

S. Gombart, S. Fay, B. Bouazzaoui, M. Isingrini

UMR CNRS 7295 CeRCA, Université François Rabelais de Tours, France

According to Craik and Bialystok (2006), examining how representation and control develop across the lifespan could help understand age-related cognitive changes. In a recent study of episodic memory, Bouazzaoui et al. (2012) observed that representation was involved in both young and older adults whereas control was only involved in the performance of older adults. The aim of the present study was to generalize Craik and Bialystok's model to fluid intelligence by examining whether representation and control are differentially involved in the reasoning and deduction abilities of young and older adults. Young and older adults were administered the Culture Fair Intelligence Test to assess fluid intelligence and crystallized knowledge and executive function measures to assess representation and control. Results replicated the classic age-related decrease in fluid intelligence and control processes, and preservation of knowledge representations. Factor analysis confirmed the independence of the two components. Correlation analyses showed that the representation factor was correlated with fluid intelligence in the same way for young and older participants, whereas the correlation coefficient for the control factor was significantly greater for older than for young adults. Regression analyses showed that only the representation factor was a significant predictor of the variance related to fluid intelligence in the young group, whereas the control factor was the main significant predictor for the older adults, with the representation factor adding an independent contribution. This study shows that results previously observed in memory can be generalized to fluid intelligence. Finally, it supports the hypothesis of a general shift from automatic to controlled forms of processing with aging (Bouazzaoui et al., 2012; Craik & Rose, 2011).

Impact of implicit upward comparison in classroom on academic performance.

Goudeau Sébastien
CeRCA-C2SE-Université de Poitiers

Intellectual achievement may sometimes not reflect people's actual ability because performance in testing situations can be undermined by self-image threats (Inzlicht & Schmader, 2012). Though well documented, the reality of such predicaments is probably underestimated, as the situational cues susceptible to trigger a self-threat can be very subtle. Here our goal is to show that the simple fact of having students raise their hand when they have found the answer to a problem can actually disrupt the achievement of those who struggle. Raising hands in a classroom is a common practice aimed at promoting active learning. It can also have adverse effects on performance by undermining self-image among students who are struggling with the class material. Here we report a randomized study in which 5th graders were first trained to perform a coding task involving associating symbols to digits. During the training phase, some of the students inadvertently received a longer preparation period for the task than the others. All students then took a test involving coding of a series of words. In one condition, they were asked to raise their hand when finished, making visible the differences in achievement among them. In another condition, these differences were invisible, minimizing social comparison. Results showed that the less prepared students underperformed when hand raising was required as compared to not. Such a finding has important implications for understanding how the differential preparedness related to socioeconomic background can translate into an achievement gap.

Corrélation entre les taux de cytokines dans les cellules mononuclées du sang périphérique et le déclin cognitif à 6 mois au cours de la maladie d'Alzheimer.

A.Julian^{1,2,3,4}, E. Dugast^{1,6}, Stéphanie Ragot⁶, C. Ornon⁴, C. Bouyer⁴, F. du Boigeheneuc^{1,3,4}, L. Blanchard^{2,4}, J-C. Claude Lecrons, Guylène Page¹, M. Paccalin^{1,2,3,4,6}.

¹Université de Poitiers, EA3808 Cibles Moléculaires et Thérapeutique de la Maladie d'Alzheimer (CiMoTheMA), CHU de Poitiers, ²Service de Gériatrie, ³Service de Neurologie, ⁴Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR), ⁵Université de Poitiers, EA 4331 Inflammation, tissus épithéliaux et cytokines, CHU de Poitiers ⁶Centre d'Investigation Clinique CIC-P1402.

Introduction : Dans la maladie d'Alzheimer (MA), les lésions histopathologiques spécifiques, plaques séniles (PS) et dégénérescences neurofibrillaires (DNFs), engendrent une réaction inflammatoire. En effet, la microglie et les astrocytes libèrent des médiateurs pro-inflammatoires à proximité des PS et DNFs. Parmi ces médiateurs, sont produits des interleukines (IL) et des chemokines, dont CCL5 impliqué dans le passage des cellules mononuclées du sang périphérique (PBMCs) à travers la barrière hémato-encéphalique. Peu d'études longitudinales ont été conduites à la recherche d'une valeur prédictive de ces taux de médiateurs périphériques de l'inflammation sur le déclin cognitif.

Patients et méthodes : étude prospective monocentrique clinico-biologique ancillaire au PHRC CYTOCOGMA. Les volontaires ont été inclus au moment du diagnostic de la MA selon les critères NINCDS-ADRDA, avant instauration d'un traitement symptomatique et avec un score au MMSE ≥ 16 et ≤ 25 . Les patients ayant une pathologie inflammatoire, un traitement anti-inflammatoire ou une Protéine C-Réactive (CRP) > 10 mg/L ont été exclus. L'objectif était d'évaluer la valeur pronostique des taux d'IL-1 β , d'IL-6, de TNF- α et de CCL5, mesurés dans les PBMCs au moment du diagnostic, sur le déclin cognitif à 6 mois. Un prélèvement sanguin a été réalisé à J0 pour l'extraction des PBMCs sur gradient de Ficoll® et le dosage des cytokines TNF- α , IL-1 β , IL-6, et de la chimiokine CCL5 par la technologie X-MAP®Luminex®. L'évaluation cognitive comportait les scores MMSE et ADAS-cog à J0 et M6.

Résultats : Au total 37 patients ont été inclus d'âge moyen 78 ± 8 ans (54 to 90 ans), 14 hommes (38%) and 23 femmes (62%) avec un score MMSE moyen de $20,43 \pm 2,63$ et un score ADAScog moyen de $15,70 \pm 5,76$. 33 patients ont été revus à M6 avec un MMSE de $19,4 \pm 4,19$ et un score ADAScog de $16,73 \pm 7,55$.

Parmi les médiateurs mesurés, les taux de TNF- α excrété par les PBMCs étaient significativement corrélés avec le déclin cognitif à 6 mois mesuré par la variation relative des scores MMSE ($r = -0,38$; $p < 0,05$) et ADAScog ($r = 0,45$; $p < 0,01$). Les taux d'IL-6 excrété par les PBMCs étaient significativement corrélés avec la variation relative de l'ADAScog ($r = 0,39$; $p < 0,05$).

Conclusion : Cette étude souligne un rôle potentiel des cytokines TNF- α et IL-6 dans le déclin cognitif à 6 mois et renforcerait le rôle précoce de l'inflammation périphérique dans la physiopathologie de la MA.

MOLECULAR GUIDANCE OF DOPAMINERGIC CELLS TRANSPLANTED IN A MOUSE MODEL OF PARKINSON'S DISEASE

J. kalaani^{a,b}, J. Roche^a, E. Hamade^b, B. Badran^b, M. Jaber^a, A. Gaillard^a, L. Prestoz^a
joanna.kalaani@etu.univ-poitiers.fr

^aLaboratory of Experimental and Clinical Neurosciences, INSERM U-1084, Cellular Therapies in Brain Diseases group; University of Poitiers, Poitiers, France.

^bDoctoral School of Sciences and Technology (DSST-PRASE); Lebanese University, Hadath, Lebanon.

The semaphorin (Sema) family of guidance molecules is involved in the anatomy of the dopaminergic mesostriatal pathway during mouse embryogenesis. For example, Sema3F and Sema3A repulsive actions in the mesencephalon contribute to the rostral orientation of the axons at E13.5, while Sema3C in the pretectum exerts an attractive effect on these axons (Prestoz et al, 2012). The expression of semaphorin molecules and their neuropilin (Npn) receptors was studied in a mouse model of Parkinson's disease, grafted with ventral mesencephalon (VM) derived fetal cells to study their possible implication in the reconstruction of this pathway following transplantation. Adult C57BL/6 mice were lesioned in left substantia nigra, and VM derived fetal cells were transplanted at the lesion site 7 days later.

In situ hybridization and quantitative RT-PCR were carried out 1 day and 7 days after lesion and transplantation in order to study the expression of semaphorins along the nigrostriatal pathway at the mRNA level. Immunohistochemical staining was performed to visualize the location of the grafted cells and to study the expression of these guidance molecules at the protein level.

Our results show that Npn1 and Npn2 receptors are expressed at the mRNA level in the VM suggesting a possible role for their semaphorin ligands in the reconstruction of the lesioned pathway. Indeed, Sema3C mRNA expression is higher in rostral mesencephalon in grafted animals as compared to controls, suggesting a possible role in the rewiring of the transplanted cells, in accordance with a previous study (Díaz-Martínez et al., 2013) that demonstrated an important growth promoting effect of Sema3C on dopaminergic axons. Quantitative RT-PCR also detected variations in the expression of Sema3A and Sema3F after lesion and transplantation in the striatal region, suggesting a possible implication of these molecules in driving the axonal projections towards their final target. As for Sema7A, the expression of this molecule decreased in several brain regions upon lesion and reached control levels 7 days after transplantation. As Sema7A is expressed during development on a subset of substantia nigra neurons as well as in the striatum (Pasterkamp et al., 2007), this decrease in expression upon lesion could be related to the depletion of dopaminergic cells.

This study demonstrates for the first time that lesion of the substantia nigra, and the graft of dopaminergic cells modulate the expression of semaphorins, suggesting the implication of these molecules in the repair of the dopaminergic nigrostriatal pathway in the transplanted animals. Further studies are needed to determine the functional role of each molecule in this repair, also the epigenetic modulation of expression of these genes will be considered through studying histone acetylation and methylation.

The contribution of the HPA axis dysregulation in creating resistance to antidepressants: Evidence through an animal model of major depression

Wahid KHEMISSI^{1, 2}, Rai Khalid FAROOQ^{1, 2}, Anne-Marie LE GUIQUET^{1, 2}, Mohsen SAKLY³, Catherine BELZUNG^{1,2}.

¹Inserm U930, UFR Sciences et Techniques, ²Université François Rabelais, Tours, France,

³Laboratoire de Physiologie intégrée, Université de Carthage, Faculté des Sciences de Bizerte, Tunisie

The Unpredictable Chronic Mild Stress (UCMS) in mice is an animal model of depression which has the advantage of reproducing the role of socio-environmental stress in the onset of a depressive episode inducing a set of alterations suggestive of symptoms of depression and to predict effectiveness of the response to antidepressants. As a first step, we subjected BALB/C mice to UCMS in order to induce depressive-like alterations. After two weeks of stress exposure we measured the regulation of the HPA axis using the dexamethasone (0.1mg/kg, ip) suppression test. According to the percentage of corticosterone suppression after dexamethasone injection, we divided the mice into two groups: High suppression (HS) and Low suppression (LS). From the fifth week onwards, we administered fluoxetine (an antidepressant from SSRI group) at 15 mg/kg (i.p.) daily. At the end of 7th week, we applied a battery of behavioral tests assessing the emotional, cognitive, and motor aspects of UCMS induced depressive-like behavior. Our results show that fluoxetine-induced antidepressant effects were observed with higher amplitude in HS when compared to LS in various behavioral aspects like coat state, novelty suppression of feeding, splash test and Nest test. The same profile was found concerning the immunohistochemical analysis of ki-67 in the dentate gyrus of the hippocampus, which is the marker of cell proliferation. This suggests that the failure of fluoxetine to induce antidepressant effects was associated to poor ability of the compounds to stimulate cell proliferation in the hippocampus owing to stress induced dysregulation of the HPA.

Extenuating circumstances on judgment of blame

Lepeltier Sandra

EA2114-Université de Tours

La méthode d'Anderson et la théorie des orientations morales de Gilligan ont été utilisées pour comprendre l'évolution de la prise en compte des circonstances atténuantes dans le jugement moral en fonction de l'âge. L'objectif était de définir si le facteur circonstance atténuante était lié au facteur intention ou s'il correspondait à un troisième facteur indépendant. Trois groupes d'âges ont été testés : les enfants, les adolescents et les jeunes adultes. Les résultats ont montré des différences significatives entre les trois groupes. En effet, les enfants prennent en compte les circonstances atténuantes seulement quand la sanction est sévère et ils présentent une orientation morale de justice. Les adolescents sont capables de faire la différence entre les trois modalités de circonstances atténuantes, quel que soit le niveau de gravité des conséquences et l'orientation de sollicitude correspond mieux à leur état d'esprit. Enfin, comme les enfants, les jeunes adultes présentent également une orientation morale de type justice mais contrairement au plus jeunes, ils ne prennent en compte les circonstances atténuantes que lorsqu'il n'y a pas de conséquence. Le facteur circonstance atténuante n'ayant pas un développement linéaire comme celui des intentions, il correspondrait à un troisième facteur indépendant.

Mots clés

Jugement moral, circonstances atténuantes, orientations morales, théorie de l'intégration de l'information, développement typique

Keywords

Moral judgment, extenuating circumstances, moral orientation, information integration theory, typical development

Développement d'un modèle expérimental de la maladie d'Alzheimer chez le rat non transgénique

Maleysson Vincent

EA3808-Université de Poitiers

Introduction : Plusieurs modèles animaux de la maladie d'Alzheimer ont été développés. Il s'agit pour la plupart, de modèles rongeurs, soit transgéniques, soit obtenus par injection de peptide Beta-amyloïde. Cependant, aucun modèle rongeur non transgénique développant à la fois les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) n'est publié à ce jour.

Objectifs : Développer un nouveau modèle de la maladie d'Alzheimer chez le rat non transgénique reproduisant les plaques amyloïdes, les DNF et leurs effets sur la mémoire.

Méthodes : Induction des lésions types Alzheimer à l'aide d'une injection intrahippocampique bilatérale du peptide Beta-amyloïde 1-42 (A β 42) pré-agrégé et d'un vecteur AAV contenant le gène humain codant pour la protéine TAU sous sa forme mutée (P301L). Identification de ces lésions par technique d'immunohistofluorescence sur coupes paraffinées et évaluation des troubles de la mémoire à l'aide d'un Radial Arm Water Maze (RAWM).

Résultats :

Lésions 3 mois après injection :

- Chez les rats traités avec le vecteur AAV-tau seul : présence de DNF dans les différentes couches de neurones de l'hippocampe, associée à une hyperactivité astrocytaire et à une perte de neurones en particulier au niveau du Gyrus denté.
- Chez les rats traités avec le peptide A β 42 seul : persistance des dépôts amyloïdes, associée à une forte hyperactivité astrocytaire et à une accumulation de cellules microgliales autour de ces dépôts.
- Chez les rats traités par l'association A β 42 et AAV-tau : présence de dépôts amyloïdes entourés de neurites dystrophiques (terminaisons nerveuses contenant des DNF) mais sans expansion des DNF aux différentes couches de l'hippocampe.

Le test du RAWM a montré une tendance à la diminution de la vitesse d'apprentissage chez les groupes traités soit par A β 42, soit par l'AAV-tau, soit par l'association des 2. Cette tendance a été plus marquée chez le groupe traité avec le vecteur seul. Cependant, les troubles mnésiques les plus sévères ont été observés chez quelques rats traités par l'association A β 42 et AAV-tau et présentant lors des investigations immunohistologiques, le co-marquage A β et DNF étendu à plusieurs niveaux de l'hippocampe.

Conclusion : Ce modèle reproduit les lésions histologiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer (plaques séniles et DNF) chez le rat non transgénique et avec une certaine progressivité (pas de DNF observées 15 jours après injection). Une inflammation chronique induite par les dépôts extracellulaires d'A β et les DNF ainsi qu'une perte de neurones au sein de l'hippocampe ont pu être également mises en évidence.

Imagerie motrice et immobilisation de courte durée d'un membre.

Aurore MEUGNOT & Lucette TOUSSAINT

Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage, (CeRCA, CNRS / UMR 7295), Université de Poitiers, France

aurore.meugnot@univ-poitiers.fr

Mots clés : imagerie motrice et visuelle, immobilisation, représentations sensorimotrices.

INTRODUCTION

Le cerveau se modifie en permanence en fonction des expériences individuelles. Ainsi, la sollicitation répétée et régulière d'un membre entraîne une modification sélective des cartes sensorimotrices activées pendant la tâche (Hlustik et al., 2004), tout comme les situations de privation sensorimotrice (Huber et al, 2006). Cependant, les conséquences comportementales qui découlent de la privation d'exercice sont encore mal connues. Cette étude a pour objectif d'examiner les effets de l'immobilisation d'un membre sur le fonctionnement des processus cognitifs impliqués dans la motricité humaine. Selon la théorie de la simulation (Jeannerod, 2001), les performances en imagerie motrice seraient le reflet du traitement cognitif des actions. L'imagerie motrice prend en compte les contraintes biomécaniques associées à chacun des mouvements, comme l'atteste l'augmentation forte des temps de réponse pour la simulation d'actions approchant des limites articulaires (Parsons, 1994). Une tâche de rotation mentale de mains, sollicitant les processus d'imagerie motrice, a donc été utilisée pour examiner les effets de l'immobilisation d'une main sur les processus cognitivo-moteurs. Une tâche de rotation mentale de stimuli non-corporels, indépendantes des processus sensorimoteurs (Kosslyn et al., 1998), a été utilisée afin de contrôler que seuls les processus d'imagerie motrice sont affectés par l'immobilisation.

METHODE

Trente deux sujets (18-30 ans) ont été divisés en 2 groupes : contrôle vs. immobilisé. Les sujets immobilisés portaient une attelle rigide à la main gauche et gardaient le bras en écharpe pendant 48 heures. Tous ont participé à 2 sessions (pré- vs. post-test) à 48 heures d'intervalle, durant lesquelles ils réalisaient 2 tâches de rotation mentale (mains vs. Chiffres, présentés de 40° à 160° dans le plan frontal). Chaque tâche comportait 96 essais présentés de façon aléatoire. L'ordre des tâches a été contrebalancé entre les sujets. Avant la passation, les sujets remplissaient un questionnaire mesurant leurs capacités d'imagerie motrice selon une perspective interne et externe (VMIQ, Isaac et al., 1986).

Des ANOVAs ont été réalisées par tâche sur les temps de réponse et taux de réussite (2 groupes x 2 stimuli x 2 sessions x 4 rotations). Des analyses de comparaison *a posteriori* ont été réalisées le cas échéant (test de Newman-Keuls).

RESULTATS

Quelle que soit la tâche de rotation mentale, un taux de réussite similaire a été observé dans les 2 groupes aux pré- et post-test. Des résultats différents d'une tâche à l'autre ont été observés pour les temps de réponse. Dans la tâche "mains" (Figure 1), les temps de réponse diminuent en post-test dans le groupe contrôle quels que soient la main et l'angle de rotation, tandis qu'une diminution significative n'apparaît que pour la main gauche à 160° dans le groupe immobilisé (groupe x session x main x rotation, $F(3,84)=2.68, p=.05$). Dans la tâche "chiffres", les temps de réponse diminuent en post-test dans les 2 groupes quels que soient le stimulus et l'angle de rotation (session, $F(1,28)=6.20, p=.019$).

Une analyse corrélacionnelle sur les scores au VMIQ et la différence des temps de réponse entre pré- et post-test des stimuli à 160° du groupe immobilisé montre que la diminution des temps de réponse est d'autant plus forte que les sujets ont de faibles capacités d'imagerie motrice interne.

DISCUSSION

Les résultats de notre étude montrent, pour la première fois, que l'immobilisation d'un membre perturbe les capacités d'imagerie motrice (tâche "mains") sans affecter les capacités d'imagerie visuelle (tâche "chiffres"). L'immobilisation empêche l'amélioration des temps de réponse et modifie le profil des temps de réponse correspondant à la main immobilisée (Figure 1). L'immobilisation semble affecter le fonctionnement du système sensorimoteur, sur lequel reposent les mécanismes d'imagerie motrice (*subject-centered strategy*), et conduirait les sujets à recourir à une stratégie d'imagerie visuelle, consistant à manipuler mentalement les images de mains comme de simples objets (*object-centered strategy*). L'abandon d'une stratégie d'imagerie motrice au profit d'une stratégie d'imagerie visuelle après immobilisation est d'autant plus facilement réalisé par les sujets présentant de faibles capacités à simuler leur propre action.

NEUROPROTECTIVE ROLE OF *TRANS* ϵ -VINIFERIN IN A CELLULAR MODEL OF ALZHEIMER'S DISEASE

NAME(S) OF AUTHORS: RIOUX BILAN A ¹, VION E ¹, MONFRET M ¹, BOURDEAUD E ², CHASSAING D ¹, PAGE G ¹, GUILLARD J ²

¹ University of Poitiers, Cibles moléculaires et Thérapeutique de la Maladie d'Alzheimer – EA3808 e-mail : agnes.rioux-bilan@univ-poitiers.fr; ² University of Poitiers, Laboratoire de Glycochimie - UMR CNRS 7285 Institut des Milieux et Matériaux de Poitiers e-mail : jerome.guillard@univ-poitiers.fr

Background: Alzheimer's disease (AD), is an irreversible progressive neurodegenerative disease characterized by the abundance of protein deposits that trigger neuronal degeneration, especially extracellular accumulation of β -amyloid peptide ($A\beta$). $A\beta$ is toxic *via* multiple pathways. Peptide aggregation leads to extracellular senile plaques formation and induces oxidative stress and inflammation [1] and these two last processes exacerbate APP processing. All contribute to neuronal dysfunction and cell death. Polyphenolic compounds are known to have wide-ranging properties with regard to health owing to their antioxidant effect [2] and for helping to prevent various diseases like neurodegenerative disorders. Another property of polyphenols is that they interact with peptides and proteins [3]. Such interactions might be important at the biological level, in particular in AD. Indeed, studies have shown that polyphenols have potent anti-amyloidogenic activities, *in vitro* and in cellular models [4, 5, 6, 7]. A broader range of stilbenic phytoalexins are synthesized by *Vitis vinifera* in response to different stresses. These stilbenes can be constitutively found in the grape canes and all woody parts. Canes are traditionally eliminated by annual pruning from the vineyard, either deposited on the soil or burned. Nevertheless, this waste material constitutes a potential source of high value compounds. Resveratrol is largely studied but few articles concerning *trans* ϵ -viniferin are published. However, *in vitro* studies showed a strong inhibition of the $A\beta$ aggregation process by *trans* ϵ -viniferin or its glucoside [7, 8].

Objective of the study: The principal aim of this study was to determinate the potential neuroprotective role of *trans* ϵ -viniferin isolated from *Vitis vinifera* cane extracts using new technologie [9], by studying anti-inflammatory action of this polyphenol in a cellular model of AD and its anti-aggregating and/or disaggregating effects on $A\beta_{1-42}$ *in vitro*.

Methodology: Cellular model of AD was a murine primary cultures of neurons and astrocytes treated by $A\beta_{1-42}$ [20 μ M] preliminary aggregated and IL-1 β [200 pg/mL] to reproduce inflammatory context observed in AD. Cell viability was estimated by cell-titer Aqueous test (Promega). Anti-inflammatory action of *trans* ϵ -viniferin was studied by quantifying levels of TNF- α and IL-6 with X-MAP[®] Luminex assay (Millipore). Anti-aggregating and/or disaggregating effects of *trans* ϵ -viniferin on $A\beta_{1-42}$ *in vitro* was studied by scanning electron microscopy.

Results: We showed that *trans* ϵ -viniferin could be a protective agent against AD. Indeed, we demonstrated that pre-treatment with *trans* ϵ -viniferin [1 μ M] inhibited inflammation induced by $A\beta_{1-42}$ and IL-1 β in primary cultures of murine neurons and astrocytes. Extracellular levels of TNF α and IL-6 were thus respectively decreased by 54 and 40%. Furthermore, scanning electron microscopy allowed us to confirm that *trans* ϵ -viniferin [1 μ M] inhibited $A\beta_{1-42}$ aggregation process with a superior efficacy than resveratrol and even induced disaggregation of aggregated peptide.

Conclusion: These results are very promising and promote us to test *trans* ϵ -viniferin in a murine model of AD [10].

References:

- [1] Heneka MT, O'Banion MK, Terwel D, Kummer MP (2010). *J Neural Transm* 117:919-947.
- [2] Scalbert A, Manach C, Morand C, Remesy C, Jimenez L (2005). *Critical reviews in food science and nutrition* 45:287-306.
- [3] Richard T, Vitrac X, Merillon JM, Monti JP (2005). *Biochimica et biophysica acta* 1726:238-243.
- [4] Ono K, Yoshiike Y, Takashima A, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M (2003). *Journal of neurochemistry* 87:172-181.
- [5] Mandel S, Youdim MB (2004). *Free radical biology & medicine* 37:304-317.
- [6] Riviere C, Papastamoulis Y, Fortin PY, Delchier N, Andriamanarivo S, Waffo-Teguo P, Kapche GD, Amira-Guebalia H, Delaunay JC, Merillon JM, Richard T, Monti JP (2010). *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 20:3441-3443.
- [7] Richard T, Poupard P, Nassra M, Papastamoulis Y, Iglesias ML, Krisa S, Waffo-Teguo P, Merillon JM, Monti JP (2011). *Bioorganic & medicinal chemistry* 19:3152-3155.
- [8] Riviere C, Richard T, Quentin L, Krisa S, Merillon JM, Monti JP (2007). *Bioorganic & medicinal chemistry* 15:1160-1167.
- [9] Patent WO2010063980 Valagro carbone renouvelable.
- [10] Work in progress.

Biais sensoriels dans la dépression

Marine Naudin ^a, Tatiana Carl ^b, Simon Surguladze ^c, Catherine Guillen ^b, Philippe Gaillard ^{a,b}, Catherine Belzung ^a, Wissam El-Hage ^{a,b,#}, Boriana Atanasova ^{a,*,#}

^a *INSERM U930 ERL, Université François Rabelais, 37200 Tours, France*

^b *Clinique Psychiatrique Universitaire, CHRU de Tours, 37044 Tours, France*

^c *Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK*

L'altération des processus émotionnels est au cœur de la symptomatologie de la dépression. Afin de mieux comprendre ces processus, l'objectif de ce travail a été de caractériser les biais sensoriels, à travers l'étude de l'olfaction et de la reconnaissance des émotions faciales, mais également d'observer si ces altérations sont toujours présentes après rémission par traitement antidépresseur. 48 patients dépressifs et 41 volontaires sains appariés en âge et en genre ont été inclus. 22 patients ont été revus après 3 mois de traitement. Des évaluations cliniques, olfactives et de reconnaissance des émotions faciales ont été effectuées. Nos résultats montrent que la dépression est associée à une anhédonie olfactive (les stimuli olfactifs agréables sont perçus comme moins agréables), une alliesthésie olfactive négative (les stimuli olfactifs désagréables sont perçus comme plus désagréables), ainsi qu'un biais dans la reconnaissance des émotions faciales (biais pour la reconnaissance de la joie et de la tristesse). De plus, nos résultats ont mis en évidence que toutes ces altérations sont des marqueurs d'états de la dépression, suggérant que les patients retrouvent des processus sensoriels similaires à ceux des participants contrôles après traitement.

Long-term consequences of the excessive self-administration of cocaine on brain vascular structure

Céline Nicolas¹, Maureen Francheteau¹, Pierre Olivier Fernagut², Marcello Solinas¹

¹INSERM U-1084, Experimental and Clinical Neurosciences Laboratory, University of Poitiers, 1 Rue Georges Bonnet, 86022, Poitiers-France

²UMR 5293, Institute of Neurodegenerative Diseases, National Center for Scientific Research, University of Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France.

Cocaine is known to produce vascular damage in cocaine abusers. Despite considerable clinical data, very few studies have investigated the neurovascular modifications induced by chronic cocaine intake in animal models. Here, we investigated whether excessive cocaine taking could produce structural changes in the brain vasculature and whether these modifications persist after discontinuation of drug taking. For this, after 7 days of cocaine self-administration training (2h/day), rats were given either short-access (1h/day) or long-access (6h/day) to cocaine self-administration for 20 days. A third group did not undergo self-administration and served as control. At the end of self-administration, rats underwent forced abstinence and brain samples were obtained after 7 or 28 days for immunohistochemical staining of endothelial cells. The length of vessels was quantified in several regions including the nucleus accumbens (NAc) Core and Shell, the Ventral Tegmental Area (VTA), the cingulate cortex (Cg) and several nuclei of amygdala using unbiased stereological methods. We found that long-access to cocaine produced significant decrease in the length of blood vessels in the Shell of the nucleus accumbens after 7 days of withdrawal which tended to return to basal levels after 28 days. Moreover, an increase in the length of blood vessels was observed in the Central Amygdala after 28 days of withdrawal. Exposure to cocaine did not significantly alter the length of vessels in other regions. These results suggest that chronic long-access to cocaine induces selective modifications in vascular structure in regions involved in drug addiction, which could contribute to the pathophysiology of addiction.

Pattern d'oxygénation musculaire au cours d'un exercice incrémentiel : comparaison de trois méthodes différentes.

Nounagnon Agbangla

CeRCA-ATCO-Université de Poitiers

La spectroscopie proche de l'infrarouge (Near-Infrared Spectroscopy - NIRS) est une technique d'imagerie optique non invasive qui permet de mesurer l'oxygénation d'un tissu biologique comme le tissu cérébral ou le tissu muscle. Dans le domaine sportif, cette technique est de plus en plus utilisée pour mesurer les changements régionaux des concentrations de l'oxyhémoglobine ($[HbO_2]$) et de la déoxyhémoglobine ($[HHb]$) intramusculaire et ceci en fonction de la force produite. Mais pour déterminer ces changements, maintes méthodes de traitements des données sont utilisées, notamment celles de l'amplitude, de la pente, et de l'aire sous la courbe. Mais aucun consensus n'est encore établi sur ces trois différentes méthodes pour déterminer celle à utiliser pour quantifier ces changements.

L'objectif de notre étude est donc d'utiliser ces trois méthodes pour explorer les changements des paramètres hémodynamiques du muscle fléchisseur commun des doigts au cours d'un exercice de contraction isométrique.

Après avoir mesuré les variations d'oxygénation du fléchisseur commun superficiel des doigts durant trois différentes contractions à trois différentes intensités. Les données ont été traitées avec les trois méthodes. Les résultats montrent que la méthode de la pente semble être la plus sensible pour déterminer les faibles variations des paramètres hémodynamiques plus particulièrement l'oxyhémoglobine.

Effet d'un entretien cognitif régulier sur les performances en mémoire verbale auprès de personnes âgées de plus de 75 ans

Jocelyne PLUMET et David CLARYS

UMR-CNRS 7295, Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage, Université de Poitiers
plum4j@aol.com

Introduction : Divers mécanismes de plasticité associés à des stimulations de l'environnement ont été décrits dans le cerveau âgé. L'objectif de cette étude consiste à vérifier si une sollicitation régulière des fonctions cognitives constitue un facteur critique au maintien des capacités cognitives.

Matériel et méthode : Cent quinze participants âgés de 76 à 92 ans, en bonne santé, ont été répartis en 4 groupes selon leur niveau d'études (moins de 12 ans ou 12 ans et plus) et leur participation ou non à un programme cognitif (première participation ou participation depuis au moins 9 ans). L'entretien cognitif, basé sur le volontariat, se déroule en milieu associatif durant 14 semaines (une séance de 2h30 par semaine). Il comprend environ 70 exercices cognitifs différents qui changent tous les ans. Les performances dans une tâche d'apprentissage d'une liste de 10 mots familiers ont été recueillies avant l'intégration au programme (nouveaux participants) ou lors de la dernière évaluation trisannuelle (participants réguliers). La plainte mnésique également a été estimée.

Résultats : Quel que soit leur niveau d'études, les participants ayant eu une activité cognitive régulière ont présenté significativement moins de difficultés dans la tâche de mémoire que les nouveaux participants de même âge. L'acquisition des mots s'est avérée plus rapide, mieux organisée et plus consistante. Le rappel différé a été également meilleur. Toutefois, certaines capacités d'encodage ont semblé n'être que peu modifiées malgré l'entretien cognitif. Elles sont apparues cependant mieux préservées pour les participants ayant un niveau d'études élevé. Enfin, bien qu'elle soit sans corrélation avec la performance, la plainte mnésique des participants réguliers s'est avérée sensiblement réduite comparée à celle de nouveaux participants.

Discussion : Un entretien prolongé des fonctions cognitives permet de réduire ou différer le déclin cognitif lié à l'âge quel que soit le niveau d'études. Toutefois, si certaines capacités semblent pouvoir être maintenues ou compensées, d'autres semblent moins sensibles à une stimulation cognitive régulière, tout du moins à un âge avancé. Les contributions d'une réduction de la plainte mnésique et d'un maintien des fonctions exécutives restent à déterminer.

Modifications précoces des capacités attentionnelles chez les victimes de trauma sexuel : une étude en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

Ponson L, Andersson F, El Hage W

INSERM-U930-Eq5-Université de Tours

Introduction : Les agressions sexuelles sont une des principales causes d'état de stress post-traumatique (PTSD). La plupart des données concernant le PTSD sont issues d'études sur des populations de vétérans et peu d'études en neuroimagerie ont porté sur le post-trauma précoce. Dans cette étude, l'objectif principal est de mettre en évidence les réseaux d'activation cérébrale au cours d'une tâche de Go/NoGo émotionnel chez un groupe de patientes victimes d'abus sexuel récent et chez un groupe témoin.

Méthode : Nous avons inclus un échantillon de patients ayant été exposé à un trauma sexuel (n=16) et un échantillon de témoins sains sans antécédent de trauma (n=8). Des tests neuropsychologiques et en neuroimagerie ont été réalisés par les deux groupes, dans les 45 jours après le trauma pour les victimes. L'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf) a été réalisée durant une tâche de Go/No-Go émotionnel utilisant des stimuli de visages joyeux, tristes ou neutres. Les performances attentionnelles ont été évaluées grâce à trois tests neuropsychométriques : le trail making test et deux tests de la batterie de Zimmermann et Fimm, évaluant la flexibilité et la capacité de déplacement du foyer attentionnel.

Résultats : Une altération des capacités attentionnelles a été retrouvée chez les victimes qui ont montré une moins bonne flexibilité et des temps de réponse globalement plus longs que ceux des témoins au cours des tests neuropsychométriques. Dans le groupe témoin, le Go/NoGo émotionnel en IRMf n'a pas mis en évidence de région significativement plus activée pour les contrastes étudiés. Pour les victimes, le cortex cingulaire antérieur rostral (CCAr) s'active plus en réponse aux stimuli de visages d'hommes que de femmes et plus particulièrement lorsque la consigne consiste à les inhiber.

Conclusion : Ainsi, en considérant les visages masculins comme des stimuli interprétés comme menaçants par les victimes, l'activation du CCAr et l'absence d'activation de l'amygdale pour ces stimuli suggère qu'en post-trauma précoce le CCAr aurait un rôle d'inhibiteur de l'amygdale.

DISTORSIONS COGNITIVES ET ETATS EMOTIONNELS

Anita Robert, Valérie Pennequin, Nicolas Combalbert & Guillaume Gimenes
EA 2114, Psychologie des Âges de la Vie, Université François-Rabelais de Tours

Les distorsions cognitives sont définies comme des raisonnements erronés jouant un rôle déterminant dans l'émergence d'un certain nombre de troubles mentaux et émotionnels (Beck, 1963, 1964). La Thérapie Comportementale et Cognitive (TCC) en particulier se fonde sur l'identification de ces distorsions cognitives dans le raisonnement usuel du patient, et leur remplacement par des raisonnements alternatifs. Franceschi (2007) définit les distorsions cognitives grâce à trois notions : notion de classe de référence (constitué par un ensemble de phénomènes ou d'objets –les parties du corps ; événements et faits de vie–) notion de dualité (correspond à une paire de concepts –positif/négatif–) et le système de taxons (consiste en une taxonomie qui permet d'évaluer et de classer les éléments de la classe de référence selon le critère correspondant à une dualité donnée).

À partir des modèles de Beck (1963, 1964) et de Franceschi (2007), nous avons étudié le lien entre les états émotionnels et les distorsions cognitives. Pour mettre en évidence ce lien, nous nous interrogeons sur l'évolution des distorsions cognitives selon le niveau d'anxiété et/ou de dépression des sujets ?

Notre étude porte sur 235 sujets adultes (62 hommes et 173 femmes), âgées de 18 à 68 ans (M=25.56 ans, ET=8.95). Ils ont répondu à un questionnaire composé du QBC-A (Questionnaire des Biais Cognitifs pour Adultes) qui permet d'identifier et de quantifier les distorsions cognitives, et de la HADS (Hospital Anxiety and Depression scale) qui mesure le niveau d'anxiété et de dépression des sujets.

Les analyses de régression mettent en évidence un lien significatif des états émotionnels avec les distorsions cognitives. Les résultats ont également montré des profils différents selon l'orientation de l'état émotionnel, dépressif ou anxieux.

Les biais « Minimisation », « Style Dichotomique » et « Requalification de l'autre pôle » sont particulièrement en lien avec le niveau de dépression. En effet, la dépression est plutôt caractérisée par un biais d'inhibition des événements positifs et à une mémorisation exacerbée des événements négatifs. Les biais « Maximalisation », « Fautes de Style », « Inférence Arbitraire » et « Omission du neutre » sont plus spécifiquement liés au niveau d'anxiété qui se caractérise par un biais attentionnel, des difficultés à inhiber les informations menaçantes et une vision globale du monde.

Le développement de l'outil QBC-A et l'étude des liens entre les troubles émotionnels et les distorsions cognitives pourraient permettre la mise en place d'une meilleure prise en charge des pathologies émotionnelles par les TCC.

Mots clés : Distorsion cognitive, états émotionnels, dépression, anxiété.

“Nigrostriatal Pathway Reconstruction by Transplanting Embryonic Stem Cell-Derived Dopaminergic Neurons in Parkinson’s Disease”

Rochelle T, Brot S, Brisson S, Bonnet ML, Droguerre M, Saha B, Jaber M, Gaillard A

INSERM U1084, Experimental and Clinical Neurosciences Laboratory, University of Poitiers, Poitiers, France

Parkinson’s disease (PD) is a neurodegenerative disorder associated primarily with a progressive loss of dopaminergic (DA) neurons in the substantia nigra (SN), leading to a loss of dopamine in the target brain region, the striatum. Cell replacement therapies in PD aim to restore physiological levels of dopamine in the striatum by transplanting DA neuroblasts obtained from fetal ventral mesencephalon (VM) tissue. To date, cell transplantation strategies in PD have focused mainly on placing grafts in ectopic locations, within the striatal target region, far from the degenerated SN site. Previous study in our laboratory with a PD animal model has demonstrated that intranigral transplantation of VM tissue can be highly effective in cell based therapies as transplanted neurons can integrate within the host brain, send projections to target areas, restore the damaged circuitry, increase striatal dopamine levels and restore normal behavior. Our project aims to derive DA neurons from embryonic stem cells and to transplant these neurons homotypically in the SN of PD mice. Our in vitro culture results show that differentiating neurons express markers specific to midbrain DA precursors and approximately 30% of the total neurons differentiate into Tyrosine Hydroxylase-positive neurons. When grafted into the lesioned SN of adult mice, these cells can survive, differentiate into DA neurons, and most importantly develop projections to the lesioned striatum. Ongoing study is directed towards behavioral and functional studies to attain effective recovery from PD.

Analyse moléculaire et impact du chimiotactisme dans un modèle de barrière hémato-encéphalique dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

J. Vérité¹, D. Chassaing¹, E. Dugast¹, M. Morel¹, M. Paccalin^{1,2}, G. Page¹, T. Janet¹

(1) : EA 3808- Cibles Moléculaires et Thérapeutique de la Maladie d'Alzheimer-Université de Poitiers- UFR MED & SFA

(2) : Serv de Gériatrie, CMRR, CIC-P 1402, Hôpital Universitaire de Poitiers,

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative complexe et multifactorielle, posant un véritable problème de santé publique. Trois lésions histopathologiques sont retrouvées : les plaques séniles, les dégénérescences neurofibrillaires et la mort neuronale. Elle se caractérise également par une composante inflammatoire centrale et périphérique. Cette inflammation fait l'objet d'un débat sur son effet bénéfique ou délétère dans la MA. Les dernières données soulèvent aussi que le feu inflammatoire central conduirait à la sénescence microgliale. Cette situation de détresse centrale pourrait être prise en charge par les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMCs), passant la barrière hématoencéphalique (BHE) pour assurer l'élimination amyloïde. Mais sur le plan moléculaire, tout reste à découvrir pour mieux comprendre le passage de ces cellules PBMCs à travers la BHE.

L'objectif de ce travail est d'étudier l'expression de 5 chimiokines (CCL2, CCL4, CCL5, CXCL10, et CX3CR1) déjà citées dans la littérature pour leurs rôles dans la physiopathologie de la MA, en incluant des PBMCs issues de patients atteints de la MA dans un modèle *in vitro* de BHE incluant la majorité des types cellulaires la constituant.

Nous avons pu aussi démontrer que certaines chimiokines dont CCL2 et CXCL10 augmentent même sans l'exposition du milieu central au peptide amyloïde avec une induction très forte de CXCL10 dans les cellules endothéliales. Au contraire, les taux de CCL4 et CCL5 diminuent dans les PBMCs, là encore sans l'impact du stress amyloïde central, soulignant une régulation négative de l'environnement de la BHE sur les PBMCs.

Ainsi avec ce modèle intégré, nous démontrons le rôle des PBMCs de patients atteints de la MA sur l'environnement chimiotactique au niveau de la BHE et en retour la régulation des chimiokines par cet environnement sans qu'il y ait atteinte du compartiment central.

Mots clés : Maladie d'Alzheimer, neuroinflammation, chimiokines, BHE

JUGEMENT ET PRISE DE DECISION CHEZ LES ADOLESCENTS ET JEUNES ADULTES PRATIQUANT DES ACTIVITES PHYSIQUES A RISQUES

VERNEAU Quentin (Doctorant) ; BODI Gaëlle (Etudiante en Licence) ; PENNEQUIN Valérie (Professeure des Universités)

EA 2114 : Psychologie des Ages de la Vie-Université de Tours

Le but de cette recherche est d'étudier le mode de traitement privilégié par les jeunes pour juger du risque d'une situation. Les modèles cognitifs actuels présentent des limites quant à la modélisation de la prise de décision dans les situations sportives. Ces dernières ont pour particularité d'avoir une dimension spatiotemporelle très spécifique avec de nombreux éléments à traiter dans des temps très courts où la prise de décision ne peut s'expliquer par des modélisations complexes de traitement de l'information. Des auteurs tels que Araujo, Davids et Hristovski, (2006) ou Bennis et Pachur, (2006) ont proposé des approches dites « écologiques » ou « naturelles » pour appréhender la prise de décision ou la prise de risque spécifiquement dans le champ des activités physiques. A partir de ces approches et en s'appuyant sur le modèle de Delignières (1993) de l'homéostasie du risque ; adapté des travaux de Wilde (1988) sur les risques routiers, nous avons créé un questionnaire qui a pour but de mesurer les erreurs de jugement du risque et les erreurs d'évaluation de ses compétences. Ensuite nous avons identifié si ces erreurs sont des prédicteurs pertinents de la prise de risque potentielle chez les adolescents et jeunes adultes. Le questionnaire est composé de 14 scénarios adaptés à la pratique du BMX et du VTT mesurant les erreurs citées précédemment et la prise de risque des participants.

Actuellement en cours de passation, nous souhaitons présenter les premiers résultats sur 22 pratiquants de BMX de 11 à 22 ans. Les analyses statistiques semblent tout d'abord montrer que le risque est toujours mal évalué par rapport au risque objectif quel que soit l'âge alors que l'on observe un effet significatif et bénéfique de l'âge sur l'évaluation des compétences. Les plus jeunes ayant une tendance à la surévaluation. Les premiers résultats montrent que l'âge et l'erreur d'évaluation des compétences sont des prédicteurs pertinents de la prise de risque, plus précisément de la capacité à adopter un comportement adapté à la situation.

Cette étude est principalement menée dans le but de comprendre les déterminants psychologiques qui peuvent conduire à une situation d'accident. L'identification des erreurs d'évaluation engageant les jeunes dans des risques démesurés est alors une nécessité face à l'engouement grandissant pour les sports extrêmes. Ces premiers résultats laissent à penser que les campagnes de prévention ne doivent pas essentiellement s'orienter sur l'identification et la description du risque d'une situation lorsque l'on s'adresse à un public jeune, mais bien sur

l'évaluation des compétences du sujet afin qu'il ajuste mieux ses comportements dans les situations risquées. Ainsi dans le cadre des situations sportives risquées il semble nécessaire que chacun soit informé des efforts et des compétences nécessaires à la réalisation d'une tâche et également qu'il reçoive un retour personnalisé pour pouvoir apprendre à s'autoévaluer le plus objectivement possible et minimiser les comportements dangereux.

Mots clés : Jugement, prise de décision, risque, activité physique, évaluation.

Title: Metabolomic approach on an *in vitro* model of Amyotrophic Lateral Sclerosis: an astrocytes and motor neurons co-culture exposed to oxidative stress

Veyrat-Durebex C^{1,2}, Corcia P^{1,3}, Piver E⁴, Emond P^{1,5}, Dangoumau A¹, Vourc'h P^{1,2}, Devos D⁶, Andres CR^{1,2}, Blasco H^{1,2}

1. UMR INSERM U930, Université François-Rabelais Tours, Equipe « Neurogénétique et neurométabolomique », 37032 Tours, France
2. CHRU de Tours, Laboratoire de Biochimie et de biologie moléculaire, 37044 Tours, France
3. CHRU de Tours, Service de Neurologie, 37044 Tours, France
4. INSERM U966, 37032 Tours, France
5. PPF, ASB, Université François Rabelais, Tours, France
6. EA1046 Faculté de médecine, Lille, France

Aims

Although genetic and environmental factors have been associated with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), pathophysiology of ALS remains unknown in the majority of cases.

In order to improve the knowledge of the pathophysiology of this disease and associated metabolic alterations, we developed a metabolomic approach on a cellular model reproducing genetic (mutation in Superoxide Dimutase 1, *SOD1* gene) and “environmental” (oxidative stress) conditions of ALS.

Methods

A co-culture model of mouse astrocytes (C8-D1A cell line) and motor neurons (NSC-34 cell line) expressing or not human *SOD1* protein wild-type or G93C mutant were exposed to oxidative stress (menadione 10 µM). The two cell types were collected at 3 times post-stress (for 48h). Analyzes of intracellular media were performed by gas chromatography coupled to mass spectrometry after extraction (methanol/water/chloroform) and derivation (oxymation and silylation) of intracellular metabolites. Data were analyzed using multivariate analysis (OPLS-DA) using Simca P+ software (Umetrics, Umea, Sweden).

Results

Twenty six metabolites observed in GC-MS were used in statistical models.

Preliminary analysis of the results showed a difference of metabolism between the two cell types leading to a separate statistical analysis of the co-cultured astrocytes and motor neurons. We also noticed an influence of genetic and time on metabolism. We observed a different metabolism in the 48h of stress between stressed and unstressed cells, with different discriminant metabolites depending on cell type and genetic conditions. Thus we showed that stressed cells no over-expressing *SOD1* have significant higher concentrations of glutamate and aspartate (astrocytes) and threonine, serine and aspartate (motor neurons). Meanwhile, stressed cells over-expressing mutant *SOD1* have significant higher concentrations of glycine (astrocytes) and fumarate and valine (motor neurons).

Discussion and conclusion

Preliminary results from this study revealed the feasibility of a metabolomic approach on a cellular model of ALS. We brought out the potential disruption of citric acid cycle and excitatory transmission under oxidative stress in ALS, which joined the assumptions already raised in this disease. These data could open perspective of functional, genomic and transcriptomic approaches focused on metabolites identified in this study and help to better understand mechanisms of the disease.

CONTROL OF MOTOR CORTICAL LOCAL NETWORK FOLLOWING DOPAMINE D2 RECEPTOR ACTIVATION IN MICE.

Vitrac C.^{1,2*}, Péron S.^{1,2}, Frappé I.^{1,2,3}, Fernagut P.O.^{4,5}, Jaber M.^{1,2,3}, Gaillard A.^{1,2} and Benoit-Marand M.^{1,2}

1, Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques, INSERM, U1084, Poitiers F-86022, France

2, Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques, Université de Poitiers, Poitiers F-86022, France

3, CHU de Poitiers, Poitiers, F-86021, France

4, Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR 5293, Université de Bordeaux, Bordeaux, F-33000, France

5, Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR 5293, CNRS, Bordeaux, F-33000 France

Dopamine neurons innervate primary motor cortex (M1) in rats and monkeys. However, the precise distribution of dopaminergic terminals within M1 in mice is still unknown and the exact role of dopamine on pyramidal neuron activity still remains unclear. In this study, we aimed to assess the neuroanatomical distribution of dopaminergic innervation in M1 in mice and the functional role of this innervation.

We first characterized M1 dopaminergic innervation in C57 mice using an unbiased stereological approach to quantify dopamine transporter immunopositive fiber terminals in M1. Our results show that dopamine neurons innervates the deep layers of M1 with a fiber density of 1.38 ± 0.17 m/mm³. Moreover, we observed that this innervation preferentially targeted the forelimb representation area of M1. This suggests a possible role of dopaminergic innervation in motor control of forelimb movements. We then addressed the functional role of dopamine via D2 receptors on M1 neuronal activity. To this aim, we combined electrophysiological single unit activity recordings in anesthetized mice with systemic as well as local pharmacological modulation of D2 receptors. Our results show that D2 receptor activation by quinpirole enhanced pyramidal neurons action potential firing frequency in M1 neurons without alteration of the firing pattern.

In conclusion, our study provides for the first time a precise quantification of dopamine innervation within M1 in mice. This innervation modulates M1 network by increasing neuronal firing activity through local D2 receptors activation. This study constitutes a new step towards the understanding of dopaminergic control on cortical motor networks.