



# 2<sup>e</sup> JOURNÉES THÉMATIQUES *de la Société des Neurosciences*

**TOURS, 24•25 mai 2016**

Amphi Thélème, Université François-Rabelais



Neuroimagerie

Fonctionnelle

**SFR FED4226**  
Structure Fédérative  
de Recherche

**PLASTICITÉ CÉRÉBRALE,  
DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE À LA CLINIQUE**

**PROGRAMME**

Les organisateurs remercient pour leur soutien :



	Pages
Accueil .....	5
Comités .....	6
Programme .....	8
Conférence grand public .....	10
Résumés.....	11
Conférences plénières .....	12
Symposiums .....	14
Posters .....	20
Liste des participants .....	38



Bienvenue en Touraine, pays des châteaux et des vignobles inscrits au patrimoine mondial de l'UNESCO pour ces secondes Journées Thématiques de la Société des Neurosciences !

Rassemblées au sein de la Structure Fédérative de Recherches FED 4226 de Neuroimagerie Fonctionnelle, les équipes de neurosciences tourangelles et poitevines étudient diverses facettes des neurosciences : la neurobiologie des comportements, la neuroendocrinologie, la neurobiologie du vieillissement, les affections neurodéveloppementales et neurodégénératives. Mais au-delà de cette diversité, ces équipes se retrouvent autour de la plasticité cérébrale, une propriété intrinsèque du système nerveux. Elles l'abordent à différents niveaux, depuis les aspects fondamentaux jusqu'aux aspects cliniques, et dans différents systèmes, que ce soit au niveau cortical ou au niveau des régions plus profondes du cerveau qui régulent les grandes fonctions.

À côté de la plasticité depuis longtemps décrite au cours du développement, puis à l'âge adulte, nous avons choisi d'aborder également la plasticité des systèmes neuroendocriniens à la base du contrôle des grandes fonctions. Nous avons réservé une place importante aux liens entre plasticité cérébrale et clinique. Il s'agit en effet d'une approche dont les chercheurs de l'unité Inserm « Imagerie et Cerveau » de Tours ont été les pionniers, notamment dans le domaine de l'autisme.

Ces journées seront également l'occasion de revenir sur les « 40 ans de recherches » menés par Geneviève Rougon et présentés au cours de la prestigieuse Lecture Alfred Fessard.

Nous remercions ici chaleureusement les nombreux soutiens académiques et privés dont nous bénéficions, et toutes les personnes qui se sont impliquées au sein du Comité d'organisation, du secrétariat de la Société des Neurosciences et de la SFR FED 4226.

Nous souhaitons que ce programme scientifique réponde à vos attentes et que la douceur tourangelles, ses bords de Loire et son patrimoine culturel, plus de 2000 ans d'histoire à découvrir, sauront vous retenir quelques jours en Touraine.



Pont Wilson ©Maéva Roc Tours Val de Loire Tourisme

Yves Tillet et Sylvie Chalon  
*Présidents du Comité d'accueil*

Jean-Antoine Girault  
*Président de la Société des Neurosciences*

# Comités

## Comité d'accueil

Présidents : Yves Tillet et Sylvie Chalon

Michel Audiffren

Catherine Belzung

Frédérique Bonnet-Brilhault

Ludovic Calandreau

David Clarys

Michel Isingrini

Mohamed Jaber

Joëlle Martineau

Martine Migaud

Raymond Nowak

Guylène Page

Delphine Pillon

Marcello Solinas

Laurence Taconnat

Lucette Toussaint

Pascal Vaudin

Ilyess Zemmoura

Pierre Da Silva

## Comité scientifique

Président : Jean-Antoine Girault

Paul Apicella

Karim Benchenane

Andrea Brovelli

Emmanuel Brouillet

Jocelyne Caboche

Alain Destexhe

Pascale Durbec

Jean-Marc Edeline

Guillaume Ferreira

Afsaneh Gaillard

Sonia Garel

Paolo Giacobini

Lydia Kerkerian Le Goff

Clément Léna

Hélène Marie

Marie-Pierre Moisan

Marie-Claude Potier

Claire Rampon

François Rassendren

# Programme

- 08:30-09:30 Accueil des participants
- 09:30-10:00 Introduction
- 10:00-10:45 **Conférence plénière**  
Modérateur : Yves Tillet (*Nouzilly*)  
Luis Miguel Garcia-Segura (*Madrid*)  
Regulation of brain plasticity by estradiol under physiological and pathological conditions.
- 10:45-12:05 **Symposium** : Plasticité dans les systèmes neuroendocriniens  
Modérateurs : Catherine Belzung (*Tours*) et Ludovic Calandreau (*Nouzilly*)  
Denis David (*Chatenay-Malabry*)  
La neurogenèse hippocampique chez l'Adulte, un acteur de l'activité antidépressive.  
Martine Migaud (*Nouzilly*)  
Niche neurogénique hypothalamique et rythmes saisonniers.  
Marie-Pierre Moisan (*Bordeaux*)  
Plasticity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in stress and pathology.  
Ariane Sharif (*Lille*)  
Astrogenesis in the environment of GnRH neurons is required for the timely onset of puberty in rodents.
- 12:05-14:15 Déjeuner - Posters
- 14:15-15:15 Assemblée Générale et remise des prix de thèse
- 15:15-16:15 **Lecture Alfred Fessard**  
Modérateur : Jean-Antoine Girault (*Paris*)  
Geneviève Rougon (*Marseille*)  
Rétrospective de 40 années de recherche : développement et pathologies du système nerveux.
- 16:15-16:45 Pause - Posters
- 16:45-18:05 **Symposium** : Plasticité au cours du développement et de l'âge adulte  
Modérateurs : Marcello Solinas (*Poitiers*) et Frédérique Bonnet-Brilhault (*Tours*)  
Olivier Manzoni (*Marseille*)  
Synaptopathies préfrontales dans les modèles murins de maladies neuropsychiatriques.  
Laurence Lanfumey (*Paris*)  
La place de l'épigénétique dans les maladies dépressives et addictives.  
Fabrice Wallois (*Amiens*)  
Plasticité développementale chez les prématurés.  
Michel Neunlist (*Nantes*)  
Les pathologies cérébrales sont-elles des maladies digestives ?



- 09:00-09:45 **Conférence plénière**  
Modérateur : Lucette Toussaint (*Poitiers*)  
Frédérique Bonnet-Brilhault (*Tours*)  
Plasticité cérébrale dans les pathologies autistiques
- 09:45-11:05 **Symposium : Plasticité et vieillissement**  
Modérateurs : Laurence Taconnat (*Tours*) et Guylène Page (*Poitiers*)  
Alain Buisson (*Grenoble*)  
Atteintes synaptiques au cours de la maladie d'Alzheimer : implications des formes solubles du peptide  $\beta$ -amyloïde et de la protéine tau.  
Hélène Amiéva (*Bordeaux*)  
Réserve cognitive et trajectoire d'évolution vers la démence.  
Lucie Angel (*Tours*)  
Plasticité cérébrale et compensation des déficits de mémoire au cours du vieillissement.  
Erika Borella (*Padoue*)  
Working memory training for a healthy aging.
- 11:05-11:35 Pause - Posters
- 11:35-12:20 **Conférence plénière**  
Modérateur : Michel Isingrini (*Tours*)  
Hervé Platel (*Caen*)  
La musique comme modèle d'étude de la neuroplasticité.
- 12:20-13:30 Déjeuner
- 13:30-14:30 Séance posters - Modérateurs : Mohamed Jaber (*Poitiers*) et Michel Audiffren (*Poitiers*)  
Présentation flash de 10 posters
- 14:30-15:15 **Conférence plénière**  
Modérateur : Christophe Destrieux (*Tours*)  
Hugues Duffau (*Montpellier*)  
L'erreur de Broca : du localisationnisme à une organisation connectomale et dynamique du cerveau humain.
- 15:15-15:45 Pause - Posters
- 15:45-17:05 **Symposium : Nouvelles approches d'imagerie pour l'étude de la plasticité**  
Modérateurs : Sylvie Chalon (*Tours*) et Ilyess Zemmoura (*Tours*)  
Gaëlle Chetelat (*Caen*)  
Ce que l'imagerie nous apprend des mécanismes de réserve et de résilience dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer.  
Afsaneh Gaillard (*Poitiers*)  
Suivi des neurones greffés dans un modèle de lésion cortical.  
Aude Panatier (*Bordeaux*)  
Neuron-astrocyte interactions at the nanoscale.  
Benjamin Compans (*Bordeaux*)  
Réarrangements nanométriques des récepteurs AMPA pendant la dépression à long terme.
- 17:15 Clôture
- 19:00 **Conférence grand public**  
Hervé Platel (*Caen*)  
Arts, cerveau et vieillissement - de la musique pour bien vieillir ?

## **Arts, cerveau et vieillissement - de la musique pour bien vieillir ?**

Hervé Platel

Professeur de Neuropsychologie

UMR S 1077 Inserm-EPHE-Normandie Université, Université de Caen

Depuis les années 1980, l'approche neuropsychologique du vieillissement est très majoritairement déficitaire : le cerveau vieillissant présente une perte de neurones, une atrophie cérébrale, une connectivité diminuée... qui sont autant d'observations « négatives » utilisées par les chercheurs pour expliquer la chute des performances cognitives avec l'âge. Depuis le début des années 2000 et la découverte de la neurogenèse tout au long de la vie, et surtout de l'émergence des concepts de neuroplasticité et de réserve cérébrale et cognitive, de plus en plus de travaux essaient d'apporter une vision plus constructive du vieillissement, pas seulement considéré à l'aune des pertes. En cela, l'impact des activités de loisirs, et plus particulièrement des pratiques artistiques, sur le fonctionnement cérébral et cognitif démontrent qu'il n'y a pas d'âge limite pour en obtenir des bienfaits. Nous prendrons en particulier l'exemple des travaux sur la musique pour montrer comment sa pratique modifie notre cerveau et quels en seraient les impacts sur la qualité de notre vieillissement.

# Résumés

## **Regulation of brain plasticity by estradiol under physiological and pathological conditions**

Luis Garcia-Segura

Instituto Cajal, CSIC - Avenida Doctor Arce 37; 28002 Madrid, Espagne

In addition to be a sex hormone synthesized in the ovary,  $17\beta$ -estradiol (estradiol) is also a neurosteroid produced in the nervous system. Under physiological conditions, brain synthesis of estradiol is mainly neuronal. However, after an acute brain injury, astrocytes also contribute to the generation of estradiol. In addition to be involved in the control of reproduction and neuroendocrine events, estradiol modulates brain function in adaptation to changing homeostatic needs. Estradiol has multiple developmental actions, which include the regulation of neurogenesis, neuronal survival, neuritogenesis, synaptogenesis and the differentiation of glial cells. In the adult brain, estradiol regulates synaptic plasticity, the expression of cytoskeletal proteins, the morphology of neurons and astrocytes and adult neurogenesis. These effects of estradiol are associated with modifications in affection and cognition. Estradiol also regulates brain plasticity under pathological conditions, promoting axonal regeneration and decreasing the activation of astrocytes and microglia after injury, which are part of the mechanisms involved in the neuroprotective actions of the steroid. The neuroplastic actions and behavioral effects of estradiol are imitated by some selective estrogen receptor modulators, which may represent potential therapeutic neuroprotective molecules.

## **Retrospective on 40 years of research: from brain development to diseases**

Geneviève Rougon

Institut de Neurosciences de la Timone - CNRS UMR 7289 - Aix Marseille Université

I am very honored to have been invited to give the Alfred Fessard lecture. After more than 40 years of research in the field of developmental neuroscience, this will give me the opportunity to examine which of my pieces of work have been a real contribution to the advancement of knowledge and how these particular areas have evolved until to day. I will particularly focused on axon growth and guidance, showing how monoclonal antibodies against cell surface molecules then mouse genetics have been valuable allies in search of understanding how the brain is wired. In a second part, I will show how these approaches allowed to uncover structural brain plasticity and progresses in deciphering its cellular and molecular basis. To finish, I will illustrate how live imaging currently offers new perspectives to critical questions dealing with inflammation in brain pathologies.

## **Plasticité cérébrale dans les pathologies autistiques**

Frédérique Bonnet-Brilhaut

Imagerie et Cerveau - Inserm : U930, Université François Rabelais - Tours

Les Troubles du Spectre de l'Autisme, qui concernent 1% de la population, sont par essence des troubles de la plasticité cérébrale. En effet ces troubles précoces du neuro-développement, qui se traduisent cliniquement par des troubles de la communication sociale et de l'adaptation comportementale, apparaissent dès les premières étapes du développement et vont dans leur forme complète atteindre tous les secteurs du fonctionnement de l'enfant. Les progrès en neurosciences ont permis d'avancer dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'autisme tant sur le plan des altérations structurelles que fonctionnelles. Si l'atteinte de l'organisation cyto-architecturale corticale semble confirmée grâce aux études en anatomopathologie, l'ensemble des réseaux neuronaux cibles de ces troubles précoces restent encore à préciser compte-tenu de la forte hétérogénéité des différentes formes cliniques. Des particularités des étapes précoces du traitement des informations sociales et non sociales ont été identifiées entraînant ainsi une cascade développementale des processus physiopathologiques. A l'échelle cellulaire malgré l'absence de spécificité des anomalies retrouvées, le développement et le fonctionnement synaptique glutamatergique ont fait l'objet d'un intérêt particulier. Enfin si les Troubles du Spectre de l'Autisme semblent avoir en leur cœur un trouble de la plasticité cérébrale, ce sont ces mêmes capacités de plasticité cérébrale sur lesquelles s'appuie l'efficacité des interventions très précoces qui peuvent modifier le pronostic évolutif de ces enfants.

## La musique comme modèle d'étude de la neuroplasticité

Hervé Platel

Neuropsychologie et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine (INSERM-EPHE-UNICAEN U1077) - Inserm : UMRS1077 - U.F.R. de Psychologie Université de Caen, Esplanade de la Paix, CS, 14032 14032 Caen Cedex 05

Dès 1904, l'exemple de la pratique musicale est donné par Ramon Santiago Y Cajal afin d'illustrer les mécanismes neurophysiologiques qui se produiraient dans le cerveau à la suite d'un entraînement intensif : "Everybody knows that the ability of a pianist [. . . to play an] adaptation to the new work [. . .] requires many years of mental and muscular gymnastics. To understand this important phenomenon, it is necessary to accept that, in addition to the reinforcement of pre-established organic pathways, new pathways are created by the ramification and progressive growth of terminal dendritic and axonal processes. (p 541)". Cependant, il aura fallu attendre pas loin d'un siècle pour que les techniques d'imagerie cérébrale nous permettent de visualiser *in vivo* les phénomènes de neuroplasticité fonctionnels et structuraux, et encore dans la plupart des études actuelles nous sommes souvent très éloignés de l'échelle du neurone pour rendre compte majoritairement d'effets "macro" souvent peu subtils. Bien évidemment, personne n'est étonné que les milliers d'heures d'entraînements nécessaires à la maîtrise d'un instrument de musique tel que le violon produisent des modifications structurales majeures dans les régions motrices représentant les doigts de la main gauche par exemple. De cette évidence, la pratique musicale est devenue depuis une quinzaine d'année un modèle privilégié d'étude de la plasticité cérébrale. Au-delà d'effets attendus, les travaux récents, utilisant même le modèle animal, permettent de s'approcher plus finement de la manière dont la simple exposition à une stimulation musicale peut avoir un effet neuromodulateur.

## L'erreur de Broca : du localisationnisme à la connectomique

Hugues Duffau

Institut des Neurosciences de Montpellier - CHU Montpellier - Montpellier

La neurologie, notamment l'aphasiologie, est basée sur les corrélations entre lésions et déficits. L'aire de Broca a ainsi été considérée comme le "centre du langage articulé", à l'origine du localisationnisme. Toutefois, l'essor des méthodes de cartographie fonctionnelle individuelle, i.e. la neuroimagerie et les stimulations électriques peropératoires chez les patients éveillés (pour résection de tumeur cérébrale) a débouché sur un nouveau schéma du fonctionnement neural. Le cerveau est organisé en réseaux parallèles, distribués, inter-connectés, sous-tendant les fonctions sensorimotrice, visuospatiale, langagière, cognitive et émotionnelle - ainsi que leur interaction. Cette organisation dynamique, basée sur une synchronie fonctionnelle de sous-groupes de neurones délocalisés, rompt avec la théorie localisationniste. Le nouveau modèle "hodotopique", qui tient compte des contraintes anatomiques, en particulier concernant la connectivité sous-corticale, explique la variabilité anatomo-fonctionnelle interindividuelle et la variabilité sémiologique post-lésionnelle, notamment aphasiologique (doubles dissociations entre déficit de compréhension versus dénomination, ou entre troubles phonémiques versus sémantiques); il ouvre le concept de neuroplasticité, permettant une récupération suite à une lésion dans les régions classiquement étiquetées "éloquentes"; il débouche sur le principe d'intégration supramodale à l'origine du comportement. Ces liens entre neurochirurgie fonctionnelle et neurosciences cognitives suggèrent un schéma "connectomal" de la conation et de la cognition, combinant la ségrégation et la potentialisation des réseaux neurono-synaptiques délocalisés, la classique zone de Broca n'ayant jamais été l'aire de la parole. Une telle connaissance fondamentale est cruciale pour optimiser la qualité de vie des patients cérébrolésés, tant lors d'intervention neurochirurgicale que pour élaborer de nouveaux programmes individuels de rééducation cognitive.

## Symposium : Plasticité dans les systèmes neuroendocriniens

### La neurogenèse hippocampique chez l'Adulte, un acteur de l'activité antidépressive.

Denis David

UMRS 1178 - Université Paris Saclay, Université Paris Sud Paris XI - Faculté de Pharmacie, 92290 Châtenay-Malabry

L'hippocampe est l'une des principales régions du cerveau des Mammifères où se produit la neurogenèse adulte, processus physiologique donnant naissance à de nouveaux neurones à partir de cellules souches neurales. Parmi les principales hypothèses actuelles concernant la physiopathologie et le traitement de la dépression, l'hypothèse neurogénique mérite une attention particulière. Si le rôle à proprement parlé de la neurogenèse hippocampique adulte dans la physiopathologie des troubles de l'humeur et notamment l'anxiété/dépression reste encore questionnable, son implication dans les réponses antidépressives est évidente en raison des changements observés uniquement après traitement chronique par antidépresseur. Parmi les différents récepteurs sérotoninergiques, les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>4</sub> semblent jouer un rôle prépondérant dans les effets neurogéniques induits par la fluoxétine, un antidépresseur monoaminergique. Enfin, d'un point de vue mécanistique, l'expression de la protéine  $\beta$ -arrestine 1 dans les jeunes neurones issus de la neurogenèse hippocampique se révèle être un acteur déterminant de la réponse comportementale et neurogénique induit par la fluoxétine.

### Adult hypothalamic neurogenesis and seasonal rhythms

Martine Migaud <sup>\*1</sup>, Lucile Butruille, Martine Batailler

<sup>1</sup>INRA - Institut national de la recherche agronomique (INRA), Centre National de la Recherche Scientifique - CNRS, Université François Rabelais - Equipe MiDyNNet - Domaine de l'Orfrière 37380 Nouzilly

Adult neurogenesis is recognized as the process consisting in the production of new neurons from adult neural stem cells. The hypothalamus, a region that plays a key role in the neuroendocrine regulations of physiological functions including reproduction, harbors adult neural stem cells (NSCs). These NSCs are located within a hypothalamic neurogenic niche and we have demonstrated the existence of such a niche in the sheep hypothalamus, a long-living mammalian model. Many cells expressing doublecortin (DCX), a marker for young neurons were found in the vicinity of the ovine hypothalamic neurogenic niche, indicating the presence of numerous adult-born neurons in this structure. In this seasonal species, 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. We

have shown a seasonal increase in both proliferation rates and DCX expression in the hypothalamus during short days. In addition, Cyclin-dependent kinase-5 (Cdk5) and p35, two proteins involved in DCX phosphorylation, are co-expressed with DCX in young hypothalamic neurons and are capable of in vivo interaction. These data indicate that the necessary migratory machinery is present in the hypothalamic DCX-positive cells, and suggest potential migratory properties for these adult-born neurons. Furthermore, the disruption of hypothalamic neurogenesis subsequent to the administration of an antimetabolic leads to an alteration of the timing of reproduction. These data support a role for this process in the seasonal control of the physiological functions, specifically in the function of reproduction in sheep.  
\* : Auteur correspondant

### Plasticité de l'axe corticotrope dans le stress et la pathologie

Marie-Pierre Moisan

Nutrition et Neurobiologie intégrée (NutriNeuro) - Institut national de la recherche agronomique (INRA) : UMR1286, Université de Bordeaux 1, Université de Bordeaux 2, Ecole nationale supérieure de chimie, biologie et physique, Institut polytechnique de Bordeaux

L'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien ou axe corticotrope est un système hormonal conduisant à la sécrétion des hormones glucocorticoïdes qui ont de nombreuses actions dans le cerveau. Ces hormones sont importantes dans l'homéostasie prédictive qui permet de préparer l'organisme aux demandes et opportunités de la période d'activité comportementale. L'axe corticotrope est également fortement impliqué dans l'homéostasie réactive qui se met en place suite à une perturbation de l'environnement interne ou externe. De telles perturbations conduisent à une modification des concentrations des hormones glucocorticoïdes circulantes ou locales qui vont modifier l'organisation fine du cerveau. Pour assurer ces fonctions, une régulation extrêmement sophistiquée de l'axe corticotrope s'est mise en place. Premièrement, la sécrétion de glucocorticoïdes suit un rythme circadien auquel se surajoute une pulsativité ultradienne dont l'amplitude varie au cours de la journée. Ensuite, la biodisponibilité des glucocorticoïdes est finement régulée dans la circulation sanguine par la transcortine et au niveau tissulaire par l'enzyme hydroxystéroïde deshydrogénase. Enfin, l'hormone agit sur les cellules en se liant à divers types de récepteurs. D'une part des récepteurs nucléaires de type minéralocorticoïde et glucocorticoïde, les deux étant des facteurs de transcription régulant des ensembles distincts de gènes dans le cerveau. D'autre part des récepteurs membranaires qui permettent une réponse beaucoup plus rapide. Les complexes hormone-récepteurs agissent sur la plasticité neuronale et synaptique. Enfin, les récepteurs aux glucocorticoïdes sont sensibles aux empreintes épigénétiques qui modifient à long terme le fonctionnement de l'axe corticotrope. Les pathologies brouillent cette dy-

namique de régulation entraînant des effets délétères sur de nombreuses fonctions cérébrales.

## **Astrogenesis in the environment of GnRH neurons is required for the timely onset of puberty in rodents.**

Ariane Sharif<sup>1</sup>, Giuliana Pellegrino<sup>1</sup>, Cécile Allet<sup>1</sup>, Danièle Leroy<sup>1</sup>, Aude Caillet<sup>1</sup>, Anne Loyens<sup>1</sup>, Juergen Siepmann<sup>2</sup>, Gabriel Corfas<sup>3</sup>, Sergio Ojeda<sup>4</sup>, and Vincent Prevot<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Inserm, U1172 - Inserm : UMRS1172 - Jean-Pierre Aubert Research Center, Development and plasticity of the neuroendocrine brain, Lille cedex and University of Lille, IMPRT, Lille.

<sup>2</sup>Inserm U1008 - Inserm - College of Pharmacy, University of Lille and College of Pharmacy, Freie Universitaet Berlin, Berlin, Germany.

<sup>3</sup>Division of Neuroscience - Children's Hospital and Harvard Medical School, Boston Massachusetts, 02115, USA., Etats-Unis

<sup>4</sup>Division of Neuroscience, Oregon National Primate Research Center-Oregon Health Science University - Beaverton, OR 97006, USA., Etats-Unis

The initiation of mammalian puberty requires an increased pulsatile secretion of GnRH from specialized neurons of the hypothalamus. This increase is brought about by coordinated changes in transsynaptic and glial-neuronal communication. Here, we show that pubertal activation of GnRH secretion in female rodents involves the participation of astrocytes born during the infantile period in the hypothalamus. Our results suggest that a significant fraction of GnRH neurons recruit and retain in their immediate vicinity newly generated cells born on postnatal day 8. These newborn cells differentiate into astrocytes and stay morphologically associated with GnRH neuron cell bodies throughout sexual development and in sexually mature animals. Local inhibition of cell proliferation in the surroundings of GnRH neuron cell bodies during the infantile period by stereotaxic injection of beads releasing the anti-mitotic paclitaxel caused delayed puberty and impaired adult ovarian cycle in female rats. Experiments carried out in mice deficient in both erbB1 and erbB4 signaling in astrocytes, which exhibit impaired sexual development and mature reproductive function, showed that erbB signalling was required for the long-term maintenance of the association between astrocytes born during the infantile period and GnRH neurons. Altogether, our results raise the exciting possibility that the birth of new astrocytes morphologically and functionally connected to GnRH neurons is a key maturational event required to initiate GnRH secretion in female rodents.

## **Symposium : Plasticité au cours du développement et de l'âge adulte**

### **Synaptopathies préfrontales dans les modèles murins de maladies neuropsychiatriques**

Olivier Manzoni<sup>1</sup>, Anissa Bara<sup>1</sup>, Antonia Manduca<sup>1</sup>, Olivier Lassalle<sup>1</sup>, Henry Martin<sup>1</sup>, Thomas Larrieu<sup>2</sup>, and S Layé<sup>2</sup>

<sup>1</sup>INMED INSERM U901 (INSERM) - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM - INMED INSERM U901 Parc Scientifique de Luminy BP 13 13273 MARSEILLE Cedex 09

<sup>2</sup>Nutrition et Neurobiologie intégrée (NutriNeuro) - Institut national de la recherche agronomique (INRA) : UMR1286, Université de Bordeaux 1, Université de Bordeaux 2, Ecole nationale supérieure de chimie, biologie et physique, Institut polytechnique de Bordeaux - NutriNeuro UMR INRA 1286 Université Bordeaux Segalen Bâtiment UFR de Pharmacie 2e tranche, 2e étage, Case Courrier 34 146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux cedex

In mammals, the prefrontal cortex (PFC) is classically described as functioning in a manner essential to working memory, reasoning, action planning, cognitive flexibility and emotionally guided behaviors. The power of the PFC with regards to regulation of our thoughts, actions, and emotions is guided by its complex internal circuit organization and extensive connectivity with other brain regions. Thus, a current hypothesis is that the PFC is a major functional network hub in the brain. Due to their high connectivity, compromised hubs are extremely deleterious to the integrity and information processing in the whole network. Unsurprisingly PFC malfunctions are a common denominator in several neuropsychiatric diseases including (but not limited to) mental retardation, autism, schizophrenia, depression and addiction. One of the most important signaling machines at central excitatory synapses is the endocannabinoid (eCB system). The eCB system participates in a wide array of physiological functions, many of which also implicate the PFC (e.g. memory, addiction, planning...). The presentation will focus on the role of the "eCB hub system" in the etiology and expression of neuropsychiatric synaptic diseases (the so-called synaptopathies) implicating the PFC. Specifically, we will present new data illustrating how environmental and genetic insults modeling neuropsychiatric diseases transform the architecture and the functionality of PFC synaptic networks and reduce behavioral flexibility and new evidence-based therapeutic strategies.

## **La place de l'épigénétique dans les maladies dépressives et addictives.**

Laurence Lanfumey

Inserm U 894 (CPN) - Centre de Recherche Inserm - 2 ter rue d'Alésia 75014 Paris

L'hypothèse monoaminergique de nombreuses pathologies psychiatriques a largement dominé les conceptions physiopathologiques et pharmacologiques de ces affections pendant les dernières décennies. Pour les troubles dépressifs, cette théorie a conduit à la production de plusieurs générations d'antidépresseurs, alors que pour les troubles addictifs, l'arsenal thérapeutique qui en a découlé s'est montré plus limité. Cependant, malgré l'avancée qu'elle a apportée, il existe de sérieuses limitations à cette théorie monoaminergique et d'autres mécanismes sont potentiellement associés à la pathogenèse de ces maladies. Entre autres, les dysfonctionnements de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien, des systèmes neuroplastiques et neuroinflammatoires sont actuellement régulièrement proposés comme jouant un rôle majeur dans la survenue de ces affections psychiatriques. De plus, de nouvelles données ont récemment indiqué que les mécanismes épigénétiques comme les modifications des histones et la méthylation de l'ADN pourraient affecter diverses voies impliquées dans des comportements de dépression ou d'addiction.

Ainsi, dans un modèle de souris transgéniques dans lequel une diminution du nombre des récepteurs des glucocorticoïdes provoque un déficit de contrôle de l'axe HPA, nous avons repéré des modifications dans l'expression de nombreuses protéines impliquées dans la régulation épigénétique dans l'hippocampe et le cortex frontal, corrigées par des traitements antidépresseurs. Par ailleurs, nous avons récemment montré qu'une prise chronique et modérée d'alcool pouvait induire des modifications épigénétiques de gènes liés à la plasticité, probablement afin de garantir l'homéostasie de l'organisme.

Ces exemples illustrent l'importance du contrôle épigénétique de l'expression de gènes, en particulier ceux liés à la plasticité, dans des pathologies psychiatriques et ouvrent de nouveaux champs thérapeutiques.

## **Plasticité développementale chez les prématurés**

Fabrice Wallois

Inserm U1105, GRAMFC, Université de Picardie Jules Verne, Amiens

Les réseaux neuronaux chez le prématuré sont le siège d'une dynamique développementale que l'électroencéphalographie Haute Définition (EEGHD) permet de caractériser, tant au repos que lors d'activation neuronale sollicitant des réseaux fonctionnelles comme ceux du langage et de la communication. Parallèlement le développement des techniques d'imagerie optique (NIRS

haute densité) réalisée au lit permet de caractériser les structures mises en jeu.

La mise en place des fonctionnalités corticales résulte de mécanismes avec une forte empreinte génétique pouvant interagir avec les caractéristiques morphologiques, les mécanismes de guidance neuronale... et liés à des activités endogènes avant même que les réseaux neuronaux ne soient sollicités par des informations auditives. D'autre part, plus tardivement des générateurs endogènes sensibles aux informations sensorielles affinent les capacités fonctionnelles des réseaux. Les capacités de traitement des informations linguistique se mettent en place au cours de cette période.

Chez le prématuré dès 26 saG, en EEG HD et NIRS HD nous montrons que des générateurs endogènes participent à l'élaboration des réseaux de la communication. Nous montrons que dès 28 saG, alors que les afférences thalamiques commencent à envahir la plaque corticale, ces réseaux sont capables de traiter des informations comme la différence de phonèmes ou de voix dans des structures et avec des stratégies neuronales (Mismatch, Habituation) semblables à celles de l'adulte. Ces capacités peuvent être altérées dans des situations pathologiques telles que lors d'hémorragies intraventriculaires.

La plasticité développementale chez le prématuré peut être évaluée au travers d'outils non invasifs permettant de mieux comprendre la dynamique développementale des réseaux

## **Les pathologies cérébrales sont-elles des maladies digestives ?**

Michel Neunlist<sup>1</sup>, M Rolli Derkinderen, P Derkinderen, E Coron, A Bourreille, S Bruley Des Varannes, S Talon, I Neveu, P Naveilhan, H Boudin

<sup>1</sup>Institut des Maladies de l'Appareil Digestif du CHU de Nantes  
Inserm : U913

L'importance des liens entre le tube digestif, et en particulier le microbiote intestinal, et pathologies du système nerveux central est actuellement au cœur de l'exploration des mécanismes causaux et de la découverte de nouvelles thérapeutiques. Cette présentation décrira comment l'étude des interactions entre le microbiote intestinal et le système nerveux digestif ou entérique pourrait permettre de mieux appréhender les interactions entre le microbiote et le cerveau. Il présentera aussi le développement d'outils permettant d'étudier l'unité neuro-glio-épithéliale de l'intestin chez le patient et leur apport à la compréhension des pathologies neurodigestives et neurodégénératives. Enfin, il décrira le développement d'approches thérapeutiques visant à renforcer la barrière épithéliale intestinale (neurostimulation digestive ou nutritionnelle) dans ces pathologies.



## Symposium : Plasticité et vieillissement

### HOW AMYLOID $\beta$ OLIGOMERS AND TAU AFFECT SYNAPTIC PLASTICITY IN AD

Alain Buisson

Grenoble - Institut des Neurosciences, Centre de recherche Inserm U 1216-UGA-CHU, Université Grenoble Alpes, 38706 La Tronche - Université Grenoble Alpes, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM - Chemin Ferrini, 38600 La Tronche

Alzheimer's disease (AD) is the major cause of dementia affecting the elderly. Histological alteration of AD is an abnormal deposition of protein aggregates in the form of extracellular plaques composed of fibrillar amyloid- $\beta$  protein (A $\beta$ ) and intra neuronal aggregation of Tau. Synapse loss is another early and invariant feature of AD. Several studies have shown that there is a strong correlation between the extent of synapse loss and the severity of dementia. Recent findings indicate that microtubules enter the spine briefly during neuronal excitation/ synaptic activation. Although tau protein is involved in physiological processes, it also takes part in pathologies called Tauopathies, including Alzheimer's disease (AD). Moreover an extensive multi-disciplinary research effort has implicated the non-fibrillar soluble forms of A $\beta$  as mediators of synaptic dysfunction. In this presentation I will discuss the potential role of Tau in synaptic plasticity and how the presence of A $\beta$  affects its function in the synapse. I will focus on the morphological abnormalities that occurred in a subset of mushroom spines induced by A $\beta$  and highlight actin cytoskeleton dysruption. Deciphering mechanisms underneath the discovered function of tau could lead to a better understanding of the synaptotoxic phenomenon observed in AD.

### Réserve cognitive et trajectoire d'évolution vers la démence

Helene Amieva

INSERM U1219 - Université de Bordeaux, Inserm : U1219

Le concept de "réserve cognitive" est né des discordances observées entre la clinique et la neuropathologie dans diverses pathologies comme la maladie d'Alzheimer. Ces dernières années, de nombreuses études de neuropsychologie et de neuroimagerie ont permis d'enrichir ce concept. L'approche épidémiologique reposant sur le suivi prospectif de grands échantillons de personnes sélectionnées en population générale offre l'opportunité d'apporter un éclairage complémentaire. Les résultats présentés sont issus de l'étude française Paquid, une étude menée sur 3777 personnes âgées de 65 ans et plus suivies pendant plus de 20 ans. Ce suivi associé à une recherche active des cas de maladie d'Alzheimer au sein de la cohorte permet d'appréhender la phase pré-

démentielle des sujets ayant développé la maladie en modélisant l'évolution des performances au cours des 20 années qui ont précédé le diagnostic. La comparaison des trajectoires d'évolution des sujets de haut vers bas niveau d'étude montre des différences substantielles. Les sujets de haut niveau d'étude présentent des signes subtils de déclin 17 ans avant le diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer tout en étant capables de maintenir une efficacité cognitive globale sans répercussion fonctionnelle ou subjective pendant 10 ans. Les sujets de plus bas niveau d'étude, eux, montrent les premiers signes de déclin cognitif 7 à 8 ans avant le diagnostic avec une répercussion fonctionnelle immédiate. Ces résultats illustrent le concept de réserve cognitive permettant aux sujets de haut niveau de compenser l'apparition des premières lésions de la maladie d'Alzheimer pendant une dizaine d'années.

### Plasticité cérébrale et compensation des déficits de mémoire au cours du vieillissement.

Lucie Angel

Université de Tours, UMR CNRS 7295 CeRCA

De nombreux travaux attestent que les capacités mnésiques déclinent avec l'avancée en âge. Cependant, les approches actuelles tendent à remettre en cause une approche strictement déficitaire du vieillissement mnésique en mettant en avant des phénomènes de réorganisation cérébrale, reflétant le potentiel de plasticité du cerveau âgé. Les études en neuroimagerie ont ainsi montré que si le déclin de la mémoire épisodique avec l'âge est associé à une réduction des activations cérébrales chez les individus âgés, il s'accompagne parfois de phénomènes d'activations supplémentaires, notamment dans les régions contralatérales (Angel et al., 2009, 2013 ; Cabeza, 2002; Reuter-Lorenz & Park, 2010). Ces suractivations chez les personnes âgées leur permettraient de compenser les difficultés neurocognitives liées au vieillissement (Angel et al., 2010). Cependant, ces phénomènes compensatoires pourraient ainsi également apparaître chez les sujets plus jeunes dans des conditions particulièrement difficiles (Reuter-Lorenz & Cappel, 2008). De récentes études suggèrent que ces mécanismes pourraient refléter un plus grand recours aux fonctions exécutives chez les individus âgés (Angel et al., 2011 ; Bouazzaoui et al., 2013, 2014). On peut avancer l'idée paradoxale selon laquelle bien que les fonctions exécutives soient altérées au cours du vieillissement, elles seraient susceptibles d'aider les personnes âgées (et dans certaines conditions les jeunes) à compenser leurs déficits mnésiques, ce qui se refléterait par des activations cérébrales supplémentaires (Craik & Rose, 2012). Des travaux en cours visent à examiner comment ces mécanismes de compensation pourraient être favorisés, par exemple en entraînant les fonctions exécutives, afin d'optimiser les capacités mnésiques des personnes âgées.

## Working memory training for a healthy aging

Erika Borella

University of Padova - Italie

Growing numbers of studies are focusing on assessing whether the age-related decline in basic mechanisms of cognition can be postponed. One such basic mechanism is working memory (WM) given its involvement in higher-order cognitive abilities also relating to everyday life. Because of its central role in cognition, training activities targeting WM have been assumed to produce wider effects on the cognitive system. Although results concerning the efficacy of WM training in aging are promising, their benefits in terms of transfer and maintenance effects are still source of debate, and seem to depend on different aspects.

The aim of this presentation is to illustrate and discuss a WM training procedure that we have developed, which appears to produce both near and far transfer effects, even in abilities involved in everyday tasks in different populations (young-old, old-old and cases of mild cognitive impairment [MCI]). The training gains identified are attributed to the nature of the training, which not only takes into account the capacity to use WM resources and attentional control, but also considers the importance of presenting challenging and engaging training activities to sustain motivation and thus favor the training's short- and long-term efficacy, in older adults at least. Crucial variables that can affect the efficacy of WM training in both healthy elderly people and individuals with MCI - such as training procedure, the age range of older participants, and the nature of the training task (verbal or visuospatial) - will be discussed in terms of any transfer effects.

## Symposium : Nouvelles approches d'imagerie pour l'étude de la plasticité

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

Gaëlle Chetelat<sup>1</sup> and Eider Arenaza-Urquijo<sup>2</sup>

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

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

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

### Suivi des neurones greffés dans un modèle de lésion corticale

Afsaneh Gaillard<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de neurosciences expérimentales et cliniques - Inserm : U1084, Université de Poitiers - Pôle Biologie-santé, 1 rue Georges Bonnet 86022 Poitiers Cedex

<sup>2</sup>Université de Poitiers - PRES Limousin Poitou-Charentes - 15, rue de l'Hôtel Dieu - 86034 Poitiers Cedex

La perte des neurones corticaux est une caractéristique commune de nombreuses conditions neuropathologiques telles que les lésions (traumatiques, vasculaires...) ou les

maladies neurodégénératives. Une façon de remplacer les neurones détruits est la transplantation cellulaire. Nous avons greffés des neurones corticaux fœtaux ou des neurones dérivés de cellules souches embryonnaires dans le cortex préalablement lésé de souris adultes immédiatement ou à différents temps après la lésion.

Grâce aux techniques d'imagerie *in vivo*, nous avons montré, une augmentation transitoire de la densité des vaisseaux sanguins dans le cas où un délai de 7 jours est imposé entre la lésion et la transplantation.

Grâce aux techniques d'imagerie cellulaires, nous avons montré que des neurones transplantés développent des projections spécifiques vers les régions du cerveau qui sont normalement connectés avec le cortex.

Par des techniques de microscopie électronique par transmission, nous avons montré également que les neurones transplantés sont bien intégrés dans les circuits de l'hôte car les axones de l'hôte établissent des contacts synaptiques avec les neurones transplantés et les axones des neurones transplantés établissent des contacts synaptiques avec les neurones de l'hôte.

De façon intéressante, en utilisant des techniques d'électrophysiologies et des tests de comportement nous avons montré l'intégration fonctionnelle de ces neurones dans les circuits de l'hôte.

Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques dans le cadre des conditions pathologiques touchant le cortex cérébral.

### Neuron-astrocyte interactions at the nanoscale

Aude Panatier<sup>1,2</sup>, Stéphane Oliet<sup>1,2</sup>, and Valentin Nägerl<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Neurocentre Magendie - Inserm : U1215 - 146, rue Léo Saignat - 33077 Bordeaux

<sup>2</sup> Université de Bordeaux - Université de Bordeaux - 146, rue Léo Saignat - 33077 Bordeaux

<sup>3</sup> Interdisciplinary Institute for Neurosciences - CNRS : UMR5297 - 146, rue Léo Saignat - 33077 Bordeaux

Research on astrocytes in the brain has in recent years led to a thorough reappraisal of their role in brain function. Indeed, the concept of the tripartite synapse, composed of neuronal and astrocytic elements, recognizes the important role of glia in the transfer of information at central synapses.

To better understand how astrocytes regulate synaptic transmission and plasticity we need to investigate their dynamic morphological interactions with neuronal synaptic partners during live-cell experiments. However, as astrocytic processes are small and morphologically complex they cannot be properly resolved by conventional light microscopy.

To overcome this limitation, we used stimulated emission depletion (STED) microscopy in organotypic hippocampal slices during basal synaptic transmission and after the induction of long-term synaptic potentiation. We imaged neurons and astrocytes in two colors using a home-built STED microscope, which has a spatial resolution of at least

70 nm. To visualize neuronal and astrocytic morphology in the same tissue we used brain slices from transgenic Thy1-YFP mice and we patched astrocytes with a pipette filled with Alexa Fluor 488 dye. Our experiments demonstrate that it is possible to visualize the complex and hyperfine morphology of astrocytes by STED microscopy, faithfully resolving astrocytic processes that are much too small for conventional light microscopy. Importantly, the two-color STED approach allows us to reveal and investigate the intimate morphological relationship between spines and astrocytic processes embedded in living brain slices.

### Dynamic nanoscale organization of AMPA Receptors during Long Term Depression

Benjamin Compans<sup>1,2</sup>, Daniel Choquet<sup>1,2,3</sup>, and Eric Hosy<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> IINS CNRS UMR5297 - Centre National de la Recherche Scientifique - CNRS, Université de Bordeaux - 146 rue Leo Saignat, 33077 Bordeaux

<sup>2</sup> Université de Bordeaux - 146 rue Léo-Saignat 33077 Bordeaux

<sup>3</sup> Bordeaux Imaging Center (BIC) - Université de Bordeaux - 146 rue Léo-Saignat 33077 Bordeaux

AMPA-type glutamate receptors (AMPA) mediate most fast excitatory transmission. The number of AMPARs at the synapse is a key determinant of synaptic strength. With the recent developments in super-resolution microscopy, we recently showed that in basal condition AMPARs are organized at synapses as nanodomains of ~80nm containing ~20 receptors and that AMPARs mobility depends on their localization in or outside nanodomains. All these properties shape synaptic transmission characteristics at the basal level. In the present study, we investigate the impact of one main type of synaptic plasticity called Long- Term Depression (LTD) on the dynamic and the organization of AMPARs. LTD can be induced *in vitro* through chemical stimulation of Glutamate receptors (NMDAR or mGluR) or ATP receptors (P2XR). Those chemical treatments mimic a synaptic or an astrocytic effect, respectively. By coupling super-resolution microscopy approaches and electrophysiological recordings, we investigated the effect of various type of LTD on AMPAR dynamic, nano-organization and synaptic transmission.

1

## **Prefrontal cortex activations in young adults during updating of working memory: effects of the control task and the complexity levels.**

Nounagnon Agbangla

Centre de Recherches sur la Cognition et l'apprentissage (CeRCA) Université de Poitiers, UMR7295

The aims of this study were (1) to examine the consistency of the control condition using a test-retest procedure and (2) to more closely examine the hemodynamic variations as a function of task complexity and their relationships with subjective and behavioral data.

Nineteen young adults [18-22 years] performed a working memory task (n-back) with three levels of complexity (1, 2, 3-back) and a control task before (0-back1) and after (0-back2) these three levels of complexity. During each condition, an eight-channel continuous-wave fNIRS device (Oxymon MkIII-Artinis) continuously measured concentrations changes of [HbO<sub>2</sub>] and [HHb] in the right and left lateral prefrontal cortices (PFC). Behavioral performance was assessed by response time (RT in ms) and response accuracy and subjective perceived difficulty was assessed by the DP-15 [1].

The findings of the present study showed that participants improved their behavioral performance from 0-back1 to 0-back2, although their [HbO<sub>2</sub>] decreased significantly in both PFC hemispheres. Furthermore, as shown by Molteni et al. [2], participants' behavioral performance significantly decreased as a function of task-complexity. As regards to the hemodynamic data, the results showed complex activation patterns. But overall, activation in PFC increased as function of complexity. Our results highlight the importance of stabilizing both behavioral performance and hemodynamic variations in the control condition to ensure correct comparisons with the experimental conditions. They also show the interest of using fNIRS to discriminate the activation of the PFC as a function of cognitive load.

2

## **Electrophysiological correlates of episodic memory throughout the lifespan: involvement of executive functioning.**

Emilie Alibrant 1, Lucie Angel 2, Badiâa Bouazzaoui 2, Marie Gomot 3, Charlotte Froger, Michel Isingrini 2

1 : Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage (CeRCA) -, CNRS : UMR7295 - 3 rue des tanneurs 37000 Tours -

2 : Centre de Recherche sur la cognition et l'apprentissage (CeRCA), CNRS : UMR6234

3 : UMRS 'Imaging and Brain', INSERM U930, Université François Rabelais de Tours, Inserm : U930 - Centre de Pédiopsychiatrie CHU Bretonneau - 2 Bd Tonnellé 37044 Tours Cedex 9

In this study, we investigated age-related changes in episodic memory, by using event-related potentials (ERPs) in young (N=34), middle-aged (N=33) and older (N=31) adults. ERPs were recorded while participants were

performing a word-stem cued recall task. Behavioral data confirmed a decline of episodic memory and executive functioning with age. ERPs analyses indicated that the old/new effect, an ERP index of successful episodic retrieval, was larger at parietal than frontal areas in younger group whereas it was equally distributed over frontal and parietal areas in middle-aged and older adults between 500 and 1000 ms. To further explore these age-related topographic differences, we computed an anterior-posterior index. Correlational analyses showed that older adults with the most anterior distribution of the old/new effect were the best performing in the cued recall task and in executive tests. However, correlations between the anterior-posterior index and the cognitive measures were not significant for the middle-aged and young adults. These results may be interpreted as suggesting that older adults with the most anteriorly distributed activity may rely more on controlled processes than middle-aged and young adults to counteract age-related differences in episodic memory.

3

## **Neuroinflammation after cortical lesion and transplantation with or without delay**

Nissrine Ballout 1, 2, 3, Tristan Rochelle 1, 2, Sebastien Brot 1, 2, Maureen Francheteau 1, 2, Laetitia Prestoz 1, 2, Kazem Zibara 3, 4, Afsaneh Gaillard 1, 2, \*

1 : Laboratoire de neurosciences expérimentales et cliniques, Inserm : U1084

Pôle Biologie-santé, 1 rue Georges Bonnet 86022 Poitiers Cedex

2 : Université de Poitiers, 15, rue de l'Hôtel Dieu - 86034 Poitiers Cedex

3 : Université Libanaise

4 : ER045, Laboratoire des cellules souches

\* : Auteur correspondant

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

For this, we have used an adult animal model of cortical lesion that was homotopically transplanted with embryonic motor cortical tissue. We have then determined the density and cell morphology of resident and peripheral infiltrating immune cells by immunohistochemistry. We analysed the distribution and temporal mRNA expression pattern of pro-inflammatory or anti-inflammatory cytokines by in situ Hybridization.

Our data showed that 7 days after lesion, the number of astrocytes, microglia, oligodendrocytes and CD45+ cells

was significantly increased. Interestingly, a part of microglia co-expressed TGF- $\beta$ 1, an anti-inflammatory cytokine, supporting the hypothesis that microglial activation is also neuroprotective. Furthermore a one-week delay between lesion and transplantation enhanced the number of astrocytes in the host adjacent cortex as well as in the graft, whereas oligodendrocytes increased only within the graft.

Our results suggest that post-traumatic inflammation observed 7 days after cortical lesion might be implicated in the improvement of graft vascularisation, survival and density of projections developed by grafted neurons.

#### 4

### **Effet des canaux calciques sensibles au stock intracellulaire de Ca<sup>++</sup> (SOC) sur la dynamique des cellules souches neurales de souris adulte et leur modulation par la leptine.**

Cyrine Ben Dhaou 1, Thomas Harnois, Bruno Constantin, Valérie Coronas, Emmanuel Moysse \*

1 : UMR 85 INRA / 7247 CNRS (PRC), Institut National de la Recherche Agronomique - Université François Rabelais - Tours, Université de Poitiers, Centre INRA de Tours, Nouzilly

\* : Auteur correspondant

Les canaux calciques sensibles au stock intracellulaire de Ca<sup>++</sup> (SOC) sont impliqués dans la transduction des signaux du microenvironnement. Exprimés dans la zone sous-ventriculaire (ZSV) de souris adulte, ils régulent la prolifération des cellules souches neurales (Somasundaran et al 2014). Nous avons montré que la leptine, une hormone régulant la prise alimentaire, inhibe la croissance des neurosphères de ZSV de Rat, en stimulant l'apoptose (Segura et al 2015). Or la leptine interagit avec les canaux SOC dans plusieurs tissus. Sur ces bases, notre étude vise à caractériser *in vitro* l'effet de la leptine et des canaux SOC sur les cellules souches de ZSV et de l'area postrema (AP), une zone de neurogenèse impliquée dans la prise alimentaire.

Des cultures primaires de ZSV et d'AP de souris adulte ont été réalisées selon le protocole du neurosphere assay. Nous avons observé par Western blot, que les cellules souches de ZSV et d'AP expriment les protéines formant les SOC à savoir des canaux TRPC 1 et Orai1 qui sont activés par la protéine STIM1 qui, elle, détecte les déplétions du stock calcique intracellulaire. Ces résultats seront complétés par des études de qPCR sur les ARN de neurosphères de ZSV et d'AP. Nous montrons par mesure de l'incorporation de BrdU, que les inhibiteurs des SOC, YM58483 et SKF96365, diminuent la prolifération des cellules souches de ZSV.

Notre étude montre la présence des acteurs de la signalisation calcique dans deux populations de cellules souches du cerveau et permettra d'évaluer leurs rôles physiologiques.

#### 5

### **Induction of midbrain dopaminergic neurons from mouse embryonic stem cells for brain repair in Parkinson's disease**

Sandie Brisson 1, Tristan Rochelle 1, Sebastien Brot 1, Marie-Laure Bonnet 1, Afsaneh Gaillard 1

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

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder associated with a progressive loss of dopaminergic (DA) neurons in the substantia nigra pars compacta (SNc). Cell therapy has been proposed as a possible approach to replace lost DA neurons. We have previously shown that DA neurons can be derived from mouse embryonic stem cells (mESC) but mainly of a ventral tegmental area subtype. Our project aims to obtain a large number of DA neurons of SNc subtype by the overexpression of Lmx1a, a transcription factor playing a critical role in DA SNc differentiation.

To produce DA neurons, a Tau-GFP knock-in ESC line was cultured using the five-stages method and the overexpression of Lmx1a was done using a plasmid containing its coding sequence transfected by electroporation. To characterize the phenotype of the differentiated cells, neural progenitor (Nurr1), mature neuron (Tau-GFP), DA neurons (TH) have been used. The presence or lack of the expression of pluripotent marker (SSEA-1 and Oct4), after the differentiation, has been analyzed to avoid any teratoma formation after grafting.

First, our results show no pluripotent markers expression as soon as 4 days of differentiation. We also demonstrate the presence of a higher proportion of the cell expressing Nurr1, Tau-GFP, DA for the cells derived from mESC-Lmx1a compared to the control.

Thus, Lmx1a overexpression increases DA neurons *in vitro*. Ongoing studies are directed towards their therapeutic potential after transplantation into the striatum or SNc of a murin model of PD.

#### 6

### **Dopamine neurons derived from human induced pluripotent stem cell reprogrammed by mRNA**

Sébastien Brot 1, Marie-Laure Bonnet 1, 2, Afsaneh Gaillard 1, \*

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

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

\* : Auteur correspondant

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder associated with a progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra, leading to a loss of

dopamine in the target brain region, the striatum. Cell replacement therapy in PD aim to restore dopaminergic neurotransmission by replacing lost neurons with midbrain dopamine neurons precursors. Human induced pluripotent stem cells (hiPSC) seem to be the most promising source of neural cells for transplantation as these cells are theoretically able to differentiate into any cell type of any organ. Besides, they are an ethical and unlimited source of transplantable cells. Here, we used human dermal fibroblasts for reprogramming to pluripotency, with the help of mRNA needed for a 6-factor-reprogramming experiment (OCT4, SOX2, KLF4, c-Myc, NANOG and LIN28). The mRNA technology permits the generation of hiPSC under non-hypoxic, feeder-free conditions and eliminates the risk for genomic integration.

We then induced the expression of GFP in hiPSC under the control of EF-1alpha promoter, in order to monitor the integration of cells in future experiments of transplantation in mice.

After characterization of the pluripotency of hiPSC, we induced the in vitro differentiation into dopaminergic neurons. We obtained about 30% of TH-positive neurons, demonstrating for the first time the possibility of obtaining human dopaminergic neurons from hiPSC reprogrammed by mRNA and with an approach fully compatible with future therapeutic use.

7

## **Effets bénéfiques de la pratique d'une activité physique sur les performances en mémoire épisodique au cours du vieillissement normal**

Florian Brunet, Lucie Angel 1, \*, Séverine Fay 1, \*

1 : Centre de Recherche sur la cognition et l'apprentissage (CeRCA), CNRS : UMR6234

\* : Auteur correspondant

Le vieillissement normal est accompagné du déclin de la mémoire épisodique. Cependant, certaines expériences, liées par exemple aux activités physiques ou de loisir, permettraient à l'individu de constituer au cours de sa vie une « réserve cognitive » qui lui permettrait de faire face à ce déclin (Stern, 2002, 2003, 2009). L'objectif de notre étude était donc d'examiner si la pratique d'une activité physique réduisait les effets du vieillissement sur la mémoire épisodique, en particulier lorsque la tâche de mémoire est coûteuse en ressources (avec charge mentale au moment de l'encodage).

La mémoire épisodique a été testée chez 16 sujets jeunes et 28 sujets âgés à l'aide d'une tâche de rappel indicé par des trigrammes de mots, avec et sans charge à l'encodage. Nous avons observé que la performance de mémoire épisodique dans les conditions avec et sans charge décline avec l'avancée en âge. Cette performance était positivement corrélée au niveau d'activité physique uniquement chez les sujets âgés. Les analyses de régressions dans le groupe de sujets âgés montrent que lorsque l'on contrôle l'activité physique l'effet d'âge sur la performance de mémoire épisodique dans les conditions avec et sans charge n'est plus significatif. En conclusion,

l'activité physique serait un facteur protecteur contre l'effet du vieillissement sur la mémoire épisodique.

Mots clefs : vieillissement, mémoire épisodique, activité physique, réserve.

8

## **Executive tests validation: validity, sensibility and reliability**

Lucile Burger, Séverine Fay 1, Pierrick Plusquellec 1, Laurence Taconnat

1 : École de Psychoéducation de l'université de Montréal, Montréal, Québec and Centre de Recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal (etholab)

Introduction: Executive functions have several implications in many cognitive tasks. These functions control and regulate other cognitive process to produce adapted answer. Miyake et al. (2000) identified three executive functions: inhibition, flexibility and updating. The development of different executive tests had a crucial role in identifying and understanding these complex functions. Standard executive tests are used in cognitive neuropsychology and in clinical psychology, but habituation and learning effects could appear when the same tests are used several times (e.g. inhibition: Davidson, Zacks, & Williams, 2003, flexibility: Karbach & Kray, 2010). The validity of new tests is thus important to counteract the bias resulting from the knowledge about these tests. The objective of this study was to valid some new executive tests. To that, three criteria were examined (Cook & Beckman, 2006): the validity (normal distribution of the scores), the sensibility (correlation with standard tests) and the reliability (split-half reliability).

Material and methods: Young adults (20-50 years) were submitted to three standard tests per executive functions (inhibition: Stroop test, Hayling and Stop-signal; flexibility: Trail Making Test (TMT), Local-Global, Number-letter, and updating: Running, Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), N-Back) and six new executive tests. All the new tests were divided into two parts to compare the performance to the first part with those of the second part (reliability).

Results and conclusion: The new tests respect the three criteria, and could be used to assess the executive capacities of individuals.

9

## **Role of a population of hypothalamic GFAP-positive neural stem cells in adult neurogenesis**

Lucile Butruille 1, Martine Batailler 1, Pascal Vaudin 1, Martine Migaud 1

1 : INRA, Institut national de la recherche agronomique (INRA) INRA Unite physiologie de la reproduction et des comportements Domaine de l'Orfrière 37380 Nouzilly

Adult neural stem cells (NSCs) are located in germinal zones among which the SVZ, SGZ and hypothalamus/median eminence. In the murine SVZ and SGZ niches,

the NSCs display astroglial characteristics and express glial fibrillary acidic protein (GFAP). The ablation of GFAP-positive (GFAP+) cells leads to the abolition of neurogenesis in these two niches suggesting that the GFAP+ cells are essential to the neurogenesis process.

In this study, we used two transgenic mouse-lines to test the hypothesis that adult hypothalamic NSCs express GFAP and to determine the role of those GFAP-expressing NSCs in the hypothalamic neurogenesis process.

First, using a transgenic mouse line expressing green fluorescent protein (GFP) under the control of the human GFAP promoter, we show that the GFAP+ cells express NSCs markers including Sox2. Moreover, all the NSCs that form multipotent neurospheres are fluorescent and therefore express GFAP indicating that the hypothalamic NSCs derived from GFAP+ cells.

Second, using a transgenic mouse line expressing herpes-simplex virus thymidine kinase under the control of the GFAP promoter, we want to selectively remove dividing GFAP+ cells in the presence of ganciclovir.

The hypothesis that NSCs expressing GFAP are the predominant sources of constitutive adult hypothalamic neurogenesis in mice will be discussed.

## 10

### Cognitive functions and adult hippocampal neurogenesis in R67C-KI-pak3 mouse model of intellectual disability

Charlotte Castillon 1, Jean-Vianney Barnier 1, Serge La-roche 1, Roseline Poirier 1

1 : Institut des Neurosciences Paris-Saclay, CNRS : UMR9197 Université Paris Sud, Bâtiment 446, Orsay

Several gene mutations have been identified to cause Intellectual Disability (ID); however, the cellular bases and physiopathological mechanisms that lead to key traits of ID remain largely unknown. Recent studies in models of ID have however reported alterations in adult hippocampal neurogenesis, a form of plasticity known to play a crucial role in hippocampal-dependent cognitive functions. Here we investigated hippocampal-dependent memory and adult hippocampal neurogenesis in mutant mice bearing the R67C mutation of the *pak3* gene (*pak3*-KI), a mutation known to cause a severe form of ID in humans. We therefore studied basal adult hippocampal neurogenesis in *pak3*-KI mice, their cognitive abilities in behavioural tasks known to require hippocampal neurogenesis and the recruitment of newborn neurons by learning. At the basal state, proliferation, differentiation and neuronal maturation of newborn neurons was found normal, however, an accelerated death was observed during the critical period of 18-28 days after their birth, without consequences for later survival rate. Behaviourally, *pak3*-KI mice display deficits in long-term spatial memory and in spatial pattern separation. Investigating the recruitment of hippocampal neurons by measuring Zif268 expression after recall of spatial learning, we found normal activation of hippocampal principal cells in *pak3*-KI mice, but a complete failure of recruitment of young DCX+ newborn neurons. These results suggest that the lack of recruitment of newborn hippocampal neurons by

learning could be at least in part responsible for some of the cognitive deficits in this mouse model of ID. Supported by Jerome Lejeune Foundation and FRC.

## 11

### On the distribution and function of synaptic clusters

Cazé Romain 1, Foust Amanda 1, Clopath Claudia 2, \*, Simon Schulz 1

1 : Center for Neurotechnology and Dept. of Bioengineering, Imperial College London, South Kensington, London SW7 2AZ, UK

2 : Imperial College London, South Kensington, London SW7 2AZ, UK

\* : Auteur correspondant

Local non-linearities in dendrites render neuronal output dependent on the spatial distribution of synapses. Previous models predicted that a neuron is more likely to fire when synaptic activity is clustered in space, and some experimental studies have observed synapses activating in clusters. Other studies, however, have revealed that synapses can also uniformly activate across dendrites without apparent spatial bias. In order to reconcile these two sets of observations, we develop a multi-compartment model that: (i) shows how clustered synapses can form and distribute throughout available compartments, and (ii) responds, subsequent to learning, most saliently to uniformly distributed synaptic activity. We measure co-activation probability to show that cluster formation and distribution depend on correlated activity within input ensembles that impinge on multiple compartments, each operating a local unsupervised, Hebbian learning rule. Clustered synapses evolve in response to long-term, learned input ensembles, heightening a neuron's sensitivity to scattered «novel» inputs. As a result of the proposed learning rule, clustered inputs correspond to familiar pre-learned stimuli, while scattered inputs depolarize the cell for novel, unlearned stimuli. Our model reconciles seemingly conflicting experimental evidence, and suggests how clustered and scattered synapses together could underlie single neuron discrimination between familiar and novel inputs.

## 12

### Caractérisation cellulaire et moléculaire de LIMK2-1, une isoforme de LIMK2 associée à la déficience intellectuelle

Hélène Cuberos 1, 2, Béatrice Vallée 2, Patrick Vourc'h 1, 3, Julie Tastet 1, Christian Andres 1, 3, Hélène Bénédicti 2

1 : Imagerie et cerveau, Inserm : U930

Faculté de médecine, 10 Bd Tonnelle 37032 Tours

2 : Centre de biophysique moléculaire (CBM) -

CNRS : UPR4301, Rue Charles Sadron 45071 ORLEANS CEDEX 2

3 : CHRU de Tours, Service de Biochimie et de Biologie Moléculaire, Tours

LIMK1 et LIMK2 sont des sérine/thréonine kinases connues pour leur rôle dans la régulation du cytosquelette d'actine, via la phosphorylation et l'inactivation de la cofiline.

Nous nous sommes intéressés à l'isoforme LIMK2-1 de LIMK2, qui possède un domaine kinase tronqué et un domaine inhibiteur de la phosphatase 1 (PP1i) en C-terminal. Au cours d'un travail précédent, un variant rare de cette protéine a été identifié, dans le domaine PP1i, chez des patients atteints de déficience intellectuelle.

Nos résultats montrent que LIMK2-1 est exprimée dans le système nerveux central chez l'homme, en particulier au cours du neurodéveloppement. Il apparaît également que cette isoforme favorise la polymérisation de l'actine. Cette action est indépendante de l'activité kinase puisque LIMK2-1 ne phosphoryle pas la cofiline. De plus, nous avons montré que le domaine PP1i interagissait spécifiquement avec PP1 et des résultats complémentaires suggèrent un rôle de ce domaine dans l'inhibition de la dépolymérisation de l'actine. Enfin, il apparaît que le variant rare précédemment identifié perturbe le rôle de LIMK2-1 sur la polymérisation de l'actine ainsi que son interaction avec PP1.

Ces données mettent en évidence, pour la première fois, l'existence de LIMK2-1 sous forme de protéine chez l'homme et son expression dans le système nerveux central. Elles montrent également un rôle différent des deux autres isoformes de LIMK2 sur la polymérisation de l'actine. D'autres études seront nécessaires afin de mieux comprendre le rôle moléculaire du domaine PP1i sur la dépolymérisation de l'actine, ainsi que le rôle de LIMK2-1 dans les troubles cognitifs.

### 13

#### **Interaction between olfaction and food intake: metabolic state drives changes in the astroglial deployment within the olfactory bulb glomeruli in rats**

Virginie Daumas-Meyer 1

1 : INRA de Jouy-En-Josas, Institut national de la recherche agronomique (INRA) : UR1197, INRA UR1197 NeuroBiologie de l'Olfaction (NBO) Domaine de Vilvert F-78350 Jouy-en-Josas

Fasting increases olfactory performances, notably by increasing neuronal activation in the olfactory bulb (OB). Within the OB glomeruli, the glutamatergic synapses between olfactory sensory neurons and mitral cells are regulated by periglomerular neurons and astrocytes. Astrocytes, supporting some "metaplasticity" in the brain (Min et al, 2012), may drive the metabolic regulation of the olfactory response.

To test whether OB glomerular astrocytes are involved in the metabolic sensing of the olfactory system, we have compared the astroglial processes expansion by quantification of the GFAP-labelled area in fed and fasted rats.

Astroglial spreading was markedly increased in fasting rats as compared to fed rats, in all regions of the OB after 17h-fasting, and only in the ventral part after 24h and 48h fasting.

Intra-peritoneal administration of the anorexigenic

peptide PYY3-36 in 17h-fasted rats decreased their food intake during the first re-feeding hour and reversed the fasting-induced increase in astroglial deployment. Intra-peritoneal injection of Glucose restored glycemia in 17h-fasted rats and reversed the astroglial deployment induced by fasting. Conversely, intra-peritoneal injection of the orexigenic peptide Ghrelin in fed rats did not change the astroglial deployment, although it increased food intake during the first hour post-injection.

The deployment of glomerular astroglial processes varies according to the metabolic state of the rats and is influenced by food intake regulatory peptides and glycemia. This plasticity may participate in the adaptation of olfactory sensitivity to food intake. We are now exploring the consequences on the olfactory signal and the underlying mechanisms.

### 14

#### **Intranigral but not intrastriatal fetal dopamine grafts induce more complete functional recovery in the mouse Parkinson model**

Marine Droguerre 1, \*, Clément Vitrac 1, Marianne Benoit-Marand 1, Pierre-Olivier Fernagut 2, Afsaneh Gaillard 1

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

2 : Institut des Maladies Neurodégénératives (IMN) - CNRS : UMR5293, Université de Bordeaux

Institut des maladies neurodégénératives Université de Bordeaux CNRS UMR 5293 - 146 Rue Léo Saignat 33076 Bordeaux

\* : Auteur correspondant

Parkinson's disease (PD) is characterized mainly by a progressive degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra. Intrastriatal transplantation of ventral mesencephalon (VM) tissue have provided proof-of-principle that fetal VM tissue grafted ectopically into the striatum can survive, re-innervate the striatum and reverse some of the behavioral deficits caused by nigrostriatal lesions. However, intrastriatal VM grafts fail to restore the nigrostriatal pathway and to normalize activity in the structures affected in PD. Recently we and others have shown that intranigral grafts of VM tissue restore the damaged nigrostriatal pathway, increase striatal dopamine levels and induce amelioration of simple motor behavior. However, it is not clear whether both intrastriatal and intranigral grafts are able to induce recovery of more complex motor behavior. In this study we propose to examine the functional integration of intranigral vs. intrastriatal grafts by using electrophysiological and behavioural studies. We addressed in vivo the electrophysiological recovery of cortico-striatal information flow and demonstrated that both nigral and striatal grafts induced a recovery of basal activity in striatal neurons, but only the nigral graft allowed the recovery of cortico-striatal transmission. We also used a battery of motor tests to evaluate the functional recovery. We have shown that both nigral and striatal grafted mice



improved apomorphine-induced rotation. In contrast, only intranigral-grafted mice were able to ameliorate fine motor skills in both staircase test and trajectories of grasping movement's analysis. These results suggest that the homotopic graft represents a potential benefit for functional recovery of the basal ganglia network function.

15

## COMPUTATION OF A HIGH RESOLUTION STEREOTAXIC 3D ATLAS FROM POPULATION AVERAGE MRI TEMPLATES OF SHEEP BRAINS

Arsene Ella 1, Jose Delgado 2, Philippe Chemineau 1, Matthieu Keller 1

1 : Neuroendocrinologie des Interactions et Comportements Sexuels (NICS), UMR PRC – INRA Centre Val de Loire – CNRS – Université de Tours – IFCE, Rte Dpt. 37 37380 Nouzilly  
2 : Centro de Investigacion en Reproducion Caprina Universidad Autonoma Agraria Antonio Narro, Torreon - Mexique

The sheep model was first used in the field of reproductive physiology in agronomy to improve milk and meat production, and then was brought into fundamental and preclinical neurosciences. Since a decade, magnetic resonance imaging (MRI) studies performed on this model are increasingly reported. To play an important role in agronomical and translational neuroscientific MR research, important tools like a brain template image and an atlas are necessary. Recently we have proposed T1 and T2 weighted population average MRI templates and corresponding linear tissue probability maps (ITPMs). In order to complete the set of MR tools, the aim of this study was to compute a high resolution 3D in-vivo sheep brain atlas including internal and external structures, gyri and sulci. Results showed that we were able to: i) delineate 25 external and 28 inner sheep brain structures by segmenting population average templates, ii) annotate and label these structures using existing histological atlas, iii) define a three-dimensional stereotaxic coordinate system for in-vivo population average templates and the atlas. This atlas, associated to previously computed T1W and T2W in-vivo sheep brain templates and ITPM provide a complete set of imaging tools that are able to be portable into other imaging software and could be used as standardized spaces for neuroimaging studies or other neuroscience methods such as: image registration, image segmentation, identification of brain structures, implementation of recording devices or neuro-navigation.

16

## ASSESSMENT OF PLASTICITY CHANGES BETWEEN ANESTRUS AND ESTRUS IN THE SHEEP BRAIN MRI USING THE VBM

Arsene Ella 1, Chantal Moussu 1, Jose Delgado 2, Philippe Chemineau 1, Matthieu Keller 1

1 : Neuroendocrinologie des Interactions et Comportements Sexuels (NICS), UMR PRC – INRA Centre Val de Loire – CNRS – Université de Tours – IFCE, Rte Dpt. 37 37380 Nouzilly

2 : Centro de Investigacion en Reproducion Caprina Universidad Autonoma Agraria Antonio Narro, Torreon - Mexique

Sheep is a developing animal model used in the field of neurosciences for the study of many behavioral, physiological or pathophysiological mechanisms, including for example, the central control of social behavior, brain injury or neurodegenerative diseases. We have recently reported key tools (probabilistic stereotaxic sheep brain template, atlas and tissue probability maps) which allow this model to become fully useful in magnetic resonance imaging (MRI). The goal of the present study is to assess variations of plasticity in sheep brain structures between both estrus and anestrus periods using the Voxel-Based Morphometry (VBM) on T1-weighted MRI which consists of: brain extraction, computation of grey matter (GM) and white matter (WM) study-specific templates, non-linearly registration of all individual GM and WM images to the corresponding specific template and statistical inferences to highlight change locations in brain. Results showed significant clusters for GM ( $p < 0.05$ ) and WM ( $p < 0.01$ ) in the: spinal cord, pineal gland, cerebellum rear, optic chiasm and hypothalamic areas. This seems to follow the pathway which processes the photoperiodic information throughout the brain.

17

## Exacerbated nerve lesion-induced hyperalgesia in rats selectively depleted in spinal 5-HT by intrabulbar injection of a lentiviral vector – Role of 5-HT7 receptors.

Anne Gautier 1, Hanady El Ouaraki 1, Soha Salam 1, Guilan Vojdani 1, Sylvie Bourgoin 1, Jean-François Bernard 1, Michel Hamon 1

1 : Centre de Psychiatrie et Neurosciences (CPN) Inserm : U894, Université Paris V - Paris Descartes, 2 ter Rue d'Alésia - 75014 PARIS

The bulbo-spinal serotonergic pathway originating in the B3 area plays a key role in the modulation of nociceptive signaling within the dorsal horn of the spinal cord. Accordingly, electrolytical or chemical lesions of this pathway interfere with the efficacy of various analgesics. We herein used a lentiviral vector to deplete spinal 5-HT with the aim of investigating whether 5-HT7 receptors (5-HT7R) could be implicated in 5-HT-mediated modulation of neuropathic pain caused by unilateral chronic constriction to the sciatic nerve (CCI-SN) in rats.

Rats were injected into the bilateral B3 area with the lentiviral vector LV-shTPH2, which produces siRNA inhibiting the expression of Tryptophan Hydroxylase 2 (TPH2), and causes 5-HT depletion selectively within the dorsal horn. CCI-SN-induced mechanical hyperalgesia was measured with Randall-Selitto test. Two weeks after CCI-SN, the test was performed after acute injection of the

5-HT7R agonist E-55888 (10 mg/kg i.p.), the antagonist SB-269970 (3 mg/kg s.c.) or both drugs.

CCI-SN-induced mechanical hyperalgesia was more pronounced in LV-shTPH2-injected rats, indicating that endogenous 5-HT normally exerts an inhibitory control of neuropathic pain signaling. A larger anti-hyperalgesic effect of E-55888 was noted in LV-shTPH2 rats in line with the reported CCI-SN-induced up-regulation of spinal 5-HT7R. SB-269970 prevented the effect of E-55888, and exacerbated, on its own, mechanical hyperalgesia in control rats only.

These results suggest that spinal 5-HT7R adaptive changes play a role in 5-HT depletion-induced increase in mechanical hyperalgesia in CCI-SN rats. Spinal 5-HT7R might be a potential target for innovative treatments aimed at alleviating neuropathic pain.

18

### **Reward-related activity in adult-born neurons improves olfactory associative learning**

Anne Grelat 1, \*, Laura Benoit 1, 2, Sébastien Wagner 1, Carine Moigneu 1, Pierre-Marie Lledo 1, Mariana Alonso 1  
1 : Perception et Mémoire, CNRS : URA2182, Institut Pasteur de Paris, 25, rue du Docteur Roux 75724 Paris Cedex 15  
2 : Columbia University (USA)

\* : Auteur correspondant

In rodents, olfaction is an essential sensory modality, and behavioral responses to most odors are adaptive and acquired following learning and experience. Particularly, the association of a reward outcome to a given odorant cue occurs frequently, and requires multiple forms of plasticity. Reward outcome encoding has been described in different regions of the olfactory system, including the primary olfactory cortex and the olfactory bulb (OB). However, its functional meaning in early sensory regions during associative learning remains unclear. In the OB, thousands of new interneurons are produced every day through adulthood, and constitute a major mechanism of structural and functional plasticity. Here, we label either adult-born or neonatal-born neurons with BrdU and analyse their activation using immediate early gene c-Fos expression: exposure to reward-associated odors after learning specifically activates adult-born neurons. Moreover, using optogenetics, we find that only stimulation of ChR2-expressing adult-born neurons simultaneously with rewarded odor presentation accelerates odor discrimination learning, and improves odor valence update during reversal association. Taken together, our results demonstrate that adult-born neurons activity is involved in odor value encoding, and that mimicking this reward-related signal is sufficient to drive behavioral responses.

19

### **EFFECTS OF A PROGRAM OF COGNITIVE STIMULATION WITH LEISURE ACTIVITIES AND GAMES FOR ELDERLY**

Elisabeth Grimaud 1, \*, David Clarys \*, Laurence Taconnat \*  
1 : Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage (CeRCA) - Université François Rabelais - Tours, CNRS : UMR7295 - 99, avenue du Recteur Pineau 86000 Poitiers et 116 Boulevard Béranger 37000 Tours  
\* : Auteur correspondant

#### Introduction

The influence of leisure activities on everyday functioning is largely under investigated. Nevertheless, there are several relevant criteria emerging from the literature that support the efficacy of cognitive interventions using leisure activities (Kelly et al., 2014; Tesky et al., 2011; Tranter & Koutstaal, 2008). This study investigates the impact of a method of cognitive training with leisure activities like games on the cognitive functioning of older adults without known cognitive impairment.

#### Materials and Method

Forty people were included: twenty four people in a control group and sixteen participants in cognitive training groups. The intervention consisted of 8 weekly sessions. We examined transfer and maintenance of intervention effects over executive functions (working memory, processing speed, shifting, updating, inhibition) and self-esteem.

#### Results and Conclusions

Results revealed that compared to active controls, cognitive training improved performance on measures of executive function (working memory,  $p < 0.05$ ; processing speed,  $p < 0.05$  and inhibition  $p < 0.01$ ) and on self esteem ( $p < 0.05$ ) but provides no benefits on shifting and updating. More research is required to determine which kind of leisure activities can improve cognitive and everyday functioning.

20

### **Rôle de la métamémoire et de la flexibilité cognitive sur l'adaptation des stratégies mnésiques : Effet de production chez les personnes jeunes et âgées**

Lina Fernanda Guerrero Sastoque 1, Lucile Burger 1 \*, Charlotte Froger 1, Laurence Taconnat 1 \*

1 : Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage (CeRCA) - Université François Rabelais - Tours, Université de Poitiers, CNRS : UMR7295 - 99, avenue du Recteur Pineau 86000 Poitiers et 116 Boulevard Béranger 37000 Tours

\* : Auteur correspondant

L'information apprise à partir d'un processus actif de production (Collier-Per-) est mieux rappelée que celle qui a été simplement lue (Cloche-église) (Effet de Production EP). De Winstanley et Bjork (2004) en utilisant un paradigme de production composé par deux blocks d'étude-test ont montré que lors du deuxième block les participants jeunes changent le stratégie pour

l'encodage des items lus, donc on observe une élimination de l'EP. Néanmoins, les traitements auto-initiés associés au changement stratégique demandent des importants ressources cognitifs, lesquelles diminuent avec l'âge. Nous attendions que les personnes âgées auraient des difficultés à adapter leurs stratégies pour l'apprentissage des items lus. Dans la première expérience, les personnes jeunes et âgées ont appris une liste de paires de mots, composée par des items à lire et à produire. Nous avons utilisé un paradigme composé par deux blocks d'étude-test. Lors du premier test, un EP significatif a été observé pour les deux groupes, mais lors du deuxième test il a été éliminé uniquement pour les personnes jeunes. Ils ont adapté leurs stratégies, ce qui a été associé à la flexibilité cognitive et à l'utilisation de stratégies internes. Dans la deuxième expérience, lorsqu'une instruction sur l'efficacité des stratégies a été présentée entre les deux tests, les deux groupes ont adapté leurs stratégies. Les difficultés des personnes âgées à adapter des stratégies sont associées aux déficits de flexibilité et d'utilisation de stratégies internes. Le support permet de diminuer les demandes de ces processus et donc les personnes âgées sont capables d'adapter leurs stratégies.

## 21

### **Inflammatory state associated with hypothyroidism promotes several early neuropathological hallmarks of Alzheimer's disease**

Laetitia Guiraud 1, Amina Chaalal, Serge Laroche 1, Roseline Poirier 1, Valérie Enderlin 1 \*

1 : Neurosciences Paris Saclay Institute (NeuroPSI) - Université Paris Sud - Paris XI, CNRS : UMR9197  
Bâtiment 446 Université Paris Sud 91405 Orsay

\* : Auteur correspondant

Alzheimer's disease (AD) is a multifactorial disease. No single cause for the sporadic forms, which accounts for over 99% of the cases, has been established. In this context it is crucial to identify and characterize risk factors for AD. We showed that hypothyroidism in rats leads to memory deficits, associated with early brain changes reminiscent of AD, notably increased hippocampal A $\beta$ , Tau phosphorylation and proinflammatory cytokine production. Thyroid hormones, known to modulate synaptic transmission and memory, are also considered as an important signaling factor that affects glia. Changes of microglia and astrocytes functions may contribute to the early inflammatory response and modulate the level of A $\beta$  peptide and Tau phosphorylation. The aim of our project is (1) to characterize the inflammatory response related to hypothyroidism induced by PTU treatment, and (2) to determine its potential role in the sequence of events that leads to a favorable environment for the development of AD under conditions of hypothyroidism. We investigated the effect of PTU treatment with or without T3 administration on A $\beta$  and inflammatory hallmarks. Our results show that T3 administration reverses hippocampal overexpression of pro-inflammatory cytokines and  $\beta$ -amyloid peptide

accumulation of hypothyroid-treated rats. PTU treatment was also associated with glial cells activation, suggesting inflammatory state associated with hypothyroidism could promote the development of AD. These data strengthen the link between hypothyroidism and AD, supporting the idea that hypothyroidism may represent an important factor impacting the risk for developing sporadic forms of AD. This work is supported by grant from France Alzheimer/FRC.

## 22

### **Comprendre son interlocuteur : Les processus d'inférence en situation de communication à l'adolescence**

Jamila Hattouti 1, Sandrine Gil 1, Virginie Laval 1

1 : Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage (CeRCA) - Université François Rabelais - Tours, Université de Poitiers, CNRS : UMR7295 - 99, avenue du Recteur Pineau 86000 Poitiers et 116 Boulevard Béranger 37000 Tours

Dans une situation de communication, la capacité à comprendre autrui repose sur notre capacité à analyser un ensemble de caractéristiques de la situation. Les expressions idiomatiques – qui se définissent par un décalage entre ce qui est dit et ce qui signifié – constituent un outil idéal pour explorer les inférences en jeu dans la compréhension. Pour examiner le développement de ces capacités à l'adolescence, nous avons conçu un logiciel qui permet de simuler des situations naturelles de communication à travers des courts scénarii filmés. A la fin de chaque scénario, un locuteur produit une expression idiomatique et le participant a pour tâche de déduire la bonne interprétation de l'expression. Ce dernier peut alors s'appuyer sur différents types d'indices – manipulés dans le protocole expérimental – pour mener à bien ses inférences et comprendre le locuteur (le rôle du degré de transparence de l'expression, le rôle du contexte situationnel et le rôle de l'expression émotionnelle du locuteur). L'objectif de notre étude était d'étudier le développement des inférences chez des adolescents de 11 à 15 ans. Pour cela, nous avons proposé à 203 participants le logiciel avec une tâche d'explication écrite des significations des expressions idiomatiques. Les résultats montrent que les processus inférentiels continuent d'évoluer à l'adolescence : le contexte apparaît central dès l'âge de 11 ans, tandis que le rôle de la transparence devient important à partir de 13 ans. Les indices émotionnels améliorent significativement la compréhension à tous les âges étudiés, particulièrement pour une expression idiomatique opaque produite dans un contexte situationnel non informatif.

23

## **The hemispheric specialization for language increases with age only for verbal stimuli. A divided visual field experiment.**

Elena Hoyau 1, Emilie Cousin 2, Cédric Pichat 3, Assia Jaillard 4, Monica Baciú 5

1 : Laboratoire de psychologie et neurocognition (LPNC) - CNRS : UMR5105, Université Pierre Mendès-France - Grenoble II, Université Joseph Fourier - Grenoble I, Université de Savoie, Université Pierre-Mendès-France - Grenoble II  
Université Pierre Mendès-France Bât Sciences de l'Homme et Mathématiques BP 47 38040 Grenoble Cedex 09

2 : Laboratoire de psychologie et neurocognition (LPNC) - CNRS : UMR5105, Université Joseph Fourier - Grenoble I, Université de Savoie - Université Pierre Mendès-France Bât Sciences de l'Homme et Mathématiques BP 47 38040 Grenoble Cedex 09

3 : Laboratoire de psychologie et neurocognition (LPNC) - CNRS : UMR5105, Université Pierre Mendès-France - Grenoble II, Université Joseph Fourier - Grenoble I, Université de Savoie, Université Pierre-Mendès-France - Grenoble II  
Université Pierre Mendès-France Bât Sciences de l'Homme et Mathématiques BP 47 38040 Grenoble Cedex 09

4 : plateforme IRMaGe (IRMaGe) - UJF

5 : Laboratoire de psychologie et neurocognition (LPNC) - CNRS : UMR5105, Université Pierre-Mendès-France - Grenoble II, Université Pierre Mendès-France Bât Sciences de l'Homme et Mathématiques BP 47 38040 Grenoble Cedex 09

Compared to other cognitive functions, language is relatively preserved during normal aging. The relative preservation of language with age suggests various compensatory mechanisms at inter-hemispheric level, with the modulation of the degree of hemispheric specialization (HS), typically left for language. In this behavioural study we evaluated the age-related modulation of HS for semantic processing while processing verbal and non-verbal stimuli. A divided visual field procedure has been applied in two groups of participants, Young, Y (31-64 y) and Old, O (65-85 y), with two conditions of stimulus presentation in visual hemi-fields, i.e. unilateral and bilateral redundant. Performances (RTs and %CR) were analysed with ANOVAs to determine (i) the effect of age on HS, and (ii) the driving hemisphere to process the items (based on RTs measured during bilateral redundant presentation). ANOVAs on unilateral presentation showed significant effect of age on HS according to the type of material, as follow: (a) similar degree of HS for verbal and non-verbal stimuli for Y and O, (b) right hemisphere decline in O participants for verbal material. ANOVAs on bilateral presentation, indicated in O participants and only for verbal material that the left hemisphere (LH) drives the stimulus processing when items were presented bilaterally. Overall, our results suggest that the age-related modulation of HS is material-dependent, with increase of the LH predominance only for the verbal material. Our results suggest that multiple mechanisms may

account for age-related effects on language processing. Supplementary experiments are planned to evaluate whether this effect is language-dependent or attentional-dependent.

24

## **Molecular guidance of ventral mesencephalon fetal cells grafted in a mouse model of Parkinson's disease**

Joanna Kalaani, Joelle Roche, Eva Hamade, Badran Basam, Mohamed Jaber, Afsaneh Gaillard, Laetitia Prestoz 1

1 : Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques (LNEC) - Inserm : U1084 - Université de Poitiers, INSERM U-1084, Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques (LNEC), F-86073 Poitiers

Parkinson's disease (PD) is characterized mainly by a progressive degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta projecting into the striatum. Cell therapy is a promising approach for PD to replace the nigro-striatal degenerated pathway. We and others have previously shown that transplantation of ventral mesencephalic fetal cells into substantia nigra of a mouse model of Parkinson's disease, ensures anatomical and functional repair of the lesioned nigro-striatal pathway. However, the molecular basis of this repair remains unknown. In this work, we studied the expression of several axon guidance molecules known to be involved in the establishment of nigro-striatal pathway during development. Expression of axon guidance molecules was analyzed one and seven days after lesion and transplantation, using qRT-PCR on five main regions surrounding the nigro-striatal pathway (ventral mesencephalon (VM), thalamus (Thal), medial forebrain bundle (MFB), nucleus accumbens (NAcc) and caudate putamen (CPu)).

We showed that mRNA expression of specific axon guidance molecules and their receptors is modified in structures surrounding the nigro-striatal pathway, suggesting their involvement in the axon guidance of grafted neurons. Moreover, we highlighted a possible new role for semaphorin 7A in this repair. Overall, these data provide a reliable basis to understand how axons of grafted neurons are able to navigate towards their targets and interact with the molecular environment in the adult brain. These data will help to refine cell replacement approaches in Parkinson's disease.

25

## **Exposure to an enriched environment modulates the accumulation of delta-FosB after chronic cocaine**

Audrey Lafragette 1, Marcello Solinas, Nathalie Thiriet

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

Exposure to enriched environments (EE) during adolescence has been shown to decrease the behavioral

sensitization induced by chronic cocaine in mice and to modify the striatal accumulation of the transcription factor delta-FosB (DFosB) suggesting that DFosB may participate in this phenomenon. To better characterize this effect, we used immunohistochemistry in mice that express the GFP protein in neurons expressing the D1 receptor subtype to better define the brain areas and the neuronal subtype in which EE alters DFosB's accumulation after cocaine injections. Mice were housed in an enriched (EE) or standard environment (SE) from weaning to adulthood (2 months) and then received cocaine (5 X 15mg/kg) or saline. Exposure to EE reduced the behavioral sensitization produced by repeated cocaine administration confirming our previous findings. We then counted the number of neurons expressing DFosB in the striatum, amygdala and frontal cortex 18 hours after the last injection of saline or cocaine. Exposure to EE by itself increased the accumulation of DFosB mostly in D1- cells of the nucleus accumbens and caudate putamen and this effect was abolished by cocaine injections. In animals exposed to SE, repeated cocaine induced an accumulation of DFosB specifically in D1+ cells of the nucleus accumbens, caudate nucleus, the amygdala and the infralimbic cortex and this effect was prevented by exposure to EE. These results suggest that the reduced behavioral sensitization to cocaine in EE mice might be mediated by a reduction of cocaine-induced DFosB accumulation occurring specifically in D1+ cells.

26

### Consequences of 5-HT7 receptors disruption in ethanol preference, reward and gene expression

Alexandre Lecomte 1, Thomas Corbett 1, Laurence Lanfumey 1, Eleni Paizanis 1, 2

1 : Centre de Psychiatrie et Neurosciences (CPN) - Inserm : U894, Université Paris V - Paris Descartes - 2 ter Rue d'Alésia 75014 PARIS

2 : Groupe Mémoire et Plasticité comportementale (GMPc) - Université de Caen Basse-Normandie : EA4259 - UFR des Sciences Pharmaceutiques Campus 51 Boulevard Becquerel 14032 Caen cedex 5

Identifying vulnerability factors and neurobiological mechanisms of alcohol abuse remains crucial. Among the serotonin receptors, 5-HT7 receptors (5-HT7Rs) could play a key role in the addiction processes in view of their modulating role of impulsive/compulsive behaviors and their signaling pathways (cAMP/PKA/CREB; ERK), which are modulated by drug abuse.

We investigated the consequences of 5-HT7R inactivation on ethanol preference or rewarding, and modulation of genes expression involved in 5-HT7Rs signaling pathways after chronic ethanol exposure.

Ethanol preference and 5-HT7R, CREB and ERK mRNA expression modulation in cortex, hippocampus and striatum were assessed in mice lacking the 5-HT7R (knock-out, KO) and their wild-type (WT) littermates in a 3-week progressive (3-6-10%) chronic ethanol free

choice paradigm. Additionally, ethanol conditioned reward was investigated using an unbiased conditioned place preference model for several doses of ethanol (0, 1, 2 and 2.5 g/kg).

Total ethanol intake was similar in both groups (~73.70 ± 4.60 g/kg/21 days). However, KO mice exhibited a decrease place preference for ethanol as the dose response curve was shifted to the right compared to WT mice. Molecular analysis showed that hippocampal and striatal 5-HT7R mRNA expression were significantly reduced in WT mice exposed to chronic alcohol (-50%, p<0.05), as well as cortical Erk (~20%, p<0.01), whereas hippocampal Erk mRNA expression increased in both groups (WT:~+35%, p<0.05; KO:~+46%, p<0.001).

Altogether, these results suggest that 5-HT7Rs do not modulate ethanol preference in a free choice paradigm but are essential for the rewarding effects of alcohol, and specific ethanol-induced neuroadaptations.

27

### DEVELOPMENT OF CELLULAR MODEL OF ATROPHIC AMD

Audrey Leguen 1, \*, Alexandra Plancheron 2, Marie-Laure Bonnet 1, Anaïs Balbous-Gautier 1, Christelle Monville 2, Afsaneh Gaillard 1, Nicolas Leveziel 1

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

2 : Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques (I-STEM) - Inserm : U861, Université d'Evry-Val d'Essonne, GENETHON 1, rue de l'internationale BP 118 94004 EVRY CEDEX

\* : Auteur correspondant

First cause of visual loss in elderly population, Age-related Macular Degeneration (AMD) is characterized by the formation of drusen (extracellular accumulation of proteins and lipids) and degeneration of the retinal pigmented epithelium (RPE) and photoreceptors located into the macula. There are two forms of this disease: the exudative form, also called wet form, characterized by a choroidal neovascularisation; and the atrophic form, also called dry form, defined by the development of atrophic lesions into the macula. Risks factors of AMD are age, genetics (CFH, ARMS2...) and environmental factors (smocking...). There is currently no treatment for the dry form whereas the wet form benefits from anti-VEGF therapies.

In this project, we aim to develop a human cellular model of the dry form of AMD for a better understanding of the pathophysiology of this disease.

RPE cells play many roles such nutrient inputs and phagocytosis of photoreceptor outer segments. Different mechanisms as oxidative stress or inflammation could lead to progressive degeneration of RPE, promoting further development of AMD. Human RPE cells derived from healthy individuals ("Control" RPE cell) and from patients with dry AMD ("AMD" RPE cell) were obtained

after informed consent. From blood, we reprogrammed mononuclear cell into induced pluripotent stem cells by nucleofection of Yamanaka factors and thereafter iPS cells were differentiated into RPE cells.

To highlight differences between Control RPE cells and AMD RPE cells, we observe the response (iron metabolism, response to oxidative stress, inflammatory pathway...) of these two kinds of cells in pro-oxidizing condition induced by iron.

28

## **Exposure to young preferentially activates adult-born neurons in the main olfactory bulb of sheep mothers**

Frédéric Lévy 1, Maryse Meurisse, Matthieu Keller, Fabien Cornilleau, Chantal Moussu, Rebeca Corona,

1 : Comportement, Neurobiologie, Adaptation - Institut national de la recherche agronomique (INRA) : UMR7247, UMR 7247 INRA - CNRS - University of Tours – IFCE, 37380 Nouzilly

New neurons are continuously added to the main olfactory bulb (MOB) of the mammalian brain. While their function has been demonstrated in olfactory learning, it is less known in an ethological context such as mothering. We addressed this question by investigating whether in sheep mothers the adult-generated olfactory neurons contribute to the processing of odors involved in attraction to lambs and in memorization of its individual signature. Parturient ewes, after having 2 days of contact with their lamb and being separated from them for 3 hours, were exposed for 2 hours either to their own lamb, an unfamiliar lamb or a familiar adult sheep and then sacrificed. A control group was composed of mothers not exposed to any lambs for 5 hours before sacrifice. Bromodeoxyuridine, a marker of cell division, was injected 3 months before parturition and revealed through immunocytochemistry in combination with markers of activation or neuronal maturation. The percentage of adult-born cells activated in the granular layer of the MOB was compared between the 4 groups. Results show that the whole population of olfactory neuroblasts and in particular the 3-month-old neuroblasts, are preferentially activated by lamb exposure and that the preferential activation is specific to olfactory neurogenesis since no activation was observed in newborn neurons of the dentate gyrus. However, neither neuroblasts nor mature neurons of the MOB differentiate between familiar and unfamiliar lamb exposure. Therefore, our data shows that adult-born neurons contribute to the processing of infantile odors which are determinant for maternal behavior.

29

## **Surface-based cortical parcellation of the sheep brain**

Scott Love 1, \*, Marie Auge 1, Marine Siwiaszczyk 2, Christophe Destrieux 1, Frederic Andersson 1, Elodie Chaillou 2

1 : Imagerie et cerveau - Université François Rabelais - Tours, Inserm : U930 - Hôpital Bretonneau 1 Bd Tonnelle 37044 Tours

2 : Comportement, Neurobiologie, Adaptation - Institut national de la recherche agronomique (INRA) : UMR7247, UMR 7247 INRA - CNRS - University of Tours – IFCE, 37380 Nouzilly

\* : Auteur correspondant

The sheep model is a compelling yet underused model for understanding structure and function of the cortex. Neuroanatomical labeling facilitates the generalizability and comparability of experimental results across studies and laboratories. While brain-labeling atlases have largely focused on subcortical regions in sheep, very little information is available about the cortical parcellation. The current work aimed to use modified Freesurfer pipelines to produce a surface-based labeling of the sheep cortex, facilitating neuroimaging investigations of this large-animal model. The probabilistic surface-based labeling will be formed from high-resolution (0.6 mm<sup>3</sup>) T1-weighted MR images collected using a 3T Siemens Magnetom Verio. Two-year old Ile de France ewes from the Experimental unit UEPAO-INRA (Nouzilly, France) were anesthetized and subjected to in vivo MRI imaging. The experiment was conducted at platform CIRE in accord with French legislation and guidelines on experimental animal care. A multi-atlas skull stripping procedure was created and used to remove non-brain tissue from the T1w images. Subcortical regions were then manually segmented and removed from the skull stripped images before using the Freesurfer software to produce cortical surface reconstructions. Major sulci and gyri were manually delineated on the inflated version of the cortical surface, which exposes the otherwise hidden sulci. Each region was assigned a colour and corresponding label in accord with nomenclature based on literature and veterinary terminology. This project was performed with financial support from CIPhase, Inra and Region Centre (NeuroGéo) and with help from Hans Adriaensen, Frédéric Elleboudt, Gilles Gomot, Christian Moussu and Luc Perrigouard from platform CIRE.

30

## **NSC-34 motor neuron-like cells are unsuitable as experimental model for glutamate-mediated excitotoxicity**

Blandine Madji Hounoum 1, Patrick Vourc'h 1, \*, Romain Felix 2, \*, Philippe Corcia 1, Franck Patin 1, Maxime Guéguinou 2, Marie Potier-Cartereau 2, Christophe Vandier 2, Cédric Raoul 3, Christian Andres 1, Sylvie Mavel 1, Hélène Blasco 1

1 : Université François-Rabelais, INSERM U930 “Imagerie et Cerveau”, CHRU de Tours, Tours

2 : INSERM U1069 “Nutrition, Growth and Cancer”, Université François-Rabelais de Tours, Tours

3 : The Neuroscience Institute Montpellier, INSERM UMR1051, Saint Eloi Hospital, Montpellier

\* : Auteur correspondant

Glutamate-induced excitotoxicity is a major contributor to motor neuron degeneration in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). The spinal cord X Neuroblastoma hybrid cell line (NSC-34) is often used as a bona fide cellular model to investigate the physiopathological mechanisms of ALS. However, the physiological response of NSC-34 to glutamate remains insufficiently described. In this study, we evaluated the relevance of differentiated NSC-34 (NSC-34D) as an in vitro model for glutamate excitotoxicity studies. NSC-34D showed morphological and physiological properties of motor neuron-like cells and expressed glutamate receptor subunits GluA1-4, GluN1 and GluN2A/D. Despite these diverse characteristics, no specific effect of glutamate was observed on cultured NSC-34D survival and morphology, in contrast to what has been described in primary culture of motor neurons. Moreover, a small non sustained increase in the concentration of intracellular calcium was observed in NSC-34D after exposure to glutamate compared to primary motor neurons. Our findings, together with the inability to obtain cultures containing only differentiated cells, suggest that the motor neuron-like NSC-34 cell line is not a suitable in vitro model to study glutamate-induced excitotoxicity. We suggest that the use of primary cultures of motor neurons is more suitable than NSC-34 cell line to explore the pathogenesis of glutamate-mediated excitotoxicity at the cellular level in ALS and other motor neuron diseases.

### 31

#### **A novel role for Anti-Müllerian Hormone on the development of the GnRH system**

Samuel Malone 1, 2, Irene Cimino 1, Daniele Cassatella 3, Andrea Messina 3, James Acierno 3, Christina Xu 3, Vincent Prévot 1, 2, Nelly Pitteloud 3, Paolo Giacobini 1, 2

1 : INSERM U1172, 1 Place de Verdun Jean-Pierre Aubert Research Centre Lille

2 : Université de Lille 2, Lille

3 : Service of Endocrinology, Diabetes & Metabolism - Service of Endocrinology, Diabetes & Metabolism, CHUV, Lausanne, - Suisse

By integrating internal and external cues, hypothalamic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons form the final common neural pathway regulating the control of fertility in vertebrates by governing the synthesis and secretion of the pituitary gonadotropins Luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH). GnRH neurons originate in the nasal placode and migrate to the ventral forebrain during development, in one of the

best studied and understood examples of plasticity in the embryonic forebrain. Genetic causes of the major infertility syndrome associated with disruption of this crucial process (congenital hypogonadotropic hypogonadism) have been identified but currently only account for approximately 50% of clinical cases. Consequently, much effort is being focused towards identifying target molecules that may have important and as of yet undiscovered roles in regulating this migratory process.

Here we show that anti-Müllerian hormone AMH and its receptor (AMHR2) are expressed along the olfactory fibres and by GnRH neurons in development. Further, *Amhr2*<sup>-/-</sup> mice display a significant reduction in the total number of GnRH neurons in adulthood, consistent with a migratory defect. This hypothesis is supported by our genetic screening of a large cohort of CHH patients identifying several putative mutations in AMH.

We validated functionally these mutations in vitro using immortalized GnRH cells and confirmed a pro-migratory role of AMH on GnRH neurons. Taken together these results provide novel evidence that AMH acts as a putative regulator of this crucial developmental process that may be altered in several known human infertility pathologies.

### 32

#### **Première description des connexions anatomiques de la PAG chez la brebis adulte par imagerie de tenseur de diffusion**

Ophélie Menant 1, Frédéric Andersson 2, Christophe Des-  
tieux 2, Cyril Poupon 3, Elodie Chaillou 1

1 : Comportement, Neurobiologie et Adaptation - Institut national de la recherche agronomique (INRA) : UMR7247, UMR 7247 INRA - CNRS - University of Tours – IFCE, 37380 Nouzilly

2 : Imagerie et cerveau, Université François Rabelais - Tours, Inserm, Hôpital Bretonneau 1 Bd Tonnelle 37044 Tours

3 : Unité d'imagerie par IRM et de Spectroscopie (UNIRS), CEA

La substance grise périaqueducule (PAG) est une structure mésencéphalique impliquée dans de nombreux processus de régulation comme le confirme son circuit neuronal. L'ensemble des données de traçage de voies obtenues chez le rongeur et les primates montre l'existence de connexions anatomiques entre la PAG et les cortex cingulaire et frontal, l'amygdale, plusieurs noyaux hypothalamiques, le tronc cérébral et le cervelet. Basée sur l'IRM de diffusion, la tractographie a permis de décrire l'ensemble des connexions de la PAG chez l'humain. Dans le cadre de nos études sur la compréhension du circuit des émotions de l'ovine, animal grégaire et de proie, nous proposons de décrire les connexions de la PAG par tractographie d'IRM de diffusion ex vivo de haut champ. A partir d'IRM de diffusion (résolution isotropique de 20mm) et pondérée en T2 (résolution isotropique de 10mm), nous avons construit un tractogramme et délimité plusieurs régions cérébrales d'intérêt. Les résultats préliminaires ont montré que la PAG a des connexions bilatérales dans l'ensemble du cerveau de brebis. La PAG est

connectée avec les bulbes olfactifs, l'amygdale, certaines structures hypothalamiques et le tronc cérébral, telles que précédemment observé chez l'ovine via les méthodes de traçage de voies. Notre étude a permis de décrire de nouvelles connexions entre la PAG et le cortex préfrontal et le cervelet. Ces connexions suggèrent l'implication de la PAG dans les processus sensoriels (bulbe olfactif), moteur (cervelet), neurovégétatifs (tronc cérébral), d'intégration (amygdale) et d'adaptation (cortex préfrontal), et donc un rôle dans la régulation des comportements émotionnels chez la brebis.

**33**

### **Uranium is able to reach the brain without disrupting the blood-brain barrier**

Florence Miller 1, Christelle Elie 1, Ana Filipa Raimundo 1, Séverine Favard 2, Denis Monneret 2, Françoise Imbert-Bismut 2, Maria A. Deli 3, Marc Benderitter 1, Karine Tack 1, Philippe Lestaevel 1, Audrey Legendre 1 \*

1 : Laboratoire de Radiotoxicologie Expérimentale (LRTOX) Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN)

2 : Department of Metabolic Biochemistry - AP-HP [Groupe hospitalier Pitié - Salpêtrière]

3 : Institute of Biophysics, Biological, Research Centre

\* : Auteur correspondant

Uranium (U) is a heavy metal and radionuclide naturally found in earth crust thus also presents in underground water, air, plants and animals. Health risk concerns have been raised for low doses exposed populations and it has been asked to IRSN to estimate U exposure impact in humans especially regarding central nervous system functioning. During contamination, blood is admitted as a transfer organ before it reaches its target one(s).

Rats from different ages were subjected to acute or chronic U exposure. Amount of U was measured in animal body and blood-brain barrier permeability was assayed. Otherwise, for in vitro purpose, the well-known immortalized human cerebral microvascular endothelial cells, hCMEC/D3, has been selected as a model of human blood-brain barrier for permeability studies.

U affects animal cognitive level: impairment in learning processes, disorders in the wake-sleep cycle or increase of anxiety (Lestaevel, et al., 2013). These findings go along with its presence in specific brain areas although blood-brain barrier seems to be not disrupted. So after U contamination, blood-radionuclide could reach the brain depending on the received dose, the way of contamination and the duration of exposure.

At the same time, in vitro preliminary data suggest acute or chronic low doses exposure of U does not disturb the blood-brain barrier paracellular permeability. These results are consistent with in vivo data.

Now, U permeability studies should elucidate mechanisms of U brain transfer to understand neurological disorders observed after U contamination.

**34**

### **Dopaminergic alteration and inflammatory process in Parkinson disease: neuroprotection by Neuropeptide Y.**

Stephanie Pain 1, Sylvie Bodard, Zuhal Gulhan, Jackie Vergote, Sylvie Chalon, Afsaneh Gaillard

1 : Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques (LNEC) - Inserm : U1084, Bâtiment B36, 1 rue Georges Bonnet, BP 633 TSA 51106 86073 POITIERS cedex 9

#### Background

It is believed that the progressive evolution of Parkinson Disease (PD) is characterized by chronic inflammation-induced neurodegeneration of dopamine-producing neurons within the substantia nigra and striatum. The main objective of this study was to assess the potential neuroprotective effect of an intracerebral administration of Neuropeptide Y (NPY) injected immediately after 6-hydroxydopamine (6-OHDA) in rats on dopaminergic neuron loss and inflammation observed in this neurodegenerative disease.

#### Methods

Using 6-OHDA-lesioned rats as PD experimental model, we investigated the neuroprotective effect of NPY on (i) dopaminergic neurodegeneration measured by tyrosine hydroxylase (TH) positive-neurons number and dopamine transporter (DAT) expression, and (ii) on inflammatory process identified by the translocator protein TSPO expression which is known to be overexpressed by activated microglia.

#### Results

In studying the rats 12 days after acute treatment with 6-OHDA, it was observed that the intracerebral injection of NPY allowed to protect DA neurons degeneration evaluated by TH-positive neurons number and DAT expression. For the inflammatory process, the treatment of 6-OHDA-animals with NPY prevented the increase of TSPO receptors density observed in lesioned-rats. And these results were confirmed by another marker of microglial activation, the expression of Ox-42 protein.

#### Discussion

In a previous study of our laboratory, behavioural, neuroanatomical, neurochemical, imaging and molecular results indicated that in vivo NPY treatment preserves nigrostriatal pathway against 6-OHDA-induced dopaminergic toxicity. And in this work, a treatment of 6-OHDA-lesioned rats with NPY partially protected both dopaminergic cell loss and activated microglia suggesting that NPY may be a promising therapeutic agent in PD.

**35**

### **Combined metabolomics and transcriptomics approaches to assess the IL-6 blockade as a therapeutic of Amyotrophic Lateral Sclerosis**

Franck Patin 1, Thomas Baranek 2, Patrick Vourc'h, Lydie Nadal-Desbarats, Jean-François Goossens, Sylviane Marouillat, Ane Frédérique Dessein, Blandine Madji Hounoum, Clément Bruno, Hervé Watier, Mustafa Si-Tahar, Samuel



Leman, Jean-Claude Lecron, Christian Andres, Philippe Corcia, Hélène Blasco

1 : INSERM U930 Eq 2 «Neurogénétique et Neurom  tabolomique» - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM, Université de Tours

2 : Pathologies Respiratoires : Prot  olyse et A  rosolth  rapie Inserm : U1100 - Faculté de Médecine - Bâtiment 47C - 10 Boulevard Tonnell   37032 Tours Cedex 1

## Background

In Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), motor neuron degeneration occurs simultaneously with systemic metabolic impairment and neuroinflammation. Interleukin-6 (IL-6) regulates both energy metabolism and inflammation, including complex signalling networks at the-whole-organism level. In this study, we aimed to determine the relevance of the interleukin-6 pathway blockade in ALS.

## Methods

We used SOD1\*G93A (mSOD1) transgenic mice (n=22) and wild-type littermates (n=24), with half of the mice treated by intraperitoneally injection (20 mg/kg, twice a week) of MR16-1, an anti-mouse IL-6 receptor (IL-6R) antibody, during 10 weeks. Metabolomics profile were analysed during disease progression over 20 weeks (blood and tissues). Clinical (body weight, rotarod performance) and immunological effects (cytokines measurements, regulatory T cells count in blood) of MR16-1 were assessed. Some relevant metabolic pathways were explored by a transcriptomics approach to reinforce our findings.

## Results

We revealed a poor metabolic and a deleterious clinical effect of MR16-1, in spite of a significant increase of regulatory T cells count after 10 weeks of treatment (p=0.0268) and a decrease of CXCL1 (KC) concentration in plasma (p=0.0479). MR16-1 treatment deteriorated clinical outcome of mice, speeding up onset of weight loss (15.5 ± 0.7 weeks vs 17.0 ± 1.1 weeks ; p = 0.0041) and decreasing body weight from 18th week to end of study (p<0.05).

## Conclusion

Metabolic effects of IL-6 are mild compared to metabolic disturbances observed in ALS condition, but the moderate neuroprotective effect has to be further explored, and should be optimized for the elaboration of future clinical trials targeting this pathway.

36

### **Combined metabolomics and transcriptomics approaches to assess metabolism of ALS during disease progression: the central role of arginine and proline metabolism**

Franck Patin 1, Philippe Corcia, Patrick Vourc'h, Lydie Nadal-Desbarats, Thomas Baranek, Jean-François Goossens, Sylviane Marouillat, Anne-Frédérique Dessein, Blandine Madji Hounoum, Clément Bruno, Hervé Watier, Samuel Leman, Christian Andres, Hélène Blasco

1 : INSERM U930 Eq 2 «Neurog  n  tique et Neurom  tabolomique» - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM, Université de Tours

## Background

In Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), motor neuron degeneration is associated with systemic metabolic impairment. However, the evolution of metabolism alteration is partially unknown and its link with disease progression has never been described.

## Methods

SOD1\*G93A (mSOD1) transgenic mice (n=11) and wild-type (WT) littermates (n=17) were studied during 20 weeks. Metabolomics profile of muscle and cerebral cortex were analysed at 20 weeks and plasma samples were assessed at 4 time points over 20 weeks. We also collected the clinical status of mice (body weight, rotarod performance) during disease progression. The metabolic profiles were analysed in transgenic and WT mice using multivariate models. The relevant metabolic pathways highlighted by metabolomics analysis were explored by a targeted transcriptomics approach in mice. Plasma metabolomics was also performed in 24 ALS patients and age-matched controls.

## Results

Metabolomic analysis of muscle and cerebral cortex enabled an excellent discrimination between mSOD1 and WT mice (p<0.001). These alterations included especially tryptophan, arginine and proline metabolism pathways (including polyamines) as also revealed by transcriptomics analysis and findings in ALS patients.

## Conclusion

This work is the first longitudinal study that evaluates metabolism alteration in ALS, including the analysis of different tissues and using a combination of omics methods. Our findings show that the tissues of mSOD1 mice harbour substantial metabolic disturbances. We particularly identified arginine and proline metabolism, involved in oxidative stress and highly consistent with ALS pathophysiology. This pathway is also associated with disease progression and may open new perspectives of therapeutic targets.

37

### **Effet d'un entretien cognitif régulier sur les performances en mémoire verbale – Etude transversale selon l'âge et le niveau d'études**

Jocelyne Plumet 1, David Clarys

1 : Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage (CeRCA), Université de Poitiers

Introduction : Divers mécanismes de plasticité associés à des stimulations de l'environnement ont été décrits dans le cerveau   g  . Cette étude vise à vérifier si une sollicitation régulière des fonctions cognitives constitue un facteur critique pour le maintien des capacités cognitives.

Matériel et méthode : 278 participants âgés de 61 à 85 ans, en bonne santé, ont été répartis en 12 groupes selon leur âge (trois groupes d'âge), leur niveau d'études

(inférieur au baccalauréat vs baccalauréat) et leur participation ou non à un programme cognitif (première participation ou participation depuis au moins 9 ans). Les performances dans une tâche d'apprentissage de 10 mots ont été recueillies avant l'intégration au programme (nouveaux participants) ou lors de la dernière évaluation trisannuelle (participants réguliers).

Résultats : Comparée à celle de nouveaux participants du même âge, l'acquisition des mots s'est avérée significativement mieux organisée et plus consistante pour les participants ayant bénéficié d'un entretien cognitif. Cependant, pour des capacités plus sensibles aux effets de l'âge (rapidité d'acquisition et acquisition de nouveaux mots notamment), le bénéfice d'un entretien a été plus marqué pour les participants de niveau d'études élevé, en particulier pour les moins âgés, mais aussi pour les participants les plus âgés de faible niveau d'études.

Discussion : Un entretien prolongé des fonctions cognitives permet de réduire ou différer le déclin cognitif lié à l'âge, certaines capacités semblant pouvoir être améliorées, maintenues ou compensées. Il reste à déterminer si une réduction de la plainte mnésique et un maintien des fonctions exécutives participent à l'évolution des différents processus.

38

### **Early Change in serum BDNF level correlates with amelioration of depressive symptoms in patients with treatment-resistant depression receiving electroconvulsive therapy.**

Marion Psomiades 1, Frédéric Haesebaert 1, Marine Mondino 1, Joelle Sacquet 2, Filipe Galvao 1, Jérôme Brunelin 1, Marie-Françoise Suaud-Chagny 1

1 : PsyR<sup>2</sup> Centre de recherche en neurosciences de Lyon (INSERM U1028 - CNRS UMR5292 - Univ. Lyon 1) CH Le Vinatier – Lyon

2 : Neuropop - Centre de recherche en neurosciences de Lyon (INSERM U1028 - CNRS UMR5292 - Univ. Lyon 1) CH Le Vinatier – Lyon

Background: Electroconvulsive therapy (ECT) shows a great efficacy as alternative treatment in patients with treatment-resistant depression (TRD). Prominent models suggest that ECT modulates neuroplasticity. The aim of this study was to assess serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with TRD receiving ECT. We hypothesized that an absence of early BDNF increase would predict non-remission in patients.

Methods: Severity of symptoms were assessed before and after ECT course with the rating scale MADRS in 15 TRD patients. Serum BDNF levels were measured by ELISA method before and after the first ECT session.

Results: ECT course significantly decreased MADRS from  $36.7 \pm 5.5$  to  $15.6 \pm 7.5$  (mean  $\pm$  SD,  $p < 0.001$ ). There was a significant negative correlation between early serum BDNF level change and MADRS score change at the end of ECT course ( $r = -0.67$ ;  $p = 0.006$ ). A mean 43% increase in BDNF level was observed in 5 patients whereas a

39% decrease was observed in 10 patients. Among the 5 patients showing a BDNF increase, 4 achieved remission (MADRS < 10) at the end of the ECT course whereas 0 on the 10 patients whom BDNF level did not increase achieved remission. Finally, a lack of BDNF elevation can predict non-remission with a specificity of 1 (95% CI: 0.28-1), a sensitivity of 0.91 (95% CI: 0.59-1) and a positive predictive value of 1 (95% CI: 0.59-1).

Conclusions: The non-increase of serum BDNF level after the first ECT session could predict non-remission. These promising results should be confirmed in a larger population of patients.

39

### **Mice with full 5-HT<sub>2C</sub> receptor editing: a relevant animal model with PTSD-like behavioral profile**

Mathilde Règue 1, Corinne Poilbout 1, Laurence Lanfumey 1, Raymond Mongeau 2

1 : Centre de Psychiatrie et Neurosciences (CPN)

InsERM : U894 - 2 ter Rue d'Alésia - 75014 PARIS

2 : Université Paris Descartes - Faculté de Pharmacie

Université Paris V - Paris Descartes- 4 Avenue de l'Observatoire, 75006 Paris

PTSD is characterized by a deregulation in fear responses, including fear extinction deficits and fear generalization. No pharmacological treatment has demonstrated a wide efficacy and only few preclinical PTSD models meet face and predictive validity. Serotonin 2C receptor (5-HT<sub>2CR</sub>) editing impact anxiety-like behaviors, and we demonstrated that mice expressing only the fully edited VGV isoform of 5-HT<sub>2CR</sub> (VGV mice) displayed increased innate fear behaviors. Interestingly, 5-HT<sub>2CR</sub> inactivation has been shown to alter the expression of BDNF, known to regulate memory and proposed to play a central role in the mechanisms underlying PTSD. In this context, we analyzed the VGV mice in terms of PTSD-like behaviors.

We demonstrated that VGV mice exhibited greater fear expression, combined with fear extinction deficits and fear generalization. Chronic paroxetine treatment (~7 mg/kg, 28 days) produced anxiolytic-like effects and partially reversed the fear generalization in VGV mice. However, as previously reported, chronic paroxetine treatment impaired rather than improved the extinction process in both WT and VGV mice. Bdnf mRNA dysregulations were detected in structures implicated in the fear circuitry in VGV mice, for instance a deficit in Bdnf mRNA expression in the hippocampus and an increase in the amygdala.

Our data strongly suggest that VGV mice display a PTSD-like behavioral profile, which could be partially prevented by a paroxetine treatment. These results provide further evidence that BDNF may be a factor underlying PTSD pathogenesis and indicate that VGV mice could be a relevant animal model to study PTSD pathophysiology and to design new pharmacological strategies

40

## Modèle connexionniste expliquant l'émergence de la pensée et de la motricité d'un réseau de neurones.

Jacques Rousseau 1

1 : Chercheur indépendant, 22, chemin du Golf 76200 - DIEPPE

Objet recherche: construction d'un modèle du type connexionniste et aux structures essentiellement plastiques, expliquant comment pensée et motricité peuvent émerger d'un réseau de neurones.

Stratégie de recherche: A l'opposée de celle du projet Européen «Human Brain Project». Le projet Européen se base sur une analyse aussi fine que possible de tous les constituants du cerveau alors qu'à l'inverse j'ai construit un modèle aussi simple que possible.

Méthode: Partant d'un réseau de 1000 neurones entièrement interconnectés, l'examen successif de chacune de nos fonctions cognitives de base m'a amené à doter mon réseau initial de nouvelles caractéristiques.

Mon modèle met en valeur:

La plasticité des liens entre neurones

La plasticité des populations de neurones (les traces mnésiques ou engrammes)

La régulation d'activité globale du réseau assurant une compétition permanente entre les engrammes

La nécessité des retards de transmission synaptique pour la mémorisation des séquences

La nécessité des émotions positives ou négatives pour l'apprentissage.

41

## Statins as new medications to reduce the Risks of Relapse to Addiction.

Nathalie Thiriet 1, Josette Alsebaaly 1, Claudia Chauvet 1, Céline Nicolas 1, Claire Lafay-Chebassier 1, Mohamed Jaber 1, Marcello Solinas 1

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

Statins constitute a class of drugs used for decades in humans for the treatment of hypercholesterolemia that have been shown to have a relatively safe profile. Recent studies demonstrating that statins produce a wide variety of effects in the brain that resembles the effects of environmental enrichment (EE) lead us to hypothesize that statins could also mimic the anti-craving effects of EE. Using rats self-administration models, we found that chronic administration of a low dose of simvastatin (1 mg/kg), a brain penetrating statin, during periods of drug withdrawal, reduced cocaine seeking compared to vehicle and these effects persisted even after discontinuation of the treatment. Atorvastatin (1 mg/kg) another brain penetrating statin, also reduced drug-seeking behavior whereas pravastatin (2 mg/kg), a statin with low brain penetrability, did not. These effects

were specific for drug seeking because drug taking was not altered by simvastatin treatment. Finally, the effects of simvastatin were found to generalize to another drug of abuse such as nicotine but not to food reward. These results suggest that statins can reduce risks of relapse to addiction by acting directly in the central nervous system and could represent a novel effective treatment for relapse to cocaine and nicotine addiction. Our results call for the necessity of clinical trials specifically designed to evaluate the effect of BBB-penetrating statins to fight relapse to drug addiction and to determine the molecular mechanisms underlying the anti-craving effects of statins.

42

## A newly identified homozygous missense mutation in the glutamate receptor subunit GRID1 causes intellectual disability and altered synaptic activity

Dévina Ung 1, Yann Humeau 2, Christelle Martin, Sylviane Marouillat 3, Marie-Pierre Moizard 4, 5, Rose-Anne Thepault, Servane Alirol 3, Nicolas Lebrun 6, Jamel Chelly 7, Annick Toutain 4, 5, Frédéric Laumonier 4, 5, \*, Yann Humeau 8, Christelle Martin

1 : UMR 930 Imagerie et Cerveau Equipe 2 Neurogénétique et neurométabolomique - Université François Rabelais - Tours, Bâtiment Thérèse Planiol Faculté de Médecine 10 boulevard Tonnelé 37032 Tours cedex

2 : Team Synapse in Cognition, Institut Interdisciplinaire de NeuroScience, CNRS UMR5297, Université de Bordeaux

3 : UMR Imagerie et Cerveau- Inserm : UMR930, Université François Rabelais - Tours

4 : Service de Génétique - Centre Hospitalier Universitaire de Tours, 2 boulevard Tonnelé, 37044 Tours cedex 9

5 : Unité INSERM U930, Université François Rabelais - Tours Faculté de Médecine, boulevard Tonnelé, 37000 Tours

6 : - Institut Cochin, INSERM U1016, Université Paris-Des-cartes

7 : Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) - CNRS : UMR7104, Inserm : U964, université de Strasbourg

Parc D'Innovation 1 Rue Laurent Fries - BP 10142 67404 ILL-KIRCH CEDEX

8 : Institut Interdisciplinaire de Neurosciences (IINS) - CNRS : UMR5297, Université de Bordeaux, Bordeaux - 146 rue Léo Saignat, 33077 Bordeaux cedex

\* : Auteur correspondant

Aims: Intellectual disability (ID) is a clinically and genetically heterogeneous group of neurodevelopmental disorders affecting at least 2% of general population and including non specific and syndromic forms. We identified a missense homozygous mutation c.424G>T (p.Arg161His) in the GRID1 gene, which encodes the delta 1 sub-unit of the glutamate receptor, causes ID with glaucoma in a Turkish consanguineous family by using combination of homozygosity mapping and whole-exome sequencing. The GRID1 protein is a structural sub-unit of the postsynaptic

glutamate receptor and is highly expressed in hippocampus in the human and rodent developing brain. Our study aimed at evaluating the pathogenicity level of the Arg161His mutation during neuronal development.

**Methods:** Functional analyses were performed in dissociated mouse embryonic mature primary neuronal cultures overexpressing either the wild-type or Arg161His GRID1 protein.

**Results:** We found that the Arg161His substitution caused alterations of excitatory synapse morphology and activity. While neurons overexpressing the wild-type GRID1 protein displayed an increased frequency of mEPSCs (when compared to untransfected neurons), the mutated form did not cause any variation, suggesting a loss-of-function phenotype. Very interestingly, Arg161 is included in the N-Terminal Domain (NTD), which appears necessary for establishing synaptic connections through Cbln1-neurexin binding.

**Conclusion:** We report the first pathogenic homozygous mutation in GRID1 gene causing autosomal recessive ID and affecting synaptic activity, which further emphasizes the major role of glutamate receptors in cognition, learning and memory processes.

**43**

### **Antisens oligonucleotide-based exon skipping rescues molecular, neurophysiological and behavioral defects due to brain dystrophin deficiency in mice**

Cyrille Vaillend 1, Faouzi Zarrouki 2, Christian Leumann 3, Luis Garcia 2, Aurélie Goyenvallé 2

1 : Institut des Neurosciences Paris-Saclay (Neuro-PSI) - Université Paris Sud - Paris XI, CNRS : UMR9197, Université Paris Saclay - CNRS UMR9197 Bâtiment 446, rue Claude Bernard 91405 Orsay cedex

2 : Handicap neuromusculaire : Physiopathologie, Biothérapie et Pharmacologie appliquées (END-ICAP) - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM, Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, Université Paris Saclay - 2 Avenue de la Source de la Bièvre 78180 Montigny-le-Bretonneux

3 : University of Bern - Departement für Chemie und Biochemie Universität Bern Freiestrasse 3 CH-3012 Bern - Suisse

Antisense oligonucleotides (AONs) hold promise for splice-switching correction in genetic diseases. Exon-skipping strategies improve muscle function in animal models of Duchenne muscular dystrophy (DMD), but much less is known about their potential to compensate the brain and neurobehavioral alterations associated with this syndrome. The dystrophin protein responsible for DMD is normally expressed in central inhibitory synapses; its absence in the mdx mouse model is associated with alterations in GABAA-receptor postsynaptic clustering, abnormal synaptic plasticity and a range of motor, emotional and cognitive disturbances. Our pioneer studies demonstrated that hippocampal stereotaxic injection of a single dose of rAAV2/1-U7 vectors expressing antisense

sequences can induce skipping of the mutated exon 23 in mdx mice and rescue 15-25% of dystrophin expression in pyramidal-cell inhibitory synapses. This was sufficient to completely restore GABAA-receptor clustering and to normalize hippocampal synaptic plasticity. We further showed that systemic delivery of a new class of 15mers-naked AONs made of tricyclo-DNA (tcDNA) enables dystrophin rescue in both muscles and brain, with marked physiological improvement and correction of a behavioral disturbance characterized by enhanced stress-induced fearfulness. Comparable or even better improvements were obtained using shorter (13mers) tcDNA and following specific modifications of AON chemistry (fluoridation). Recent developments also showed successful applicability of these molecular tools to target exons at the mutation hotspot of the dystrophin gene in mdx52 mice. Tc-DNA chemistry therefore has the potential to substantially cross the blood-brain barrier with sufficient tissue uptake to achieve whole-body treatment, thus offering new prospects for systemic treatment of DMD patients.

**44**

### **Blood mononuclear cells from patients with Alzheimer's disease control neurovascular CCL4 and CXCL10 levels**

Julie Vérité 1, Thierry Janet 1, Adrien Julian 1, Damien Chassaing 1, Guylène Page 1, Marc Paccalin 1

1 : Cibles moléculaires et Thérapeutique de la maladie d'Alzheimer (EA3808 CiMoTheMA) - Université de Poitiers : EA3808

Besides senile plaques, neurofibrillary tangles and neuronal loss, neuroinflammation is now a hallmark of Alzheimer's disease (AD) while its beneficial or deleterious role is always debated. This central distress might appeal peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), which hopefully could reduce amyloid plaques after transmigration through the blood brain barrier (BBB). To this purpose, the expression of five chemokines (CCL-2, 4 and 5, CXCL10 and CX3CL1) were analyzed in three conditions: in isolated cells, in a BBB model without PBMCs (H4 and hCMEC/D3 human cells), and in a complete BBB model with PBMCs extracted from 14 patients with AD at a moderate stage. In all of these conditions, an Aβ42 treatment was also performed. The most significant findings concerned CCL4 and CXCL10. Indeed, results showed that the expression of CXCL10 specifically decreased in PBMCs and increased in hCMEC/D3 in the complete BBB model, compared to isolated cells. For CCL4, PBMCs induced a robust increase of its expression in H4 and hCMEC/D3.

These findings emphasize the interest of a BBB model in order to explore chemokine production, taking into account the cellular and molecular interactions of cellular actors forming the BBB. Here, CCL4 and CXCL10 controlled by PBMCs from AD patients could influence the functionality of BBB.

**Key words:** chemokine, Alzheimer's disease, BBB model

45

### A novel self-adjusting delay discounting procedure for the study of choice impulsivity in rats

Mejda Wahab 1, Marcello Solinas 1 \*

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

\* : Auteur correspondant

Cognitive traits such as impulsivity are believed to play a role in psychiatric disorders. Here, we developed a novel delay discounting procedure in which delays to reward are determined by “discrete” rats’ choices. Rats had to choose between a lever associated with the immediate delivery of a small reward or a lever associated with the delivery of a bigger reward after an “adjustable” delay. Rats were considered to have made a choice when they selected the same lever five consecutive times. Choices on the delay lever lead to 5-sec increases whereas choices on the immediate lever lead to 5-sec decreases in delay. Impulsivity levels were measured by the choice indifference delay (CID), which indicates the point at which both alternatives are chosen equally often. Thus, the CID was calculated as the Log10 of the delay at which 50% of the choices are made on the delay lever.

Because dopamine is known to play a major role in impulsivity, after obtaining a stable baseline, we investigated the effects of dopaminergic compounds. Administration of amphetamine significantly increased CID whereas D1 (SCH23390) and D2 (Raclopride) antagonists did not alter impulsivity but they blocked amphetamine-induced increases in CID.

This new “adjustable” procedure: 1) depends on actual “discrete” choices of rats, 2) allows a precise daily monitoring of impulsive choice, 3) allows to reach stable performance rapidly and 4) is sensitive to dopamine modulations. Therefore, this new procedure may represent a new behavioral tool to investigate the neurological basis of impulsivity.

46

### Estradiol rescues declarative memory in aged male mice

Al Abed, A.S., Sellami, A., Brayda-Bruno, L., Lamothe, V., Potier, M., Bennetau-Pelissero, C., & Marighetto, A

NeuroCentre Magendie, PathoPhysiology of Neuronal Plasticity, INSERM U862, 146, rue Léo Saignat, 33077 Bordeaux Cedex ; Université de Bordeaux, 33077 Bordeaux Cedex  
Corresponding author: Shaam Al Abed (shaam.alabed@gmail.com)

One major component of cognitive aging is the degradation of declarative memory. Estrogens are potential therapeutic targets against age-related memory deficits, because estradiol is believed to improve memory by promoting synaptic plasticity mechanisms in the hippocampus. However, the literature fails to give a

clear answer as to whether estradiol exerts an effective beneficial effect on age-related memory decline. Moreover, very few studies have been conducted in males, despite evidence demonstrating their relevance in both men and male rodents.

We recently showed that estradiol enhances mnemonic retention of temporal associations in young male mice through CA1 NMDA receptor surface trafficking. Since retention of temporal associations is one key component of declarative memory and is impaired during aging, we hypothesized that estradiol could rescue declarative memory in aged male mice by restoring their temporal association capacity.

Using trace-fear conditioning, we showed that estradiol restores the age-related deficit in the 24h-retention of the temporal association. Using a radial-maze model of the age-related loss in declarative memory, we then showed that (i) the same estradiol treatment rescues declarative memory. This beneficial effect was associated with (ii) selective restoration of learning-induced CA1 activation and (iii) normalization of thin spine density, leading to a “youthful” CA1 apical dendritic spine profile in aged mice.

Here, we show that estradiol rescues declarative memory in aged male mice by improving temporal binding through a selective restoration of CA1 functionality. These results demonstrate the interest of estradiol-based therapeutics in the context of age-related deficits of long-term memory in males.

# Liste des participants

ADRIAENSEN	Hans	Nouzilly	hans.adriaensen@tours.inra.fr
AGBANGLA	Nounagnon	Poitiers	nounagnon.frutueux.agbangla@univ-poitiers.fr
AGUILLON	Nadia	Tours	nadia.aguillon@univ-tours.fr
AKWA	Yvette	Paris	yvette.akwa@inserm.fr
AL ABED	Shaam	Bordeaux	shaam.alabed@gmail.com
ALIBRAN	Emilie	Tours	emilie.alibran@univ-tours.fr
ALSEBAALY	Josette	Poitiers	josette.alsebaaly@univ-poitiers.fr
AL SAGHEER	Tareq	Poitiers	tareq.al.sagheer@univ-poitiers.fr
AMIEVA	Helene	Bordeaux	Helene.Amieva@isped.u-bordeaux2.fr
ANDERSSON	Frédéric	Tours	frederic.andersson@univ-tours.fr
ANDRES	Christian	Tours	andres@univ-tours.fr
ANGEL	Lucie	Tours	lucie.angel@univ-tours.fr
ANGER	Karine	Nouzilly	karine_anger@yahoo.fr
BALLOUT	Nissrine	Poitiers	nissrine.ballout@univ-poitiers.fr
BARANTIN	Laurent	Tours	laurent.barantin@univ-tours.fr
BATAILLER	Martine	Nouzilly	martine.batailler@tours.inra.fr
BAULIEU	Etienne	Paris	etienne.baulieu@inserm.fr
BELUJON	pauline	Poitiers	pauline.belujon@inserm.fr
BELZUNG	Catherine	Tours	catherine.belzung@univ-tours.fr
BEN DHAOU	Cyrine	Tours	cyrine.ben.dhaou@gmail.com
BENOIT-MARAND	Marianne	Poitiers	marianne.benoit.marand@univ-poitiers.fr
BITAR	Tania	Tours	bitartania@hotmail.com
BOMBAIL	Vincent	Jouy en Josas	vincent.bombail@jouy.inra.fr
BONNET-BRILHAULT	Frédérique	Tours	frederique.brilhault@univ-tours.fr
BORELLA	Erika	Padoue	erika.borella@unipd.it
BOUAZZAOUI	Badiâa	Tours	badiaa.bouazzaoui@univ-tours.fr
BRAJADENTA	Gara Samara	Poitiers	gara.brajadenta@univ-poitiers.fr
BRISSON	Sandie	Poitiers	sandie.brisson@univ-poitiers.fr
BROT	Sébastien	Poitiers	sebastien.brot@univ-poitiers.fr
BRUNET	Florian	Tours	florian.brunet28@laposte.net
BUISSON	Alain	Grenoble	alain.buisson@ujf-grenoble.fr
BURGER	Lucile	Tours	lucile.burger@etu.univ-tours.fr
BUTRUILLE	Lucile	Nouzilly	Lucile.Butruille@tours.inra.fr
CABOCHE	jocelyne	Paris	jocelyne.caboché@upmc.fr
CALANDREAU	Ludovic	Nouzilly	ludovic.calandreau@tours.inra.fr
CASTILLON	Charlotte	Orsay	charlotte.castillon@u-psud.fr
CHABY	laurence	Paris	laurence.chaby@gmail.com
CHAILLOU	Elodie	Nouzilly	elodie.chaillou@tours.inra.fr
CHALON	Sylvie	Tours	sylvie.chalon@univ-tours.fr
CHAMPEIL-POTOKAR	Gaëlle	Jouy en Josas	gaelle.champeil-potokar@jouy.inra.fr
CHARLIER	Thierry	Rennes	thierry.charlier@univ-rennes1.fr
CHARPENTIER	Judith	Tours	judith-charpentier@hotmail.fr
CHASLES	Manon	Nouzilly	chasles.manon@gmail.com
CHASSAING	Damien	Poitiers	damien.chassaing@univ-poitiers.fr
CHETELAT	Gaëlle	Caen	chetelat@cyceron.fr
CLARYS	David	Poitiers	david.clarys@univ-poitiers.fr
CLEMENT	Frederique	Paris	Frederique.Clement@inria.fr
COGNARD	Jade	Tours	jade.cognard@etu.univ-tours.fr
COMPANS	Benjamin	Bordeaux	benjamin.compans@u-bordeaux.fr
CONGAR	Patrice	Jouy en Josas	patrice.congar@jouy.inra.fr
CONJAT	Isabelle	Bordeaux	info@societe-neurosciences.fr
CORNEAU	Luce	Tours	l.corneau@chu-tours.fr
COTTIER	Jean-Philippe	Tours	cottier@med.univ-tours.fr
COUMAILLEAU	Pascal	Rennes	pascal.coumilleau@univ-rennes1.fr
COURTIN	céline	Tours	c.courtin@chu-tours.fr
CUBEROS	Hélène	Tours	helene.cuberos@etu.univ-tours.fr
CUVILLIER	Elodie	Tours	elodie.cuvillier@univ-tours.fr
DAUMAS-MEYER	Virginie	Jouy en Josas	v-daumas@hotmail.fr
DAVID	Denis	Chatenay-Malabry	denis.david@u-psud.fr
DE LAVILLEON	Gaetan	Paris	gaetan.lavilleon@espci.fr
DENIS	Isabelle	Jouy en Josas	isabelle.denis@jouy.inra.fr

# Liste des participants

DESTRIEUX	Christophe	Tours	christophe.destrieux@univ-tours.fr
DROGUERRE	marine	Poitiers	marine.droguerre@univ-poitiers.fr
DUFFAU	Hugues	Montpellier	h-duffau@chu-montpellier.fr
DUGAST	Emilie	Poitiers	e.dugast@hotmail.fr
DUITTOZ	Anne	Nouzilly	duittoz@univ-tours.fr
EL MAMOUNE	Kahina	Nouzilly	ke04622@gmail.com
ELLA	Arsene	Nouzilly	arsene.ella@tours.inra.fr
ENDERLIN	Valérie	Orsay	valerie.enderlin@u-psud.fr
FABRE-NYS	Claude	Nouzilly	claud.fabre@tours.inra.fr
FAY	Séverine	Tours	fay@univ-tours.fr
FERRANDEZ	vincent	Tours	vincent.ferrandez@etu.univ-tours.fr
FRANCESCHINI	Isabelle	Nouzilly	isabelle.franceschini@tours.inra.fr
FRESQUET	Nadine	Tours	nadine.fresquet@univ-tours.fr
GAILLARD	Afsaneh	Poitiers	afsaneh.gaillard@univ-poitiers.fr
GALINEAU	Laurent	Tours	laurent.galineau@univ-tours.fr
GARCIA-SEGURA	Luis	Madrid	lmgsc@cajal.csic.es
GAUTIER	Anne	Paris	c.anne.gautier@gmail.com
GEORGELIN	Marion	Nouzilly	georgelin.marion@hotmail.fr
GIACOBINI	Paolo	Lille	paolo.giacobini@inserm.fr
GILLET	Patrice	Tours	p.gillet@chu-tours.fr
GIRAULT	Jean-Antoine	Paris	jean-antoine.girault@inserm.fr
GOMOT	Marie	Tours	gomot@univ-tours.fr
GRELAT	Anne	Paris	anne.grelat@pasteur.fr
GRESSEL	Leonhard	Tours	leonhard.gressel@gmail.com
GRIMAUD	Elisabeth	Tours	eli.grimaud@gmail.com
GUÉNIER	Mathieu	Tours	mathieu.guenier@etu.univ-tours.fr
GUERRERO SASTOQUE	Lina Fernanda	Tours	lifeguesa@gmail.com
GUIRAUD	Laetitia	Orsay	guiraud.laetitia.92@gmail.com
HAÏDA	Obélia	Poitiers	obelia.haida@univ-poitiers.fr
HATTOUTI	jamila	Poitiers	jamila.hattouti@univ-poitiers.fr
HERTZ-PANNIER	Lucie	Saclay	lucie.hertz-pannier@cea.fr
HOYAU	Elena	Grenoble	elena.hoyau@gmail.com
HUCHET	Corinne	Nantes	corinne.huchet2@univ-nantes.fr
ISINGRINI	Michel	Tours	michel.isingrini@univ-tours.fr
JABER	Mohamed	Poitiers	mohamed.jaber@univ-poitiers.fr
JANET	Thierry	Poitiers	thierry.janet@univ-poitiers.fr
KAVOUNOUDIAS	Anne	Marseille	Anne.Kavounoudias@univ-amu.fr
KELLER	Matthieu	Nouzilly	mkeller@tours.inra.fr
KERKERIAN-LE GOFF	Lydia	Marseille	lydia.kerkerian-le-goff@univ-amu.fr
LABAS	Valérie	Nouzilly	valerie.labas@tours.inra.fr
LABIDI	Cheker	Tours	chico45200@gmail.com
LADEVEZE	Véronique	Poitiers	veronique.ladeveze@univ-poitiers.fr
LAFRAGETTE	Audrey	Poitiers	audrey.lafragette@univ-poitiers.fr
LANFUMEY	Laurence	Paris	laurence.lanfumey@inserm.fr
LAUMONNIER	Frederic	Tours	frederic.laumonnier@univ-tours.fr
LECOMTE	Alexandre	Fontenay aux Roses	alexlecomte@live.fr
LEGENDRE	Audrey	Fontenay aux Roses	audrey.legendre@irs.fr
LEGRIS	Elsa	Tours	legris.elsa@gmail.com
LEGUEN	Audrey	Poitiers	audrey.leguen@univ-poitiers.fr
LEMAN	Samuel	Tours	samuel.leman@univ-tours.fr
LEVY	Frédéric	Nouzilly	levy@tours.inra.fr
LONDON	Jacqueline	Paris	london@univ-paris-diderot.fr
LOVE	Scott	Tours	love.a.scott@gmail.com
MADJI HOUNOUM	Blandine	Tours	blandine.madjihounoum@etu.univ-tours.fr
MALONE	Samuel	Lille	samuel.malone@inserm.fr
MANZONI	Olivier	Marseille	olivier.manzoni@inserm.fr
MAUREL	Cindy	Tours	maurel.cindy@gmail.com
MECHIN	alexandre	Tours	alexandre.mechin@etu.univ-tours.fr
MENANT	Ophélie	Nouzilly	ophelie.menant@gmail.com
MENUET	Arnaud	Orléans	menuet@cnsr-orleans.fr
MEURISSE	Maryse	Nouzilly	Maryse.Meurisse@tours.inra.fr

# Liste des participants

MIGAUD	Martine	Nouzilly	martine.migaud@tours.inra.fr
MOISAN	Marie-Pierre	Bordeaux	mpmoisan@bordeaux.inra.fr
MORISSE	Mélody	Nouzilly	morisse.melody@outlook.fr
MOULIÉ	Alexandra	Tours	a.moulie@yahoo.fr
MOUMNÉ	Lara	Paris	lara.moumne@inserm-transfert.fr
MOYSE	Emmanuel	Nouzilly	emmanuel.moyse@univ-tours.fr
MULLE	Christophe	Bordeaux	christophe.mulle@u-bordeaux.fr
NEUNLIST	Michel	Nantes	micHEL.neunlist@univ-nantes.fr
NOWAK	Raymond	Nouzilly	raymond.nowak@tours.inra.fr
PAGE	Guylène	Poitiers	guylene.page@univ-poitiers.fr
PAIN	Stephanie	Poitiers	stephanie.pain@univ-poitiers.fr
PAIZANIS	eleni	Caen	eleni.paizanis@unicaen.fr
PANATIER	Aude	Bordeaux	aude.panatier@inserm.fr
PATIN	Franck	Tours	patin.franck@gmail.com
PETROVA	ani		pevalan@yahoo.fr
PLATEL	Hervé	Caen	herve.platel@unicaen.fr
PLUMET	Jocelyne	Poitiers	plum4j@aol.com
POILBOUT	Corinne	Paris	corinne.poilbout@inserm.fr
POIRIER	roseline	Orsay	roseline.poirier@u-psud.fr
PONCET	Fanny	Tours	fanny.poncet@etu.univ-tours.fr
PONSON	Laura	Tours	lauraponson@gmail.com
POTIER	Mylène	Bordeaux	mylene.potier@agro-bordeaux.fr
POTIER	Marie-Claude	Paris	marie-claude.potier@upmc.fr
POULETTE	Mailis	Tours	mailis.poulette@sfr.fr
PRESTOZ	laetitia	Poitiers	laetitia.prestoza@univ-poitiers.fr
PREVOT	Vincent	Lille	vincent.prevot@inserm.fr
PSOMIADES	Marion	Lyon	marion.psomiades@ch-le-vinatier.fr
RAMDANE	Said	Skikda (Algérie)	ramdanesk@hotmail.com
RAMPON	Claire	Toulouse	claire.rampon@univ-tlse3.fr
RAYNAUD	Martine	Tours	m.raynaud@chu-tours.fr
REBEIX	Julie		july.S2@hotmail.fr
RÈGUE	Mathilde	Lyon	mathilde.regue-guyon@ens-lyon.org
REILLY	Karen	Lyon	karen.reilly@inserm.fr
REYMANN	jean michel	Rennes	jean-michel.reymann@univ-rennes1.fr
RICHARD	Sabine	Lyon	sabine.richard@ens-lyon.fr
RIDEAU	Nicole	Tours	nicole.rideau@laposte.net
ROBERT	Anita	Tours	anita.robert@etu.univ-tours.fr
ROMAIN	Cazé	Londres	romain.caze@gmail.com
ROUGON	Geneviève	Marseille	genevieve.rougon@univ-amu.fr
ROUSSEAU	Jacques	Dieppe	jacques.rousseau76@wanadoo.fr
SALADIN	Jean-Luc	Le Havre	jean-luc.saladin@wanadoo.fr
SALESSE	Roland	Jouy en Josas	roland.salesse@jouy.inra.fr
SALIN	Adélie	Poitiers	adelie.salin@etu.univ-poitiers.fr
SCHVERER	Marina	Paris	marina.schverer@inserm.fr
SHARIF	Ariane	Lille	ariane.sharif@inserm.fr
SOLINAS	Marcello	Poitiers	marcello.solinas@univ-poitiers.fr
STA	Marouen	Tours	marouen.sta@etu.univ-tours.fr
TACONNAT	Laurence	Tours	laurence.taconnat@univ-tours.fr
TARAGNAT	Catherine	Nouzilly	taragnat@tours.inra.fr
TEIXEIRA-GOMES	Ana Paula	Nouzilly	teixeira@tours.inra.fr
THILLAY	Alix	Tours	alix.thillay@gmail.com
THIRIET	Nathalie	Poitiers	nathalie.thiriet@univ-poitiers.fr
THOREAU	Vincent	Poitiers	vincent.thoreau@univ-poitiers.fr
THURMEL	Isabelle	Tours	isabelle.thurmel@univ-tours.fr
TILLET	Yves	Nouzilly	yves.tillet@tours.inra.fr
TOUSSAINT	Lucette	Poitiers	lucette.toussaint@univ-poitiers.fr
UNG	dévina	Tours	devina.ung@gmail.com
VAILLANT-CAPITAINE	Colette	Rennes	colette.vaillant@univ-rennes1.fr
VAILLEN	Cyrille	Orsay	cyrille.vaillend@u-psud.fr
VANNESTE	Sandrine	Tours	vanneste@univ-tours.fr
VÉRITÉ	Julie	Poitiers	veriteju@gmail.com



VERNIER	Philippe	Gif/Yvette	vernier@inaf.cnrs-gif.fr
VERRIER	Jean		jean.verrier@orange.fr
VILLETTE	Thierry	Paris	villett@essilor.fr
VOURC'H	Patrick	Tours	vourch@med.univ-tours.fr
WAHAB	Mejda	Poitiers	mejda.wahab@univ-poitiers.fr
WALLOIS	Fabrice	Amiens	fabrice.wallois@u-picardie.fr
WARDAK	Claire	Tours	claire.wardak@inserm.fr
XERRI	Christian	Marseille	christian.xerri@univ-amu.fr
ZEMMOURA	Ilyess	Tours	ilyess.zemmoura@univ-tours.fr
ZENNOU-AZOGUI	Yoh'i	Marseille	yohi.zennou-azogui@univ-amu.fr





SOCIÉTÉ DES NEUROSCIENCES

Université de Bordeaux • Case 67 • 146, rue Léo-Saignat • 33077 Bordeaux cedex • France

Téléphone : +33 (0)5 57 57 37 40 • Fax : +33 (0)5 57 57 36 69 • [info@societe-neurosciences.fr](mailto:info@societe-neurosciences.fr)

SIRET : 37968245300012

[www.neurosciences.asso.fr](http://www.neurosciences.asso.fr)

Société  
des  
Neurosciences



NOUVEAU FORMAT

# NeuroFrance 2017

BORDEAUX 17-19 MAI  
Colloque international



INSCRIPTIONS & SOUMISSIONS DE RÉSUMÉS  
OCTOBRE 2016



[www.neurosciences.asso.fr](http://www.neurosciences.asso.fr)