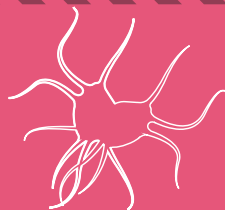


Première journée scientifique interrégionale
GIRCI Est - Cancéropôle du Grand-Est



1ère Journée Interrégionale

Recherche & Neurosciences

29 Octobre 2013
DIJON

Maison des
Sciences de l'Homme
Dijon



Comité d'Organisation

Ce colloque a été organisé conjointement par le Cancéropôle du Grand-Est et le GIRCI Est dont le rapprochement a été formalisé en février 2012 et témoigne de la volonté commune de promouvoir les collaborations, consolider les synergies et d'en tisser de nouvelles entre les acteurs de la recherche du Grand Est.

Le Cancéropôle du Grand-Est (www.canceropole-ge.org) mobilise chercheurs et cliniciens des CHU, CLCC, Universités et organismes de recherche des cinq régions du Grand Est : Alsace, Bourgogne, Champagne-Ardenne, Franche-Comté et Lorraine. Sa mission consiste à développer et consolider une recherche compétitive et innovante sur le cancer et à sensibiliser le grand public et les professionnels de la santé aux progrès et défis de cette recherche, en répondant à un besoin clinique non couvert et en s'appuyant sur les ressources technologiques et hospitalières du Grand Est. Son activité repose sur deux piliers : le plan cancer piloté par l'Institut National du Cancer (INCa) et la mobilisation des institutions et collectivités territoriales du Grand Est.

La dynamique du CGE est ancrée au sein de cinq thématiques prioritaires :

- indicateurs de santé, épidémiologie, sciences humaines et sociales
- recherche translationnelle
- infections virales et cancers
- "omiques" fonctionnelles des cancers
- immunité et cancer

Le GIRCI Est (www.girci-est.fr) Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation Est, constitué en 2005 sous l'égide de la DGOS (direction générale de l'offre de soins) sous la dénomination Délégation Interrégionale de la Recherche Clinique Est (DIRC Est), a intégré en 2008 le Groupement de Coopération Sanitaire Grand Est (GCS Grand Est).

Le GIRCI Est réunit à ce jour :

- les délégations à la recherche clinique et à l'innovation (DRCI) des centres hospitaliers universitaires de Besançon, Dijon, Nancy, Reims, Strasbourg et du centre de lutte contre le cancer Georges-François Leclerc de Dijon
- le centre hospitalier de Metz-Thionville
- le centre de lutte contre le cancer "Institut de Cancérologie de Lorraine"

Un partenariat étroit a été initié dès 2012 avec :

- le centre de lutte contre le cancer Paul Strauss de Strasbourg
- le centre hospitalier de Mulhouse
- le centre hospitalier de Belfort-Montbéliard

Le GIRCI Est, interface entre les établissements de santé impliqués dans la recherche de l'interrégion, a pour missions :

- d'assurer la gestion de l'appel à projets PHRCI
- de mutualiser les moyens, les compétences rares et les fonctions support du développement de la recherche clinique : évaluation médico-économique, aide à la réponse aux appels à projets européens, soutien aux activités de recherche des établissements sans DRCI, data management, plateforme d'e-learning, développement de la recherche para-médicale et en soins infirmiers.
- de former et informer les professionnels de recherche clinique en organisant plusieurs manifestations annuelles ou formations spécifiques
- d'accompagner les jeunes chercheurs : appels à projets jeunes chercheurs, bourse recherche, thésaurus des appels à projets, aide à l'élaboration de projets par le "Groupe d'Appui à la Soumission de Projets" (GASP).
- de mailler le territoire du GIRCI Est et développer les partenariats des équipes :
 - en soutenant la participation des établissements de santé non-universitaires de l'interrégion aux activités de recherche clinique
 - en valorisant la recherche clinique interrégionale par une cartographie des plateformes, compétences et des thématiques de recherche.
- Soutenir la réalisation de certaines missions spécifiques du promoteur (assurance qualité,

Ainsi nous avons choisi de vous réunir autour des Neurosciences pour une première rencontre interrégionale GIRCI Est / CGE . Cette journée sera l'occasion de décerner deux prix, celui de la meilleure communication affichée et celui de la meilleure communication orale. Gageons que cette journée apportera à chacun d'entre nous la volonté d'entreprendre ensemble.

**Bienvenue à cette première journée interrégionale,
bienvenue à Dijon.**



Sommaire



Programme

p.4



Résumés des communications orales

p.6



Résumés des posters

p.17



Programme



9h15 - 9h45

Accueil

9h45 - 10h00

Ouverture de la journée

10h00 - 12h30

Communications orales - session 1

Jean-Baptiste RIVIÈRE

Équipe d'accueil Génétique des Anomalies du Développement,
Université de Bourgogne, Dijon

Le séquençage d'ADN nouvelle génération appliqué aux anomalies du développement avec déficience intellectuelle

Binnaz YALCIN

Institute of Genetics & Molecular & Cellular Biology, Illkirch

Identification of genes associated with intellectual disability using KO mice

Hélène CASTEL

Inserm U982, Laboratoire de Différentiation et Communication
Neuronale et Neuroendocrine, Université de Rouen

Impact d'un traitement anti-angiogénique ciblant le VEGF sur les fonctions cognitives chez la souris

Nastassja MOREL

Inserm U1077, Université de Caen

Effet de positivité sur le jugement de soi et la mémoire chez les patientes souffrant d'un cancer du sein avant le début du traitement adjuvant

Pierre VIDAILHET

Inserm U666, Pôle de Psychiatrie et de Santé Mentale
CHRU de Strasbourg

No evidence of testing effect in autobiographical memory

Anne GIERSCH

Inserm U1114, Neuropsychologie Cognitive et Physiopathologie
de la Schizophrénie, Pôle Psychiatrie, CHRU de Strasbourg

Objectiver le temps vécu dans la schizophrénie :
un trouble cognitif élémentaire ?



12h30 - 14h00

Cocktail déjeunatoire & session de posters

14h00 - 16h15

Communications orales - session 2

Olivier ROUAUD

Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR),
CHU de Dijon

Hémorragie Méningée Focale du sujet âgé : un nouveau signe clinico-radiologique de la maladie d'Alzheimer

Pierre VANDEL

Service de Psychiatrie adulte, CHU de Besançon

Techniques de stimulations corticales dans les troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer

Jacques JONAS

Service de Neurologie, CHU de Nancy

Neural coding of individual faces in the Human Right Inferior Occipital Cortex : Direct Evidence from Intracerebral Recordings and Stimulations

Laura MOISY

Centre Paul Strauss, Strasbourg

Évaluation de l'efficacité d'une stimulation neuropsychologique sur les troubles cognitifs liés à la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein (TONUS)

Louis MAILLARD

Service de Neurologie, CHU de Nancy

Electrical Source Imaging in cortical malformation-related epilepsy : a prospective EEG-SEEG concordance study



16h15 - 16h45

Remise de prix & clôture de la journée



1 Le séquençage d'ADN nouvelle génération appliqué aux anomalies du développement avec déficience intellectuelle : exemple des syndromes oro-facio-digitaux (OFD)

Auteurs : **Jean-Baptiste Rivière**, Yannis Duffourd, Julien Thevenon, Estelle Lopez, Magali Avila, Tania Attié-Bitach, Laurence Faivre, Christel Thauvin-Robinet

Equipe d'Accueil 4271 Génétique des Anomalies du Développement (GAD), Université de Bourgogne, Dijon, France
jean-baptiste.riviere@u-bourgogne.fr

Les anomalies du développement et la déficience intellectuelle (DI) concernent environ 3 % des naissances en France et sont un problème de santé publique majeur. Principalement d'origine génétique (anomalies géniques ou chromosomiques), l'identification de leurs causes permet de proposer un conseil génétique fiable, de comprendre les bases physiopathologiques et d'entrevoir des pistes thérapeutiques. Jusqu'à présent, les techniques cytogénétiques et moléculaires conventionnelles permettaient d'expliquer 50% des patients. De par sa capacité à identifier plus rapidement et à moindre coût des gènes responsables de pathologies humaines, le séquençage nouvelle génération et particulièrement celui de l'exome (i.e. les régions codantes du génome) a actuellement un impact radical sur la recherche génétique dans le domaine en identifiant le gène responsable chez 20 à 40% de patients supplémentaires. Nous illustrons ici l'intérêt du séquençage de l'exome dans l'identification des bases moléculaires et physiopathologiques d'un groupe hétérogène de ciliopathies rares avec atteinte malformative et déficience intellectuelle : les syndromes oro-facio-digitaux (OFD). L'évaluation clinique et neuroradiologique a permis de définir plusieurs sous-groupes avec manifestations neurologiques, en fonction de l'existence d'une microcéphalie sévère, d'un signe de la dent molaire à l'IRM cérébrale, ou d'autres malformations cérébrales/cérébelleuses. Une approche de séquençage d'exome couplée à diverses analyses bio-informatiques à partir de 17 patients OFD avec manifestations neurologiques a permis d'identifier 3 nouveaux gènes et d'étendre le spectre phénotypique de 4 autres gènes déjà connus. Outre l'intérêt en recherche confirmant l'importance du cil primaire dans le domaine des neurosciences, ces approches permettent de donner un conseil génétique aux familles concernées par le handicap chez 77% des patients de notre cohorte.

Auteurs : **Binnaz Yalcin**^{1,2}, Andrew Edwards³, Meghna Kannan¹, Christel Wagner¹, Anais Duret¹, Jeanne Estabel⁴, Valerie Vancollie⁴, Chris Lelliott⁴, Sanger Mouse Genetics Project, Jacqui White⁴, David J. Adams⁴, Jonathan Flint³, Yann Hérault¹, David Keays⁵ and Alexandre Reymond²

1. Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology, Illkirch, 67404, France ; **2.** Center for Integrative Genomics, University of Lausanne, Switzerland ; **3.** Wellcome Trust Centre for Human Genetics, Roosevelt Drive, Oxford, OX3 7BN, UK ; **4.** Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, Cambridge, CB10 1HH, UK ; **5.** Institute of Molecular Pathology, Dr Bohr-Gasse, 1030 Vienna, Austria.

Binnaz.Yalcin@unil.ch

One of the most prevalent and severe cognitive disorders is intellectual disability (ID). It affects 1-3% of the population and yet despite its high prevalence, ID is also one of the least understood of all health problems. It is estimated that genetic mutations account for half of the currently undiagnosed cases, and despite recent successes in identifying some of the mutations responsible, it has been suggested that up to 1,000 more genes remain to be identified. To address this, we take advantage of the International Knockout Mouse Consortium (IKMC), a massive investment that generates a resource of knockout mice in order to investigate the function of all protein-coding genes. In this study, our general aim is to use brain samples derived from the IKMC and search for abnormal morphology of the mouse brain in order to identify genes associated with intellectual disability. We have two general approaches; the first is a genome-wide approach. Our preliminary data has already yielded success with the identification of eight genes including *Chd7* (Chromodomain Helicase Dna binding protein 7) and *Wdr47* (WD repeat domain 47), both associated with corpus callosum agenesis, and *Ube3b* associated with microcephaly. The second approach is to apply these mouse knockout resources to well-defined genetic intervals associated with syndromes involving intellectual disability such as the 16p11.2 (OMIM #611913) and the 17q21.31 (OMIM #610443) micro-deletion syndromes. It is important to dissect the role of each gene in these intervals and understand the mechanisms by which these large deletions cause the clinical features because it will suggest avenues for therapy. Both approaches offer complementary resources to human genetic studies.

Auteurs : M. Dubois^{1,5}, M. C. Tonon¹, P. Gandolfo^{1,5}, F. Joly^{2,3,5}, P. Hilber^{4,5}, **H. Castel^{1,5}**

1. Inserm U982, Laboratoire de Différentiation et Communication Neuronale et Neuroendocrine (DC2N), Equipe Astrocyte et Niche Vasculaire, Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale (IRIB), PRES Normandie, Université de Rouen, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex ; **2.** Centre François Badlesse, 14076 Caen Cedex 5 ; **3.** Centre Hospitalier Universitaire de Caen, 14033 Caen Cedex 9 ; **4.** EA4700, Laboratoire de Psychologie et Neurosciences de la Cognition et de l'Affectivité (PSY-NCA), Université de Rouen, PRES Normandie Université, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex ; **5.** Cancéropole Nord-Ouest (CNO), 59008 Lille Cedex.

martine.dubois@univ-rouen.fr

Un certain nombre d'études rapportent que le cancer et ses traitements entraînent des troubles de la cognition (déficits de mémoire et de flexibilité cognitive). Récemment, des thérapies ciblées (inhibiteurs de la voie des mTor, inhibiteurs de la phosphatidylinositol-3-kinase, anticorps anti-VEGF) ont été développées dans les traitements du cancer. Leurs effets sur le fonctionnement du système nerveux central sont mal connus. Nous avons donc évalué chez la souris l'impact d'un anti-angiogénique, un anticorps anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), sur les fonctions cognitives, la prolifération de précurseurs neuraux et la densité vasculaire hippocampale.

Des anticorps dirigés contre le VEGF de souris (B20-4.1.1) et un anti-VEGF humain (Bevacizumab) ont été administrés à des souris tous les 4 jours avec un total 6 injections. Onze jours après la dernière injection, la réactivité émotionnelle, les performances d'apprentissage, de mémoire spatiale et non spatiale et la flexibilité comportementale ont été évaluées.

Nos résultats montrent que le B20-4.1.1 induit un ralentissement de la prise de poids, et provoque, à moyen-terme, une altération des capacités d'apprentissage spatial, suggérant une atteinte des fonctions hippocampales. Les comportements de type-anxieux et dépressifs, la flexibilité comportementale et la mémoire non-spatiale ne sont pas altérés. Des études ex vivo sont en cours afin d'évaluer l'effet de ces anti-angiogéniques sur la prolifération cellulaire et la densité vasculaire au niveau de l'hippocampe et de l'hypothalamus, et sur l'activité métabolique cérébrale.

Ainsi, nous avons montré que contrairement à la chimiothérapie (5-FU), les anti-VEGF ne provoquent pas de déficits de la flexibilité comportementale mais entraînent des déficits d'apprentissage spatial. La compréhension des mécanismes impliqués est cruciale pour la prévention des troubles cognitifs induits par les thérapies et l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Auteurs : **N. Morel**^{1,2,3,4}, G. Chetelat^{1,2,3,4}, G. Rauchs^{1,2,3,4}, M. Gaubert^{1,2,3,4}, N. Villain^{1,2,3,4}, F. Mezenge^{1,2,3,4}, B. Landeau^{1,2,3,4}, F. Joly^{5,6,7}, F. Eustache^{1,2,3,4}, B. Giffard^{1,2,3,4}

1. Inserm, U1077, Caen ; **2.** Université de Caen Basse-Normandie, UMR-S1077, Caen ; **3.** École Pratique des Hautes Études, UMR-S1077, Caen, France ; **4.** Centre Hospitalier Universitaire, U1077, Caen ; **5.** Département d'oncologie médicale, Centre François Baclesse, Caen ; **6.** Inserm, U1086, Cancers and Preventions, Caen ; **7.** CHU de Caen, U1086, Caen

morel@cyceron.fr

Des changements émotionnels et de l'image de soi peuvent être observés chez des patientes diagnostiquées pour un cancer du sein avant le début du traitement adjuvant. Or, il a été montré que les individus sains faisaient un jugement positif d'eux-même et que, cet effet de positivité avait une incidence sur les capacités de mémoire avec une meilleure reconnaissance des items positifs jugés comme liés à soi. L'impact de la période d'annonce du cancer sur cet effet de positivité dans le jugement de soi et en mémoire est questionnable et n'a jamais été étudié dans la pathologie cancéreuse. Ce travail vise donc d'une part, à étudier l'effet de positivité après l'annonce du cancer et le traitement chirurgical associé mais avant tout traitement adjuvant et d'autre part, à apporter une meilleure connaissance des modifications cérébrales éventuelles qui accompagnent cet effet de positivité.

Vingt-trois patientes diagnostiquées pour un cancer du sein sans troubles psychiatriques (54 ± 5 ans) et 26 sujets sains contrôles sans vécu de cancer (57 ± 7 ans) ont réalisé une épreuve de jugement puis de mémoire en IRM fonctionnelle. Dans l'épreuve de jugement, les sujets devaient juger des adjectifs (positifs ou négatifs) décrivant des traits de personnalité selon deux conditions : en référence à soi ou en référence à un autre. Puis, dans la tâche de reconnaissance "surprise" (récupération en mémoire), les deux groupes de sujets devaient discriminer les adjectifs déjà-vus lors de la tâche de jugement parmi des adjectifs nouveaux. Les analyses statistiques ont comparé d'une part l'effet de positivité sur les performances lors du jugement et de la récupération en mémoire en fonction des conditions expérimentales (référence à soi vs référence à l'autre) et du groupe (patientes vs sujets contrôles), d'autre part, le réseau cérébral associé à l'effet de positivité lors du jugement de soi en fonction du groupe (patientes vs sujets contrôles).

Les résultats mettent en évidence un effet de positivité lors du jugement et de la récupération en mémoire plus important chez les patientes comparées aux sujets contrôles. Les patientes font un jugement plus positif d'elles-mêmes et de l'autre, et elles reconnaissent mieux ces adjectifs jugés positivement en référence à soi que ceux jugés positivement en référence à l'autre par rapport aux sujets contrôles. La comparaison des sujets contrôles et des patientes met en évidence chez ces dernières un recrutement de régions supplémentaires lors du jugement positif en référence à soi impliquant le cortex cingulaire postérieur (CCP), les pôles temporaux et l'angulaire - régions connues dans le réseau du soi. Seule l'activité dans le CCP prédit la meilleure reconnaissance des adjectifs en référence à soi jugés positivement chez les patientes.

Ces résultats suggèrent un effet de positivité sur le jugement de soi et sur la mémoire et un réseau d'hyperactivation cérébrale chez les patientes souffrant d'un cancer du sein avant le début du traitement adjuvant. Ce processus peut être interprété comme étant réactionnel à l'annonce, pour faire face à un pronostic de vie menacé.

Auteurs : **Pierre Vidailhet**, Julien Elowe, Célia Mam-Lam-Fook, Fabrice Berna, Elisabeth Bacon.

Inserm U666, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex - Pôle Psychiatrie et Santé Mentale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex

pierre.vidailhet@chru-strasbourg.fr

Context: Testing effect is the finding that retrieval practice for previously presented material improves later memory performance for that material even compared with restudying it. It is a powerful memory enhancer with interesting implications for improving memory difficulties associated with neuropsychiatric disorders such as depression or schizophrenia. Testing effect has never been explored in autobiographical memory which is typically affected in psychiatric conditions.

Objectives: We conducted a study in healthy subjects to explore testing effect in autobiographical memory using a diary method and the remember/know (R / K) procedure. We hypothesized that testing would promote later recognition performance and conscious recollection for autobiographical memories, compared to non-tested or re-read memories.

Methods: During 3 weeks, 22 healthy subjects wrote down 2 personal events per day; they also gave a title for each event. A month later, they participated in a re-exposition phase : half subjects had to recall half of the events, cued by their titles (testing group) and half subjects had to re-read half of the events (re-read group). Other events were not re-exposed. Three weeks later, all subjects participated in a recognition task : they were presented with 20 old and 20 new items (that is items modified on a single parameter) ; half of the items had been previously tested (testing group) or re-read (re-read group). They had to recognize true events and to give the state of consciousness associated with recognition : conscious recollection [R], familiarity [K] or guessing.

Results and discussion: We were unable to show a testing effect for autobiographical memories in the present study, neither considering recognition performance nor conscious recollection, suggesting that testing effect does not occur in autobiographical memory. It has implication for cognitive remediation programs aimed at improving memory difficulties in psychiatric diseases.

Auteurs : **Anne Giersch**, Laurence Lalanne, Rémi Capa

Inserm U1114 "Neuropsychologie Cognitive et Physiopathologie de la Schizophrénie", Pôle de Psychiatrie, CHRU Strasbourg, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), 1 place de l'Hôpital; 67091 Strasbourg Cedex.

giersch@unistra.fr

D'origine et d'expression clinique hétérogène, la schizophrénie offre de multiples visages. Pourtant, certains troubles pourraient représenter un tronc commun à différentes formes de schizophrénie. Des psychiatres comme Minkowski ont très tôt identifié des troubles liés au temps qu'ils ont placés au cœur de la pathologie, tels que une rupture du sens de la continuité du temps et de "l'élan vital". Nous avons objectivé ces troubles au cours d'une série d'études, à l'aide d'une approche en psychophysique. Nous sommes partis d'une tâche destinée à mesurer le décalage temporel nécessaire à un sujet pour détecter que deux signaux sont asynchrones (deux signaux séparés par 30 à 50 ms sont classiquement jugés synchrones). Nous avons analysé les résultats de façon originale et utilisé des réflexes visuo-moteurs, qui ont montré que les sujets sains suivent les signaux du monde extérieur dans le temps, et ceci de façon automatique, c'est-à-dire même quand ils les jugent synchrones. Nos résultats suggèrent que cette capacité est altérée chez les patients qui souffrent de schizophrénie, ce qui pourrait rendre compte de leurs difficultés à suivre le fil des événements de façon continue dans le temps. Ces difficultés seraient liées à la désorganisation clinique et aux symptômes négatifs, notamment la capacité à s'impliquer dans les événements de la vie. Notre objectif à présent est de comprendre les relations entre ces troubles, les anomalies neurobiologiques, et les troubles cognitifs et cliniques. Nous explorerons notamment les capacités des sujets à générer des attentes et à diriger leur attention dans le temps, comportementalement et en imagerie. Nous nous attendons à des perturbations chez les patients, qui pourraient expliquer certaines anomalies sensorielles considérées comme des endophénotypes. Nos travaux sont destinés à réinterpréter ces endophénotypes pour mieux les intégrer dans la physiopathologie de la schizophrénie, et pouvoir les utiliser comme biomarqueurs.

Auteurs : **Olivier Rouaud**^{1,2}, Agnès Jacquin^{1,2}, Guy-Victor Osseby², Sophie Guillemain¹, Anny Graule-Petit^{1,2}, Maurice Giroud², Yannick Bejot^{1,2}

1. CMRR - CHU Dijon - 3 rue du Faubourg Raines - F-21033 Dijon Cedex ; **2.** SIP1 Neurologie générale, vasculaire et dégénérative - CHU Dijon - 3 rue du Faubourg Raines - F-21033 Dijon Cedex ; (e) Centre Hospitalier Universitaire du Sart-Tilman, Avenue de l'hôpital, 4000 Liège, Belgium

olivier.rouaud@chu-dijon.fr

Introduction : Certains auteurs évoquent l'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) comme une cause rare d'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) isolée, non anévrysmale et non traumatique du sujet âgé. A la différence de l'HSA anévrysmale, ces HSA sont révélées cliniquement par des manifestations épileptiques ou par un déficit focal transitoire. Cependant, l'HSA focale n'apparaît pas parmi les critères diagnostiques de l'AAC proposés en pratique clinique. Enfin, malgré les progrès de l'imagerie, il est admis que seul l'examen histologique de matériel autopsique ou issu d'une biopsie apporte le diagnostic de certitude.

La contribution des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer (MA) issus du liquide céphalo-rachidien (LCR) pourrait être intéressante pour, d'une part, confirmer in vivo la présence d'une amyloïdopathie et, d'autre part, montrer qu'une HSA focale peut représenter un événement clinique précoce dans l'histoire naturelle de la MA car la question d'un continuum entre l'AAC et les lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer reste un sujet de controverse.

Observations : Nous rapportons six observations de patients, ayant présenté une HSA focale entre 2008 et 2010, hospitalisés dans le service de Neurologie du CHU de DIJON, et ayant fait l'objet d'investigations cliniques, neuropsychologiques, neuroradiologiques (TDM et IRM, voire artériographique), biologiques (plasmatiques et étude des bio-marqueurs TAU et AB42 du LCR) et d'un suivi clinique.

Résultats : Les six patients avaient des résultats positifs des biomarqueurs Alzheimer dans le LCR (protéine TAU totale (T-Tau), TAU phosphorylée (P-Tau) et protéine β -amyloïde 42). Les six patients ont été suivis après l'HSA et cinq ont présenté dans les 2 ans des signes compatibles avec un syndrome démentiel de type mixte (MMSE 13 à 22/30), c'est-à-dire un profil amnésique de type Alzheimer associés à des troubles exécutifs de type vasculaire en relation avec une perte d'autonomie intellectuelle.

Discussion : Nos six observations illustrent que l'hémorragie méningée focale, chez le sujet âgé de plus de 60 ans, peut être liée à l'AAC sporadique. Ces données confortent le lien de l'HSA focale avec l'AAC mais aussi comme un événement clinique révélateur d'une probable MA, avant le stade de démence. Enfin, cela montre que l'HSA focale devrait intégrer les critères cliniques de l'AAC.

Auteurs : **Pierre Vandel**, Matthieu Bereau, Eloi Magnin, Gilles Chopard, Magali Nicolier, Julie Monnin, Djamilia Bennabi, Jean Galmiche, Lucien Rumbach, Lionel Pazart, Daniel Sechter, Emmanuel Haffen

Service de Psychiatrie de l'Adulte, CHU de Besançon, 2 Place Saint-Jacques, 25030 Besançon Cedex.

pierre.vandel@univ-fcomte.fr

Contexte : La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des formes de démences dégénératives. Elle représente 50 à 60% des cas de démence rencontrés chez les plus de 65 ans. La prise en charge médicamenteuse a démontré un effet symptomatique à court terme mais les effets sur l'amélioration des fonctions cognitives ne sont que limités.

Dans ce contexte, d'autres méthodes thérapeutiques sont en cours d'étude. Le traitement par la Stimulation Magnétique Transcranienne répétée (rTMS) de patients souffrants de dépression ou atteints de la maladie de Parkinson montre une capacité de cette technique à améliorer certaines fonctions cognitives. Cependant aucune étude ne s'est encore intéressée à l'effet de la rTMS au long terme sur les fonctions cognitives.

Méthode : L'objectif principal consiste à évaluer l'effet du traitement par rTMS sur les fonctions cognitives de patients atteints de maladie d'Alzheimer. Il s'agit d'une étude exploratoire. La rTMS a été utilisée en add-on du traitement de référence. Le critère de jugement principal choisi est la différence moyenne des scores du MMSE avant et après traitement. Après repérage de la zone à stimuler par neuronavigation, le traitement par rTMS a été effectué à raison de 10 séances de 20 minutes chacune lors d'une hospitalisation ambulatoire pendant une semaine.

Résultats et discussion : 15 patients ont bénéficié de la stimulation. Les résultats montrent une amélioration des performances cognitives telles que la mémoire verbale et visuelle et un impact positif sur la qualité de vie des patients et des aidants. Cette étude montre la faisabilité de la technique chez des patients souffrant de maladie d'Alzheimer et une amélioration de certaines fonctions cognitives. Afin de compléter ces observations, une étude contrôlée randomisée afin d'étudier l'efficacité de la rTMS active vs rTMS placebo sur les fonctions cognitives des patients atteints de maladie d'Alzheimer ou maladies apparentées à un stade léger sera mise en place.

Auteurs : **Jacques Jonas**^{1,2,3}, Louis Maillard^{1,2,3}, Sophie Colnat-Coulbois⁵, Jean-Pierre Vignal^{1,3}, Corentin Jacques⁴, Bruno Rossion⁴

1. Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy ; **2.** Faculté de Médecine de Nancy, Université de Lorraine, Nancy ; **3.** Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), Université de Lorraine, UMR CNRS 7039 ; **4.** Université Catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgium ; **5.** Service de Neurochirurgie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, France.

jac.jonas@gmail.com

Discriminating individual faces requires elaborate and refined perceptual skills call for by few other categories of objects. Yet, the neural basis of individual face coding in the human brain remains unknown. Here we were able to test for behavioral individual discrimination during transient inactivation of a face-selective area of the right inferior occipital gyrus («occipital face area», OFA) in an epileptic patient implanted with intracerebral depth electrodes (patient KV described in Jonas et al., 2012). During electrical intracerebral stimulations of the right OFA, KV was presented with pairs of identical or slightly different (40%) morphs of unknown faces and was asked to tell if the 2 faces were different (Figure 1). Outside stimulations, she was almost perfect (correct response rate of 91%, 49/54 trials). However, when stimulating one electrode contact named D5 (movies available), her performance dropped to 0% (0 of 6 trials). She clearly stated that there were no visual distortions that disturbed the task. Face-selective ERPs and gamma-ERSP responses were found at contact D5, which was located within the right OFA defined in fMRI. Most importantly, evidence for strong sensitivity to individual faces was found at the contact D5 using fast (6 Hz) periodic visual stimulation of blocks of different or identical individual faces. This effect was observed only at a few contiguous electrode contacts, but of all contacts (27 in the right ventral occipito-temporal cortex), the largest difference between the effect for upright and inverted faces was observed at contact D5. This indicates that on contact D5 was found the most specific and the strongest sensitivity to individual faces of all contacts in the ventral occipito-temporal cortex. The convergence of our behavioural and electrophysiological data shows the critical functional role of the right OFA in individual face discrimination. These observations also support the functional relevance of visual adaptation effects obtained with high-level visual stimuli through fast periodic visual stimulation.

Auteurs : Thierry Petit, Michel Velten, **Laura Moisy**

Centre Paul Strauss - 3, rue de la porte de l'hôpital - 67000 Strasbourg

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité sur la mémoire et l'attention d'une stimulation cognitive interventionnelle chez des patientes traitées pour un cancer du sein par chimiothérapie et radiothérapie.

Les objectifs secondaires sont l'évaluation et la comparaison de l'évolution des autres domaines cognitifs lors des traitements adjuvants, ainsi que l'évaluation de leur retentissement sur la qualité de vie et l'état émotionnel des patientes.

Les patientes qui présenteront, à la fin de la chimiothérapie, une diminution de plus de 20 % du score initial mesuré lors de l'évaluation cognitive avant chimiothérapie, sur l'un des 2 critères principaux (mémoire verbale ou attention) seront considérées comme présentant une baisse de performances cognitives à la suite d'une chimiothérapie pour cancer du sein et feront l'objet du tirage au sort pour être attribuées à l'un des deux groupes d'intervention.

Le groupe expérimental réalisera (2 fois 1h/semaine pendant 6 semaines) des exercices de stimulation cognitive avec un neuropsychologue. Ces exercices seront adaptés à chaque patiente, en fonction des difficultés cognitives évaluées par le bilan neuropsychologique.

Le groupe de référence est composé de patientes sans rééducation cognitive mais auxquelles un recueil de recommandations, proposant des exercices non spécifiques de stimulation cognitive, ainsi que des recommandations applicable à domicile (conseils, petits exercices,...) sera fourni.

Toutes les patientes auront une évaluation cognitive finale à la fin de la radiothérapie adjuvante permettant d'évaluer l'efficacité de la stimulation neuropsychologique.

Le critère de jugement principal sera la différence absolue entre le score mesuré après la stimulation cognitive et le score mesuré avant cette stimulation.

19 patientes ont été incluses à ce jour sur 200 attendues, dont 1 dans le groupe expérimental ; les autres patientes étant encore en cours de traitement. La période d'inclusion prévue est de 3 ans. Une analyse intermédiaire sera réalisée à la 60ème inclusion.

Auteurs : **Louis Maillard**^{1,2,3,4}, Estelle Rikir^{1,5}, Martine Gavaret^{6,7}, Sophie Colnat-Coulbois^{1,2}, Jean-Pierre Vignal^{1,3,4}, Georgia Ramantani⁸, Hervé Vespignani^{1,2,3,4}, Laurent Koessler^{2,3,4}.

1. Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54000 Nancy, France ; **2.** Université de Lorraine, Faculté de Médecine, Nancy, France ; **3.** Université de Lorraine, CRAN, UMR 7039, 2, avenue de la forêt de Haye, Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, 54516, France ; **4.** CNRS, CRAN, UMR 7039, France ; **5.** Centre Hospitalier Universitaire du Sart-Tilman, Avenue de l'hôpital, 4000 Liège, Belgium ; **6.** AP-HM, Service de Neurophysiologie Clinique, Hôpital de la Timone, Marseille, France ; **7.** Inserm UMR 1106, Institut de Neurosciences des Systèmes, Marseille, France and Aix-Marseille Université, Faculté de Médecine, Marseille, France ; **8.** Epilepsy Center, University Hospital Freiburg, Freiburg, Germany

l.maillard@chu-nancy.fr

Background: The delineation of the epileptogenic zone (EZ) in refractory epilepsy related to malformations of cortical development (MCD) primarily relies on intracranial EEG recordings. It is therefore crucial to promote the development of non-invasive methods such as electrical source imaging (ESI).

Purpose: We aimed to (i) analyze the localization concordance of the ESI derived from interictal discharges and the EZ defined by stereo-electroencephalography (SEEG), (ii) compare the sensitivity and specificity of ESI, MRI and electro-clinical correlations (ECC), and (iii) assess the added value of ESI in the presurgical evaluation of MCD-related refractory epilepsy.

Methods: We prospectively analyzed 27 consecutive patients undergoing presurgical investigation for MCD-related refractory epilepsy in 2009-2012. ESI derived from 64-channel scalp EEG was interpreted blinded to- and subsequently compared with SEEG. We compared the sensitivity and specificity of ESI, MRI and ECC and assessed the added value of ESI to ECC.

Results: Of 27 patients 12 (44%) had temporal and 15 (56%) extratemporal epilepsy. MRI was negative in 11 (41%) patients and revealed a cortical malformation in 16 (59%). ESI was fully concordant with the EZ in 10 (37%) patients and partly concordant in 15 (56%). ESI presented a sensitivity and specificity of 93% and 48%. In comparison, ECC and MRI presented a sensitivity of 96% and 56% and specificity of 19% and 37% respectively. Of 11 patients with negative MRI, ESI was fully concordant with the EZ in 7 (64%), and partly concordant in 4 (36%). In this subgroup, ESI presented a 100% sensitivity and 64% specificity. ESI correctly confirmed, restricted or added localizations to ECC in 12 of all 27 patients (44%) and in 8 of 11 patients (73%) with negative MRI.

Conclusion: Our prospective study showed that ESI constitutes a valid method in the pre-surgical evaluation of MCD-related epilepsy.

The added value of ESI to ECC was particularly high in patients with negative MRI, who represent the most challenging cases for epilepsy surgery.



Résumé des Posters

1

No evidence of testing effect in autobiographical memory

Auteurs : **Pierre Vidailhet**, Julien Elowe, Célia Mam-Lam-Fook, Fabrice Berna, Elisabeth Bacon.

Inserm U666, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex - Pôle Psychiatrie et Santé Mentale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex

pierre.vidailhet@chru-strasbourg.fr

Context: Testing effect is the finding that retrieval practice for previously presented material improves later memory performance for that material even compared with restudying it. It is a powerful memory enhancer with interesting implications for improving memory difficulties associated with neuropsychiatric disorders such as depression or schizophrenia. Testing effect has never been explored in autobiographical memory which is typically affected in psychiatric conditions.

Objectives: We conducted a study in healthy subjects to explore testing effect in autobiographical memory using a diary method and the remember/know (R / K) procedure. We hypothesized that testing would promote later recognition performance and conscious recollection for autobiographical memories, compared to non-tested or re-read memories.

Methods: During 3 weeks, 22 healthy subjects wrote down 2 personal events per day; they also gave a title for each event. A month later, they participated in a re-exposition phase : half subjects had to recall half of the events, cued by their titles (testing group) and half subjects had to re-read half of the events (re-read group). Other events were not re-exposed. Three weeks later, all subjects participated in a recognition task : they were presented with 20 old and 20 new items (that is items modified on a single parameter) ; half of the items had been previously tested (testing group) or re-read (re-read group). They had to recognize true events and to give the state of consciousness associated with recognition : conscious recollection [R], familiarity [K] or guessing.

Results and discussion: We were unable to show a testing effect for autobiographical memories in the present study, neither considering recognition performance nor conscious recollection, suggesting that testing effect does not occur in autobiographical memory. It has implication for cognitive remediation programs aimed at improving memory difficulties in psychiatric diseases.

Auteurs : **M. Briki**¹, J. Favrod², M. Nicolier¹, J. Monnin¹, G. Tio¹, E. Haffen¹, D. Sechter¹, P. Vandel¹.

1. EA 481 Laboratoire de Neurosciences- Université de Franche-Comté, 1 place du maréchal Leclerc, 25030 Besançon Cedex, France ; **2.** Centre hospitalier universitaire de Lausanne, Unité de Psychiatrie communautaire de Céry, Suisse.

malick.briki@chu-dijon.fr

L'existence de troubles cognitifs dans la schizophrénie est décrite de longue date, cependant leur prise en charge est récente. Les biais cognitifs observés dans la schizophrénie seraient en lien avec la persistance des symptômes psychotiques positifs et avec un déficit métacognitif. En outre, le manque de conscience de la maladie et la persistance de troubles cognitifs impacteraient négativement l'évolution de la maladie, les capacités d'insertion professionnelle et les relations sociales interpersonnelles. D'après ces considérations, des auteurs (Moritz et al, 2007) ont récemment développé un programme de groupe d'entraînement métacognitif (MCT pour Métacognitive Training) visant à aider les patients à reconnaître puis à corriger leurs erreurs cognitives afin de transférer cet apprentissage dans leur vie quotidienne.

Le but de l'étude Metacops, PHRC interrégional du CHU de Besançon (2009-2013), était d'évaluer l'impact d'un entraînement métacognitif (EMC) chez des patients souffrant de troubles schizophréniques. Il s'agissait d'étudier l'évolution de l'insight (ou conscience), de la symptomatologie (positive, négative, humeur) et des relations interpersonnelles. Le risque de biais concernant l'effet groupe était contrôlé par comparaison du groupe MCT à un groupe de type "soutien psychologique" qui sert de témoin.

Les résultats confirment l'efficacité de l'EMC sur la réduction de la symptomatologie positive (idées délirantes et hallucinations) en comparaison au groupe contrôle, avec un maintien de bons niveaux d'insight et l'absence d'impact négatif sur l'humeur. La qualité de vie est subjectivement meilleure et les patients ont tendance à prendre plus d'initiatives sociales après la thérapie par EMC et comparativement au groupe témoin.

L'idée sous-jacente à ce type de recherche est de permettre une diffusion plus large des techniques psychothérapeutiques aux patients atteints de troubles schizophréniques. En effet, la chimiothérapie ne peut à elle seule contrôler l'ensemble de la symptomatologie schizophrénique, et l'accès aux traitements psychologiques tels que la psychoéducation individuelle et familiale, l'entraînement aux habiletés sociales, les psychothérapies individuelles et groupales semblent essentiels aux patients, sans oublier la réduction des troubles cognitifs via la remédiation cognitive et l'entraînement métacognitif.

Auteurs : **Julien Thevenon**^{1,2}, Céline Souchay³, Gail K. Seabold⁴, Inna Dygai-Cochet⁵, Patrick Callier^{2,6}, Sébastien Gay⁷, Lucie Corbin³, Laurence Duplomb², Christel Thauvin-Robinet^{1,2}, Alice Masurel- Paulet¹, Salima El Chehadeh¹, Virginie Carmignac², Magali Avila⁸, Delphine Minot¹, Eric Guedj⁹, Sophie Chance-notte¹⁰, Marlène Bonnet¹⁰, Anne-Laure Mosca-Boidron⁸, Nathalie Marie⁸, Francine Mugneret⁸, Ronald S. Petralia⁴ and Laurence Faivre^{1,2}.

1. Centre de Génétique et Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, Hôpital d'Enfants, Dijon ; **2.** Equipe GAD, EA 4271, Université de Bourgogne, Dijon ; **3.** LEAD-CNRS UMR 5022, Laboratoire d'Etude de l'Apprentissage et du Développement – University of Bourgogne, Dijon ; **4.** Laboratory of Neurochemistry, NIDCD/National Institutes of Health, 50 South Dr., Bldg. 50, Rm. 4144, Bethesda, MD20892-8027, USA ; **5.** Nuclear Medicine Department, CGFL, Dijon ; **6.** Laboratoire de Cytogénétique, Plateau Technique de Biologie, CHU de Dijon ; **7.** Service de Pédiatrie, CH William Morey, Chalon sur Saône ; **8.** Service de Pédiatrie, Hôpital d'Enfants, Dijon ; **9.** Nuclear Medicine Department, AP-HM Hopital La Timone, Marseille ; **10.** Centre de Référence des Troubles du Langage et des Apprentissages, Hôpital d'Enfants, CHU de Dijon.

julien.thevenon@chu-dijon.fr

Contexte : l'usage de la CGH-array dans la déficience intellectuelle a notablement accru le nombre de gènes impliqués dans ce groupe hétérogène de pathologies. Les gènes candidats ont renforcé l'implication de facteurs de transcription post-mitotiques et de facteurs synaptiques dans les troubles des fonctions cognitives. L'existence de cause monogénique dans les troubles des apprentissages est beaucoup moins décrite, et les exemples restent exceptionnels.

Méthodes et résultats : à partir d'une famille comprenant une mère et ses deux filles présentant un trouble des apprentissages co-ségrégeant de manière dominante avec une microdélétion de 870kb au locus 6p21, nous démontrons les conséquences de l'haploinsuffisance du gène LRFN2/SALM1 dans le phénotype. Ce gène a été jugé candidat car il code pour une protéine d'expression cérébrale de localisation post-synaptique. L'évaluation neuropsychologique de cette famille a identifié un déficit sélectif de la mémoire de travail, sans déficience intellectuelle associée. Des évaluations plus poussées ont caractérisé un déficit des fonctions exécutives et attentionnelles. Ces données sont cohérentes avec l'imagerie cérébrale anatomique et fonctionnelle montrant une atrophie modérée et un hypométabolisme de régions impliquées dans le réseau neuronal de la mémoire de travail. Une immuno-colocalisation démontre l'étroite co-localisation de LRFN2/SALM1 avec la sous unité NR1 du récepteur NMDA (NMethyl- D-Aspartate) dans les parties latérales de la densité post-synaptique de neurones hippocampiques et cérébelleux de rats.

Conclusion : ces données issues d'approches combinées et transdisciplinaires (cliniciens et chercheurs spécialisés dans les troubles des apprentissages, neuroradiologues et biologistes cellulaires) soulignent l'implication de LRFN2/SALM1 dans les troubles des apprentissages, et plus spécialement dans les processus de mémoire de travail et des fonctions exécutives. Ces résultats ont permis de proposer une prise en charge adaptée aux patients.

Auteurs : **V. Gremeaux**^{1,2,8,9,10}, J. Drigny¹, M. Gayda^{1,2}, P. Sosner^{3,4,5}, L. Bherer^{6,7}, M. Juneau^{1,2}, A. Nigam^{1,2}

1. Montreal Heart Institute Cardiovascular and Prevention Center (Centre ÉPIC), Montreal, Quebec, Canada ; **2.** Research Center, Montreal Heart Institute and «Université de Montréal», Montreal, Quebec, Canada ; **3.** Service de Cardiologie du CHU de Poitiers ; **4.** Laboratoire MOVE EA 3813, Faculté des Sciences du Sport, Université de Poitiers, France ; **5.** Inserm CIC-P 802, CHU de Poitiers ; **6.** Département de Psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec, Canada ; **7.** Research Center, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montréal, Québec, Canada ; **8.** Pôle Rééducation-Réadaptation du CHU de Dijon ; **9.** Inserm - U1093 "Cognition, Action, et Plasticité Sensorimotrice", Dijon ; **10.** Inserm CIC-P 803, Plateforme d'Investigation Technologique, CHU Dijon

vincent.gremeaux@chu-dijon.fr

Introduction: Cardiovascular risk factors are associated with a decrease in cognitive performances. Aerobic training improves cognitive functions, especially attention and executive functions. The most effective type of exercise for improving cognitive functions however, remains unclear. Our objectives were to assess, in sedentary adults with abdominal obesity, the effects of a 4-month training program including high-intensity interval training (HIIT) and resistance training on body composition, VO₂max, cardiac output, cognitive performance at rest, and cerebral oxygenation during a maximal exercise test.

Method: Participants: Five (5) overweight sedentary adults with intermediate cardiovascular risk and one male with stable coronary heart disease (4 males/2 females; 49.4±8.7 years; BMI: 29.4±1.4 kg/m²; waist circumference: 103.2±7.4cm) were included.

Measures: Body composition (bioelectrical impedance), fasting blood analysis; cognitive functions (standard battery of validated neuropsychological tests); maximal exercise testing on ergocycle with gas exchange analysis, non-invasive cardiac output measurement (cardiac bioimpedance) and Near Infrared Spectroscopy (NIRS) signals at the brain level (oxyhaemoglobin: O₂Hb, deoxyhemoglobin: HHb ; total hemoglobin : THb, and Hbdiff). Intervention : A 4-months personalized exercise training program including each week: 2 sessions of HIIT and 1-2 sessions of moderate-intensity exercise on an ergocycle, and 2 sessions of resistance training.

Results: PRE-POST comparisons showed significant improvements in maximal power, VO₂ max and VO₂ at the anaerobic threshold, a decrease in maximal heart rate, without changes in other haemodynamic parameters. Weight, BMI, total fat mass, and waist circumference were significantly decreased, whereas no effects were seen on biological parameters, nor on muscle mass. Certain cognitive functions improved significantly, particularly regarding executive functions (Digit symbol coding, p<0.01 and Forward digit span, p<0.05) and short-term memory (Rey Audio- Verbal Learning Test, p<0.03). No difference in the kinetics of NIRS signal amplitudes were noted, except for HHb that exhibited higher signals after training (p<0.05).

Discussion: These data suggest that a program associating high-intensity interval training and resistance training could improve executive functions in adults with intermediate cardiovascular risk, in addition to the improvements observed in maximal and submaximal exercise capacity. These improvements were not associated with changes in NIRS O₂Hb signals at the brain level during maximal exercise. Further studies are needed to determine the best type of exercise to improve cognitive functions in middle-aged sedentary adults.

Auteurs: **V. Gremeaux**^{1,2,3,4,5}, J. Drigny¹, M. Gayda^{1,2}, M. Juneau^{1,2}, L. Bherer^{6,7}, A. Nigam^{1,2}

1. Montreal Heart Institute Cardiovascular and Prevention Center (Centre ÉPIC), Montreal, Quebec, Canada ; **2.** Research Center, Montreal Heart Institute and «Université de Montréal», Montreal, Quebec, Canada ; **3.** Pôle Rééducation-Réadaptation du CHU de Dijon ; **4.** Inserm - U1093 "Cognition, Action, et Plasticité Sensorimotrice", Dijon ; **5.** Inserm CIC-P 803, Plateforme d'Investigation Technologique, CHU Dijon ; **6.** Département de Psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec, Canada ; **7.** Research Center, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Objectives: Recent data suggested that coronary heart disease (CHD) is associated with non-amnesic mild cognitive impairment. The purpose of our study was to assess cognitive performances at rest, VO₂max, cardiac output, and cerebral hemodynamic changes during maximal exercise in patients with stable CHD.

Methods: 22 stable fit CHD patients (70.9 ± 9.3 years), 10 healthy age-matched (group HM: 68.6 ± 8.6 years), and 17 young controls (group YC: 36.3 ± 10.6) were included. Cognitive functions were assessed with a standard battery of pen and paper tests. A maximal exercise test was performed on ergocycle with gas exchange analysis and non-invasive cardiac output measurement, with Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) oxygenation indices measured at the brain level (left prefrontal cortex: oxyhaemoglobin: O₂Hb, deoxyhaemoglobin: Hhb, and total haemoglobin: THb).

Results: There was no intergroup difference in VO₂max or maximal cardiac output between CHD and HM control group. Certain cognitive tests, particularly for executive functioning, were significantly better for the HM group, compared to CHD (Trail Making Test-B ; Inhibition/Flexibility Stroop Task and Backward Digit Span $p < 0.05$). Compared to CHD and HM, young controls had higher amplitudes at near-maximal intensities for O₂Hb and Hhb signals. Among CHD patients, more fit individuals had higher amplitudes in Hhb changes.

Conclusion: Despite comparable maximal exercise tolerance and cardiac output, CHD patients showed evidence of reduced cognitive functions compared to healthy age-matched controls. We also found an inter-individual variability among CHD patients for dynamic cerebral NIRS signal changes, especially with age and fitness. These results suggest that variations in deoxyhemoglobin cerebral signal are much more related to exercise capacity than oxyhemoglobin, especially in CHD patients.

Auteurs : **D. Gabriel**¹, A. Comte^{1,2,3}, J. Henriques⁴, E. Magnin^{3,5}, L. Grigoryeva⁴, J.-P. Ortega^{4,6}, E. Haf-fen^{1,2,7}, T. Moulin^{1,2,3,5}, L. Pazart¹, R. Aubry^{1,8,9}

1. Centre d'investigation clinique – Innovation Technologique, Inserm 808, CHU de Besançon, France ; **2.** Laboratoire de Neurosciences de Besançon, Université de Franche-Comté, Besançon, France ; **3.** Département de recherche en imagerie fonctionnelle, CHU de Besançon, France ; **4.** Laboratoire de Mathématiques de Besançon, Université de Franche-Comté, Besançon, France ; **5.** Service de neurologie, CHU de Besançon, France ; **6.** Centre National de la Recherche Scientifique, Besançon, France ; **7.** Service de psychiatrie de l'adulte, CHU de Besançon, France ; **8.** Espace Ethique Bourgogne/Franche-Comté, CHU de Besançon/CHU de Dijon, France ; **9.** Département douleur soins palliatifs, CHU de Besançon, France

dgabriel@chu-besancon.fr

L'évaluation de la cognition chez les patients présentant des troubles de la conscience (état végétatif ou paucirelationnel) est souvent difficile. Bien qu'éveillés, ces patients peuvent être incapables de présenter des réponses motrices fiables et donc ne pas répondre aux sollicitations comportementales. Récemment, de nouveaux protocoles ont été développés en IRMf pour établir un moyen de communication avec des patients initialement diagnostiqués comme "non-répondants" (Monti et al., 2010). Cependant, les contraintes liées au coût, au manque de disponibilité et la nécessité de transférer le patient à la machine empêchent de recourir à l'IRMf de façon systématique.

L'électroencéphalographie (EEG), moins chère et transportable au lit du patient, pourrait être à même de résoudre ces problèmes. Cependant, bien que cette méthode ait été utilisée pour évaluer la présence d'un état de conscience chez des patients en état végétatif (Cruse et al., 2011), aucun système de communication basée sur l'EEG n'a été encore établie. L'objectif de ce travail est de reproduire les paradigmes d'imagerie mentale présentés dans la littérature afin de comparer la fiabilité des outils de communication basés sur l'IRMf et sur l'EEG au sein d'un même groupe de sujets sains.

Dix-neuf volontaires sains ont effectué deux examens de neuroimagerie, un en IRMf puis un avec un appareil EEG 64 électrodes. En préambule à chaque examen, il était demandé aux sujets d'effectuer 2 tâches d'imagerie mentale. Ensuite, ces tâches d'imagerie mentale étaient à nouveau utilisées pour répondre à des questions autobiographiques oui/non, une tâche servant de réponse oui, et l'autre de réponse non. Pour l'examen IRMf, les tâches demandées étaient celles de l'article de Monti et al. (2010), à savoir s'imaginer jouer au tennis ou se déplacer dans un lieu familier. Pour la séance d'EEG, les tâches étaient similaires à celles de Cruse et al. (2011), à savoir imaginer serrer la main droite, ou remuer les orteils des 2 pieds.

Pour analyser les données, nous avons développé de nouvelles méthodes que nous avons comparées avec celles des études originales. Les cartes d'activité cérébrale ont été étudiées individuellement pour chaque participant et comparées aux réponses attendues. La comparaison des deux techniques de neuroimagerie est présentée et discutée ici.

Auteurs : **Marion Rodier**, Yannick Bejot, Christine Marie, Philippe Garnier

Inserm U1093 Cognition, Action et Plasticité Sensorimotrice, -Faculté de Pharmacie - 7 boulevard Jeanne d'Arc - 21079 Dijon Cedex

marion.rodier@orange.fr

Recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) is the only curative treatment of ischemic stroke. rt-PA cleaves plasminogen into plasmin which dissolves the clot of the occluded vessels. Besides its fibrinolytic role, it has been recently shown that plasmin can cleave pro-BDNF into mature BDNF (mBDNF), a neurotrophin that plays a central role in neuroplastic processes. Otherwise, recent studies have demonstrated that rt-PA can activate NMDA receptors that lead to neuronal activation which can in turn be responsible for BDNF production.

We recently showed that administration of rt-PA induces an increase of mBDNF expression in the hippocampus 2h and 24h after perfusion. Based on these results, our study was designed to delineate the mechanisms involved in this process. For this purpose, we use a plasmin inhibitor: tranexamic acid and a NMDA receptor antagonist: MK801. Our experiments were carried out on male Wistar rats. Animals were treated with rt-PA (10 mg/kg, i.v.) or vehicle in combination or not with tranexamic acid (30 or 300mg/kg, i.v.) or MK801 (0.3 or 3mg/kg, i.p.). Tranexamic acid, rt-PA and vehicle were administrated over a period of 1h while MK801 was injected by bolus. Brain tPA activity, mature BDNF expression and trkB activation were assessed 2h or 24h after the beginning of drugs administration.

First of all, as compared to control animals, control tranexamic acid or MK801 groups exhibited no variation in term of mBDNF expression and thus whatever the time points considered. Furthermore, when injected during rt-PA administration, the two doses of plasmin inhibitor do not reverse the increase of mBDNF induced by rt-PA at 2h and 24h while both doses of MK801 counteract the increase of mBDNF expression induced by rt-PA administration.

Taken together, our results suggest that the pro-neuroplastic effect of rt-PA via the increase of mBDNF expression in the hippocampus acts through potentiation of NMDA receptors signalling rather than plasmin activation.

Auteurs : **Laurent Koessler**^{1,2}, Jean-Pierre Vignal^{1,2,3}, Thierry Cecchin^{1,2}, Sophie Colnat-Coulbois⁴, Hervé Vespignani^{1,2,3}, Georgia Ramantani⁵, Louis Maillard^{1,2,3}

1. Université de Lorraine, CRAN, UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy, 54516, France ; **2.** CNRS, CRAN, UMR 7039, France ; **3.** Centre Hospitalier et Universitaire de Nancy, Service de Neurologie, Nancy, 54000, France ; **4.** Centre Hospitalier et Universitaire de Nancy, Service de Neurochirurgie, Nancy, 54000, France ; **5.** Epilepsy Center, University Hospital Freiburg, Freiburg, 79106, Germany

laurent.koessler@univ-lorraine.fr

Contribution of deep brain sources on scalp EEG is still under debate. Currently, it is widely accepted that localized hippocampal discharges do not correspond to a concomitant visible correlate in scalp EEG (ILAE's report; Wieser et al., 2004). Thus, evidence of mesial temporal lobe (MTL) involvement in refractory partial epilepsy solely derives from seizure semiology and hippocampal sclerosis (Chassoux et al., 2004) and direct MTL resection is performed when the criteria of MTL epilepsy are fulfilled. In cases with no hippocampal lesion, the assessment of mesial temporal involvement still relies on invasive EEG recordings. The definition of scalp EEG biomarkers for mesial temporal sources could thus be crucial for the identification and differentiation of mesial from neocortical sources and constitute a potential surrogate of invasive recordings.

7 patients undergoing pre-surgical evaluation of drug resistant epilepsy were selected from a prospective series of 27 patients in whom simultaneous EEG-SEEG recordings had been performed since 2009. Interictal intracerebral spikes (IIS) were selected on depth EEG signals blinded to EEG signals. These IIS were triggered as temporally known (T0) brain sources. Then, after IIS characterization and classification, EEG signals were automatically averaged according to the T0 markers. Averaged interictal surface spikes (ISS) signals were finally characterized (3D mapping, duration, amplitude and statistics) and clustered using hierarchical clustering method.

In mean in our population, 9 depth EEG electrodes and 16 surface EEG electrodes were simultaneously used. 684±186 IIS were selected by patient for a total number of spikes in our population of 4787. According to the anatomical distribution of the IIS, 21 foci were defined and classified according to 3 categories: mesial (limbic structures plus collateral fissure; M, n=9), mesial and neocortical (M+NC, n=5) and neocortical part of the temporal lobe (NC, n=7). Overall, ISS had an average absolute amplitude of 15 µV, a duration of 78 ms and a SNR of 18.2 dB. ISS generated respectively by M, M+NC and NC networks had average amplitudes of 7.2 µV, 36.1 µV, 10 µV, durations of 72 ms, 78 ms, 87 ms and SNR of 16.5 dB, 22 dB, 17.7dB. Concerning 3D Map amplitude, negative pole of ISS were always seen on the ipsilateral temporo-basal electrodes for both M, M+NC and NC networks whereas positive pole were only observed for M+NC and NC networks on the vertex electrodes.

Contribution of deep sources on surface EEG electrodes exists. Electrical sources from mesial temporal lobe cannot be considered as closed electrical field structures. The main problem to observe signals from these deep structures concerns the weak signal to noise ratio. Hierarchical clustering method and 3D amplitude maps of average EEG signals indicate that M contributions was different to M+NC and NC contributions.

Auteurs: **Laurent Koessler**^{1,2}, Frederic Piette^{1,2}, Jean-Pierre Vignal^{1,2,3}, Sophie Colnat-Coulbois⁴, Louis Maillard^{1,2,3}

1. Université de Lorraine, CRAN, UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy, 54516, France ; **2.** CNRS, CRAN, UMR 7039, France ; **3.** Centre Hospitalier et Universitaire de Nancy, Service de Neurologie, Nancy, 54000, France ; **4.** Centre Hospitalier et Universitaire de Nancy, Service de Neurochirurgie, Nancy, 54000, France

Introduction: Accuracy and reliability of ESI have been widely studied with simulations and clinical experiences especially in epilepsy context. Few of them have been validated using intracerebral investigations (stereo-electroencephalography, SEEG) which are at present the reference method in epilepsy (Koessler et al., 2010). SEEG relies on the implantation of depth electrode in the brain and aims to localize the epileptogenic zone by both spontaneous SEEG recordings and electrical brain stimulations. To best of our knowledge rare studies used these electrical brain stimulations as known brain sources to validate the ESI accuracy and reliability (Cuffin et al., 1991). Major problem of these studies was the use of unrealistic volume conduction parameters and simple source model (equivalent current dipole, ECD). In this context, we propose to study the influence of volume conduction parameters (realistic headmodel) and inverse problem methods (dipolar and distributed source models) in ESI using both simultaneous EEG-SEEG recordings and known brain sources i.e electrical brain stimulations and somatosensory evoked potentials (SEP).

Methods: One patient with drug resistant epilepsy undergoing a presurgical investigation was included. 5 multi-contact SEEG electrodes (i.e 55 depth recording contacts) placed in the frontal and parietal regions and 61 EEG electrodes (10-10 system) were used. The EEG electrodes positions were localized with a 3D digitizer and each intracerebral contact was localized using CT-MRI coregistration. Focal electrical intracerebral stimulations were applied between two contiguous intracerebral contacts. Intensities from 1 to 5 mA and a frequency of 1Hz during 10 to 20 seconds were used. 23 over 37 different brain electrical stimulations were selected as known brain sources. In addition, left median nerve stimulations was performed (3Hz, 11mA) in order to obtain SEP. Concerning boundary element model parameters, 5 different meshes configurations of the head tissues and 9 skull/scalp conductivity ratio (from 1/20 to 1/300 S/m with 1/40 used as the reference value) were used. Three inverse problem methods were evaluated (ECD used as the reference method, MUSIC, sLORETA). Euclidean distances between source localizations and real positions of known sources were calculated in order to estimate the ESI accuracy. To estimate the ESI reliability, goodness of fit of the moving dipoles was estimated.

Results: For electrical stimulations, among the 23 electrical stimulations, 12 allowed to define a minimum error i.e an optimal skull/scalp ratio. This ratio was about 1/80 with a minimum error of 9.8mm. Mean and standard deviation of the error were respectively 11.4 and 1.9mm. Concerning inverse problem methods, ECD gave the best result with a mean error of 17.8 ± 10.4 mm and with a reliability of $73.5 \pm 16.6\%$.

For SEP, the optimal skull/scalp ratio was obtained with 1/40 and 1/60 corresponding to a source localization error of 8.9mm. The best spacing configuration was obtained for meshes with 1228 polygons for scalp and 2136 polygons for brain and skull. Concerning inverse problem methods, the mean localization error was 10.7 mm for ECD, 19.5 mm for MUSIC and 12.7 mm for sLORETA.

Conclusions: In conclusion, ESI is able to localize brain generators beneath a sublobar accuracy. The best volume conduction parameters seem comprise between 1/40 and 1/80 with refined meshes of the brain and skull. Concerning inverse problem methods, ECD gave always the best accuracy localization for both electrical brain stimulations and SEP. This result can be certainly explained by our focal known sources which fit with a unique dipolar model. In addition, it is also important to notice that other inverse problem methods gave always results in the proximity of the sources. That means that they are also valid. We can make the hypothesis that accuracy can be even better if widespread sources are used.

Auteurs : **Elisabeth Bacon**¹, Elçin Akdoğan¹, Marie Izaute²

1. Inserm U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), University of Strasbourg, France ; **2.** CNRS, UMR 6024, LAPSCO, Clermont Ferrand, France

elisabeth.bacon@unistra.fr

Background: Cognitive and introspection disturbances are considered core features of schizophrenia. In real life, people are usually free to choose which aspects of an event they recall, how much detail to volunteer, what degree of confidence to impart. Their decision will depend on various situational and personal goals. The authors explored whether schizophrenia patients are able to achieve a compromise between accuracy and informativeness when reporting semantic information.

Methods: 25 patients and 23 healthy matched controls answered general knowledge questions requiring numerical answers (how high is the Eiffel tower?), freely at first and then through a metamemory-based control. In the second phase they answered with respect to two predefined intervals, one narrow one broad, attributed a confidence judgment to both answers, and afterwards selected one of the two answers. Data were analyzed using ANOVAs with group as the between-subject factor.

Results: Patients reported information at a self-paced level of precision less accurately than healthy participants. However, they benefited remarkably from the framing of the response, and from the metamemory processes of monitoring and control to the point of improving their memory reporting and matching healthy subjects' accuracy.

Conclusions: In spite of their memory deficit during free reporting, after accuracy monitoring, patients strategically regulated the grain size of their memory reporting and proved able to manage the competing goals of accuracy and informativeness. These results give some cause for optimism as to the possibility for patients to adapt to everyday life situations.

Auteurs: **Amélie Coquelet**, Elisabeth Bacon

Inserm U1144, département de psychiatrie, Hôpitaux Universitaires, BP 426, 67091 Strasbourg Cedex. France.

amel.coquelet@orange.fr

Cette recherche explore, chez des patients cérébrolésés porteurs d'un syndrome dysexécutif, les aspects quantitatifs (magnitude des jugements métamnésiques) et qualitatifs (états de conscience associés) de l'introspection relative à la récupération mnésique. 19 patients cérébrolésés et 19 sujets témoins appariés ont appris les traductions françaises de 30 mots "somali" imaginaires. Lors de la phase de rappel, pour les réponses données, les sujets estimaient leur confiance dans la réponse (CR) et leur état de conscience qualitatif (consciences auto-noétique, noétique, hasard) associé aux rappels. Une perturbation sélective de la mémoire rétrospective qualitative a été mise en évidence chez les patients dysexécutifs. Alors que la magnitude moyenne et l'exactitude du jugement CR sont similaires dans les deux groupes, les patients déclarent comme les témoins une conscience auto-noétique pour les rappels justes, mais présentent, pour les réponses incorrectes, un flou dans les états de conscience associés à la récupération de la cible.

Auteurs: **Doignon-Camus Nadège**, Bonnefond Anne, Capa Rémi, Giersch Anne

Inserm U1144, département de psychiatrie, Hôpitaux Universitaires, BP 426, 67091 Strasbourg Cedex. France.

doignon@unistra.fr

L'activité du gyrus fusiforme gauche pendant l'identification de mots écrits est liée au composant N170 latéralisé à gauche. Ce composant, dont l'amplitude est plus grande pour les suites de lettres que pour des stimuli contrôles, est le témoin de l'expertise des lecteurs pour traiter du langage écrit. Notre objectif était de déterminer le degré d'expertise des lecteurs présentant une dyslexie développementale. Les performances des adultes dyslexiques ont été comparées à des lecteurs experts appariés sur l'âge (Mahé et al., 2012) et à des faibles lecteurs appariés sur le niveau de lecture (Mahé et al., en révision), pendant une tâche de décision lexicale dans laquelle des lettres et des symboles étaient présentés. L'analyse du composant N170 sur les sites occipito-temporaux a révélé une amplitude plus grande pour les suites de lettres que pour les symboles, uniquement pour les lecteurs experts et les faibles lecteurs. Aucune différence entre les deux types de stimuli n'a été observée chez les dyslexiques, suggérant une absence d'expertise pour le traitement du langage écrit. Celle-ci ne peut pas être expliquée par leur faible niveau de lecture mais semble être le signe d'une spécialisation atypique des structures occipito-temporales gauches, sollicitées lors de la reconnaissance visuelle des mots.

Les difficultés de lecture (notamment l'accès aux représentations phonologiques) des dyslexiques ont récemment été observées chez les patients souffrant de schizophrénie (Arnott et al., 2011 ; Revheim et al., 2006). Dans la mesure où la dyslexie et la schizophrénie sont des troubles neurodéveloppementaux, la question de la comorbidité peut être soulevée. Les perspectives de notre projet sont l'évaluation des capacités d'identification des mots écrits chez les patients souffrant de schizophrénie, au moyen de l'approche EEG (composant N170) et comportementale (en utilisant la chronométrie mentale pour évaluer l'automatisation des processus de lecture).

Auteurs: **Amira Zarrouk**^{1,3}, Thomas Nury¹, Anne Athias², Mohamed Hammami³, Gérard Lizard¹

1. Université de Bourgogne, EA7270 (Equipe Biochimie du Peroxysome, Inflammation et Métabolisme Lipidique) / Inserm – Faculté des Sciences Gabriel, 6 Bd Gabriel, 21000 Dijon France ; **2.** Université de Bourgogne / CHU de Dijon – Hôpital du Bocage / Plateau technique de Lipidologie, 21000 Dijon, France ; **3.** Université de Monastir, Faculté de Médecine, Avenue Avicenne, Laboratoire de Biochimie, LR12ES05 Lab-NAFS 'Nutrition - Functional Food & Vascular Health', Monastir, Tunisie

zarroukamira@gmail.com

Alteration of lipid metabolism could be involved in Alzheimer's disease (AD). Increased levels of C22:0, C24:0 and C26:0 have been found in cortical lesions of Alzheimer patients. So, it was of interest to precise the cytotoxic effects of these fatty acids, and to determine whether docosahexaenoic acid (DHA), described to prevent AD, can attenuate their eventual side effects. Human neuronal cells SK-N-BE were cultured in the absence or presence of C22:0, C24:0 and C26:0 without or with DHA. The effects of these fatty acids on mitochondrial activity and cell growth were studied with MTT test, with DiOC6(3) to measure transmembrane mitochondrial potential ($\Delta\Psi_m$) and by cell counting with trypan blue. Oxidative stress was estimated with fluorescent probes (DHE, H2DCFDA) to determine reactive oxygen species (ROS) production, with monochlorobimane for GSH quantification, by flow cytometry and gas chromatography coupled with mass spectrometry to evaluate lipid peroxidation. C22:0, C24:0 and C26:0 induce an inhibition of cell growth, mitochondrial dysfunctions, an overproduction of ROS, a decreased GSH level, and lipid peroxidation. DHA attenuates the loss of $\Delta\Psi_m$ and/or cell growth inhibition, and ROS overproduction. Thus, C22:0, C24:0 and C26:0 might favor neurodegeneration; the ability of DHA to attenuate fatty acids side effects highlights its interest to prevent the development of AD resulting from altered lipid metabolism.

Auteurs : **A. Lannoy**¹, D. Gaillard¹, Z. Reguiai³, N. Bednarek⁴, P. Sabouraud⁵, MP. Chaunu⁶, M. Vidaud⁷, E. Landais¹, M. Doco-Fenzy^{1,2}

1. Service de Génétique – Hôpital Maison Blanche – CHU Reims ; **2.** EA3801. SFR CAP SANTE ; **3.** Service de Dermatologie – Hôpital Robert Debré – CHU Reims ; **4.** Service de Pédiatrie B – AMH – CHU Reims ; **5.** Service de Pédiatrie A – AMH – CHU Reims ; **6.** Service de Neurologie – Hôpital Robert Debré – CHU Reims ; **7.** Service de Biochimie – Hôpital Beaulieu – APHP

alannoy@chu-reims.fr

La neurofibromatose (NF1) est une maladie génétique fréquente caractérisée par diverses atteintes cutanées, neurologiques et néoplasiques. Il est désormais bien décrit que les patients atteints de NF1 ont un risque plus important de présenter des déficits cognitifs et des troubles de l'apprentissage.

Nous avons recensé les patients ayant eu un diagnostic clinique de neurofibromatose à Reims entre 2010 et 2013. Parmi ces 55 patients, 7 présentaient une déficience intellectuelle ou un retard de développement (12,7%) avec un ratio de 4 garçons pour 3 filles. L'âge moyen à la marche pour ces 7 patients est de 18,2 mois (13-21 mois), et tous ont présenté des troubles du langage à type de retard de langage ou de troubles de l'élocution. Ces patients présentent également des troubles de la motricité globale et de la motricité fine (4/7). Tous ont eu des difficultés scolaires : pour 60% [3/5] d'entre eux, dès la primaire, 2/3 n'ont pas obtenu leur BEP et 50% [3/6] d'entre eux ont été pris en charge en établissement spécialisé. Les difficultés touchent tous les domaines scolaires (mathématiques, lecture, écriture) mais la mémorisation et la compréhension des consignes semblent préservées. Cependant, 66% [4/6] de ces patients ne sont pas autonomes. Enfin, un seul patient a présenté des crises d'épilepsie et aucune malformation cérébrale n'a été retrouvée. D'un point de vue dermatologique, 100% présentent des taches café au lait et des lentigines et on retrouve des neurofibromes chez tous les patients post-pubères. Les corrélations potentielles entre les différents phénotypes de ces patients et le type d'anomalie du gène NF1 seront détaillées dans la présentation.

Cette étude confirme donc la proportion importante de déficits cognitifs chez les patients atteints de NF1 et suggère l'importance d'une prise en charge adaptée des enfants diagnostiqués et ce dès le plus jeune âge.

Auteurs : **Fabrice Berna**, Anne Giersch, Mélissa Alle, Jevita Potheegadoo, Jean-Marie Danion

Unité Inserm 1114 - Département de Psychiatrie - Hôpital civil - 1, place de l'Hôpital - 67091 Strasbourg Cedex

fabrice.berna@chru-strasbourg.fr

Projet Lauréat de la bourse Jeune Chercheur GIRCI EST 2013

Contexte : Les patients schizophrènes souffrent de troubles cognitifs qui ont un impact délétère sur leur vie quotidienne. Ils touchent en particulier la mémoire autobiographique qui nous permet de nous rappeler d'événements vécus personnellement. Se remémorer un événement complexe implique d'identifier les différents sous-événements qui le composent et la relation chronologique qui les unit. Ces capacités semblent altérées chez les patients schizophrènes, mais les résultats existants proviennent d'études portant sur un matériel non autobiographique. Nous souhaitons évaluer si des altérations similaires existent en mémoire autobiographique chez les patients schizophrènes afin de mieux comprendre les mécanismes cognitifs des troubles de la mémoire autobiographique.

Méthode : 30 patients schizophrènes et 30 sujets sains seront invités à effectuer un parcours balisé en ville. Les images de ce parcours seront enregistrées au moyen de SenseCam®, un appareil photo portatif. Une semaine après, l'organisation temporelle de la mémoire autobiographique sera évaluée au moyen de deux tests : un test de classement chronologique et un test de séquençage des événements.

Résultats : nous nous attendons à observer chez les patients des anomalies à la fois du classement chronologique et du séquençage des événements. Nous nous attendons aussi à observer des corrélations entre ces difficultés et les troubles exécutifs et la désorganisation clinique des patients.

Perspectives : l'identification de ces perturbations permettra de mieux comprendre un des mécanismes des troubles de la mémoire autobiographique chez les patients et de guider des stratégies ultérieures de remédiation cognitive. Nous présenterons brièvement à ce titre un autre projet de recherche utilisant SenseCam® pour la remédiation de la mémoire autobiographique dans la schizophrénie (projet lauréat de l'API Jeune Chercheur des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg).

Auteurs : **M. Lange**^{1,2,3,4,5}, B. Giffard^{1,2,3,4}, S. Noal⁵, N. Heutte^{5,6,7}, A. Daireaux⁸, C. Rieux⁸, C. Lévy⁸, D. Al-louache⁸, L. Jouie⁹, B. Dubois⁹, J. Le Fel¹⁰, V. Roy¹⁰, O. Rigal¹¹, F. Eustache^{1,2,3,4}, F. Joly^{5,6,12}

1. Inserm, U1077, Caen, France ; **2.** Normandie Université, UMR-S1077, Caen ; **3.** École Pratique des Hautes Études, UMR-S1077, Caen ; **4.** CHU de Caen, U1077, Caen - **5.** Inserm, U1086, Caen ; **6.** Unité de Recherche Clinique, Centre François Baclesse, Caen ; **7.** UFR de sciences pharmaceutiques, Université de Caen Basse-Normandie, Caen ; **8.** Comité Sein, Centre François Baclesse, Caen ; **9.** Centre de Traitement des Données du Cancéropôle Nord-Ouest, Caen ; **10.** Université de Rouen, EA4306, Rouen ; **11.** Centre Henri-Becquerel, Département d'oncologie médicale, Rouen ; **12.** CHU de Caen, Service d'Oncologie, Caen

m.lange@baclesse.fr

Contexte : Des troubles cognitifs sont rapportés par les patientes atteintes de cancer du sein y compris avant tout traitement adjuvant. Ces troubles sont peu explorés chez les patientes âgées, alors même qu'elles sont susceptibles de présenter des modifications cognitives préexistantes, inhérentes au vieillissement normal. Le but de cette étude est d'évaluer le fonctionnement cognitif de patientes âgées avec un cancer du sein localisé (CSL) avant tout traitement adjuvant.

Méthode : La mémoire épisodique, la mémoire de travail, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement ont été évaluées (déficit cognitif = un score < -2 SD des normes à un test ou < -1,5 SD des normes à ≥ 2 tests). Des questionnaires ont permis d'évaluer la plainte cognitive, l'anxiété, la dépression et la fatigue (FACT-Cog, STAI, Beck, FACIT-F). Une évaluation gériatrique a aussi été effectuée.

Résultats : Les résultats concernent 123 patientes âgées avec un CSL (70±4 ans) ayant pour caractéristiques : mastectomie (28%), stade (I: 60%, II: 27%, III: 13%), récepteurs hormonaux positifs (88%) et Her2 positif (17%). Avant tout traitement adjuvant, des troubles cognitifs objectifs sont observés chez 41% des patientes, avec pour principale altération la mémoire épisodique verbale et les fonctions exécutives. Il n'y a pas de relation entre les troubles cognitifs objectifs et le stade du cancer ou la fragilité gériatrique. L'anxiété, la dépression et la fatigue concernent respectivement 6%, 10% et 29% des patientes. Ces variables ne sont pas liées aux troubles cognitifs objectifs mais sont liées à la plainte cognitive.

Discussion : Plus de 40% des patientes âgées avec un CSL ont des troubles cognitifs objectifs avant tout traitement adjuvant, ce qui est plus élevé que ce qui est rapporté dans la littérature chez des patientes plus jeunes (20-30%). Des évaluations cognitives plus systématiques devraient être proposées dans le bilan oncologique initial, particulièrement chez les patientes âgées.

Auteurs : **N. Morel**^{1,2,3,4}, J. Dayan^{1,2,3,4,5}, P. Piolino⁶, D. Allouache⁷, S. Noal^{7,8}, C. Levy⁷, F. Joly^{7,8,9}, F. Eustache^{1,2,3,4}, B. Giffard^{1,2,3,4}

1. Inserm, U1077, Caen, France ; **2.** Université de Caen Basse-Normandie, UMR-S1077, Caen, France ; **3.** École Pratique des Hautes Études, UMR-S1077, Caen, France ; **4.** Centre Hospitalier Universitaire, U1077, Caen, France ; **5.** Département de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, CHU Guillaume Rénier, Rennes, France ; **6.** Laboratoire de Psychologie et Neuropsychologie Cognitives, CNRS FRE 3292, Université Paris Descartes, Paris, France ; **7.** Département d'oncologie médicale, Centre François Baclesse, Caen, France ; **8.** Unité de recherche clinique, Centre François Baclesse, Caen, France ; **9.** CHU Côte de Nacre, Caen, France

morel@cyceron.fr

La mémoire autobiographique épisodique (MAE) est un ensemble de souvenirs particuliers à un individu et a un rôle majeur dans la constitution du self (représentations de soi). Des déficits de MAE (souvenirs moins spécifiques ont été mis en évidence chez des patients en rémission d'un cancer du sein - ayant vécu l'annonce du cancer et bénéficié du traitement adjuvant - sans troubles psychiatriques associés. Ces études soulèvent la difficulté de dissocier l'effet neurotoxique du traitement adjuvant de l'impact des événements anxiogènes liés à la période d'annonce du cancer. Ce travail propose d'étudier la MAE juste après l'annonce du cancer et le traitement chirurgical associé mais avant tout traitement adjuvant, ainsi que les bouleversements psycho-sociaux liés à cette période d'annonce du cancer (anxiété et perturbations des représentations de soi).

Trente patientes diagnostiquées pour un cancer du sein sans troubles psychiatriques ($53,6 \pm 5$ ans) et 44 sujets sains contrôles appariés sans vécu de cancer ($54,7 \pm 6$ ans) ont été évalués pour la MAE à l'aide du Test Épisodique de Mémoire du Passé autobiographique adapté (TEMPau). Un score de spécificité composé des détails factuels, émotionnels et spatio-temporels est obtenu pour 3 périodes de vie : 18-30 ans (pic de réminiscence), 2 dernières années sans les 6 derniers mois ("avant cancer") et 6 derniers mois ("cancer"). Les groupes ont été évalués pour l'anxiété (STAI) et à l'aide du Questionnaire de Représentations de Soi (QRS) rapportant un score d' "affirmation de soi" et de valence positive.

Les résultats de MAE montrent une différence significative dans le rappel des détails émotionnels des souvenirs: les patientes rappellent moins de détails émotionnels que les contrôles. Les résultats montrent également une différence sur les scores d'anxiété et de représentations de soi : les patientes sont plus anxieuses ($p = 0,03$) pendant la période d'annonce du cancer et ont des scores d' "affirmation de soi" et de valence plus élevés que les contrôles.

Ces résultats montrent des particularités de MAE avec une difficulté de rappel des détails émotionnels des souvenirs et suggèrent une alexithymie (ou "aphasie émotionnelle") en réponse à la période d'annonce du cancer et de ses traitements et rejoignent ceux de travaux précédents chez les patients cancéreux. Ce processus peut être interprété comme étant réactionnel à l'annonce, pour faire face à un pronostic de vie menacé.

Auteurs : **M. Dubois**^{1,5}, V. Villier², V. Roy^{2,5}, P. Gandolfo^{1,5}, M.-C. Tonon¹, F. Joly^{3,4,5}, P. Hilber^{2,5} et H. Castel^{1,5}

1. Inserm U982, Laboratoire de Différentiation et Communication Neuronale et Neuroendocrine (DC2N), Equipe Astrocyte et Niche Vasculaire, Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale (IRIB), PRES Normandie Université, Université de Rouen, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France ; **2.** EA4700, Laboratoire de Psychologie et Neurosciences de la Cognition et de l'Affectivité (PSY-NCA), Université de Rouen, PRES Normandie Université, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France ; **3.** Centre François Baclesse, 14076 Caen Cedex 5, France ; **4.** Centre Hospitalier Universitaire de Caen, 14033 Caen Cedex 9, France ; **5.** Cancéropole Nord-Ouest (CNO), 59008 Lille Cedex.

martine.dubois@univ-rouen.fr

Des patients traités par chimiothérapie présentent des troubles cognitifs, tels que des altérations de la mémoire et de flexibilité cognitive, regroupés sous le terme chemofog. Les mécanismes biologiques responsables de ces troubles sont mal connus. Notre étude s'inscrit dans un projet multidisciplinaire visant à déterminer grâce à des modèles animaux jeunes et âgés l'impact direct de la chimiothérapie sur les fonctions cognitives et les mécanismes impliqués.

Les effets comportementaux à long terme d'une administration chronique de 5-fluorouracile (5-FU) ou d'une combinaison 5-FU/oxaliplatine ont été évalués chez des souris jeunes et âgées. Le 5-FU seul ou en combinaison avec l'oxaliplatine n'altère pas les comportements de type anxieux et dépressifs, ni les performances d'apprentissage et de mémoire spatiale, des souris jeunes et âgées. Toutefois, les souris traitées au 5-FU, quel que soit leur âge, présentent des déficits de flexibilité comportementale dans le test de la piscine de Morris, et une hyperréactivité à la nouveauté dans le test de reconnaissance d'objets. La co-administration de glucose avec le 5-FU seul ou en combinaison avec l'oxaliplatine protège les animaux des troubles cognitifs induits par la chimiothérapie. De plus, la co-administration de glucose prévient l'inhibition de la prolifération cellulaire hippocampale induite par le 5-FU. In vitro, le 5-FU et/ou l'oxaliplatine provoquent une diminution concentration-dépendante de la survie/prolifération des cellules souches neurales en culture. La quiescence induite par le glucose pourrait protéger les cellules souches neurales de la toxicité des traitements du cancer.

Ainsi, le 5-FU entraîne, à long terme, des déficits des fonctions exécutives, quel que soit l'âge, qui semblent résulter d'une diminution de la prolifération cellulaire dans l'hippocampe. Les effets neuroprotecteurs du glucose ouvrent des perspectives cliniques en terme de modalités d'administration de la chimiothérapie.

Auteurs : **M. Dubois**^{1,5}, V. Le Joncour¹, M. C. Tonon¹, P. Gandolfo^{1,5}, F. Joly^{2,3,5}, P. Hilber^{4,5}, H. Castel^{1,5}

1. Inserm U982, Laboratoire de Différentiation et Communication Neuronale et Neuroendocrine (DC2N), Equipe Astrocyte et Niche Vasculaire, Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale (IRIB), PRES Normandie Université, Université de Rouen, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France ; **2.** Centre François Baclesse, 14076 Caen Cedex 5, France ; **3.** Centre Hospitalier Universitaire de Caen, 14033 Caen Cedex 9, France ; **4.** EA4700, Laboratoire de Psychologie et Neurosciences de la Cognition et de l'Affectivité (PSY-NCA), Université de Rouen, PRES Normandie Université, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France ; **5.** Cancéropole Nord-Ouest (CNO), 59008 Lille Cedex.

helene.castel@univ-rouen.fr

Le cancer et ses traitements peuvent induire des déficits cognitifs chez les patients, tels que des altérations de la mémoire, de l'attention et un ralentissement psychomoteur, regroupés sous le terme "chemofog". L'effet délétère direct des chimiothérapies sur les fonctions cognitives et la prolifération cellulaire cérébrale a été montré, mais l'impact des thérapies ciblées est mal connu. Everolimus, qui bloque la voie de signalisation des mTOR, altère la prolifération cellulaire et la néo-angiogenèse. mTOR contrôle l'expression génique et la néo-synthèse protéique dans l'hippocampe, importantes dans les processus mnésiques. Un modèle animal a donc été utilisé afin d'évaluer les effets d'everolimus sur les fonctions cognitives et le fonctionnement cérébral.

Everolimus a été administré per os à des souris pendant 2 semaines. Everolimus ralentit le gain de poids à partir du dernier jour de traitement. Évaluées 7 jours après la fin du traitement, la réactivité émotionnelle, les performances d'apprentissage et de mémoire spatiale et non spatiale, ainsi que la flexibilité comportementale ne sont pas modifiées. Le nombre de cellules en division dans l'hippocampe ne varie pas. Des modifications sélectives de l'activité du cytochrome oxydase sont présentes dans des régions cérébrales impliquées dans les comportements de prise alimentaire et de régulation du cycle veille/sommeil qui suggéreraient que l'hypothalamus pourrait représenter une cible importante de cette thérapie.

Ainsi, à court-terme, everolimus ne modifie pas les fonctions cognitives évaluées grâce à des tâches dépendantes de l'hippocampe et du cortex préfrontal. Ces observations diffèrent d'études précédentes montrant qu'une chimiothérapie (5-fluorouracile) entraîne des déficits sélectifs des fonctions exécutives, sous-tendus par une altération de la prolifération cellulaire dans l'hippocampe.

Localisation de la manifestation

Maison des Sciences de l'Homme

6 esplanade Erasme
Campus Universitaire
BP 26611 - 21066 Dijon Cedex

MSH
D I J O N



Thésaurus

des Appels à Projets



Le Thésaurus des appels à projets fait peau neuve !

Il vous permettra de trouver des appels à projets qui vous correspondent pour financer vos projets de recherche.
Ce portail a été développé par le GIRCI Est en collaboration avec le GIRCI Grand Ouest.

Pour se connecter veuillez scanner le flashcode ci-dessous ou entrer directement l'adresse www.girci-est.fr/thesaurus



www.girci-est.fr/thesaurus

Nous remercions...

vivement l'ensemble des membres du comité scientifique constitué à l'occasion de cette journée pour leur engagement, qui a permis la sélection des communications ainsi que la sélection des deux lauréats qui recevront pour l'un, le "prix de la meilleure communication affichée" et pour l'autre le "prix de la meilleure communication orale".

Tous nos remerciements à : Pr. Pierre Oudet (Directeur Scientifique du CGE), Pr. Christine Tranchant (Chef de service de Neurologie, CHU Hautepierre, Strasbourg), Pr. Monique Dumas (Vice-Président Recherche du CHU de Dijon, membre de la Commission Scientifique Interrégionale de la Recherche Clinique, CSIRC) et le Pr. Jean-Pierre Kahn (Chef de service de Psychiatrie et Psychologie Clinique du CHU de Nancy).

Nous remercions également nos partenaires, MSH, la Maison des Sciences de l'Homme de Dijon qui nous a accueillis pour cette première rencontre et le Conseil Régional de Bourgogne, pour son soutien à l'organisation de cette journée.



Comité d'organisation

Cellule de coordination GGEST - GIRCI Est

1 Boulevard Jeanne d'Arc - BP 77908, 21079 DIJON Cedex

Mail : contact@girci-est.fr

Site internet : www.girci-est.fr

Cancéropôle du Grand-Est

Hôpital de Hautepierre

1 Avenue Molière, 67098 STRASBOURG Cedex

Site internet : www.canceropole-ge.org