



FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Cursus L3 S1 Année 2013-2014
(Responsable: Pr. Alain Enjalbert)

Les étudiants inscrits à l'UE libre
«Neurosciences cellulaires et moléculaires»

vous présenteront

leurs projets de recherche sous la forme de
communications orales

rendez-vous le mardi après-midi
17/12/2013 de 13 h à 18 h
dans le Grand Hall de la Faculté

Thématiques abordées:

migration neuronale et bisphénol, transporteur vésiculaire du glutamate, thérapie génique de l'oreille interne, acouphène et hypersensibilité, l'imprimante 3D, optogénétique holographique et vision, cannabis et tabac chez la femme enceinte, prématurité et obésité, nouveau traitement de l'alcoolisme, mécanismes moléculaires des antidépresseurs, neurostimulation à court terme dans la maladie de Parkinson, la mémoire préservée: SIRT3 et AD, orgasmes: comment ça marche et comment ça déraile, SLA et LCR, SLA et IL-1b, administration nasale, microglie et SOD, et encéphalomyélite...

2^{ème} édition

en partenariat avec



Programme du 2^{ème} colloque de Neurosciences L3 médecine 2013-2014

Thèmes	N° Poster	audition devant jury	n° poster à écouter	horaire écoute poster	Présence devant votre poster
THEME 1 SLA et LCR	1	13h-13h20	21	16h00-16h20	13h-14h
ANTIDEPRESSEURS	2	13h20-13h40	20	15h40-16h00	13h-14h
ANTIDEPRESSEURS			9	16h-16h20	13h-14h
CANABIS	3	13h40-14h	19	15h20-15h40	13h-14h
JEUNESSE	4	14h-14h20	18	15h-15h20	13h-14h
ORGASME	5	14h20-14h40	17	14h20-14h40	14h40-15h40
PARKINSON	6	15h-15h20	12	17h-17h20	13h40-14h40
PREMATURITE	7	15h20-15h40	10	16h20-16h40	13h40-14h40
THEME 2 SLA et IL-1b	8	15h40-16h	6	15h-15h20	13h40-14h40
ALCCOLISME	9	16h-16h20	5	14h20-14h40	15h-16h
THEME 3 ADMINISTRATION NASALE	10	16h20-16h40	14	13h20-13h40	15h-16h
THEME 5 MICROGLIE et SOD	11	16h40-17h	8	15h40-16h	13h-14h
THEME 6 ENCEPHALOMYELITE	12	17h-17h20	7	15h20-15h40	16h-17h
THEME BISPHENOL	13	13h-13h20	11	16h40-17h	15h-16h
ACOUPHENES	14	13h20-13h40	15	13h40-14h00	15h-16h
CONNEXINES	15	13h40-14h	16	14h-14h20	16h-17h
IMPLANT	16	14h-14h20	12	17h-17h20	16h-17h
IMPRIMANTE 3D	17	14h20-14h40	13	13h00-13h20	16h-17h
OPTOGENETIQUE	18	15h-15h20	4	14h-14h20	16h-17h
SURDITE GENETIQUE	19	15h20-15h40	3	13h40-14h	17h-18h
SURDITE GENETIQUE	19		11	16h40-17h	
SURDITE GLUTAMATE	20	15h40-16h	2	13h20-13h40	17h-18h
THERAPIE GENIQUE	21	16h-16h20	1	13h-13h20	17h-18h

PAUSE CAFE

14h40-15h

PAUSE CAFE

14h40-15h

Jury 1	Sylvie Thirion et José Boucraut
Jury 2	Alain enjalbert, Amapaula Touati et Jérôme Ruel



Matthieu CHARRIER, Olivier GALLERON, Kevin ROY

L3 MEDECINE

LCR et différenciation neuronale et oligodendrogliale



www.valbiome.fr

www.univ-amu.fr

Introduction

La Sclérose en plaques (SEP), liée à des facteurs environnementaux et génétiques, maladie inflammatoire provoquant la démyélinisation des fibres nerveuses liée à la destruction des oligodendrocytes et une neurodégénérescence. Signes neurologiques variés. Touche le jeune adulte (20-40ans). L'échec de la remyélinisation et de la repousse axonale est l'un des facteurs principaux de la neurodégénérescence.

3 formes : la forme poussées-rémissions (**RRMS**), la forme secondairement progressive (**SPMS**) et la forme progressive primaire (**PPMS**) (évolution continue sans rémission avec parfois des plateaux temporaires de stabilité).

Il existe des processus de neurogenèse à l'origine de précurseurs neuraux (NPCs)/stem cells dans des « niches » et des processus de réparation des fibres myélinisées à partir de précurseurs d'oligodendrocytes (OPCs).

But : Pourquoi se produit-il un défaut de la remyélinisation complète et durable (diminution des précurseurs des oligodendrocytes ; capacité de migration, différenciation) entraînant une neurodégénérescence ?

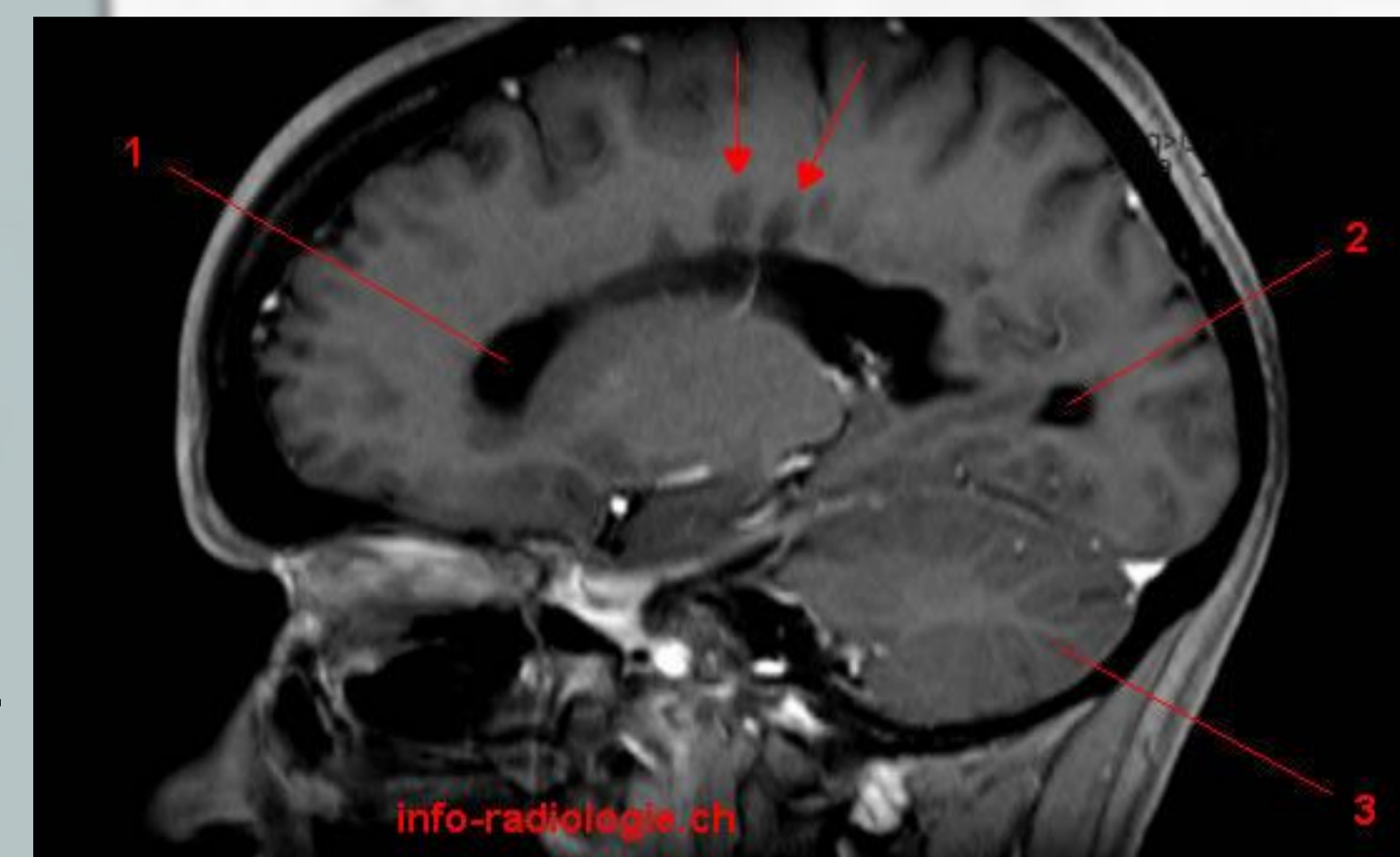
Hypothèse : Défaut de précurseurs d'oligodendrocytes/neurax, de différenciation, de migration entraînant une dégénérescence.

Problème : Difficultés d'observation de ce processus de remyélinisation défaillant.

- Le modèle animal, l'**Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE)** est plus le témoin d'une démyélinisation inflammatoire que d'une phase dégénérative de la Sclérose en plaques progressive.

- Il est difficile d'observer le mécanisme sur les sujets vivants et le cerveau de personnes décédées ne peut révéler le dynamisme de ce processus.

Alternative : étudier les effets des LCR (Liquide Céphalo-Rachidien) de patients sur la prolifération et la différenciation de cellule souches.

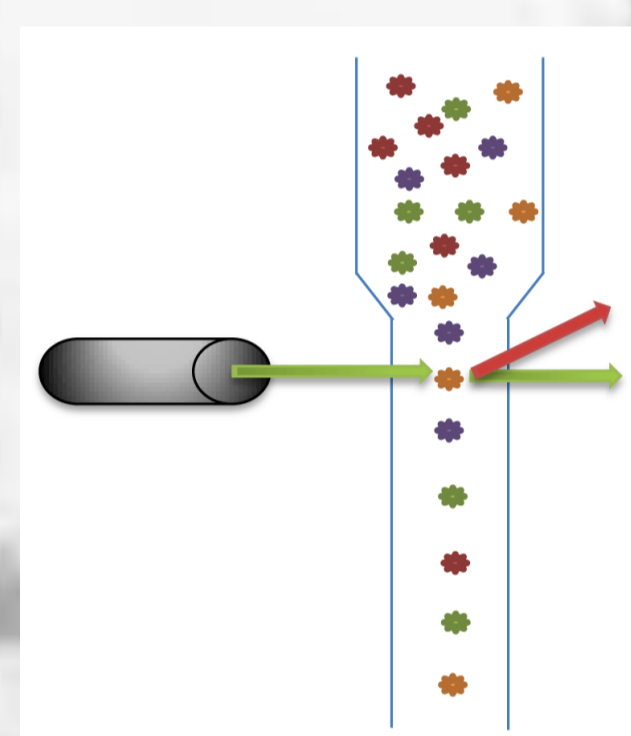


Méthodologie et résultats

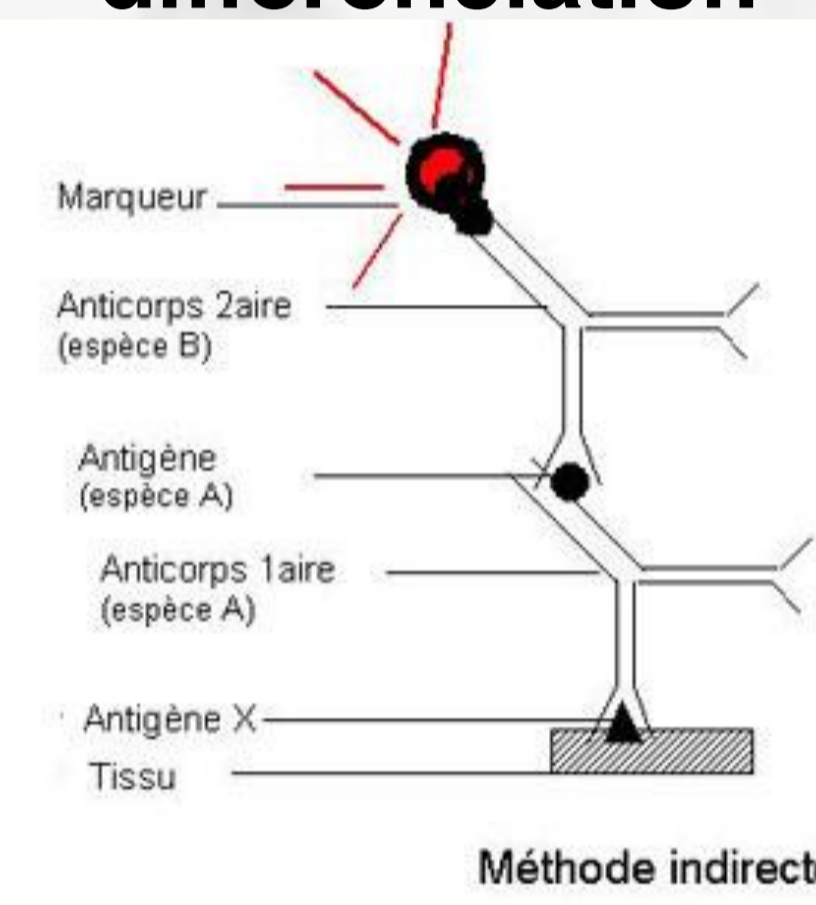
Echantillons sur critères McDonald

	Controls (n = 18) ^a	SPMS (n = 18)	PPMS (n = 18)
Median age (range)	50 (25-66)	48 (40-69)	55 (30-77)
Gender (M:F)	6:12	7:11	8:10
Median EDSS (range)	n/a	7.25 (3.5-9.0)	6.5 (2-9.0)

Cytométrie de flux : taux de survie/prolifération



Immunohistochimie : marqueurs de différenciation



Microscopie confocale et comptage semi-automatique

RT-PCR : amplification de gènes marquant la différenciation cellulaire

Western Blot : extraction de marqueurs protéiques de la différenciation cellulaire



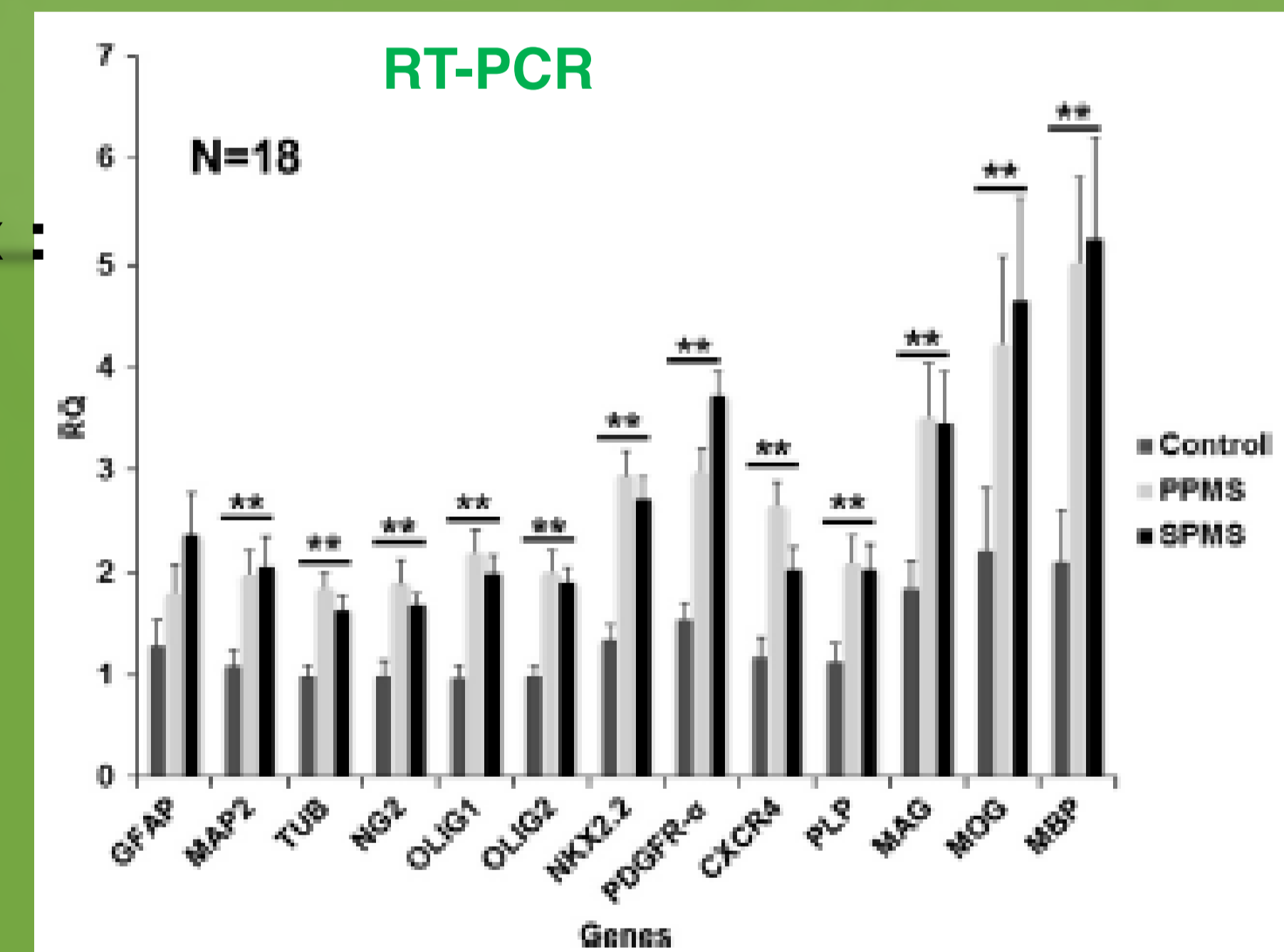
Expansion cellulaire : ENStem-A placées dans un milieu avec des facteurs de croissance (FGF2, I-Glutamine)

Expérience : Puits traités 3 jours sans FGF2 avec 5% de LCR, puis complétés pendant 2 semaines. Les différents LCR appliqués indépendamment.

RT-PCR :

Augmentation significative de l'expression de gènes relatifs à la différenciation neuronale et oligodendrogliale.

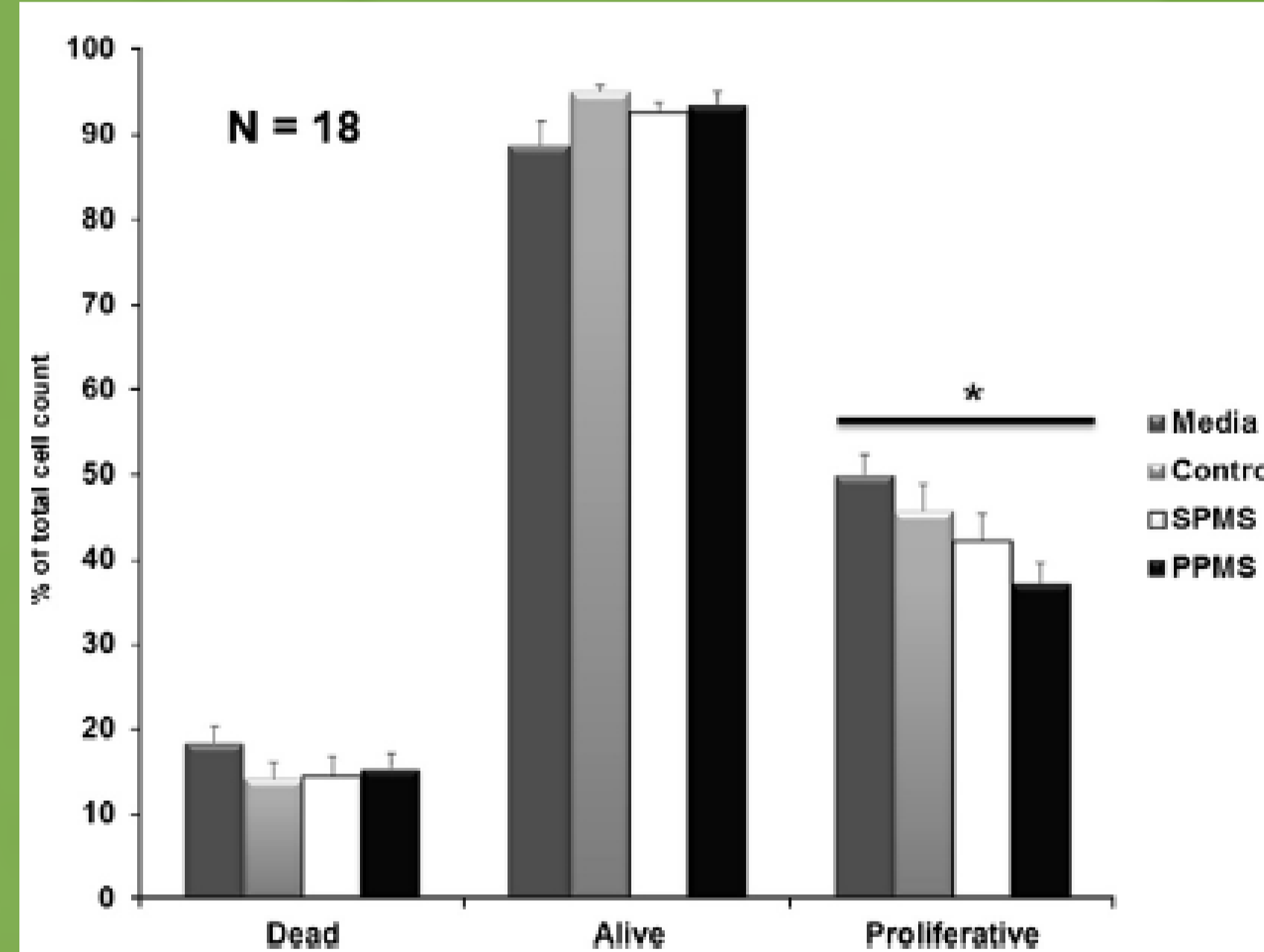
Analyse de l'expression des gènes de la différenciation à 2 niveaux : ARN et protéique.



Aucun effet significatif sur l'expression du gène de la GFAP (Glial acidic associated protein), marqueur des astrocytes augmenté en cas d'inflammation

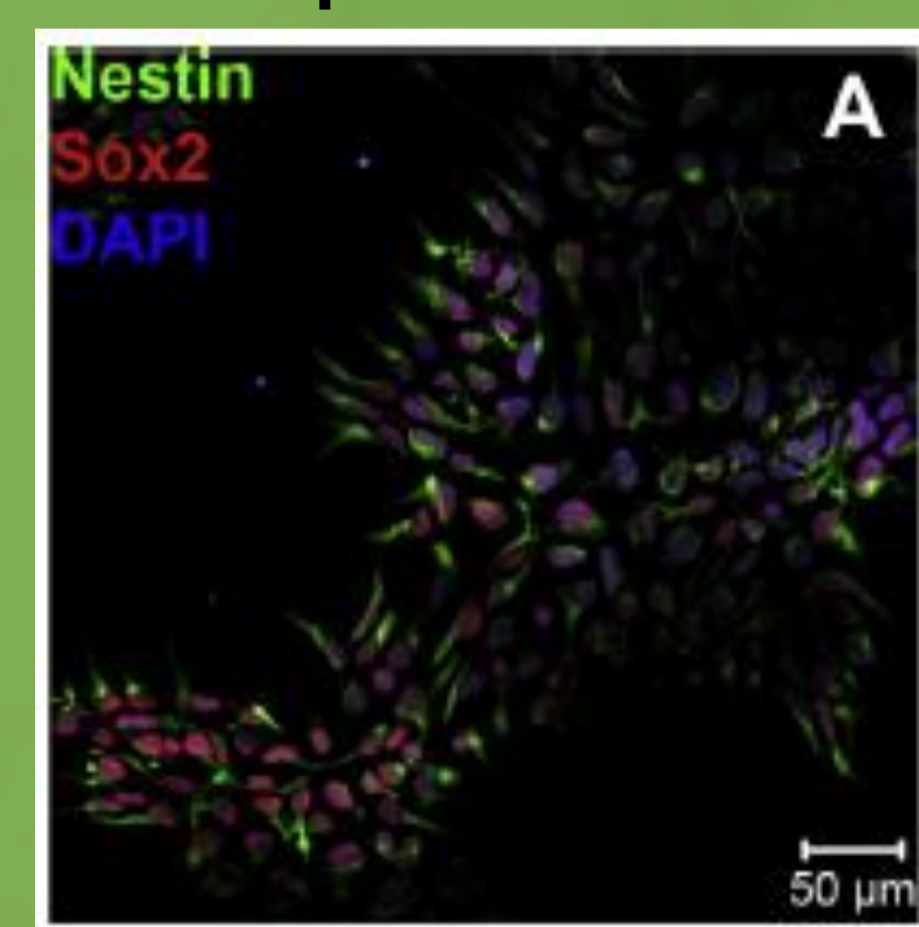
Les mécanismes qui réduisent la prolifération des NPCs sont plus prononcés dans les PPMS que dans les SPMS.

Traitement de NPCs par LCR de patients PPMS réduit PROLIFERATION des NPCs mais pas leur survie.



Même tendance avec LCS de patients SPMS mais de façon statistiquement non significative.

Utilisation d'une population de NPCs pure sox2+ / Nestin+.



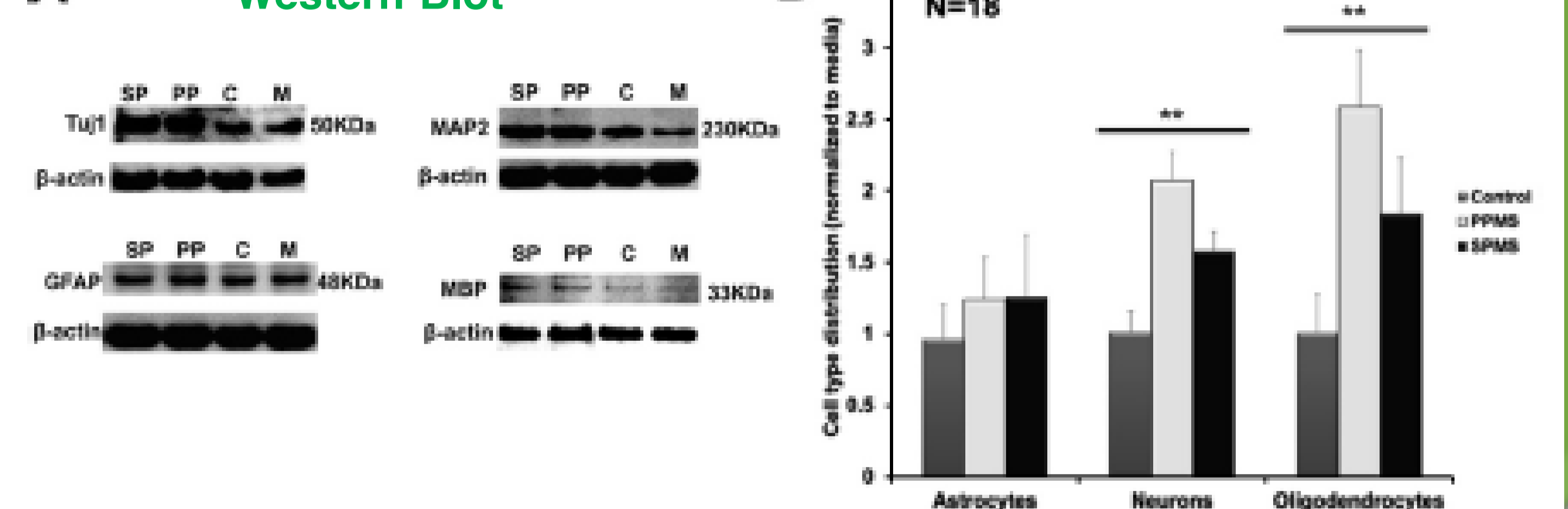
Retrait du facteur de croissance FGF-2 du milieu de culture pour étudier leur capacité à se différencier dans la lignée neuroépithéliale.

2 semaines → 50% indifférenciées, 50% différenciées en cellules neurales.

Enstem-A est un bon modèle pour étudier les conditions qui pourraient affecter le sort du SNC.

Effets sur les cellules neurales et oligodendrogliales toujours plus prononcés avec du LCR dérivé de patients PPMS qu'avec du LCR dérivé de patients SPMS.

Western-Blot



Conclusion

D'après les résultats de cette étude, on peut penser que les cellules neurales précurseurs perdent leurs propriétés de prolifération ou de migration avant d'avoir atteint le site à réparer dans la SEP.

De plus, des facteurs en charge d'empêcher la différenciation (BDNF, jagged-1...) avant l'arrivée au site sont à un taux trop faible.

Dans la SEP primaire, on peut penser que c'est l'inflammation insuffisante qui est responsable de l'évolution sans remissions de la maladie. Pourquoi l'inflammation est-elle plus faible dans la PPMS ?

Perspective thérapeutique : compréhension des facteurs inhibant la différenciation des précurseurs

thérapie cellulaire prenant en compte les particularités de ce milieu inflammatoire (5)

Etude contradictoire selon le type, la concentration et la source du CSF (6). Résultats similaires avec OPC, NPC endogènes chez l'adulte ?

Sources de l'iconographie et références bibliographiques

(1) http://www.info-radiologie.ch/sclerose-en-plaques/fullsize/sclerose-en-plaque-11_0001_fs.jpg

(2) <http://www.djamic.net/immuno/images/culture-cellulaire.jpg>

(3) <http://www.antineo.fr/assets/cytometrie-en-flux.png>

(4) <http://www1.montpellier.inra.fr/bip/bmp/graphisme/photos/ateliers/microscopie/immunoprincipe.gif>

(5) Cristofanilli M, Harris VK, Zigelbaum A, Goossens AM, Lu A, Rosenthal H, Sadiq SA (2011) Mesenchymal stem cells enhance the engraftment and myelinating ability of allogeneic oligodendrocyte progenitors in dysmyelinated mice. Stem Cells Dev 20:2065-2076.

(6) Buddensiek J, Dressel A, Kowalski M, Runge U, Schroeder H, Hermann A, Kirsch M, Storch A, Sabolek M (2010) Cerebrospinal fluid promotes survival and astroglial differentiation of adult human neural progenitor cells but inhibits proliferation and neuronal differentiation. BMC Neurosci 11:48.

En France, 5 à 15% de la population seraient touchés par des épisodes dépressifs au cours de l'année. La France bat des records dans la prescription et la consommation d'antidépresseurs. La protéine Regulator of G protein signaling 4 aurait un rôle clé dans la modulation de la réponse aux antidépresseurs.

Quel est le rôle de Rgs4 dans la réponse aux traitements antidépresseurs?

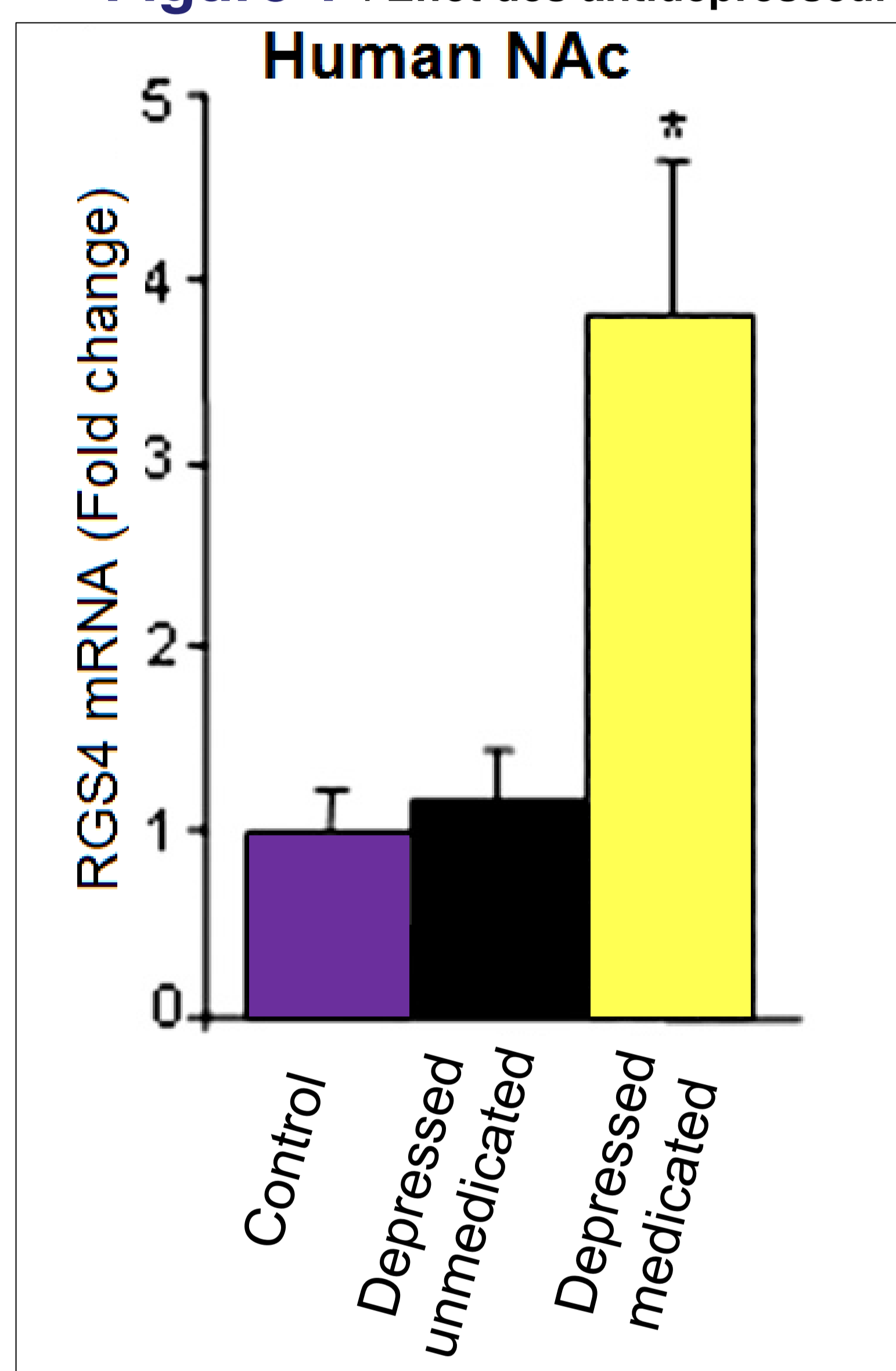
METHODES

- Tests comportementaux : utilisation de souris mâles Rgs4WT et Rgs4KO.
- Test de nage forcée : souris placées dans des béciers remplis d'eau, enregistrement du temps d'immobilité.
- Test de l'hyponéophagie : de la nourriture est placée au centre d'un champ, enregistrement du temps avant que les souris se nourrissent.

Les temps d'immobilité et de latence reflèteront la résignation et donc la dépression.

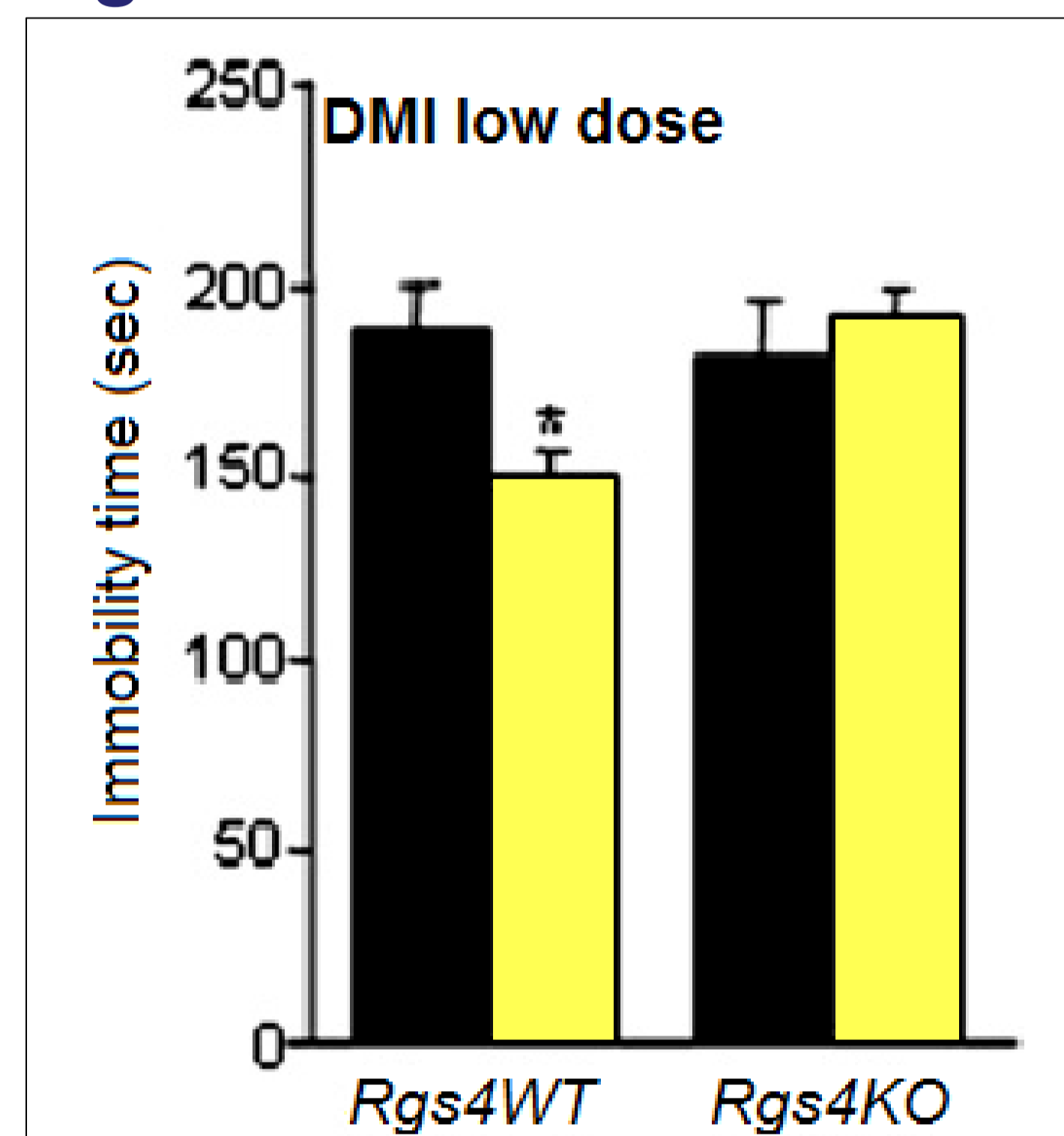
RESULTATS

Figure 1 : Effet des antidépresseurs sur Rgs4



- Traitement antidépresseur chronique : augmentation de l'expression de Rgs4 dans le noyau Accumbens (NAc).

Figure 2 : Modulation de l'action de la désipramine (DMI) par Rgs4 (test de nage forcée)



- DMI (Pertofran®) : Antidépresseur tricyclique.
- Délétion de Rgs4 et désactivation sélective de Rgs4 dans le NAc : prévention de l'action de faibles doses de DMI.

- Action de faibles doses de DMI promue par une surexpression de Rgs4 dans le NAc.

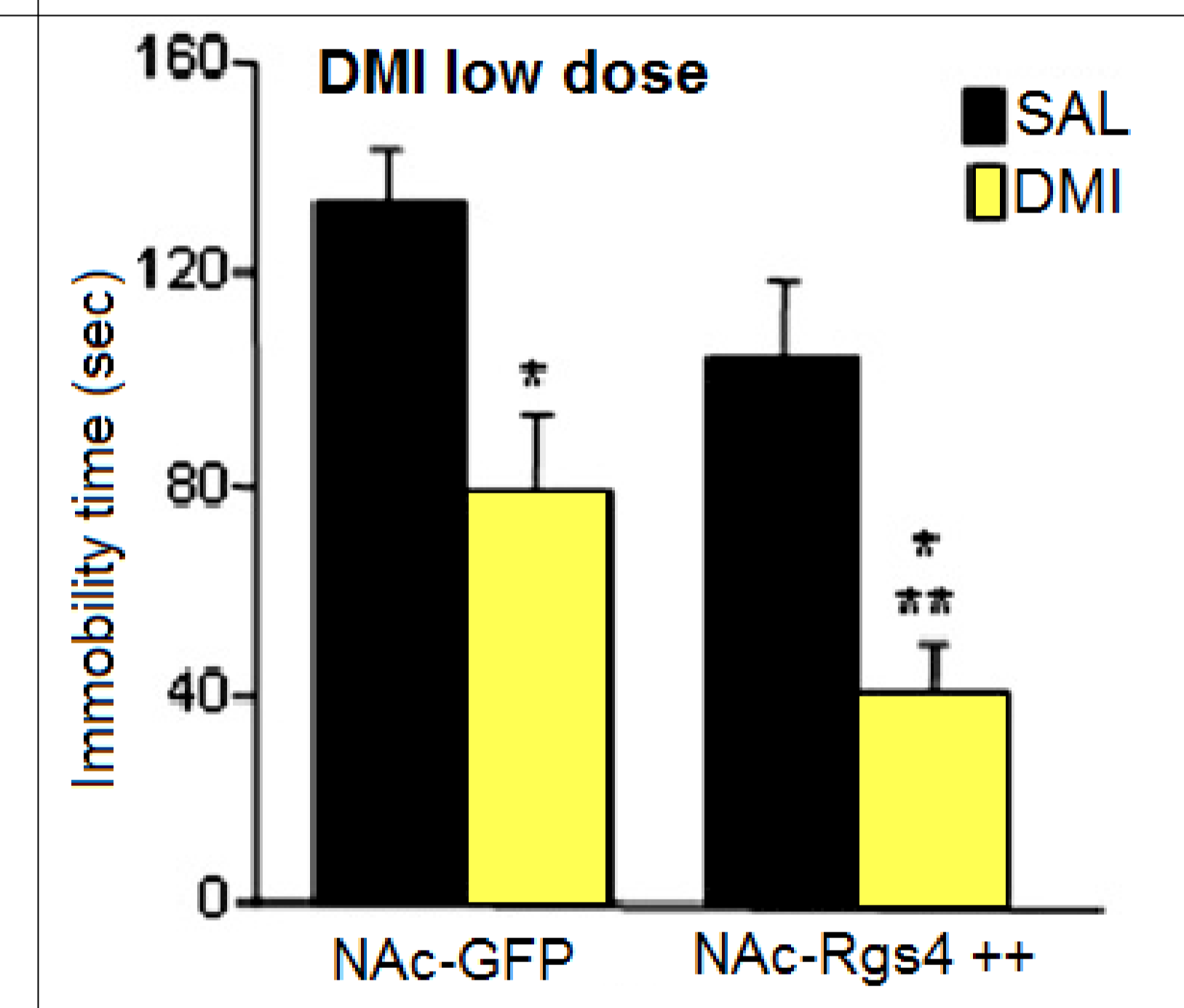
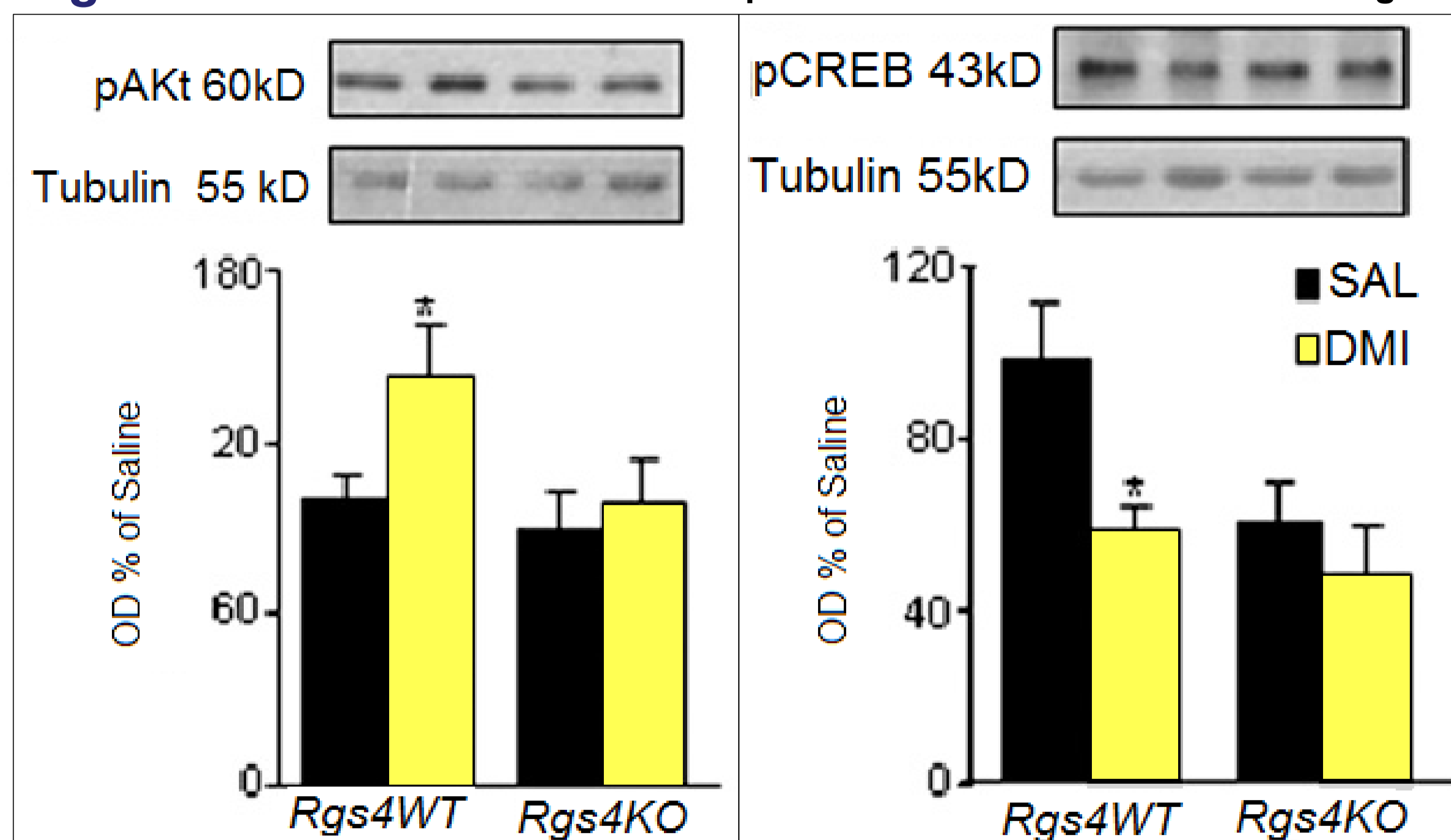
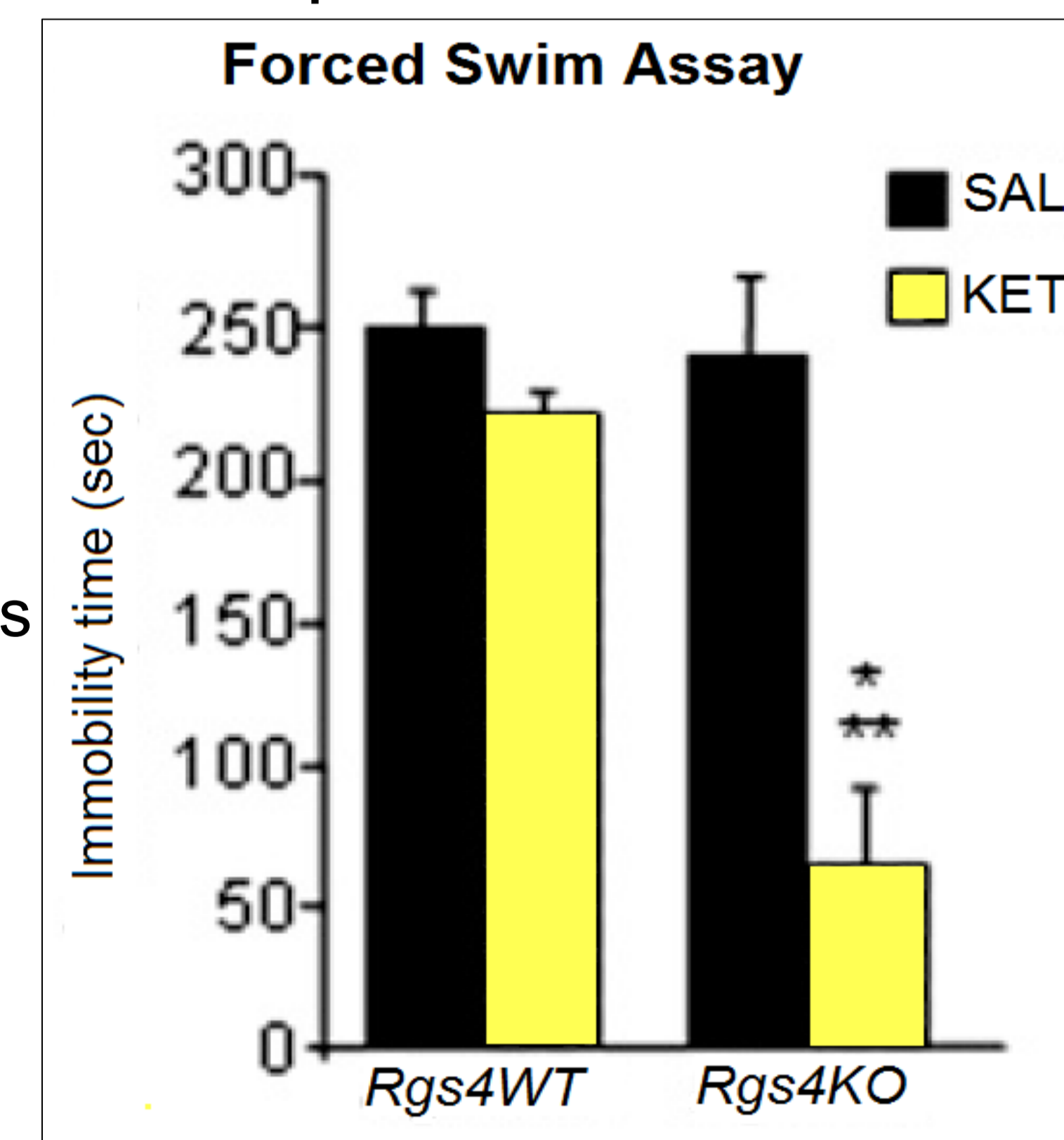


Figure 3 : Effet d'un traitement chronique à la DMI sur la transduction du signal



- Traitement chronique à la DMI: Augmentation de la phosphorylation de Akt uniquement en présence de Rgs4.
- Egalement diminution de l'activité de CREB dans le NAc des souris sauvages.

Figure 4 : Action de Rgs4 dans le cortex préfrontal



- Kétamine : anesthésique général.
- Absence de Rgs4 : Réponse antidépressive augmentée pour de faibles doses de Kétamine (temps d'immobilité diminue).

CONCLUSION

Rgs4 est un modulateur clé de la réponse aux antidépresseurs, ciblant les monoamines (agissant dans le NAc) ou les non-monoamines (agissant dans le PFC) :

- Régulateur positif qui entraîne dans le NAc une augmentation de l'action des antidépresseurs ciblant les monoamines
- Régulateur négatif agissant de façon opposée dans le PFC.

L'utilisation des antidépresseurs est très fréquente, malgré le fait que le mode d'action de certains soit encore méconnu. Dans les cas les plus difficiles, et en dernier recours, des électrochocs peuvent être utilisés, mais leurs effets délétères ne sont pas négligeables.

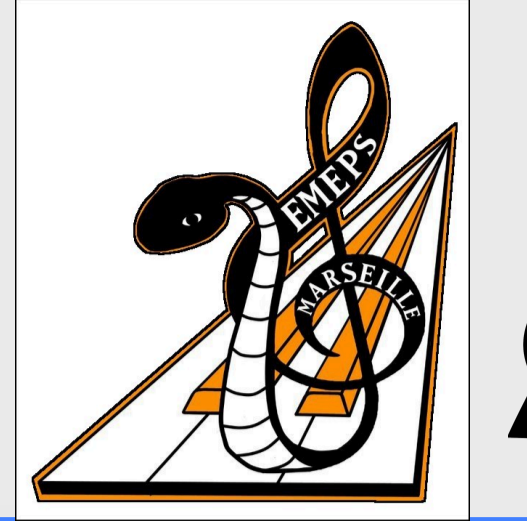
Le sevrage constitue un des problèmes majeurs soulevé par l'arrêt de ces traitements.

La compréhension des facteurs génétiques impliqués dans la dépression permettrait de personnaliser le traitement, de l'optimiser pour chaque individu, et ainsi réduire les résistances aux antidépresseurs.



Benharira Mohamed, Delestre Anne-Sophie, Fayollet Eve, Gourheux Thomas, Söderholm Joakim

L3 Médecine



www.valbiome.fr

www.univ-amu.fr

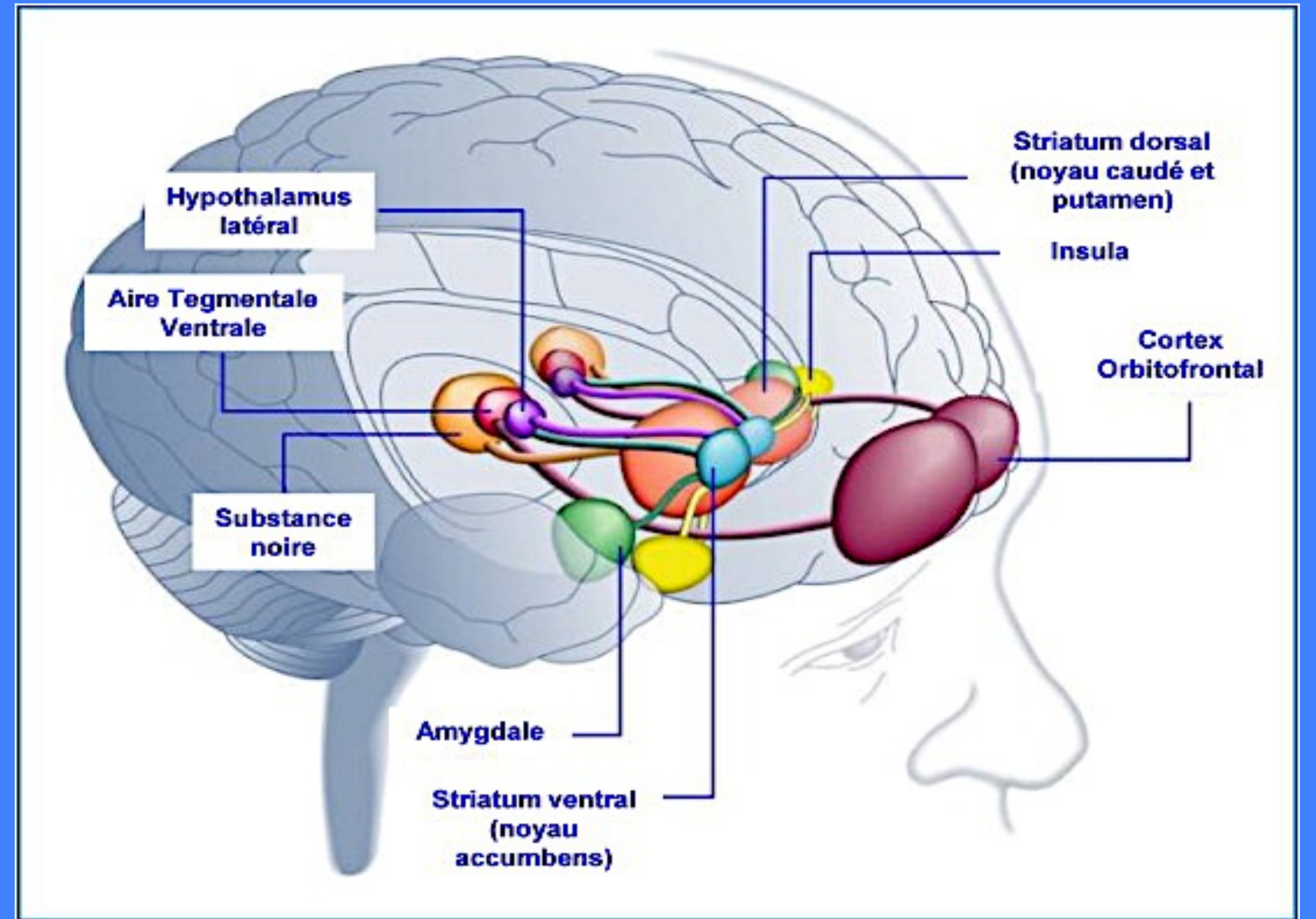
Introduction

Il y a 15 à 30 % de femmes enceintes qui sont exposées à la cigarette et 2 à 5% exposées au THC. Le tétrahydrocannabinol ou THC est la substance active du cannabis. En dépit de cette importante prévalence l'impact de ces substances sur le développement du cerveau de l'enfant a suscité peu d'étude. Néanmoins cela n'exclut pas des conséquences plus ou moins importantes à long terme.

Quels sont les mécanismes moléculaires impliqués, comment sont-ils maintenus jusqu'à l'âge adulte et quelles sont leurs répercussions au niveau comportemental ?

Méthodes d'analyse et moyens d'étude

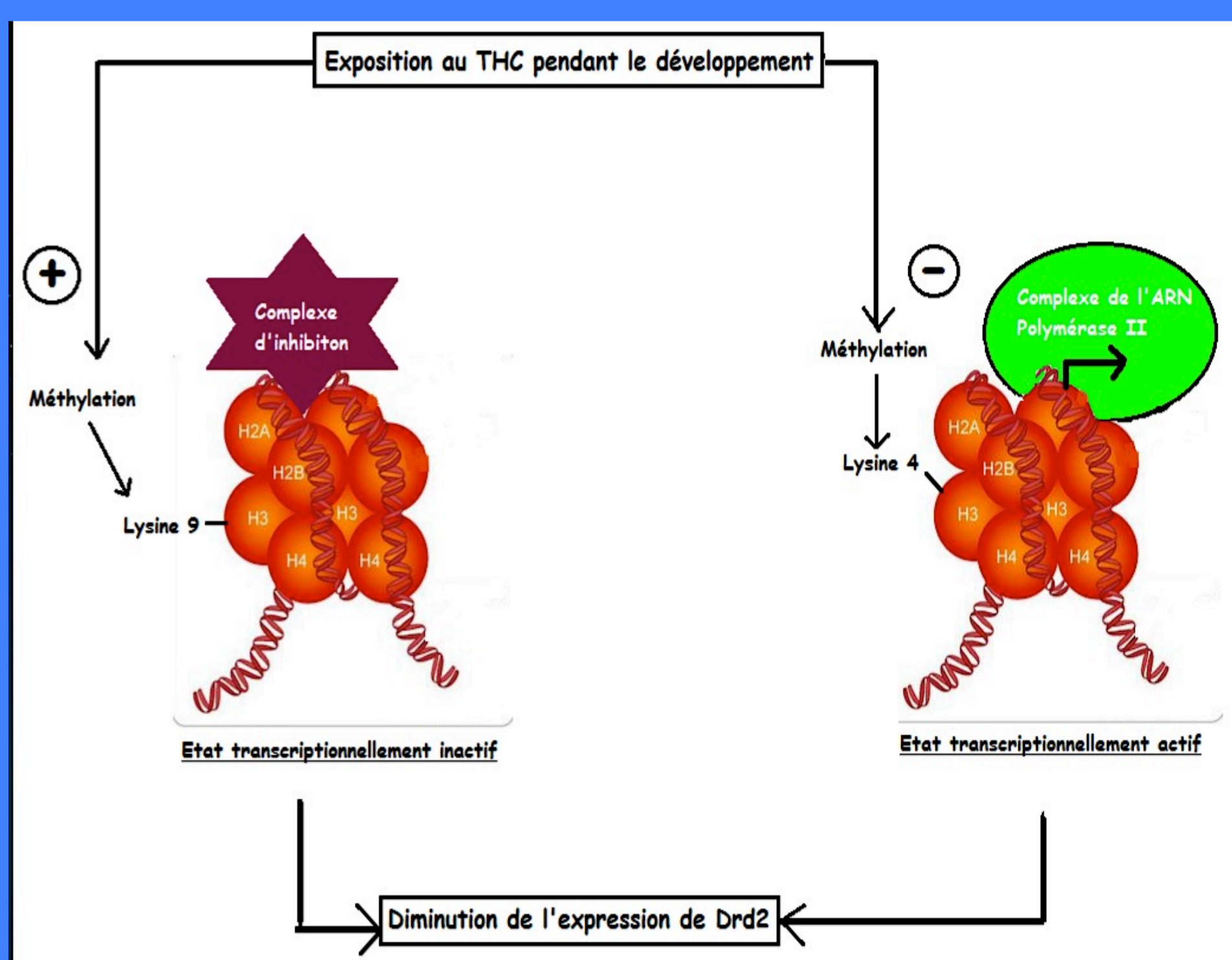
Tous les résultats ont été obtenus à partir d'études animales (rats), de suivis de l'expression génétique et d'études épidémiologiques sur le comportement de l'enfant dont la mère était exposée au tabac et/ou au THC pendant la grossesse.



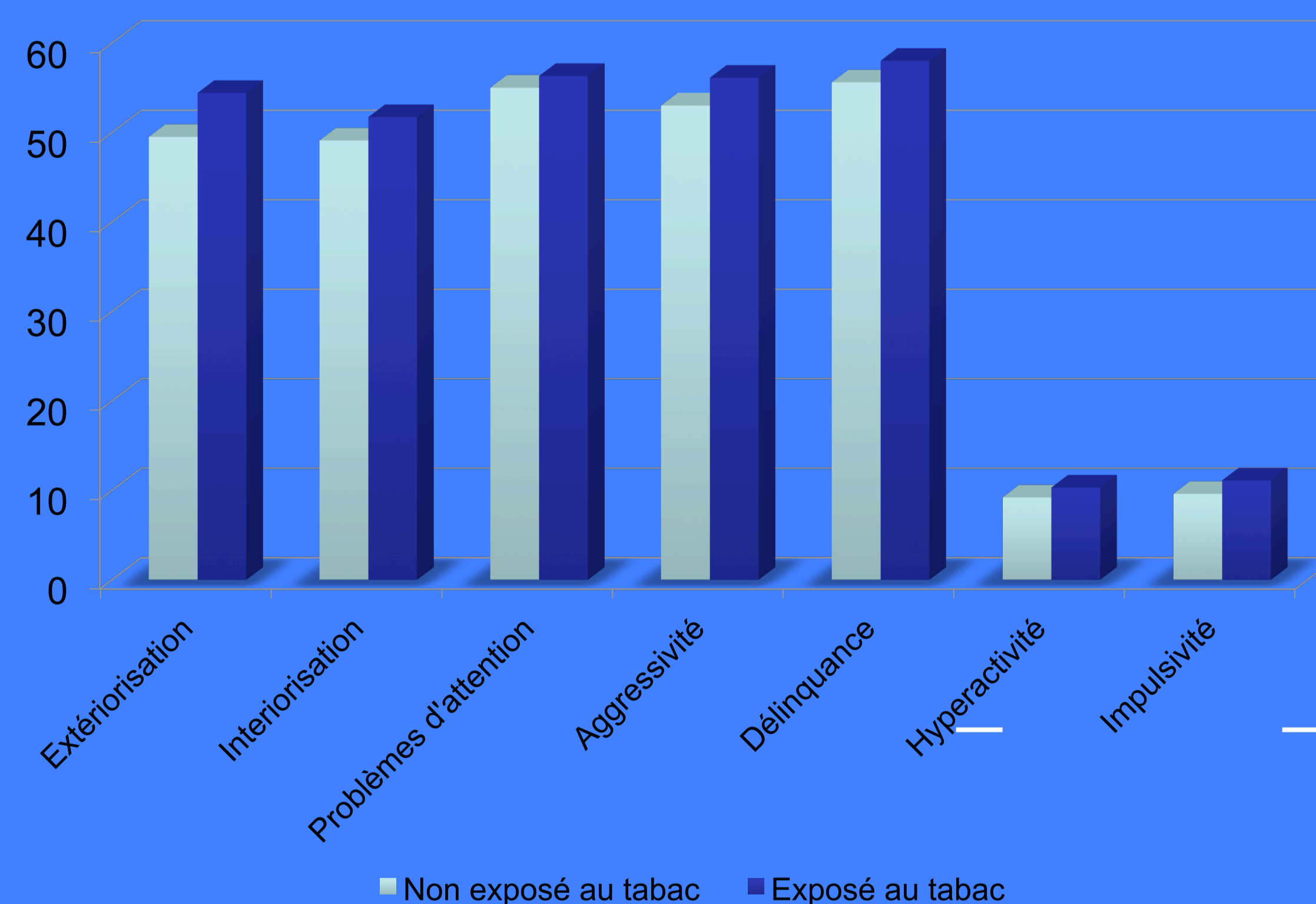
Résultats

	Système opioïde	Système dopaminergique	Système cholinergique	Système endocannabinoïde
Exposition au THC	<ul style="list-style-type: none"> ↓ de l'expression de la préproenképhaline dans le striatum ↑ de l'expression du récepteur μ dans l'amygdale ↓ de l'expression du récepteur κ dans le thalamus 	↓ de l'expression du récepteur D2 dans le noyau accumbens et l'amygdale	Pas de modification de l'expression génique démontrée in vivo	Pas de modification
Exposition à la cigarette	↓ de l'expression de la préprodynorphine dans le noyau accumbens	Pas de modification	<ul style="list-style-type: none"> ↑ de l'expression des récepteurs nicotiques dans le cervelet, le bulbe, le pont et le noyau accumbens ↓ de l'expression des récepteurs nicotiques dans l'aire tegmentale ventrale Modification de l'expression génique des récepteurs muscariniques M1, M2 et M3 dans le cervelet et le pont 	Pas de modification

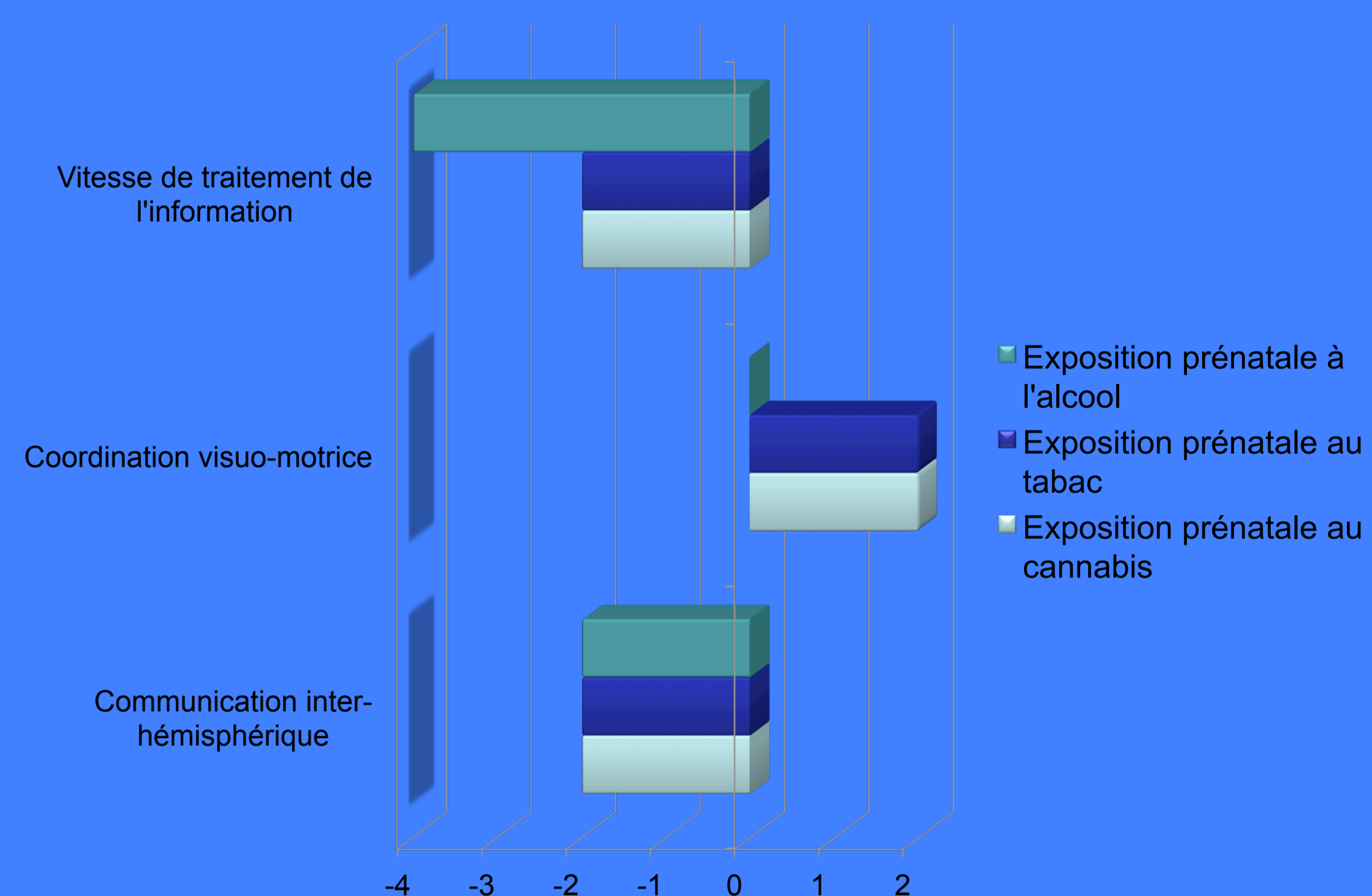
Impact de l'exposition au THC pendant le développement prénatal sur la méthylation de l'histone H3 régulant l'expression du gène Drd2



Altération du comportement liés à l'exposition à la fumée de tabac



Conséquences cérébrales de l'exposition prénatale à des drogues



Conclusion

On note bien que l'exposition de la femme enceinte au tabac et au cannabis engendre des altérations moléculaires dans le cerveau en développement de l'enfant et que ces altérations sont maintenues à long terme par des phénomènes épigénétiques entraînant alors à l'âge adulte des troubles comportementaux.

Bibliographie

- Effects of prenatal cigarette smoke exposure on neurobehavioral outcomes in 10-year-old children of adolescent mothers. Cornelius, M.D., Day, N.L. 2011.
- Maternal cannabis use alters ventral striatal dopamine D2 gene regulation in the offspring. Dinieri, J.A., Hurd, Y.L. 2011.
- Neurobiological consequences of maternal cannabis on human fetal development and its neuropsychiatric outcome. Jutras-Aswad, D., Hurd, Y.L. 2009.
- Prenatal cannabis exposure increase heroin seeking with allostatic changes in limbic enkephalin systems in adulthood. Spano, M.S., Hurd, Y.L. 2007.
- Effects of prenatal tobacco, alcohol and marijuana exposure on processing speed, visual-motor coordination, and interhemispheric transfer. Willford, J.A., Day, N.L. 2010.
- Molecular mechanisms of maternal cannabis and cigarette use on human neurodevelopment. Morris C.V., Hurd Y.L. 2011.

Nous remercions le Docteur Thirion pour son aide précieuse, ainsi que le Professeur Enjalbert pour la présidence de cette UE complémentaire et enfin Mr Le Doyen sans qui ce colloque n'aurait pas pu avoir lieu.

L'augmentation de l'espérance de vie chez l'Homme s'est accompagnée de l'apparition de pathologies liées au vieillissement comme la maladie d'Alzheimer (AD).

Cette maladie s'accompagne d'un **stress oxydatif** mitochondrial en partie responsable d'une dégénérescence neuronale. Elle se caractérise notamment par une accumulation non contrôlée de peptides β -amyloïde ($A\beta$) entraînant l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) mitochondriales, perturbant l'activité synaptique neuronale.

SIRT3 (famille des sirtuines) est une enzyme mitochondriale qui réduit le taux de ROS diminuant ainsi le stress oxydatif. Elle est présente dans le système nerveux central (SNC) (neurones et glie).

SIRT3 peut-elle être impliquée dans les mécanismes de lutte contre le stress oxydatif lié à la maladie d'Alzheimer?

1

Une interférence avec la chaîne de transfert d'électrons et donc l'induction de ROS a-t-elle un impact sur l'expression de SIRT3 ?

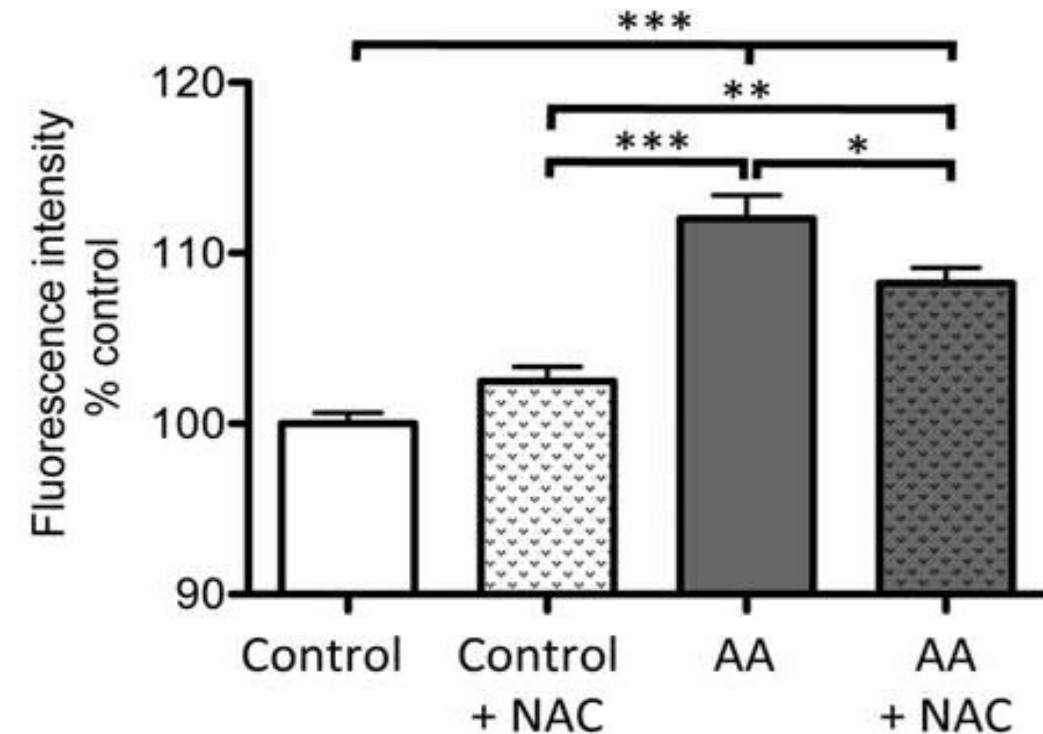


Fig.1A Le traitement de cultures d'hippocampe de rats par l'antimycine-A entraîne une augmentation des ROS mitochondriaux. AA = Antimycine-A, substance induisant un stress oxydatif. NAC = N-Acetyl-L-Cysteine, antioxydant.

2

La protéine précurseur de l'amyloïde (APP) mutée interagit avec les protéines mitochondriales et augmente les ROS. L'expression de SIRT3 est-elle affectée par ce contexte pathologique ?

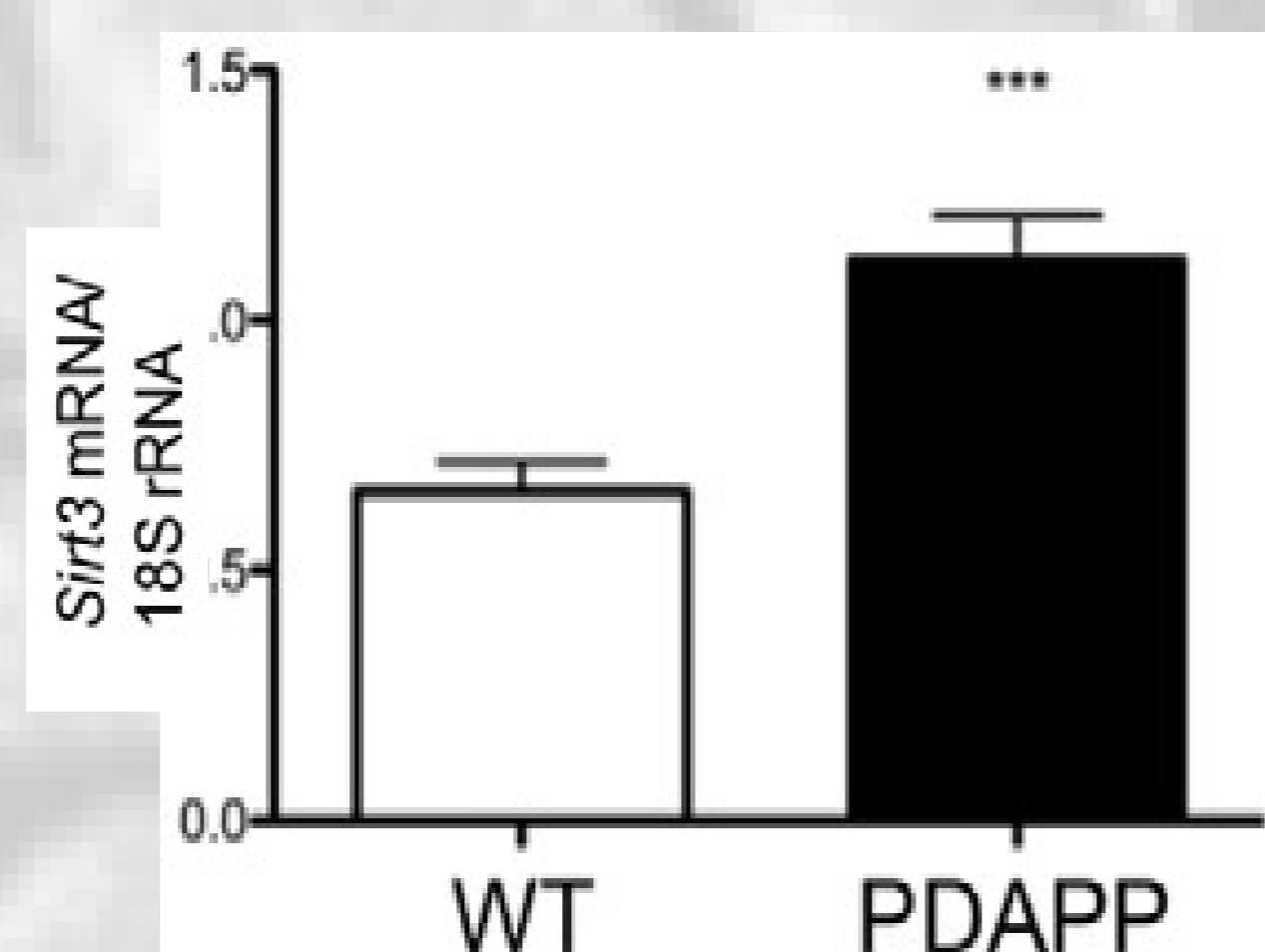


Fig.2.A Expression de l'ARNm de SIRT3 dans l'hippocampe à 6 mois chez une souris Wild Type (WT) et chez un modèle de souris de l'AD.

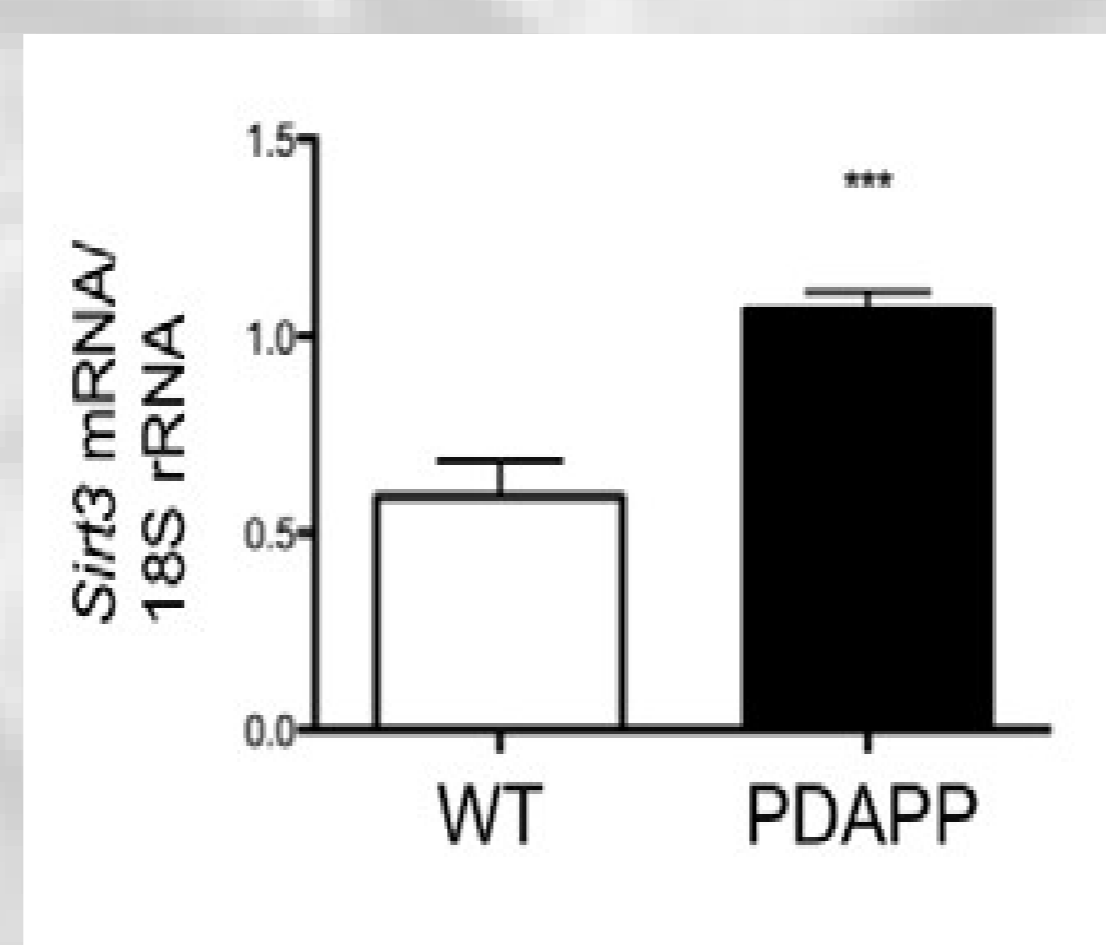


Fig.2.B Expression de l'ARNm de SIRT3 dans le cortex à 26 mois chez une souris Wild Type (WT) et chez un modèle de souris de l'AD.

Chez les souris transgéniques modèles de l'AD, il existe une **corrélation spatio-temporelle** entre la régulation positive de l'ARNm de SIRT3 et le dépôt de peptides $A\beta$.

3

La dégénérescence liée à la maladie d'Alzheimer est associée à une augmentation significative de la production de ROS au niveau du neurone. Existe-t-il un lien entre cette augmentation et la surexpression de SIRT3 chez l'homme ?

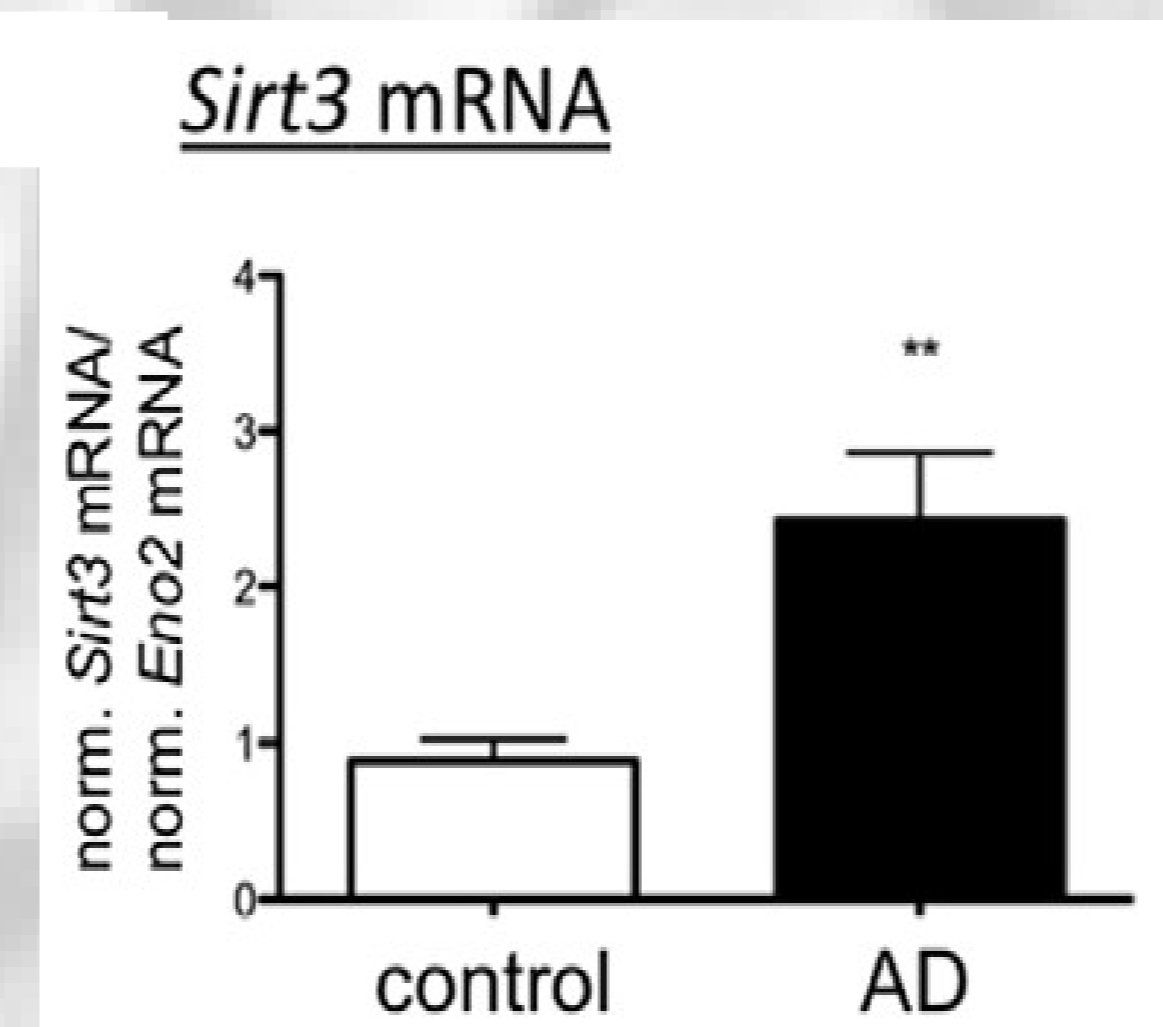


Fig.3. Expression de l'ARNm SIRT3 est significativement augmentée dans l'AD. L'ARNm Eno2 donc l'Enolase 2 est un marqueur biologique de la destruction neuronale.

Chez l'homme, il existe une **corrélation** entre l'AD et l'augmentation de SIRT3.

4

Une augmentation de SIRT3 a-t-elle un effet neuroprotecteur face au stress mitochondrial ?

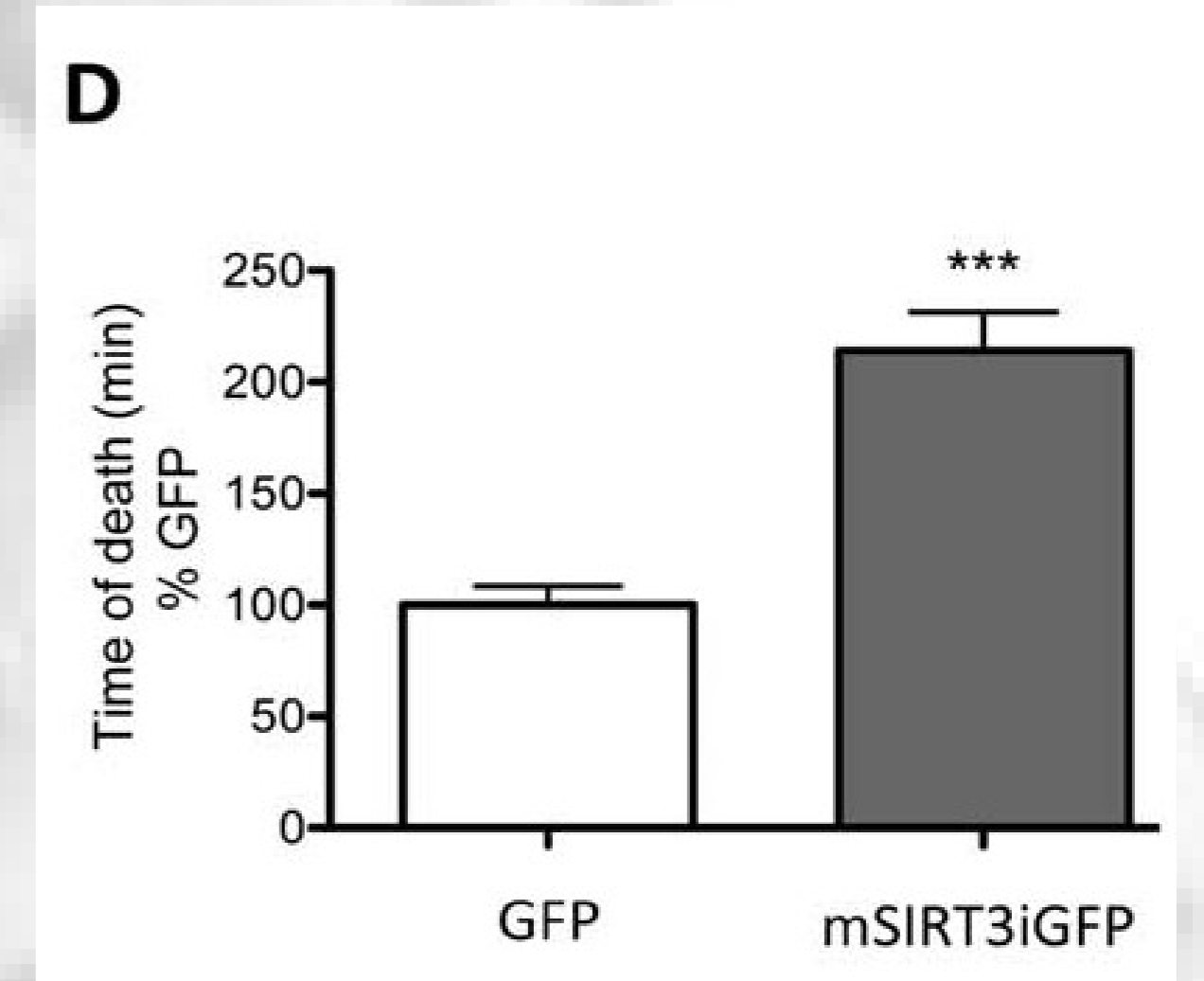


Fig.4 Les neurones des cultures d'hippocampe de rats traités avec AA ont une durée de vie augmentée lorsque ils surexpriment SIRT3 mSIRT3iGFP=Lentivirus exprimant l'ADNc de la SIRT3 de souris, couplé à la GFP. GFP: Lentivirus exprimant la GFP seule (contrôle).

Une augmentation de l'expression de SIRT3 entraîne un **allongement significatif** de la durée de vie des neurones face au stress mitochondrial.

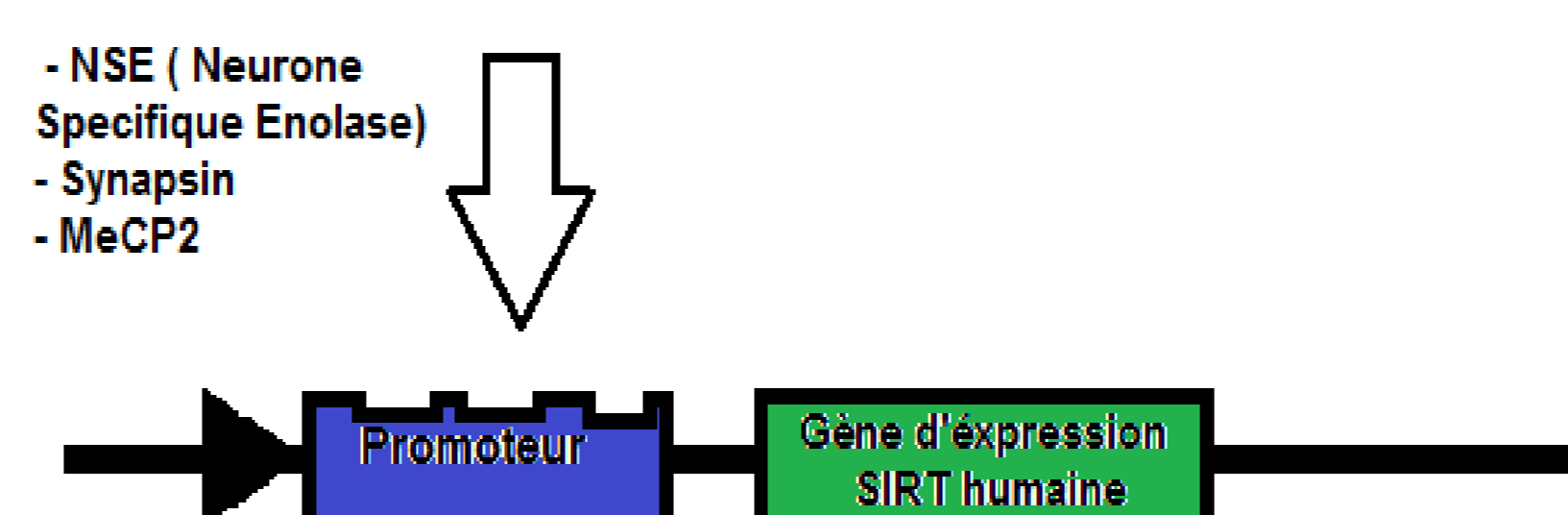
L'augmentation des ROS entraîne une **surexpression** de l'ARNm de SIRT3.

Nos expériences in-vitro, chez des souris modèle de la maladie d'Alzheimer et sur le tissu humain de sujets post mortem ont montré un rôle neuroprotecteur de SIRT3 dans les mécanismes du système nerveux central en lien avec le stress oxydatif mitochondrial.

SIRT3 pourrait être impliquée dans d'autres maladies neurodégénératives dans lesquelles le stress oxydatif mitochondrial joue un rôle (Maladie de Parkinson par exemple).

Nos travaux pourraient donc être mis à profit dans un traitement par **thérapie génique** de la maladie d'Alzheimer.

Il serait peut être envisageable de **surexprimer SIRT3** dans les neurones, via un vecteur viral, un Lentivirus utilisant un promoteur spécifique du SNC.



Plasmide d'un Lentivirus exprime le gène d'expression de la SIRT3 humaine.

Remerciements : aux auteurs, J. M. Weir et son équipe, à Monsieur le président de l'université, à Monsieur le doyen, à Monsieur l'assesseur aux études, au Pr S.Thirion, au Pr A.Enjalbert, au Pr J.Ruel, au Pr J.Boucrat, au Pr A.Touati.

Sources : CNS SIRT3 Expression Is Altered by Reactive Oxygen Species and in Alzheimer's Disease Heather J. M. Weir & co.

<http://www.ilm.pf/PCRtempsreel>



Samy KHALED*, Georges LOLO*,
Kewan MARGUERITE*, Pierre-Alexandre MASSAD*,
Jean-Christophe ROUBAUD*

*Étudiant en L3 Médecine à la faculté de médecine Timone de Marseille

Tuteur : Pr Sylvie THIRION

ORGASME



INTRODUCTION

- **L'orgasme** : Réponse physiologique qui a lieu au maximum de la phase d'excitation sexuelle. Synonyme de jouissance extrême, il est associé, chez l'homme, à l'éjaculation et à des contractions des muscles du périnée. Chez la femme, il s'associe à la rétraction du clitoris, à des contractions musculaires rythmiques périnéales et intra-vaginales.
- L'orgasme libère notamment de la **dopamine** qui est un neurotransmetteur et une hormone la **prolactine**.
- **Objectif** : Comment ces neuropeptides agissent-ils sur la survenue de l'orgasme ?

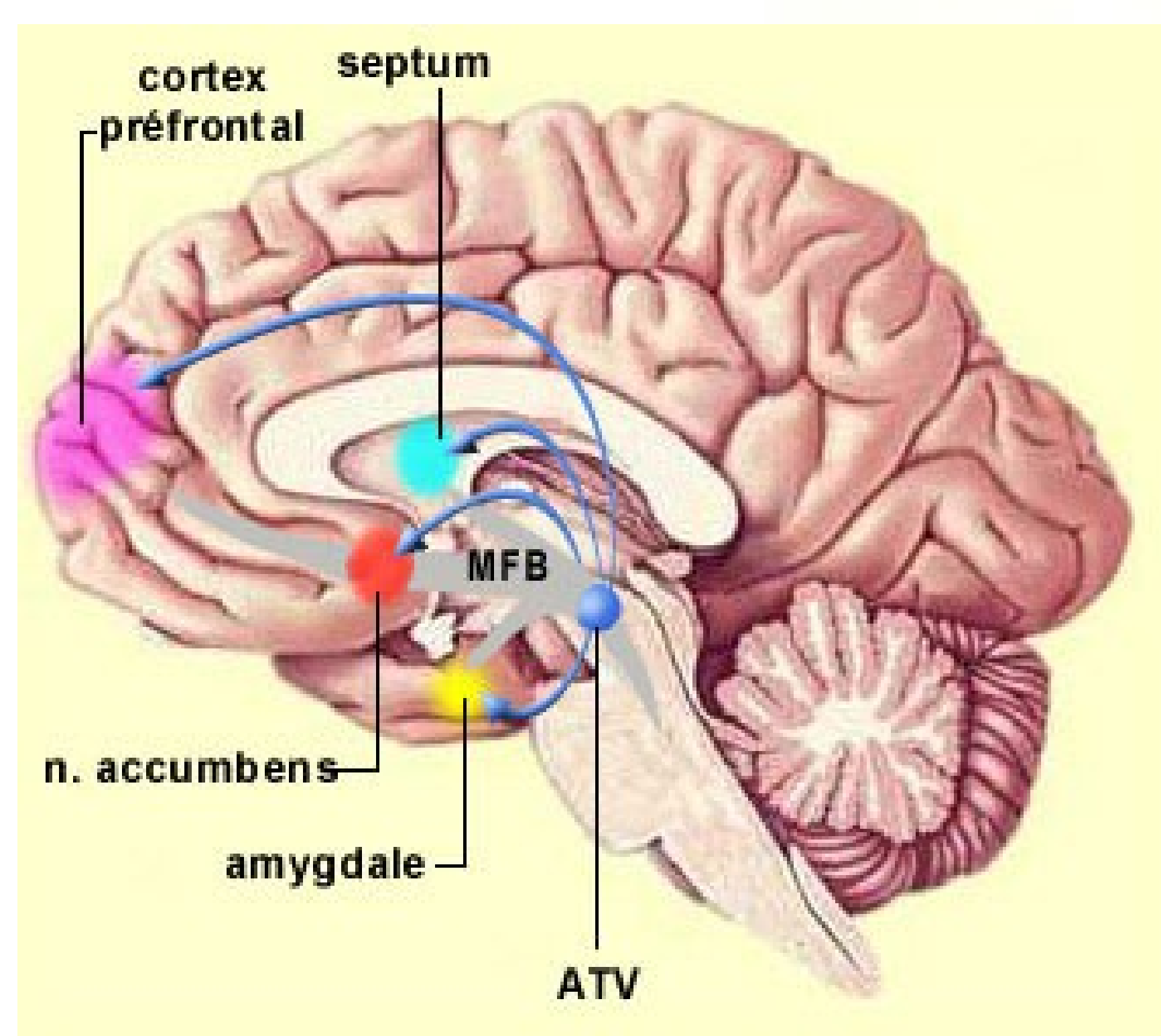


Figure 1 : La dopamine joue un rôle fondamental dans le « circuit de récompense ». On le retrouve activé notamment à la suite d'un rapport sexuel et d'un orgasme. Les voies cérébrales impliquées sont essentiellement dopaminergiques.

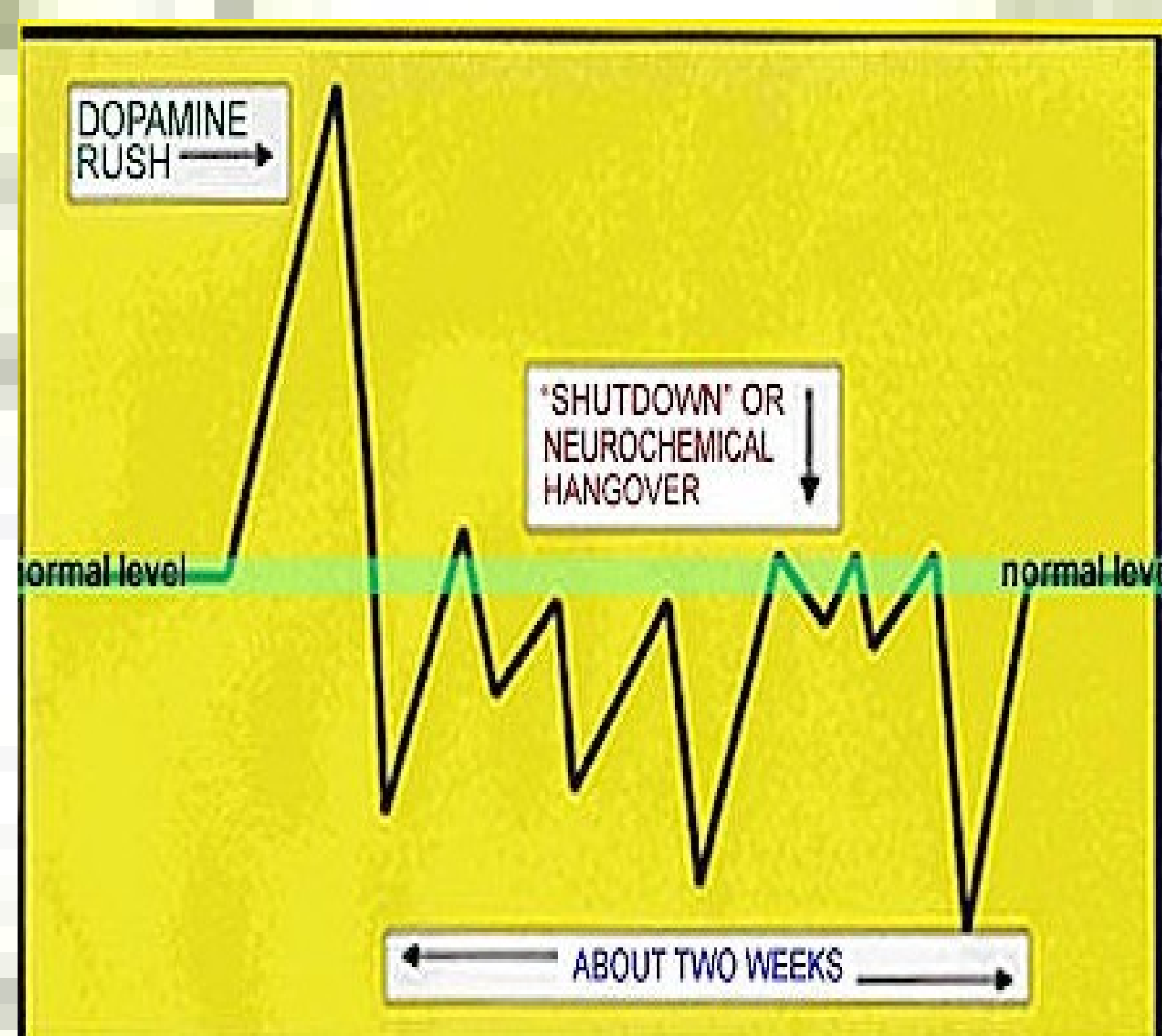


Figure 2 : Dans cette expérience, on mesure la quantité de dopamine dans le sang d'un individu pour évaluer le rôle de la dopamine.

- ▶ On relève une très nette augmentation du taux de dopamine dans le sang « Dopamine Rush » au moment de l'orgasme.
- La **dopamine** joue donc un rôle fondamental dans l'orgasme.

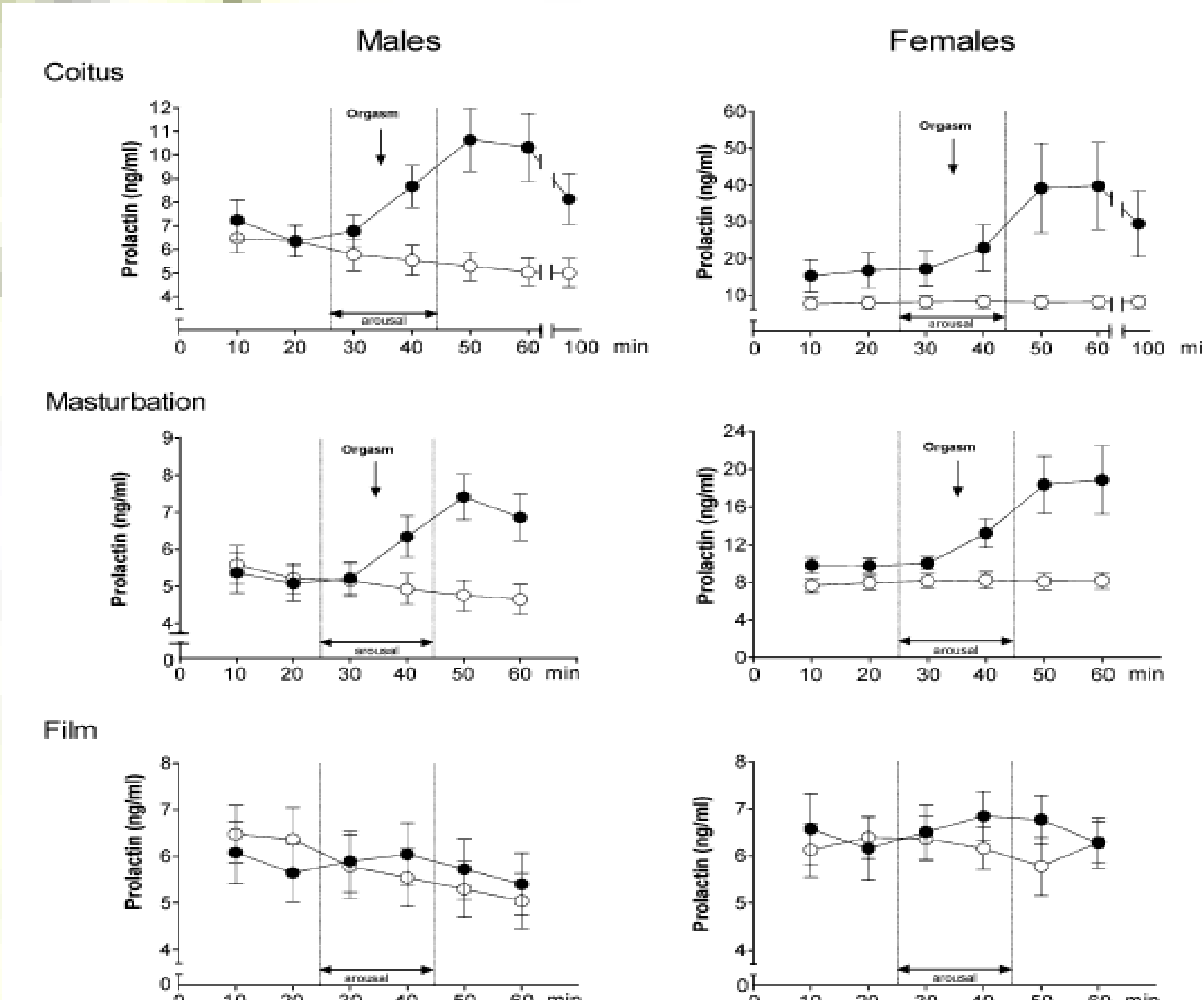


Figure 3 : Chaque sujet humain (hommes et femmes) participe à une situation de contrôle et une condition expérimentale. Les sujets témoins (courbe blanche) visionnent un documentaire neutre. Les sujets expérimentaux (courbe noire) visionnent un film à caractère pornographique de t=20min à t=40min temps durant lequel certains se masturbent, d'autres font un coït, et les derniers restent inactifs.

- ▶ Le **Faisceau Télecéphalique Médian** est impliqué dans le circuit de récompense.

- ▶ **Après l'orgasme, le taux de dopamine diminue fortement jusqu'à devenir inférieur à la normale durant 2 semaines.**

- ▶ **L'expérience révèle un taux de prolactine augmenté au moment de l'orgasme et une élévation persistante plusieurs minutes après.**

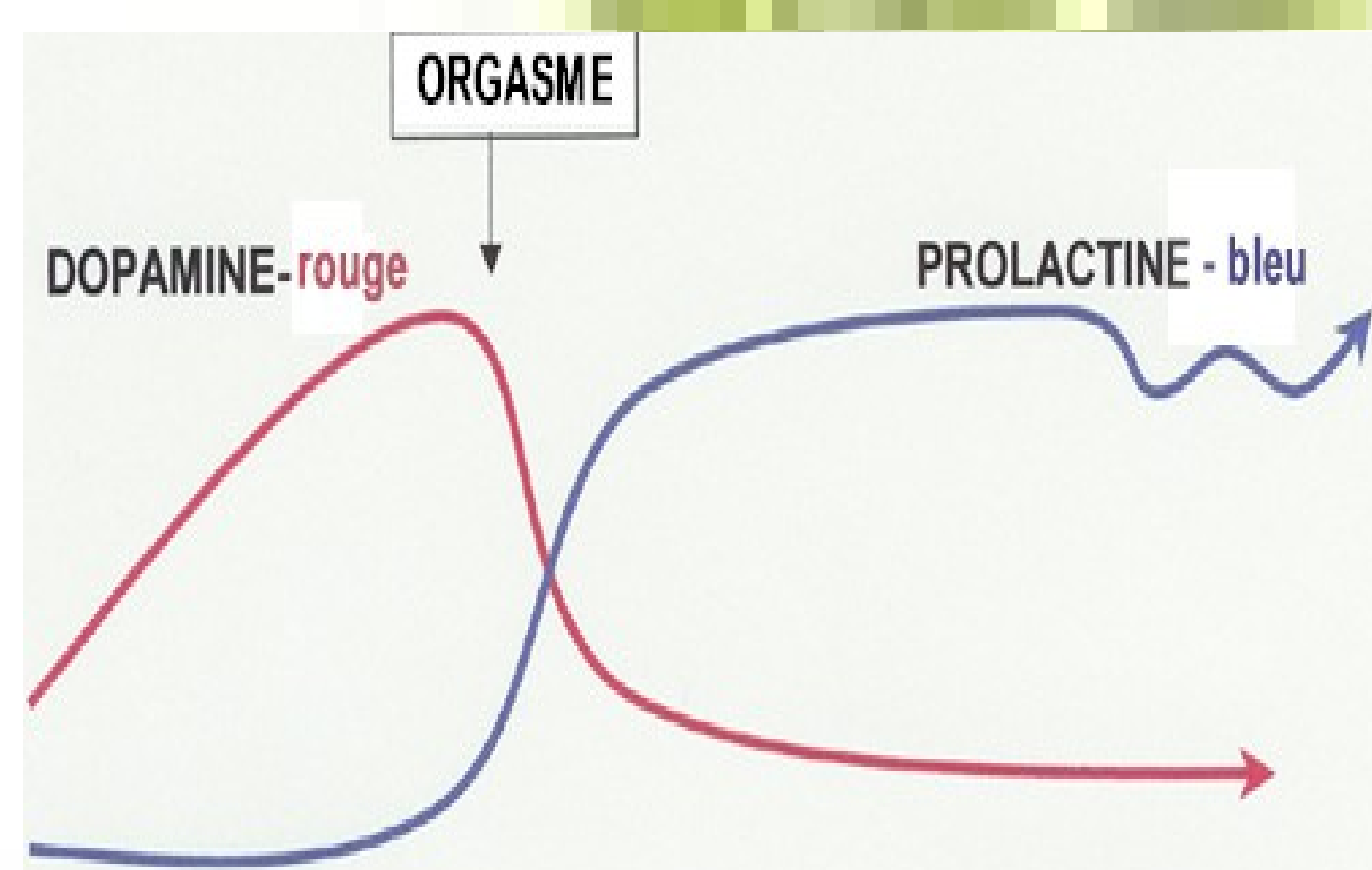


Figure 4 : Expérience montrant la relation entre la dopamine et la prolactine sur des rats.

- ▶ Lors de l'orgasme, le niveau de **dopamine diminue** et celui de la **prolactine augmente**.
- ▶ Les fonctions de la prolactine sont de mettre fin au désir sexuel. Après un orgasme, des vagues de prolactine continuent d'être libérées jusqu'à une période de deux semaines.

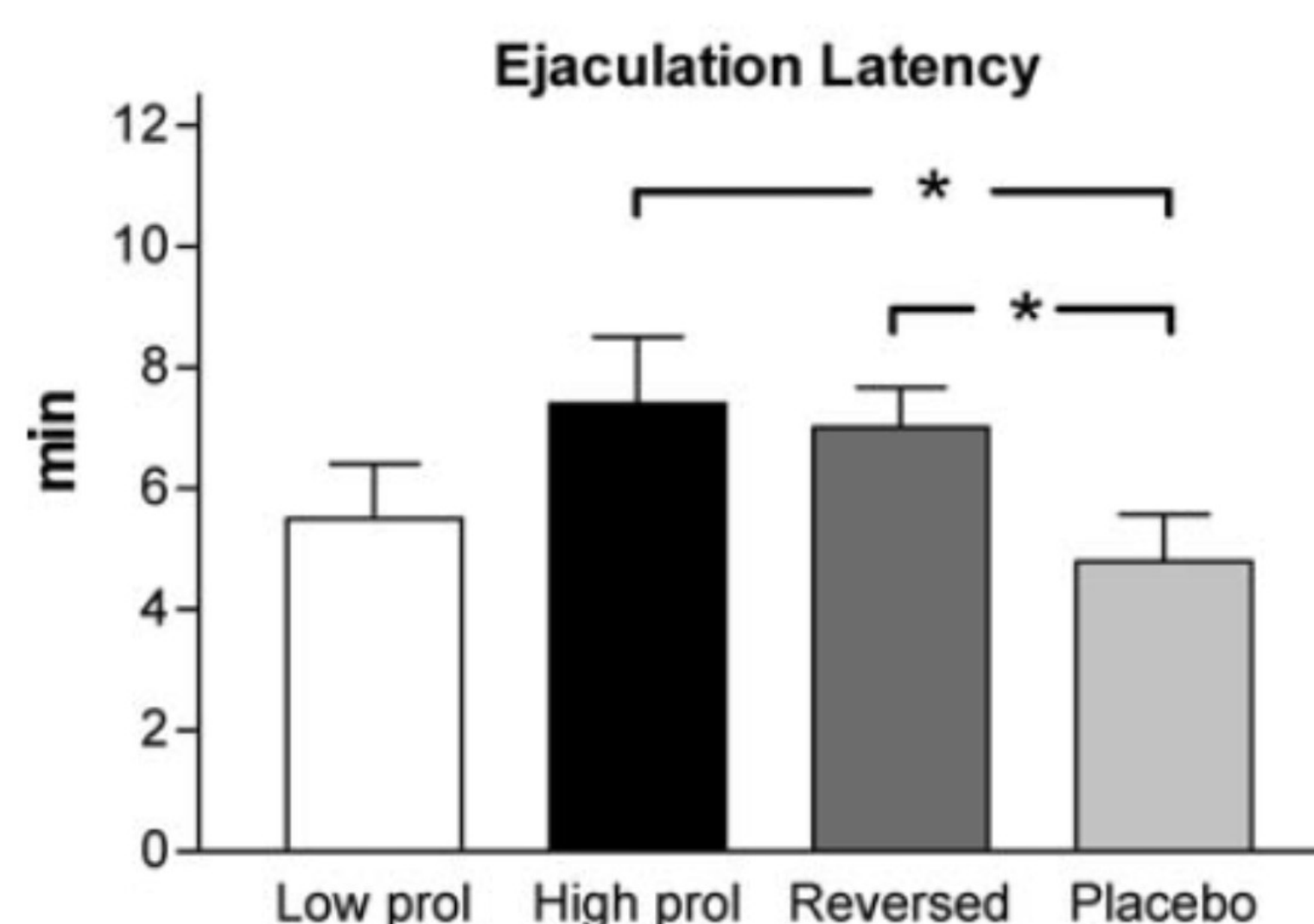


Figure 5 : Observation sur des sujets humains mâles des effets de la prolactine sur l'éjaculation lors d'une Administration de Cabergoline (ou « Low Prolactin »), de Protiréline (ou « high prolactin »), de Cabergoline et de protiréline en même temps (« Reversed Prolactin »). Présence de sujet témoin auquel on administre un Placebo.

- ▶ La protiréline entraîne une élévation de la prolactinémie, ce qui aboutit à une élévation du temps de latence précédant l'éjaculation.

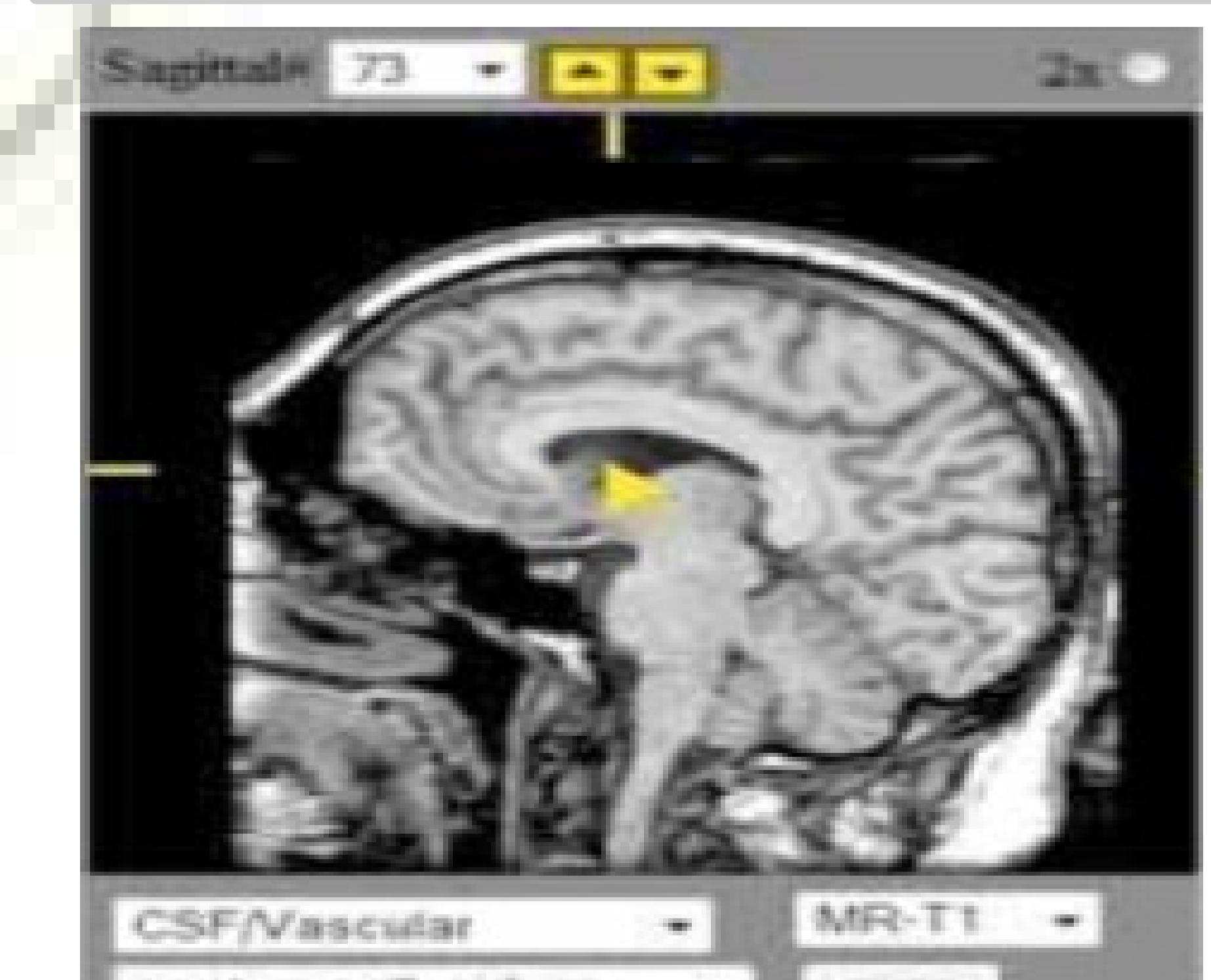


Figure 6 : Des données électrophysiologiques ont pu être obtenues chez l'homme.

- ▶ Les expériences de Heath, ont mis en évidence les effets de stimulations électriques dans les régions cérébrales du circuit de récompense.

- ▶ **Il y a une relation inversée entre la dopamine et la prolactine, lorsque le niveau de l'une est haute, l'autre est basse.**

- ▶ **L'hyperprolactinémie est associée à la réduction de la motivation et de la fonction sexuelle ainsi que le retard dans la survenue de l'orgasme.**

- ▶ **La neurostimulation provoque sentiment de plaisir, excitations sexuelles, et orgasmes.**

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

- La **dopamine**, neurotransmetteur pro-sexuel induit l'arrivée de l'orgasme tandis que la **prolactine**, hormone peptidique sécrétée par l'antéhypophyse, intervient dans la sensation de satiété sexuelle.
- Des dérégulations hormonales, comme l'hyperprolactinémie, diminuent l'appétence sexuelle chez l'homme alors que des neurostimulations l'augmentent. On parvient à provoquer un orgasme, voire simuler un sentiment amoureux via la neurostimulation.
- L'**ocytocine** est une hormone identifiée comme un marqueur de l'orgasme chez l'Homme. Or, on retrouve ses récepteurs dans les aires cérébrales associées à l'attachement. Alors, la combinaison de ces trois neuromodulateurs peut-elle participer à la relation entre amour, orgasme et désir ?

Bibliographie :

-Tillmann and al (2005) : Prolactinergic and dopaminergic mechanisms underlying sexual arousal and orgasm in humans - World J Urol, Volume 23 pages 130-138
-A. Burri and al (2008) : The acute effects of intranasal oxytocin administration on endocrine and sexual function in males - Psychoneuroendocrinology, Volume 33 pages 591-600
-Vincent Roy (2007), MCF Laboratoire PSYCO - Psychologie et Neurosciences de la Cognition - Neurosciences Comportementales Animales

La neurostimulation précoce : un traitement d'avenir pour la maladie de Parkinson ?

Juliette FELICIAN, Cécile LONGCHAMPS, Théo MARRAZZO, Claire PIVOT, Gabrielle PLANES – L3 Médecine

www.valbiome.fr

www.univ-amu.fr

La maladie de Parkinson est caractérisée par la triade clinique : akinésie/hypokinésie, tremblement de repos et hypertonie plastique. Elle est due à la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire lesquels exercent à l'état normal une stimulation dopaminergique pulsatile continue sur les neurones du striatum qui joue un rôle dans la motricité automatique (motricité extra-pyramidale). Le traitement médicamenteux consiste en l'administration tout d'abord d'agonistes dopaminergiques, puis de Levodopa (L-dopa). Cette dernière est employée le plus tard possible chez les sujets de moins de 65 ans car elle emble favoriser l'apparition précoce des dyskinésies et d'une résistance. Il existe également un traitement chirurgical, efficace mais peu utilisé, pour les patients ayant atteint un stade avancé de la maladie : la *neurostimulation subthalamique* (NST). Dès lors,

pourquoi ne pas utiliser la NST à un stade plus précoce de la maladie ?

Etude :

2 groupes randomisés de patients de moins de 60 ans, avec une maladie évoluant depuis 7,5 ans en moyenne et souffrant de dyskinésies depuis 3 ans maximum :

- groupe témoin : traitement médicamenteux à la L-dopa
- groupe traité : L-dopa + NST

	Age moyen (années)	Durée de la maladie (années)	Durée des dyskinésies (années)	Durée des fluctuations motrices (années)	Durée du traitement à la L-Dopa (années)	Stade de Hoehn & Yahr**
NST à un stade avancé	60	13	ND*	ND	ND	IV-V
NST à un stade précoce	52,9	7,3	1,4	1,6	4,8	III-IV

*ND : Non Défini

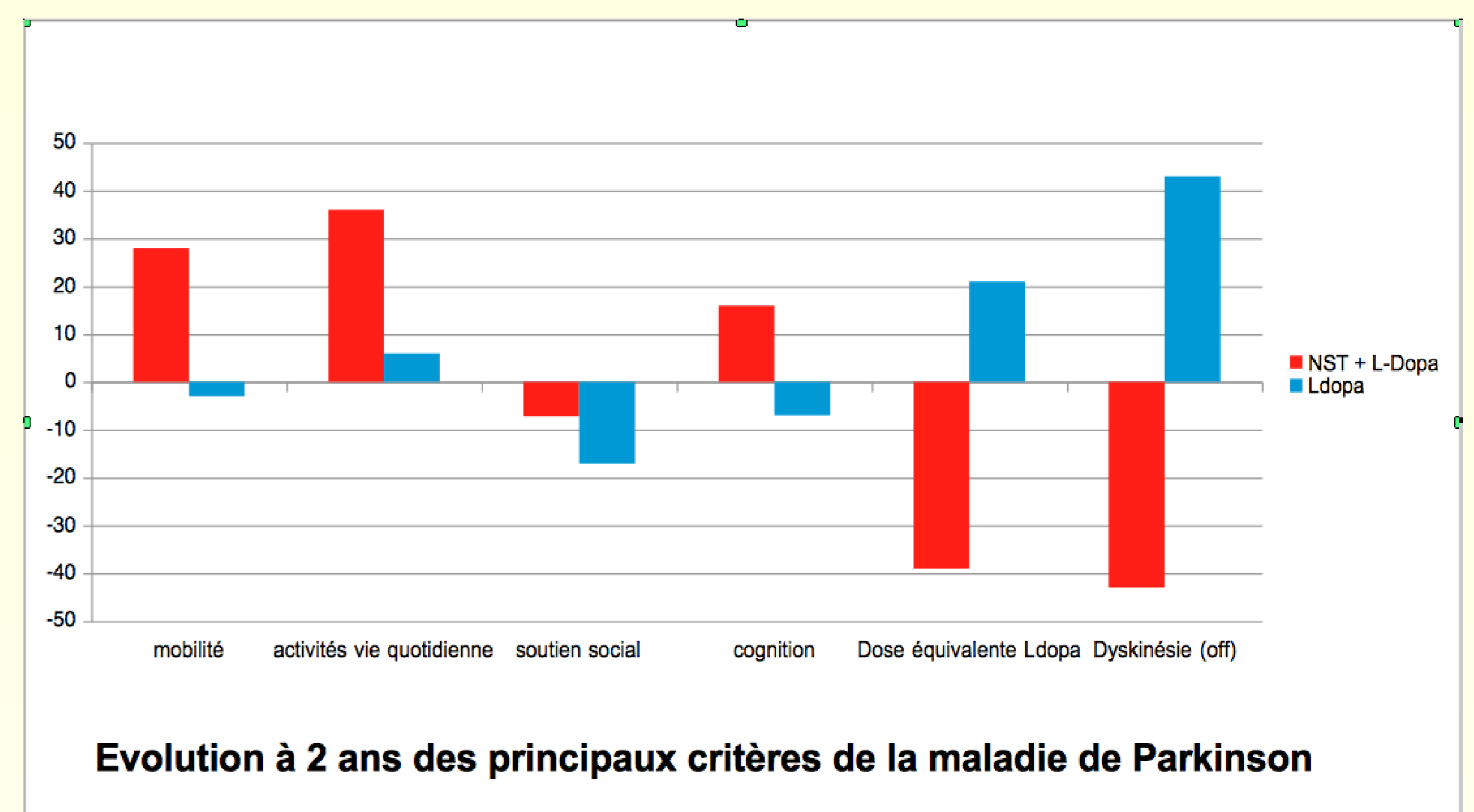
** Stades de Hoehn et Yahr : 6 stades représentatifs de l'évolution des symptômes de la maladie de Parkinson

Résultats positifs :

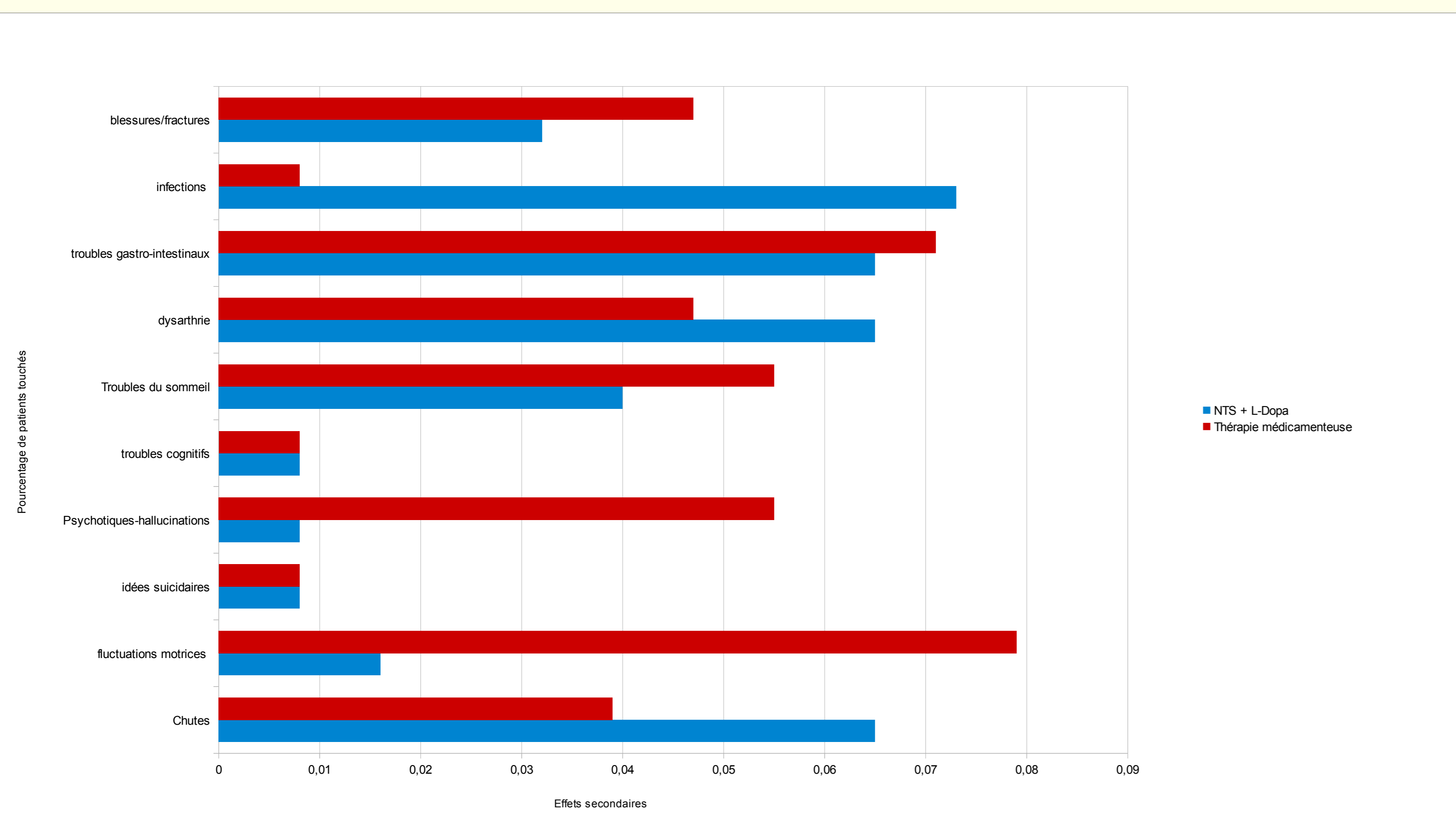
- amélioration de la qualité de vie
- diminution des fluctuations motrices
- diminution des complications motrices liées à la L-Dopa
- diminution de la dose quotidienne équivalente de L-Dopa
- amélioration des fonctions psychosociales
- diminution des effets secondaires, exceptés ceux directement liés à la chirurgie

Résultats négatifs:

- augmentation du taux de dépression
- aucun effet neuroprotecteur



Evolution à 2 ans des principaux critères de la maladie de Parkinson



Effets secondaires des traitements

	Amélioration des scores à long terme	
	NST avant 15 ans de maladie	NST après 15 ans de maladie
TREMBLEMENTS (off)	+++	-
TREMBLEMENTS (on)	+	-
RIGIDITE (off)	++	-
RIGIDITE(on)	+	-
BRADYKINESIE (off)	-	+
BRADYKINESIE (on)	+	-
PIGD* (off)	++	-
PIGD* (on)	+	-
TROUBLES AXIAUX (off)	++	-
TROUBLES AXIAUX (on)	++	-
DYSKINESIE	+++	-

PIGD* : Instabilité Posturale dans la maladie de Parkinson idiopathique

Malgré certains résultats négatifs, la NST couplée à la L-Dopa à un stade précoce de la maladie de Parkinson semble apporter plus de bénéfices que le traitement médicamenteux. Cependant, ce traitement ne permet pas une réelle modification du cours de la maladie sur le long terme. D'autres thérapies font actuellement l'objet de recherche telles que la greffe de cellules souches embryonnaires, la NST d'autres zones cérébrales, la thérapie génique ou l'utilisation de neuroprotecteurs.

Bibliographie :

- Livres/articles :
 - La maladie de Parkinson, monographie de neurologie, Luc Defebvre et Marc Vérin
 - Traiter le Parkinson, Jean-Emile Vanderheyden, Dominique-Jean Bouilliez
 - Livres ECN : Cahier des ECN, neurologie & KB Neurologie
 - Traiter le Parkinson, Baker, Semah
 - The impact of age and disease duration on the long term outcome of neurostimulation of the subthalamic nucleus

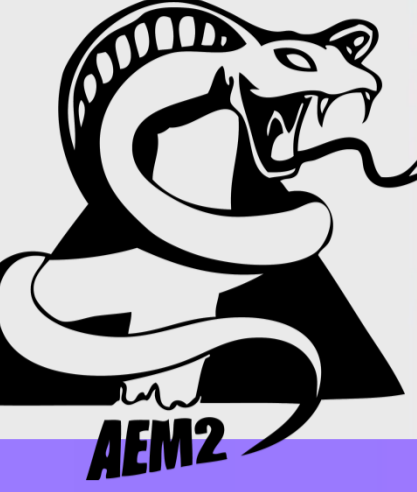
Sites internet :

- www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1205158#t=articleBackground
- www.icm-institute.org/content/uploads/2013/02/Neuro-earlystim@QDM_20130204.pdf
- www.cnrs.fr/insb/recherche/parutions/articles09/gaillard-jaber.htm
- www.larecherche.fr/actualité/cerveau/questions-a-david-grabli
- www.franceparkinson.fr/docs/les-dyskinesies.php?p=72&id=173

Remerciements à la Faculté de Médecine de Marseille, à l'association Valbiome, au Professeur Sylvie Thirion, notre tutrice, pour son aide précieuse ainsi qu'à ses collègues les Professeurs Enjalbert, Boucraut, Ruel et Touati qui ont rendu ce colloque possible.

Petit poids de naissance et obésité

Empreinte
métabolique



www.valbiome.fr



Camille Charmensat (camille_charmensat@hotmail.fr)
Marc David-Muller (marcdavidmuller@gmail.com)
Ondine Dufour (ondine.dufour@etu.univ-amu.fr)
Loÿs Laure (laureloys@yahoo.fr)
Victor Sartorius (victor.sartorius@wanadoo.fr)

L3 médecine, UE Libre Recherche Neurosciences

Introduction :

La restriction nutritionnelle conditionne le métabolisme de façon durable et transmissible, on parle d'empreinte métabolique. Les petits poids de naissance, quelles que soient leurs causes, aboutissent à des phénotypes semblables.

- A court terme, cela entraîne des anomalies de développement des organes clés du métabolisme.
- A long terme, cela entraîne des anomalies de fonctionnement: obésité, diabète de type 2, risques cardiovasculaires.

Nous allons rechercher quels mécanismes influent sur ces changements de métabolisme qui entraînent chez le nouveau né à petit poids de naissance un risque important d'obésité à l'âge adulte et donc un syndrome métabolique.

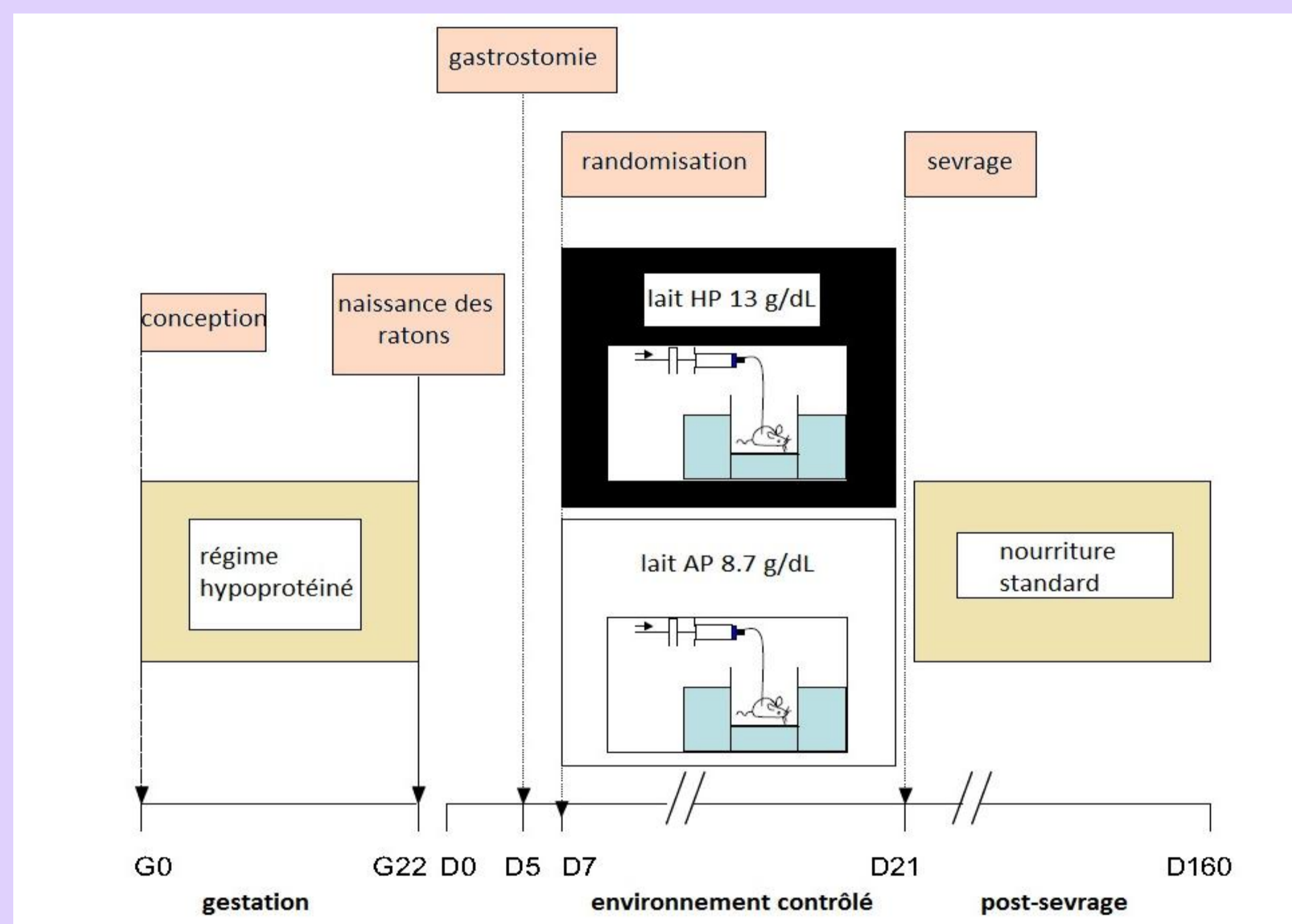
Dans le contexte d'épidémie d'obésité que connaît notre société actuelle, nous allons étudier les liens qu'il y a entre petits poids de naissance et risque d'obésité à l'âge adulte, donc de syndrome métabolique.

Environnement modifiant le poids de naissance :

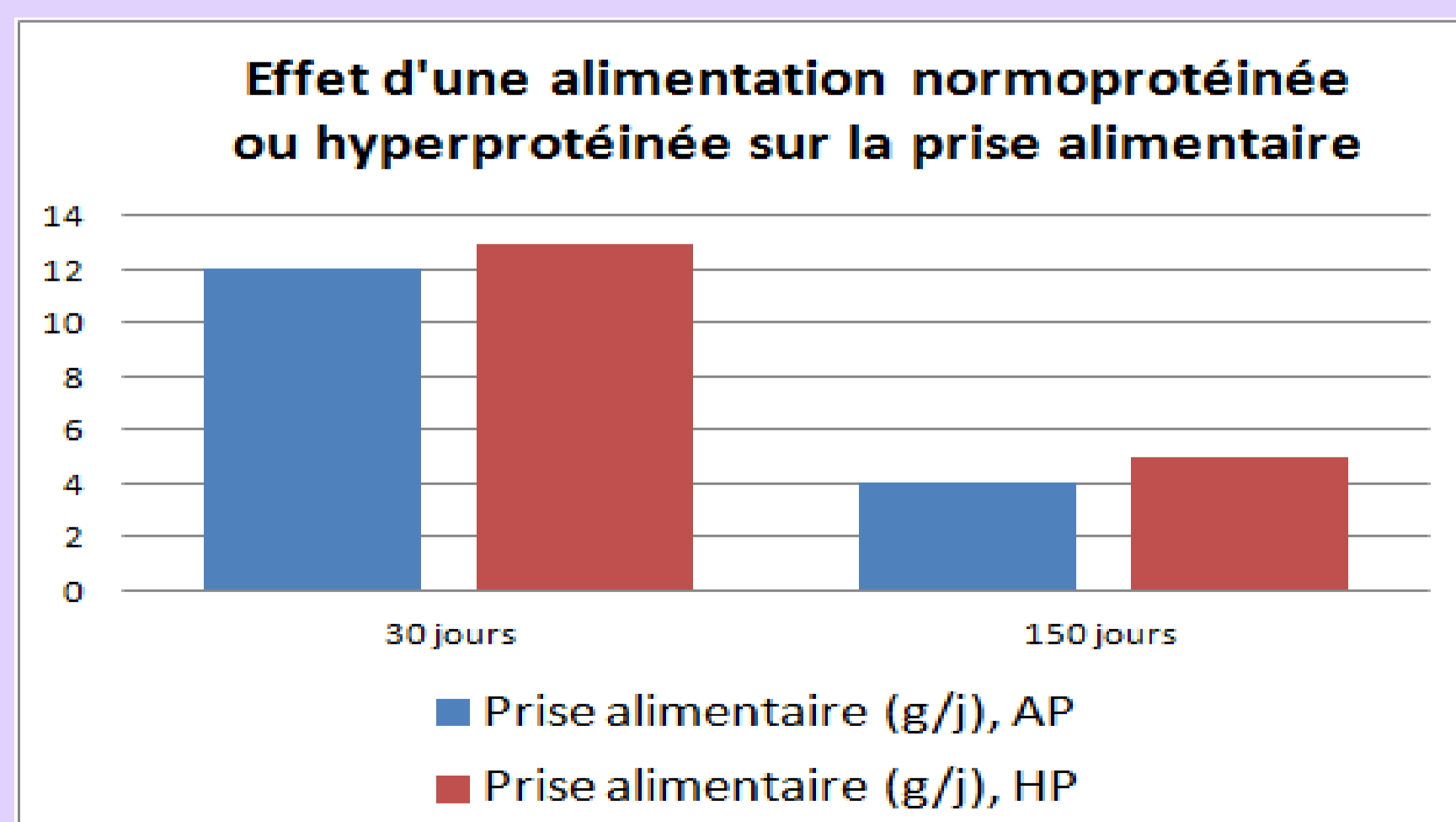
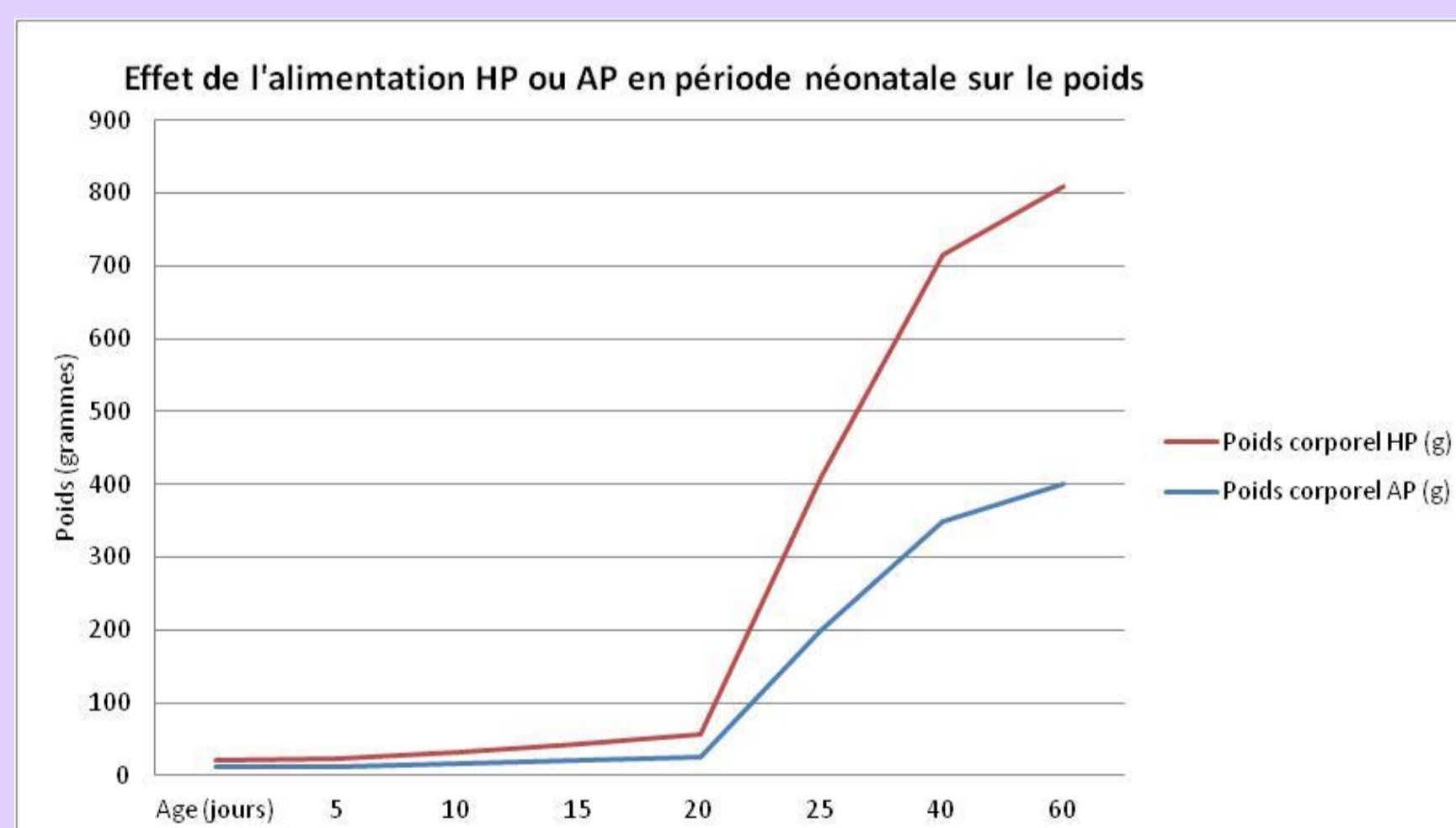
Faible poids de naissance	Fort poids de naissance
RCIU (retard de croissance intra-utérin)	Excès d'apport
Carence en micronutriments	Diabète gestationnel faible
Diabète gestationnel fort	Infection de la mère
Exposition de la mère aux glucocorticoïdes	
Environnement social	

Expérience n°1 :

Protocole montrant les effets d'une nutrition artificielle hyperprotéinée (HP) par rapport à une nutrition normoprotéinée (adaptée AP) pendant la période néonatale :



Résultats expérimentaux 1 :

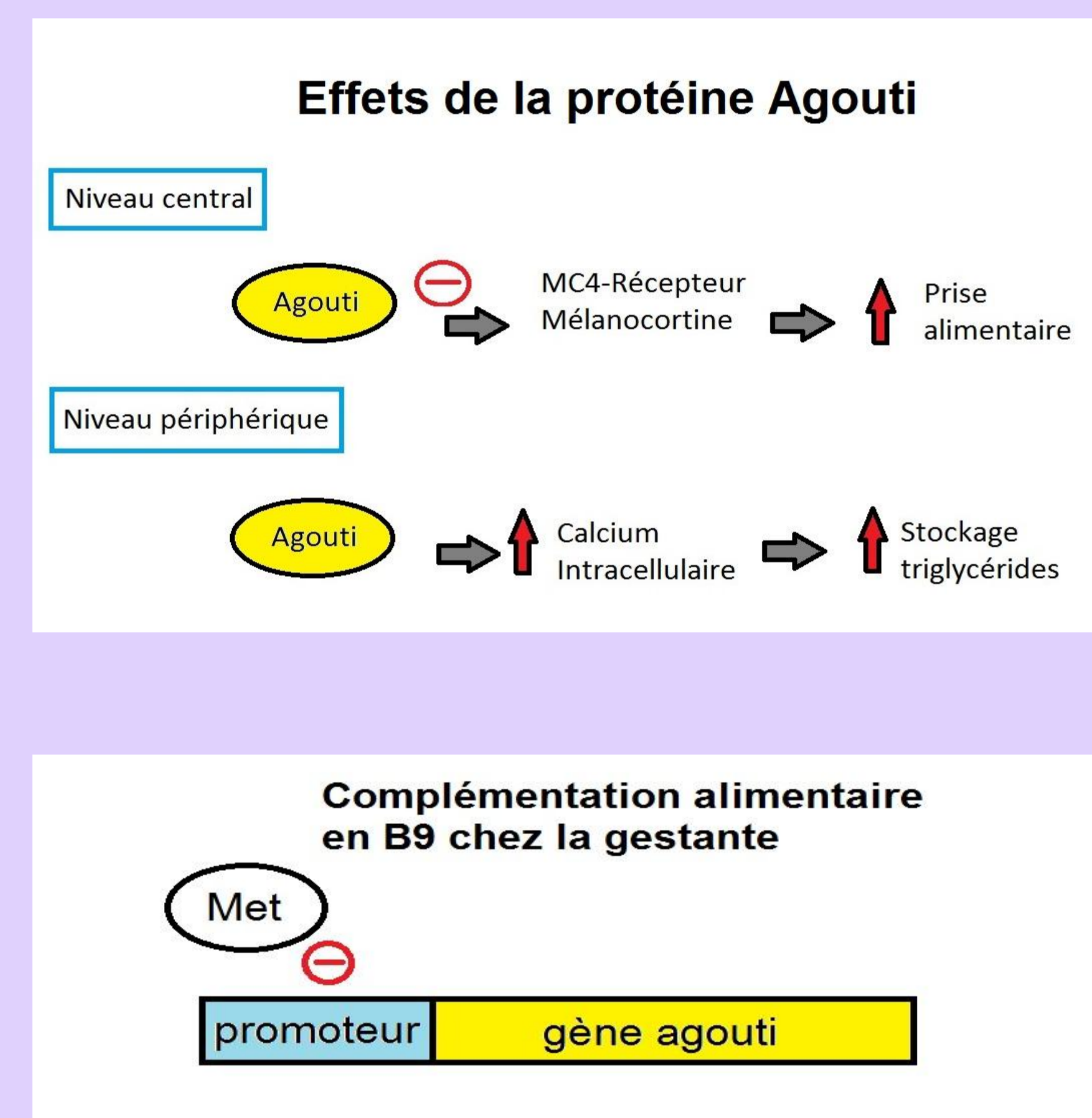


On observe une augmentation du poids et de la prise alimentaire des rats HP.

On conclut qu'une alimentation HP en période néonatale induit un effet durable sur le stockage des graisses et la régulation centrale du métabolisme énergétique.

Expérience n°2 :

Exemple d'un gène régulateur du métabolisme modifié par l'épigénétique : le gène Agouti (allèle yellow) chez la souris.



Résultats expérimentaux 2 :

On observe qu'une complémentation en acide folique chez la mère permet de retrouver un phénotype sain.



Figure 1. Souris normale (pelage sombre) et souris jaune obèse (A**).

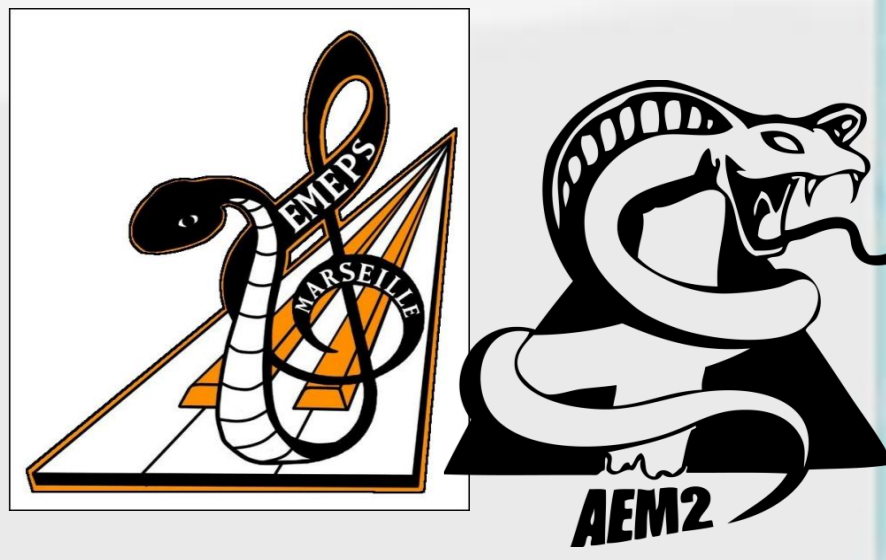
Conclusion :

Le phénomène d'empreinte métabolique implique divers mécanismes qui interagissent. Nous remarquons en particulier l'hypothèse du phénotype économe et les modifications épigénétiques responsables de changements durables du métabolisme. Les résultats des expériences exposées nous conduisent à mettre l'accent sur un régime maternel complété en acide folique tout au long de la grossesse, en prévention face à un petit poids de naissance annoncé. Enfin, rappelons la nécessité de maintenir une alimentation équilibrée et mesurée tout au long de la vie. La difficulté principale reste alors de corrélérer et d'étendre les études animales au modèle humain.

via les effets synaptiques de l'IL-1 β

Berton Quentin¹, Biondo Marc², Destrebecq Thibault³

1,L3 Médecine, 2,L3 Médecine, 3,L3 Médecine

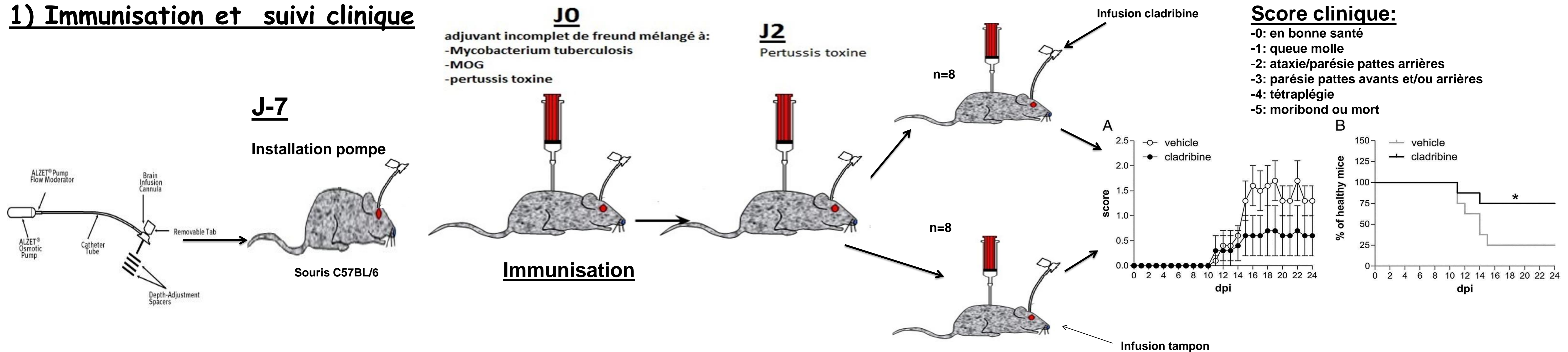


Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique démyélinisante chronique du système nerveux central. Elle se caractérise par l'association de processus neuroinflammatoires et de neurodégénérescence progressive et irréversible. Ces lésions de perte neuronale et de troubles de la transmission nerveuse sont responsables des déficits neurologiques chroniques des patients. Les traitements actuels ciblent les processus inflammatoires. Malgré ces traitements qui limitent le nombre de poussées, certains patients s'aggravent sur le plan fonctionnel (moyen terme). Ainsi l'enjeu serait celui d'associer un traitement neuroprotecteur. La cladribine (analogue de la purine utilisé dans la leucémie à tricholeucocyte) a fait l'objet de l'étude clinique CLARITY dans la SEP. Il a été observé une diminution des poussées et un ralentissement de la perte fonctionnelle, appréciée sur le score EDSS. De cette observation, les auteurs émettent l'hypothèse d'une action neuroprotectrice de ce traitement. L'objectif de ce travail est d'apporter des arguments scientifiques en faveur de cette hypothèse. Pour cela, ils testent son action dans le modèle de SEP, l'EAE, en injectant le produit par voie intracérébroventriculaire (i.c.v.) qui permet de cibler directement le SNC. Dans un premier temps, nous présenterons les effets cliniques d'une injection i.c.v. de cladribine sur une souris EAE, puis le mode d'action sera illustré par des études électrophysiologiques réalisées sur des tranches de tissu nerveux et des études immunohistochimiques visant plus spécifiquement des modifications des cellules microgliales et astrogliales.

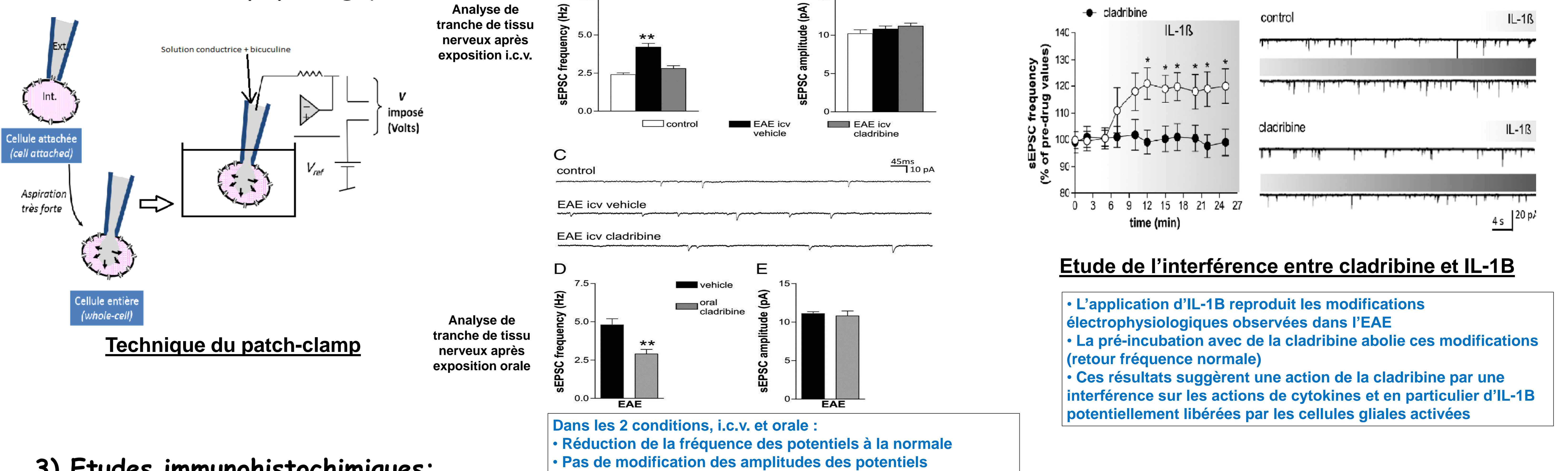
Stratégie expérimentale et résultats:

1) Immunisation et suivi clinique

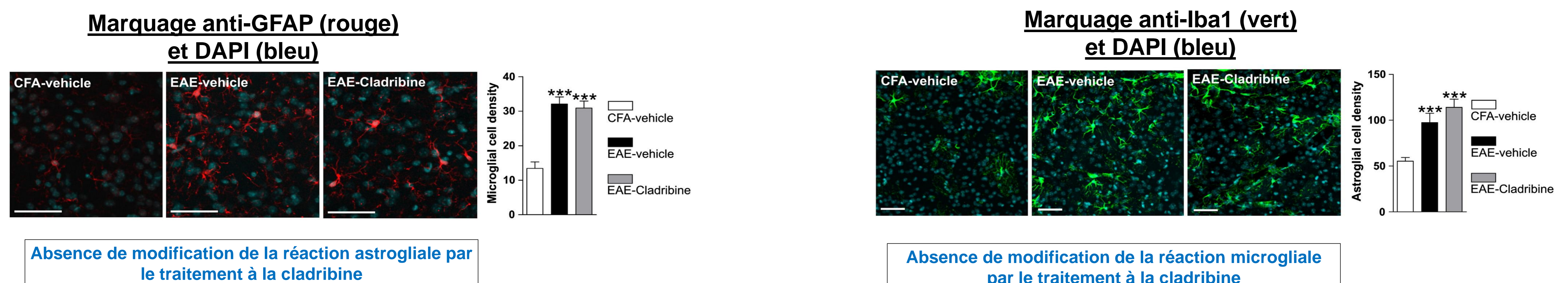


Ces résultats démontrent que la cladribine :
 • ne retarde pas le début d'apparition des premiers signes neurologiques
 • diminue la gravité des signes cliniques
 • du fait que l'injection i.c.v. n'agit pas sur les effecteurs immunitaires, les auteurs suggèrent une action locale neuroprotectrice qu'ils vont illustrer par des études complémentaires électrophysiologiques

2) Etudes électrophysiologiques:



3) Etudes immunohistochimiques:



Conclusion

Cette étude a démontré que les déficits cliniques et synaptiques de souris atteintes d'EAE sont atténués par la cladribine du fait d'un effet neuroprotecteur. Les auteurs émettent l'hypothèse d'une action sur IL-1 β . Cette cytokine augmente la libération de glutamate et réduit la signalisation GABA. Cette action favorise des lésions neuronales et la neurotoxicité. Les effets décrits de la cladribine sur l'hyperexcitabilité synaptique accompagnant EAE ne semble pas impliquer une action sur la microglie ou sur l'activation astrogliale mais elle interfère cependant avec l'effet de l'IL-1 β au niveau des synapses glutamatergiques. Il a été montré par ailleurs que l'infiltrat lymphocytaire T et les cellules microgliales activées sécrètent l'IL-1B à une concentration suffisamment élevée pour diffuser dans le LCR de patients atteints de SEP. Ceci peut induire une altération généralisée de la transmission synaptique et favoriser la mort neuronale. D'autres recherches sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes à la base des effets de la cladribine (Serono) sur les améliorations du fonctionnement synaptique et neuronal observées dans l'EAE. Cet agent thérapeutique n'a pas obtenu l'autorisation de mise au marché (AMM) en France et l'agrément de la FDA (Food and Drug Administration) aux USA du fait d'effets secondaires trop fréquents. Un apport prouvé neuroprotecteur ajouté à un effet anti-inflammatoire pourrait améliorer le dossier scientifique et ouvrir des possibilités d'utilisation dans d'autres domaines pathologiques dans lesquels les processus d'excitotoxicité joueraient un rôle.

Remerciements et iconographie :

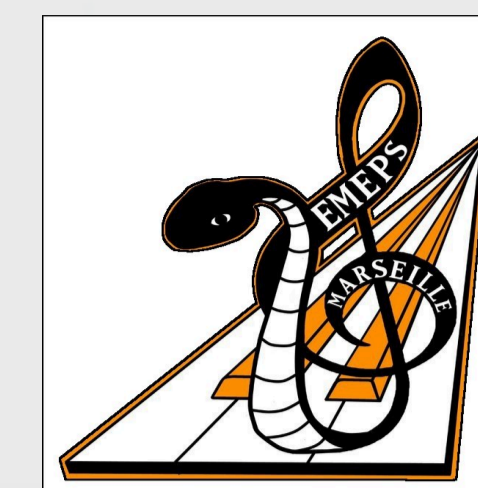
-abiens.snv.jussieu.fr/AHA/docs/LV207/Patch-clamp%201213.pdf
 -http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
 -Remerciements au Dr Boucraut

Article analysé :

Musella A, Mandolesi G, Gentile A, Rossi S, Studer V, Motta C, Sepman H, Fresegna D, Haji N, Paolillo A, Matarese G, Centonze D. Cladribine interferes with IL-1 β synaptic effects in experimental multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2013 Nov 15;264(1-2):8-13.



Vers la fin de l'alcoolisme ?



Andréani Julien (L3 pharmacie), Borges Sébastien, Boyer Jérémy, Heraud Alexandre, Lawand Chafic, Manciet Pierre (L3 médecine)

L'alcoolisme, reconnu par l'OMS comme un trouble mental et du comportement, concerne 140 millions de personnes en 2003. Le récepteur 5-HT_{2c} a été reconnu comme étant impliqué dans la consommation d'éthanol. Sa modulation par des agonistes et antagonistes modifie la consommation d'alcool (Tomkins et al., 2002). Les agonistes de ce récepteur seraient des thérapies pour traiter la consommation abusive de substances addictives comme l'alcool (Higgins and Fletcher, 2003). Le Ro60-175 a été identifié comme étant un agoniste de la famille des récepteurs 5-HT₂ (Porter et al., 1999). Mais la structure du récepteur 5-HT_{2c} est très proche des récepteurs 5-HT_{2a} et 5-HT_{2b} (Julius et al., 1990), ce qui fait qu'un agoniste non spécifique du récepteur 5-HT_{2c} (comme le Ro60-175) peut avoir des effets indésirables. Un agoniste sélectif du récepteur 5-HT_{2c} a été développé, le (-)-trans-PAT. Cette molécule présente aussi une propriété d'antagoniste des récepteurs 5-HT_{2a} et 5-HT_{2b} (Booth et al., 2009).

Objectif : Comparer les effets sur la consommation volontaire d'éthanol chez les rats du Ro60-175, du (-)-trans-PAT et du SB242,84 (antagoniste spécifique du récepteur 5-HT_{2c}), ainsi que leurs effets sur l'augmentation de la consommation après une période de privation.

Méthodologie et résultats

Figure 1 : Le Ro60-175 diminue significativement la consommation de gel simple et de gel+éthanol le jour de l'injection.

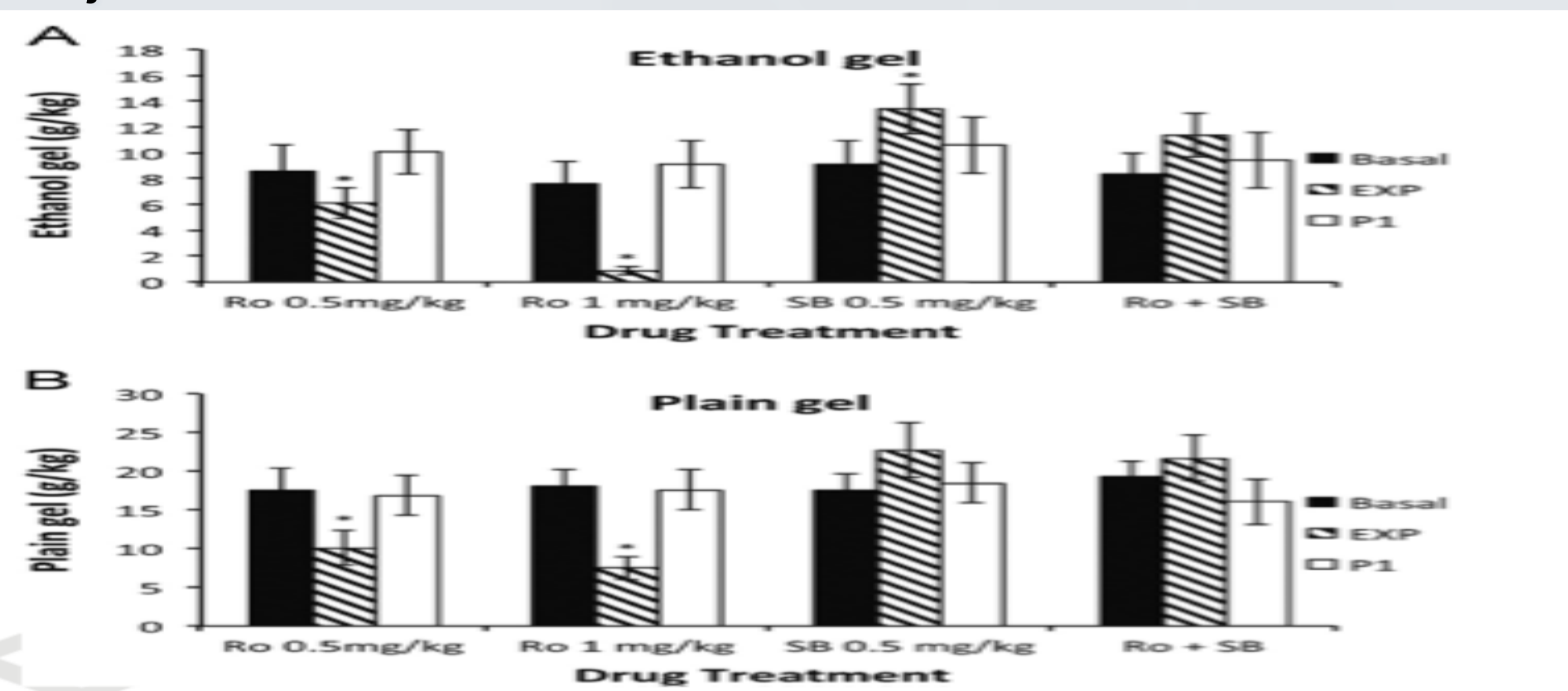


Figure 3 : Le trans-PAT diminue significativement la motivation des rats à consommer de l'éthanol

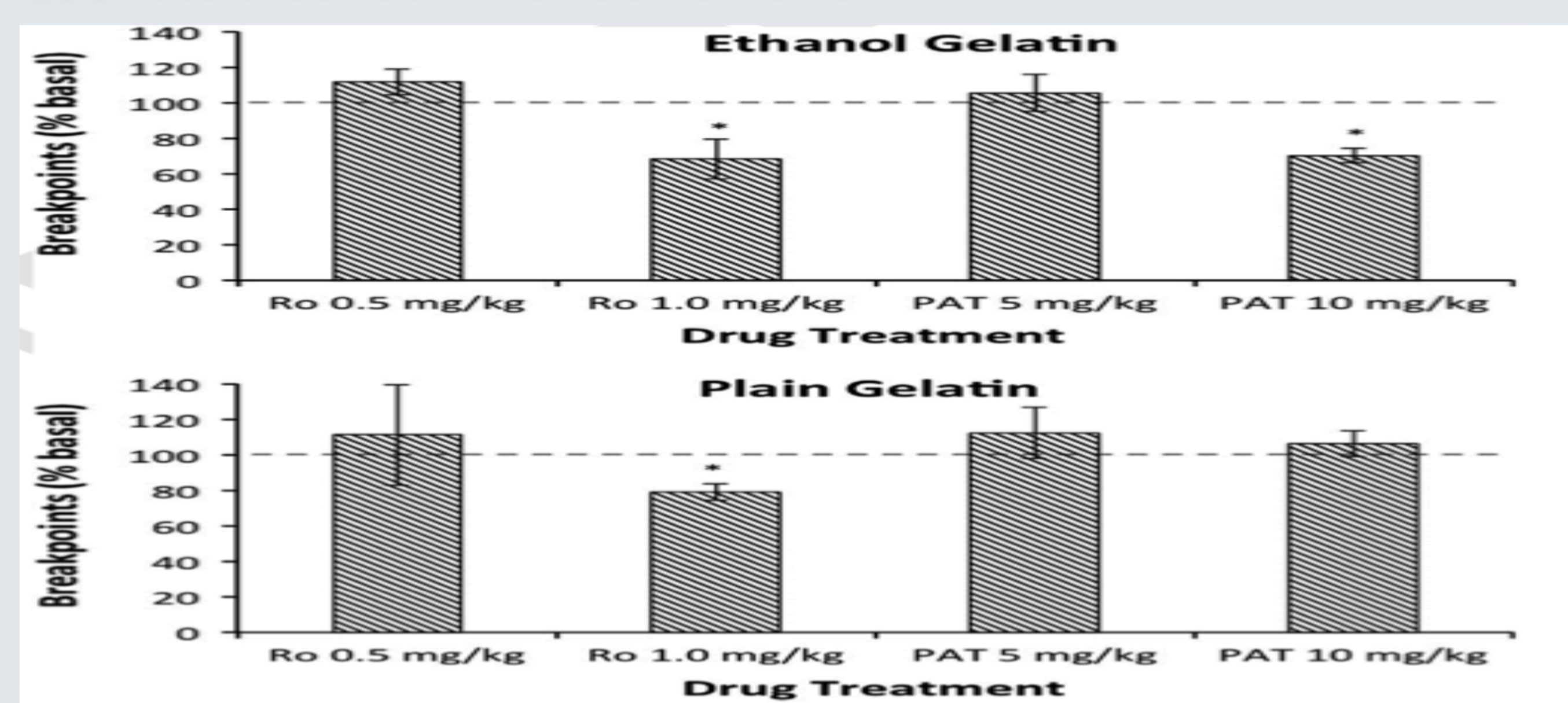


Figure 2 : Le trans-PAT réduit seulement la consommation de

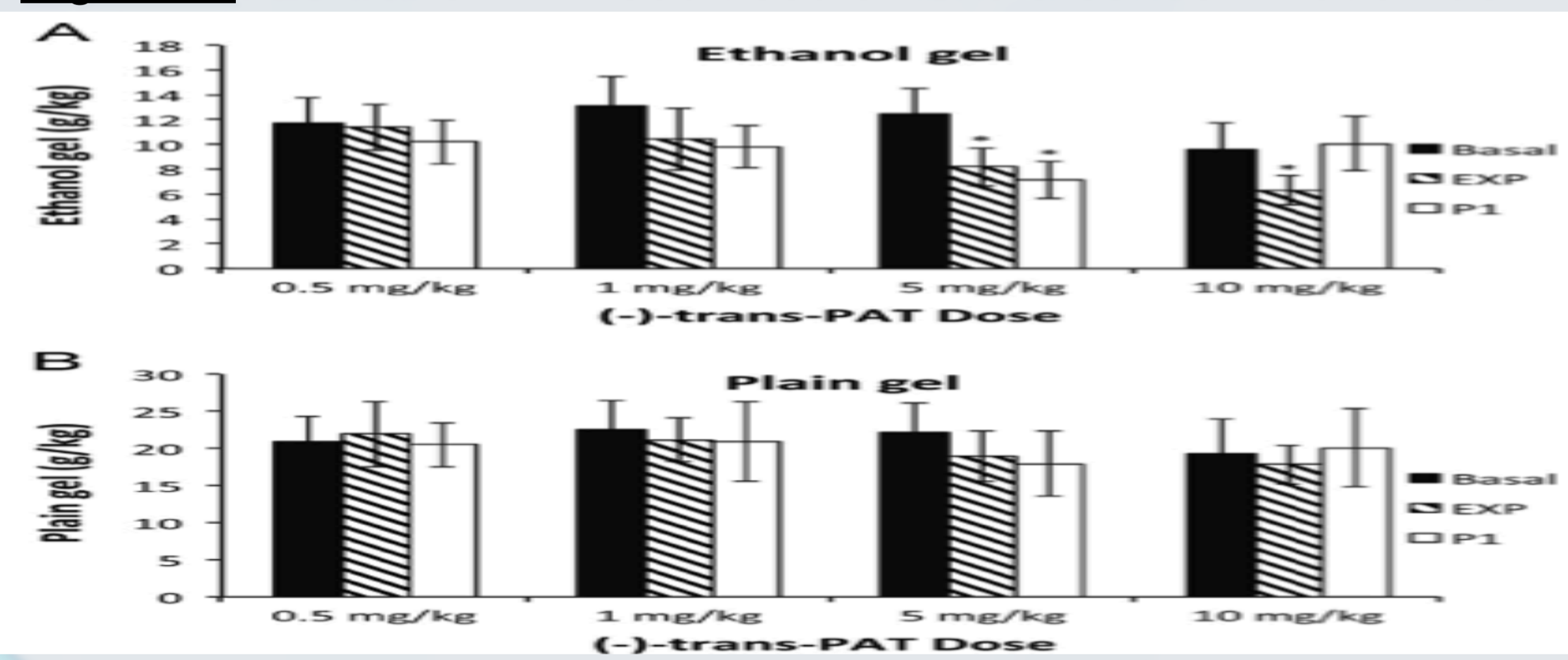
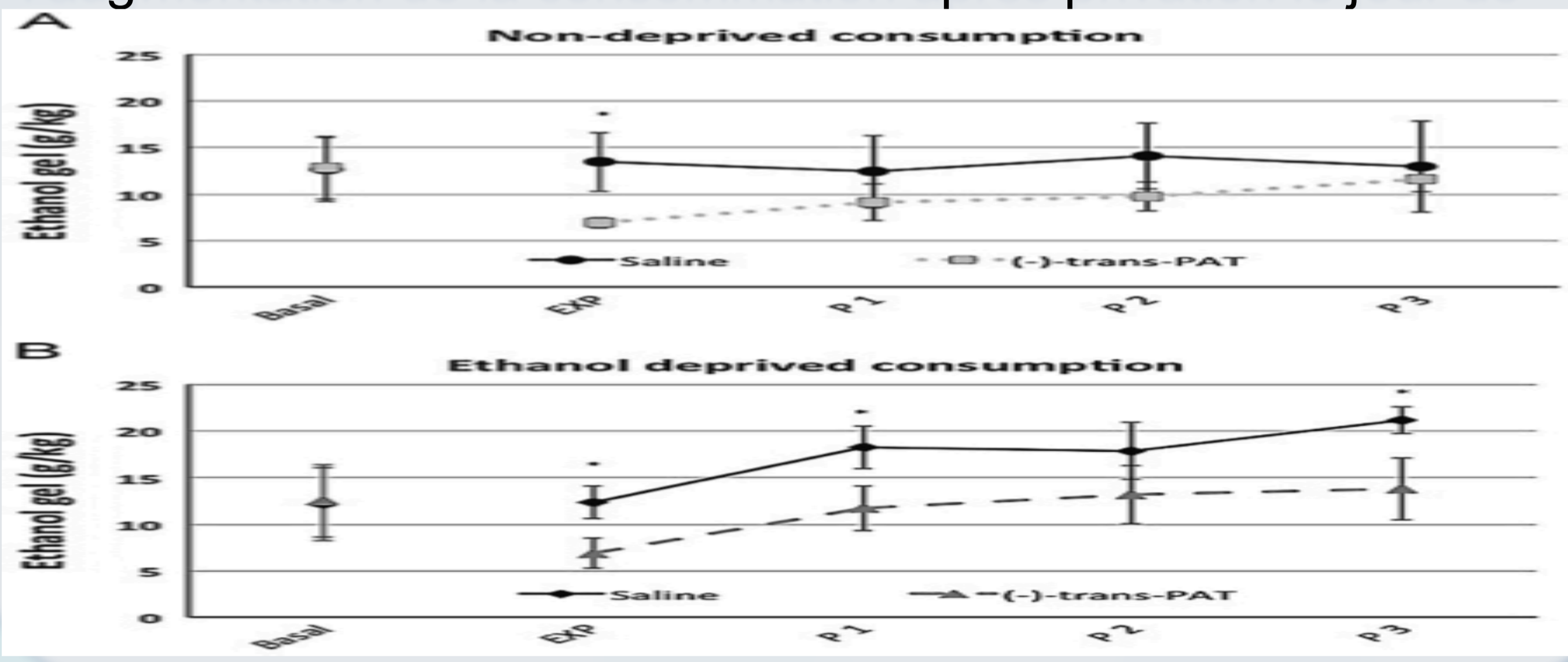


Figure 4 : Chez les rats privés d'éthanol, le trans-PAT limite l'augmentation de la consommation après privation le jour de



Discussion

Le (-)-trans-PAT qui est un agoniste spécifique du récepteur 5-HT_{2c} et un antagoniste du récepteur 5-HT_{2a-2b} diminue la consommation volontaire d'éthanol et réduit l'augmentation de la consommation après une période de privation. En revanche, l'agoniste non sélectif du récepteur 5-HT_{2c}, le Ro60-175, diminue aussi bien la consommation de gel d'éthanol que celle de gel témoin et n'a aucun effet sur l'augmentation de la consommation après privation.

Le (-)-trans-PAT semble donc être une molécule efficace dans le traitement de l'alcoolisme par ces propriétés pharmacologiques. Il reste maintenant à démontrer son efficacité chez l'homme au cours d'essais cliniques.

Sources de l'iconographie et références bibliographiques

- Booth R.G, Fang L., Huang Y., Wilczynski A., Sivendran S., 2009. (1R, 3S)-(-)-Trans-PAT: A novel full-efficacy serotonin 5-HT_{2C} receptor agonist with 5-HT_{2A} and 5-HT_{2B} receptor inverse agonist/antagonist activity. *European Journal of Pharmacology* 615, 1-9.
- Higgins G.A, Fletcher P.J., 2003. *Serotonin and drug reward : focus on 5-HT_{2C} receptors*. *European Journal of Pharmacology* 480, 151-162.
- Julius D., Huang K.N., Livelli T.J., Axel R., Jessel T.M., 1990. *The 5HT₂ receptor defines a family of structurally distinct but functionally conserved serotonin receptors*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87, 928-932.
- Porter R.H., Benwell K.R., Lamb H., Malcolm C.S., Allen N.H., Revell D.F., Adams D.R., Sheardown M.J., 1999. *Functional characterization of agonists at recombinant human 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} and 5-HT_{2C} receptors in CHO-K1 cells*. *British Journal of Pharmacology* 128, 13-20.
- Tomkins D.M., Jonarchi N., Tampakeras M., Martin J.R., Wichmann J., Higgins G.A., 2002. *An investigation of the role of 5HT(2C) receptors in modifying ethanol self administration behaviour*. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 71, 735-744.
- Article étudié : Kasper, J., et al., *The serotonin-2 receptor modulator, (-)-trans-PAT, decreases voluntary ethanol consumption in rats*. *Eur J Pharmacol* (2013).
- Remerciements au Dr. Sylvie Thirion pour son aide dans la conception de ce poster.

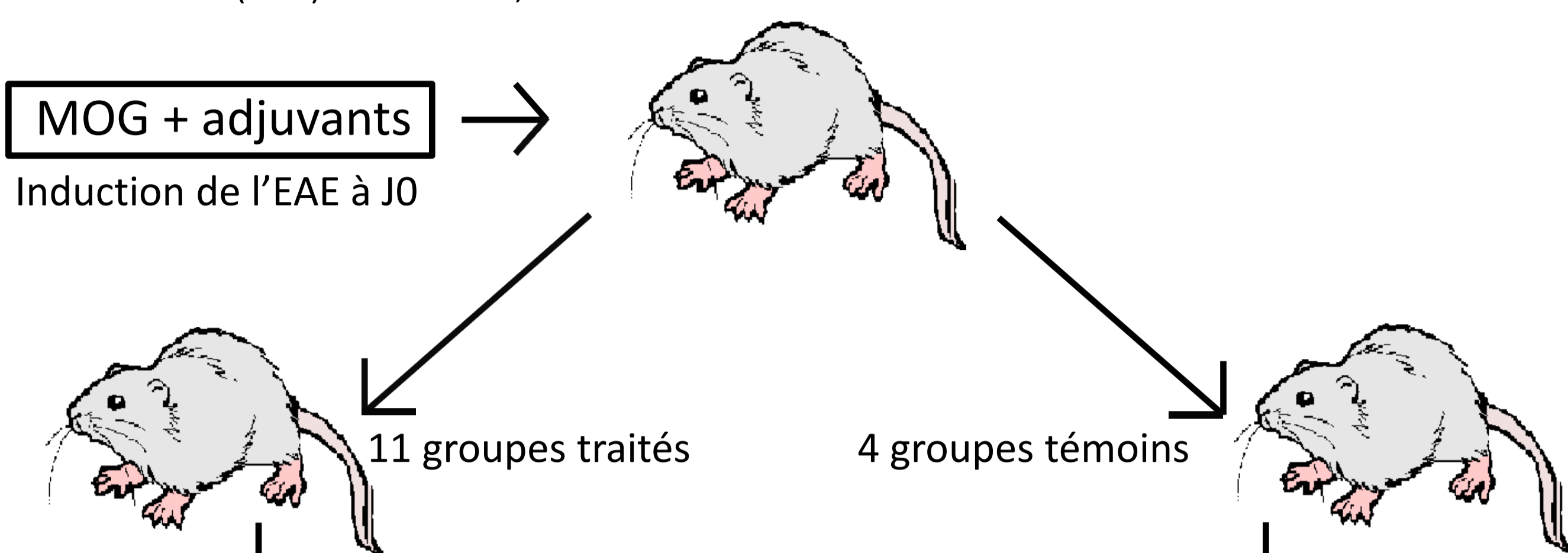
Introduction :

L'article analysé a comme objectif de tester l'efficacité de l'administration intra-nasale de médicaments dans le traitement de l'**Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale (EAE)**. Les auteurs utilisent des **médicaments connus** pour leur efficacité par voie générale dans traitement de la sclérose en plaques et de l'EAE. Ils comparent leur action en fonction de leur mode d'administration : voie systémique ou intra-nasale. Les principales données extraites de l'article permettent d'illustrer la **potentialisation de ces médicaments** lorsqu'ils sont administrés par voie nasale, voie qui ciblerait davantage le **Système Nerveux Central (SNC)**. La deuxième partie de la présentation aborde la question des voies de transport vers le SNC et de la pharmacocinétique des médicaments appliqués par voie intra-nasale.

Matériel, induction de l'EAE, traitement et suivi

Les traitements utilisés sont les suivants :

- L'**acétate de Glatiramère (AG)** ou Copaxone®, indiqué pour réduire la fréquence des poussées de la SEP
- La **Prednisolone**, glucocorticoïde immunosuppresseur
- Le **Cannabidiol (CBD)** ou Sativex®, utilisé comme anti-inflammatoire



Score clinique

- Score 0 : Absence de symptômes
- Score 1 : Queue flasque
- Score 2 : Aréflexie
- Score 3 : Parésie du membre inférieur
- Score 4 : Paralyse du membre inférieur
- Score 5 : Tétraplégie
- Score 6 : Mort de l'animal

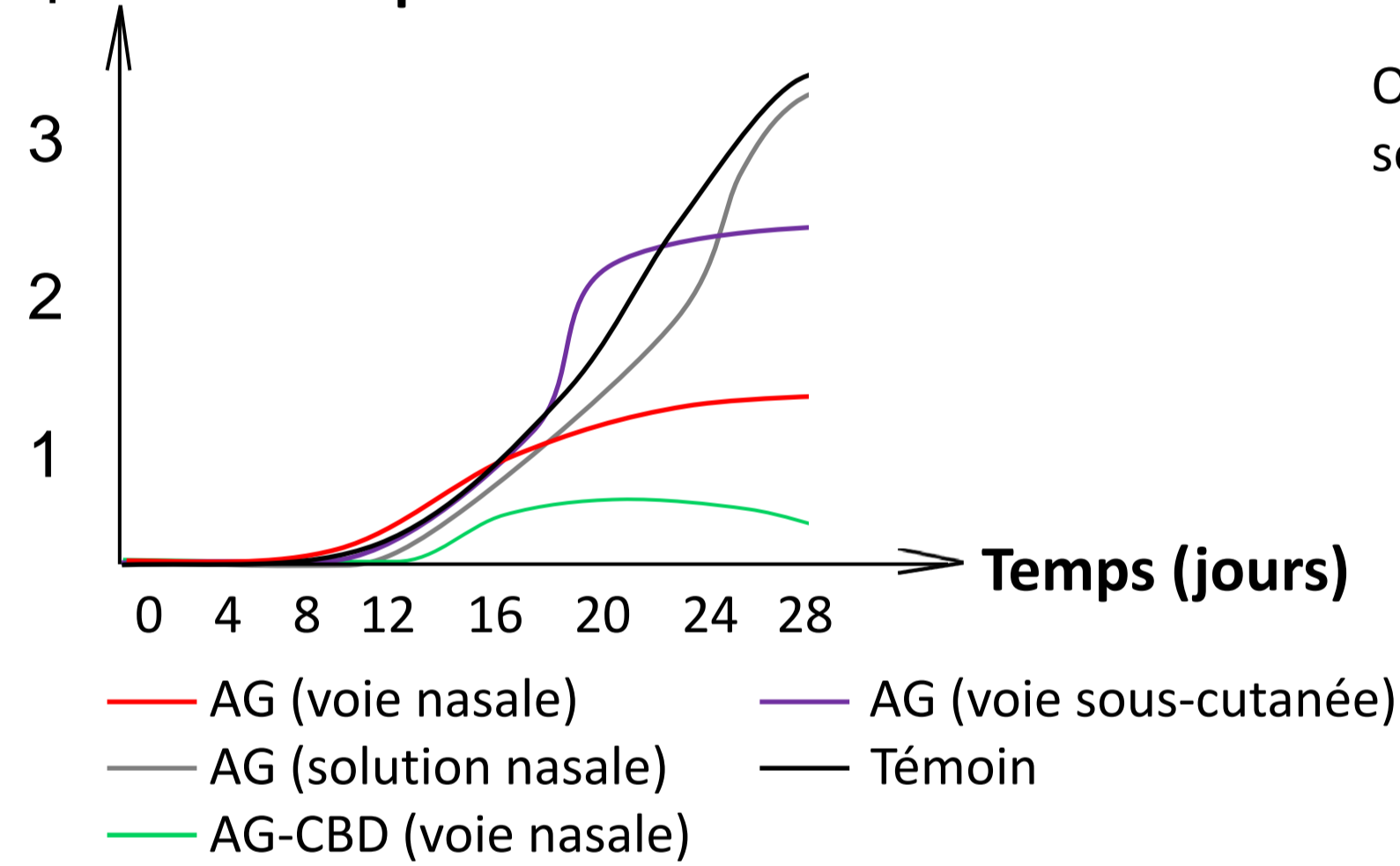
Etude du SNC

- Extraction du cervelet, quantification de l'expression des ARN messagers des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF α) par RT-PCR
- Extraction du cerveau, évaluation en histologie de la prolifération cellulaire révélée par l'incorporation du BrdU dans les zones de neurogenèse.

Présentation des expériences

1. Traitement préventif des souris EAE-induites

4 Score clinique de l'EAE

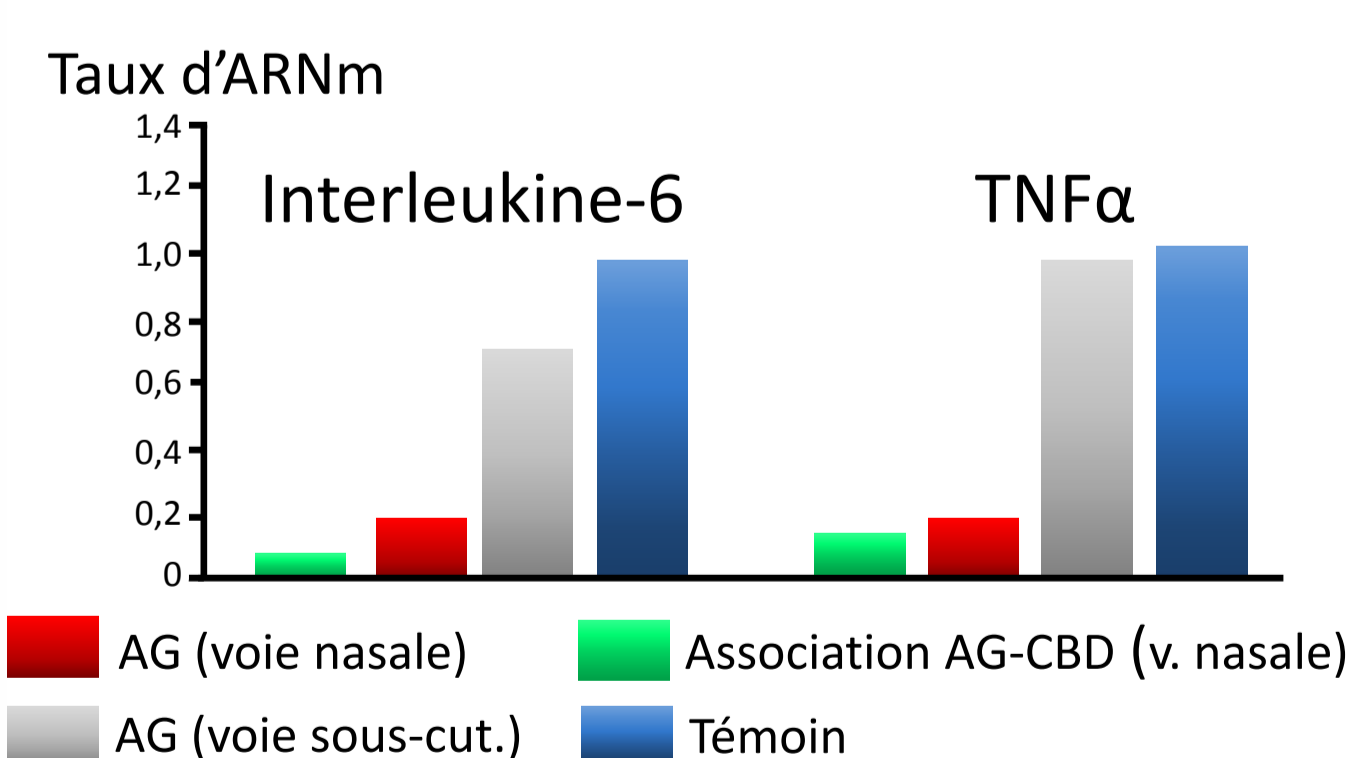


On relève le score clinique moyen de chaque groupe de souris traitées sur 28 jours (induction de l'EAE à J0).

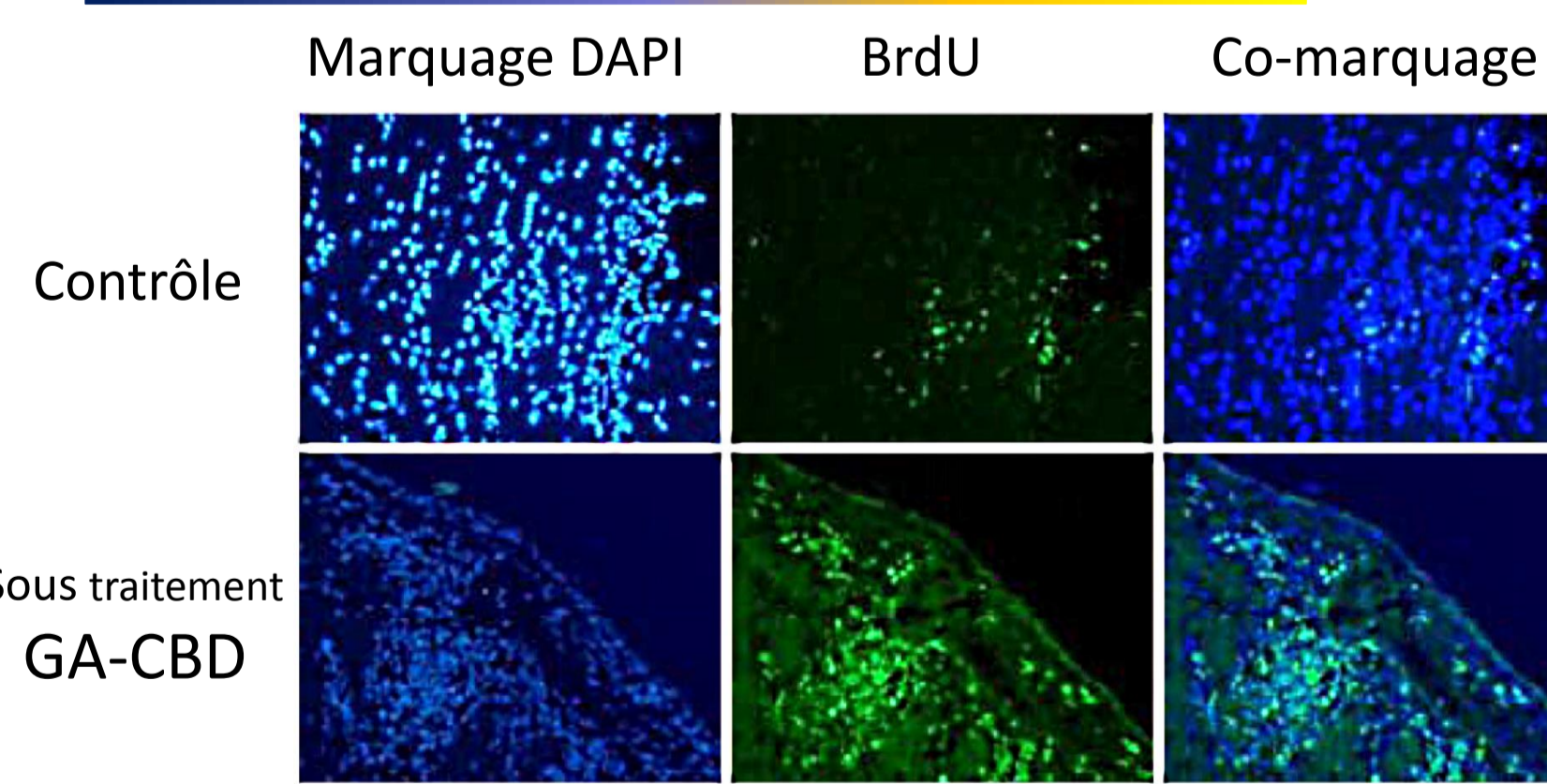
Traitement du groupe (5 souris)	Score moyen du groupe	Score maximal au sein du groupe	Score moyen du groupe à la fin de l'expérience (J26)	Mortalité	Inhibition
AG par voie nasale	1,70 ± 0,37*	3,00 ± 0,41*	1,75 ± 0,75*	0**	39,10 %
AG par voie sous cutanée	2,61 ± 0,34	4,60 ± 0,40	3,40 ± 0,68	1	6,45 %
AG-CBD (voie nasale)	0,444 ± 0,15*	1,40 ± 0,37*	0,50 ± 0,39*	0	82,81 %
Témoin	2,79 ± 0,34	5,40 ± 0,40	4,80 ± 0,80	3**	---

Une à deux astérisques signifient une différence significative avec des P respectivement <0,05 et <0,01 par rapport au groupe témoin et au groupe ayant reçu l'administration sous-cutanée. On remarquera particulièrement les données de la dernière colonnes sur l'**inhibition** qui reflètent l'amélioration conférée par la voie nasale et la polythérapie.

2. Mesure de l'expression des ARNs messagers de l'IL-6 et du TNF- α



3. Marquage de la SVZ (zone sous-ventriculaire) au BrdU et au DAPI



On observe une augmentation de cellules BrdU positives chez souris traitées. On interprète ce résultat comme le témoin du **renouvellement neuronal accru**.

Conclusions et perspectives d'avenir

Ces travaux ont permis de montrer l'intérêt potentiel de la **voie intranasale** dans le traitement de maladies neurologiques comme l'EAE. Les mécanismes impliqués dans la délivrance de molécules depuis la cavité nasale vers le SNC ne sont pas encore entièrement compris, mais l'**imagerie notamment nucléaire** a apporté des éléments de réponse en permettant le suivi des molécules délivrées. L'utilité de la voie nasale en thérapeutique, par l'administration de protéines, de peptides, de gènes ou de cellules souches, a fait l'objet de nombreuses études chez l'animal. Son efficacité chez l'homme soulève plusieurs problèmes, notamment du fait des **différences anatomiques et fonctionnelles** des fosses nasales et du SNC entre les modèles animaux (rat, souris) et l'homme. Il faudrait pouvoir s'assurer, en plus du passage de la majorité des molécules vers le SNC, de leur adressage ciblé et de l'absence d'effets secondaires délétères. Un **essai clinique** a cependant été réalisé chez l'homme. Ainsi, l'application d'insuline par voie nasale a permis une nette amélioration des fonctions cognitives et une modification des taux plasmatiques de β -amyloïde chez des patients présentant un stade léger de la **maladie d'Alzheimer**. **En étant non-invasive et en permettant de contourner la barrière hémato-encéphalique, la voie nasale a obtenu l'intérêt des chercheurs et des cliniciens; elle pourrait faire l'objet d'autres essais précliniques et cliniques et ainsi donner un espoir pour le traitement de nombreuses maladies neurologiques en ce XXIème siècle.** En effet, il existe dans les laboratoires pharmaceutiques de nombreuses molécules neuroprotectrices dont le développement a été abandonné car elles se sont révélées incapables d'accéder au SNC du fait de la présence des barrières hémato-encéphaliques.

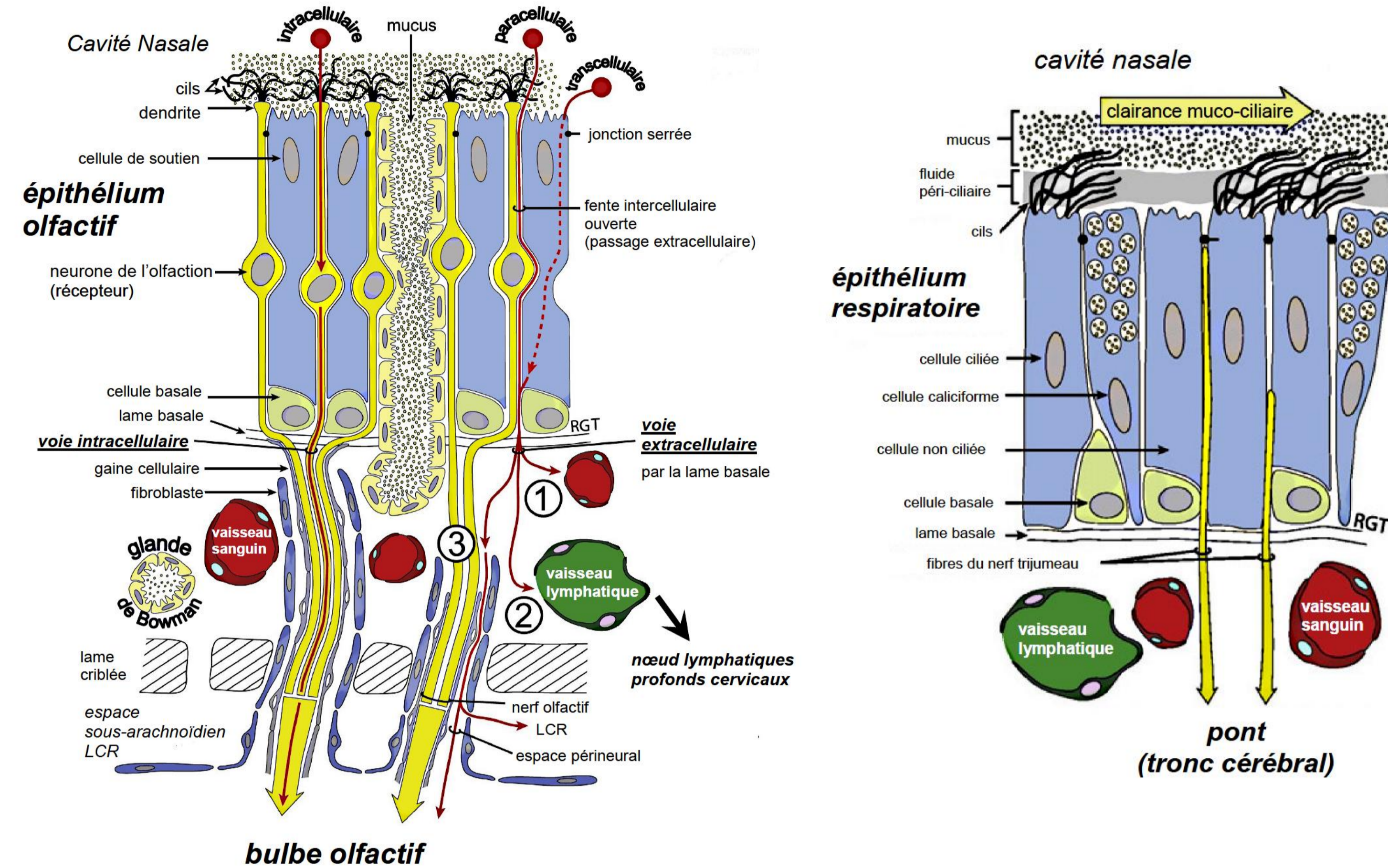
Bibliographie et remerciements

- Article présenté :
 • S. Duchi, H. Ovadia, E. Touitou, 2013. « Nasal administration of drugs as a new non-invasive strategy for efficient treatment of multiple sclerosis », J. Neuroimmunology, 258, 32-40
- Autres références :
 • J. Lochead, G. Thorne, 2012. « Intranasal delivery of biologics to the central nervous system », Advanced Drug Delivery Reviews 64, 614-628
 • R. G. Thorne, G. J. Pronk, V. Padmanabhan, W. H. Frey 2nd, « Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration », Neuroscience 127 (2004) 481-496
 • R. G. Thorne, L. R. Hanson, T. M. Ross, D. Tung, W. H. Frey 2nd, « Delivery of interferon β to the monkey nervous system following intranasal administration », Neuroscience 152 (2008) 785-797
 • M. A. Reager, G. S. Watson, P. S. Green, C. W. Wilkinson, L. D. Baker, B. Cholerton, M. A. Fishel, S. R. Plymate, J. C. Breitner, W. De Groot, P. Mehta, S. Craft, « Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD », Neurology 2008; 70, 440-448
 • C. T. van Velthoven, A. Kavelaars, F. van Bel, C. J. Heijnen, « Nasal administration of stem cells: a promising novel route to treat neonatal ischemic brain damage », Pediatr. Res. 68 (2010) 419-422.
 • A non invasive avenue for Parkinson's disease gene therapy. ScienceDaily, 2013.
 • www.kurve.com/clinicalstudies.asp

Nous exprimons nos sincères remerciements aux auteurs de l'article : S. Duchi, H. Ovadia et E. Touitou; à notre professeur tuteur J. Bourcraut; ainsi qu'à nos autres professeurs : M. Crest, A. Enjalbert, J. Ruel, S. Thirion et A. Touati.

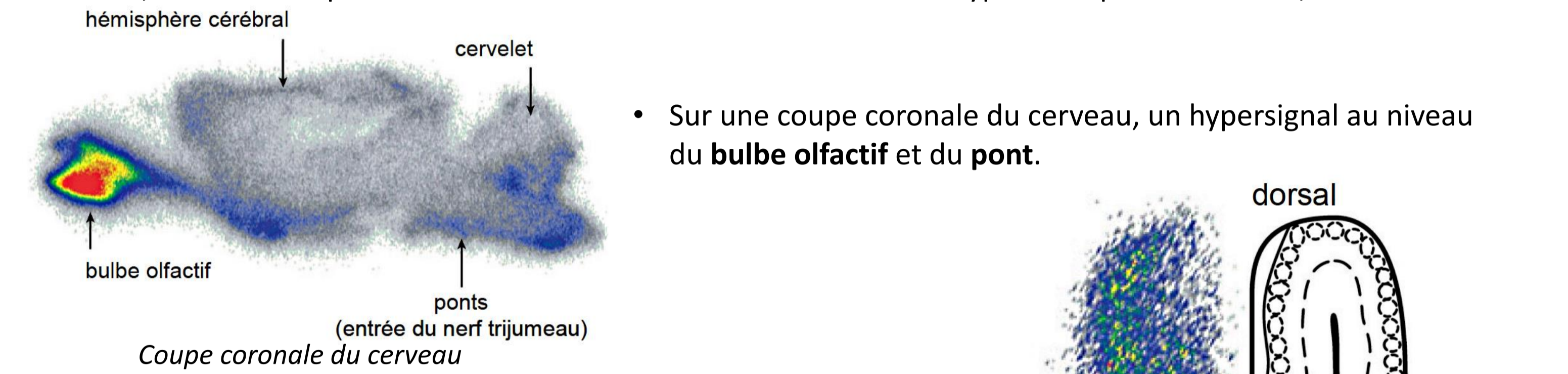
Exploration du devenir du médicament par la scintigraphie

La cavité nasale du rat est tapissée de plusieurs d'épithéliums différents. Le passage et l'absorption de médicaments peuvent se réaliser au niveau des **épithéliums olfactif et respiratoire au niveau des nerfs trijumeaux**. Les schémas ci-dessous illustrent les différentes voies de transport vers le SNC.



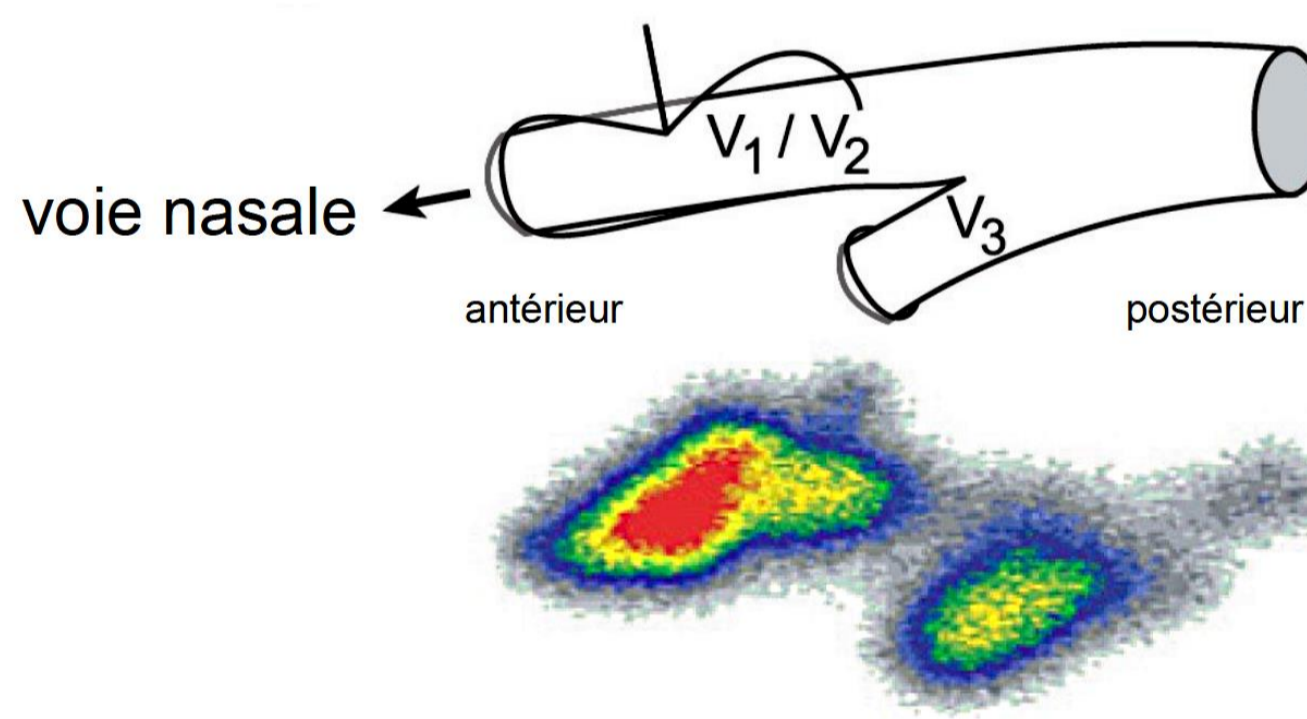
Pour vérifier le passage du médicament dans le SNC, l'approche la plus informative est la **scintigraphie**.

❖ Chez le rat, 30 minutes après l'administration d'**Insulin Growth Factor** de type I marqué à l'iode 125, on voit :



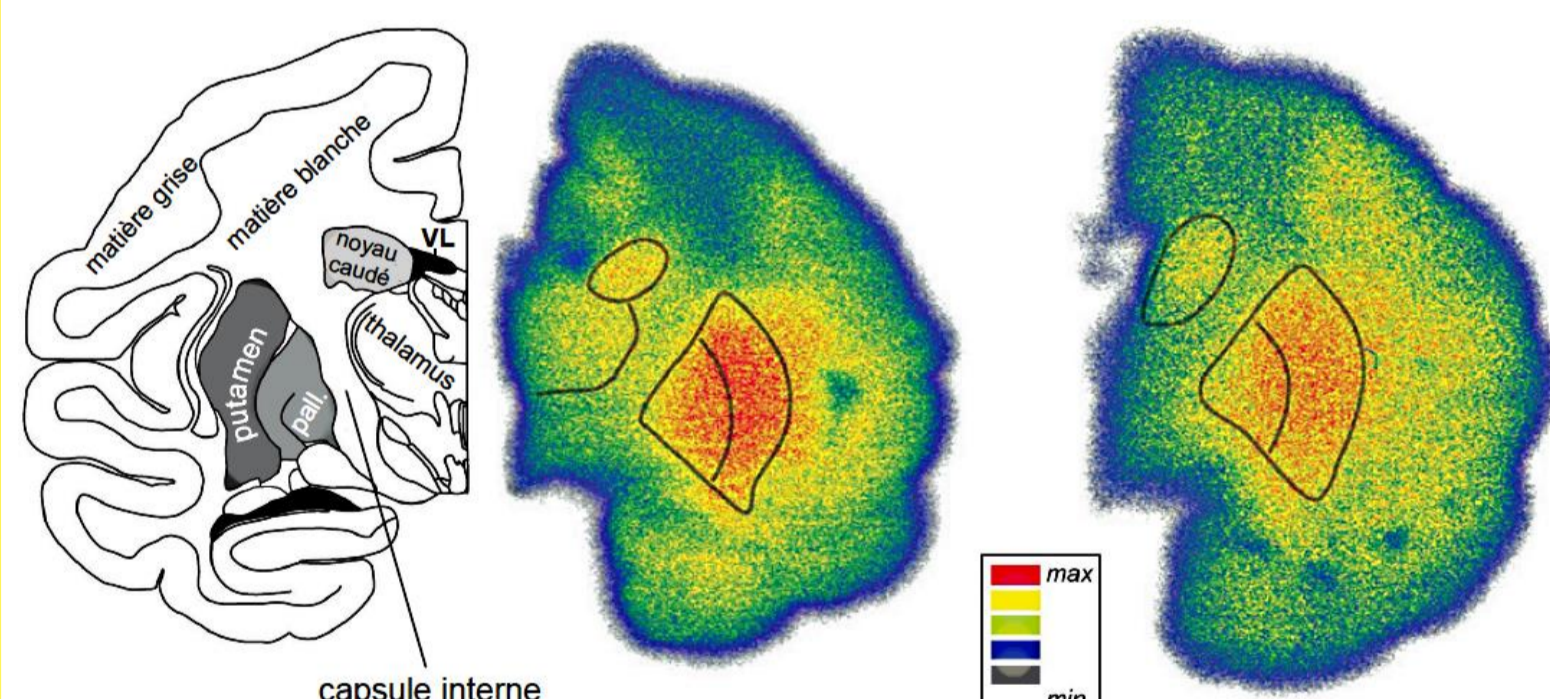
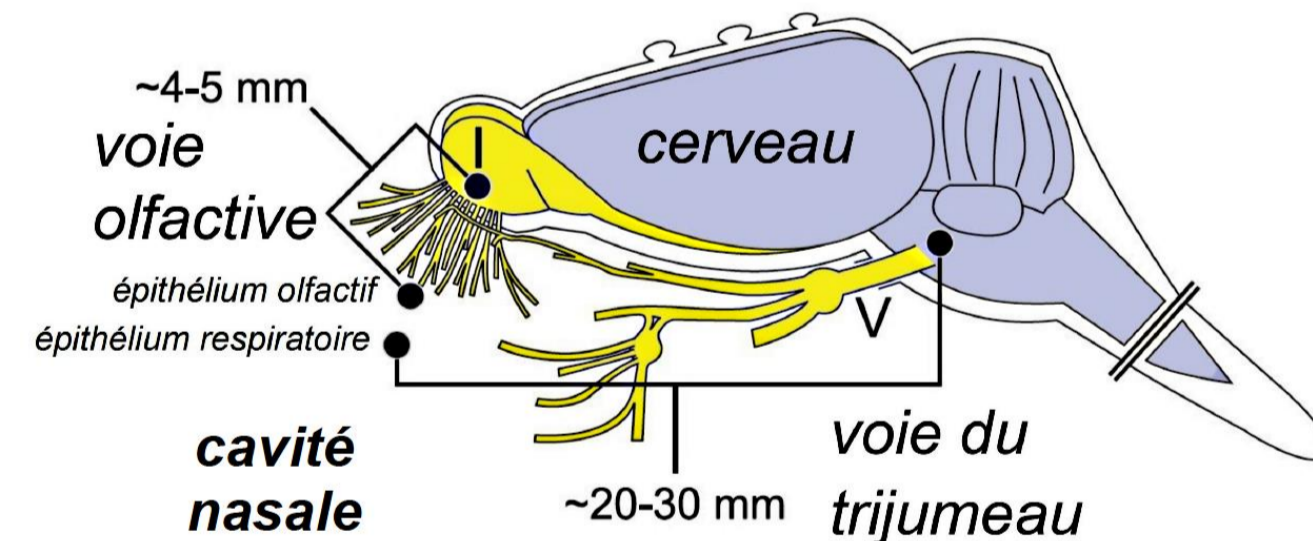
- Sur une coupe coronale du cerveau, un hypersignal au niveau du **bulbe olfactif** et du **pont**.

• Sur une section coronale du bulbe olfactif, un hypersignal sur la partie ventrale, montrant que les molécules sont présentes dans les **neurones olfactifs**.



- Sur une coupe transverse du nerf trijumeau, un hypersignal sur les divisions ophtalmique (V1) et maxillaire (V2), qui innervent la cavité nasale.

Ces images de scintigraphie chez le rat suggèrent que la pénétration s'effectue selon la **voie rétrograde** par les nerfs puis le bulbe olfactif, ou par le nerf trijumeau pour finalement rejoindre le **tronc cérébral** et ensuite être dispersé dans l'ensemble du **SNC**.

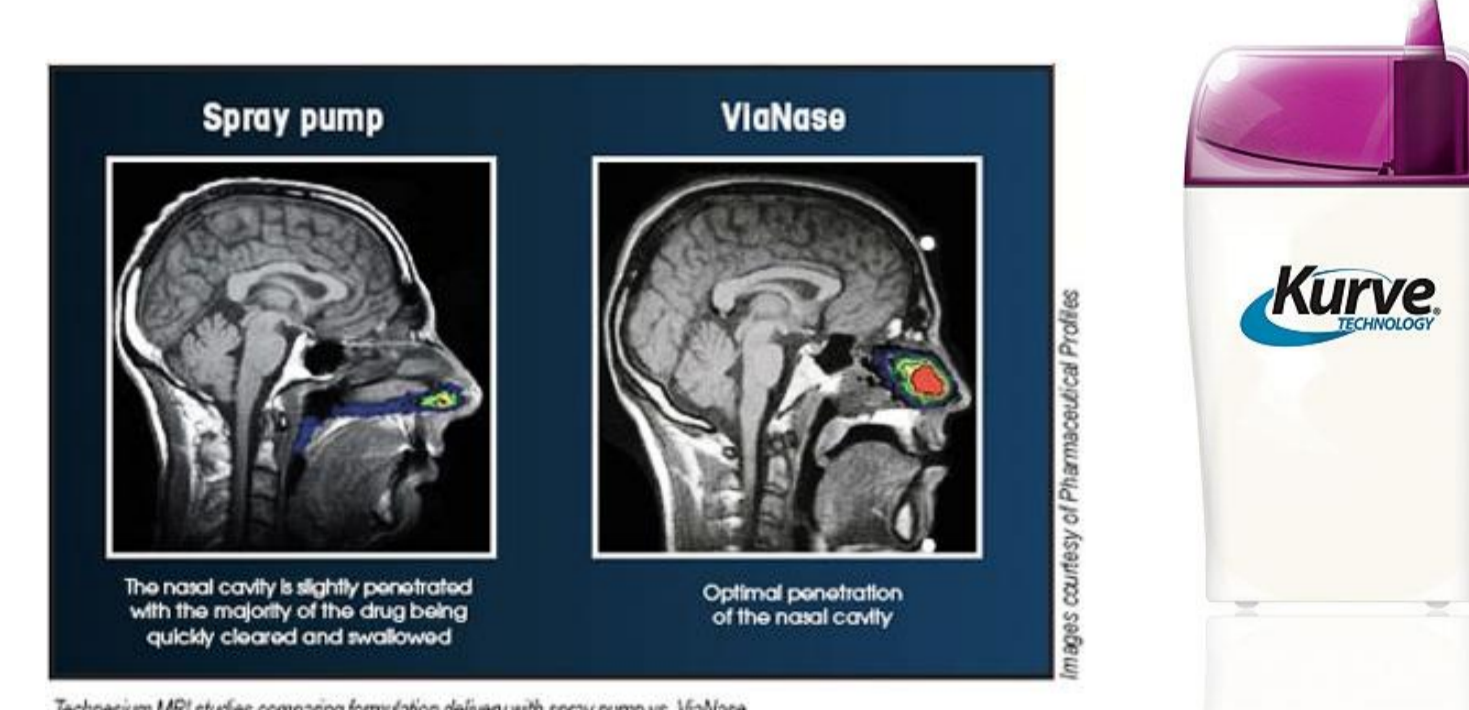


Coupe frontale du cerveau chez deux singes différents

❖ Chez le singe, 60 minutes après l'injection d'interféron- β 1b marqué à l'iode 125, on voit un hypersignal sur les ganglions de la base (putamen, pallidum, et noyau caudé). Ces résultats montrent une pénétration et la dispersion ultérieure du médicament dans le SNC.

Il est proposé dans ce modèle une diffusion plus large via le LCR.

❖ Chez l'homme la scintigraphie a été utilisée pour comparer le devenir d'insuline appliquée par voie intranasale soit par instillation nasale soit en associant un dispositif de pompe (ViaNase) évitant ainsi la dispersion et favorisant le contact prolongé avec la placode olfactive.



En conclusion, ces analyses confirment la diffusion de thérapeutiques vers le SNC en « **by-passant** » la barrière hémato-encéphalique. Elles illustrent aussi que la biodisponibilité varie en fonction des molécules, de leur galénique et du mode d'administration, notamment chez l'homme où le rapport de surface entre muqueuse olfactive et muqueuse respiratoire est plus faible que chez les rongeurs.