



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **27 novembre 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **TERRIER Claire**

Titre de la thèse : « l'enrichissement olfactif au cours du vieillissement: implication de la Noradrénaline et modèle de réserve cognitive »



Le vieillissement est un phénomène biologique complexe et inévitable associé à un déclin progressif des fonctions cognitives, sensorielles et motrices qui affecte la qualité de vie et la santé des sujets âgés. En dehors de toute maladie neurodégénérative liée à l'âge, le vieillissement normal s'accompagne de changements structuraux et fonctionnels, conduisant au déclin cognitif. Parmi ces changements, les altérations liées à l'âge du système noradrénergique semblent contribuer de façon significative aux déficits cognitifs. Inversement, le maintien de l'intégrité du Locus Coeruleus semble participer à la préservation des performances cognitives. Par ailleurs, une stratégie pour promouvoir le bien vieillir propose de booster la réserve cognitive. En effet, un haut niveau de stimulation cérébrale est associé à des changements dans l'activation et la connectivité cérébrales chez l'humain. Chez les rongeurs, un enrichissement environnemental comportant des stimulations multi-sensorielles et permettant une augmentation de l'activité motrice et des interactions sociales mime les conditions conduisant à la mise en place de la réserve cognitive chez l'homme et a largement montré ses effets bénéfiques sur la cognition.

Les objectifs de cette thèse sont premièrement, d'étudier le rôle de la NA dans le maintien de la plasticité structurale et des capacités de discrimination olfactive chez la souris âgée, puis dans un second temps de tester l'enrichissement olfactif comme modèle de construction de la réserve cognitive

Dans notre première étude, nous avons utilisé le modèle d'apprentissage perceptif olfactif pour étudier la contribution de la Noradrénaline au maintien de la plasticité structurale et des performances cognitives au cours du vieillissement chez la souris. Cet apprentissage, dépendant de la noradrénaline et de la neurogenèse bulbaire et qui est altéré avec l'âge, consiste en une amélioration de la discrimination entre deux odorants proches sur le plan perceptif, après une exposition répétée à ces odorants. Nos résultats suggèrent que la libération locale de Noradrénaline dans le bulbe olfactif, via une stimulation optogénétique des fibres noradrénergiques, permet dans le maintien des capacités de discrimination au cours du vieillissement. Nos données révèlent aussi l'existence d'une forme de plasticité au sein même du réseau noradrénergique dans le bulbe olfactif âgé. L'ensemble de ces résultats supporte l'hypothèse d'une contribution importante de la Noradrénaline dans le bien vieillir cérébral.

Dans notre deuxième étude, nous avons utilisé une stratégie basée sur une stimulation sensorielle unique avec un enrichissement olfactif répété tout au long de la vie de l'animal dans le but de permettre du développement d'une réserve cognitive. Nos résultats montrent que les souris soumises à un enrichissement olfactif tout au long de leur vie présentent une amélioration des capacités de discrimination même à un âge avancé. De façon plus surprenante, des améliorations des performances des souris sont également observées dans des tests de mémoire spatiale et de flexibilité cognitive. Ces résultats indiquent que les effets bénéfiques de l'enrichissement s'étendent au-delà de la sphère olfactive et incluent des bénéfices cognitifs sur différentes performances sensibles à l'âge. Nous proposons donc l'enrichissement olfactif comme un modèle de la construction d'une réserve cognitive, un modèle qui nous permettra par la suite d'identifier les bases cellulaires du bien vieillir et de tester la contribution de la Noradrénaline dans la construction de la réserve cognitive.