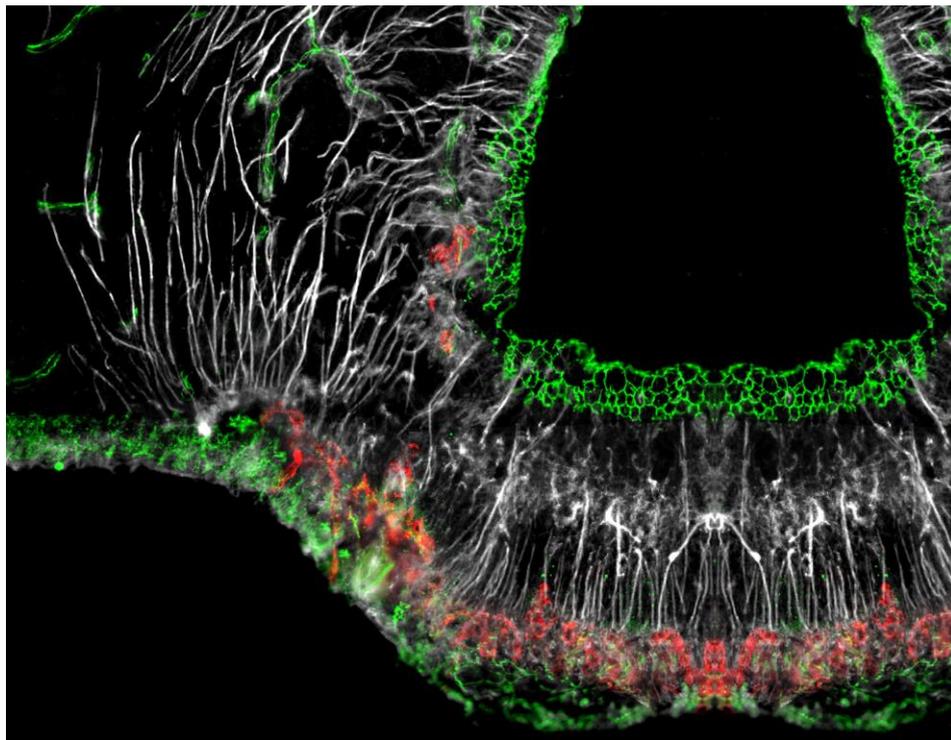


# Société de Neuroendocrinologie

## Bulletin 2015



*Montage artistique de microphotographies en fluorescence montrant la distribution de l'immunoréactivité de la vimentine un marqueur de tanycytes (blanc), de la MECA-32 un marqueur de capillaires fenêtrés (rouge) et de ZO1 un marqueur de jonctions serrées (vert), dans une coupe coronale de cerveau passant pas l'éminence médiane de l'hypothalamus*

*Bulletin réalisé avec la participation active de Laurence Matéo que nous remercions vivement.*



- Des bourses pour les étudiants grâce à la Fondation Obélisque
- La SNE ne vit que grâce aux cotisations de ses membres. N'oubliez pas de régler la vôtre à notre vice-trésorière Carole ROVERE (rovere@ipmc.cnrs.fr)

## Sommaire

- Le mot du Président	3
- Composition du Conseil Scientifique et du Bureau Exécutif	4
- Fiche de candidature au renouvellement du Conseil Scientifique	5
- Bulletin d'adhésion à la SNE	6
- Prix Scientifiques 2015	8
- Bourses de voyage	9
- Lecture Jacques Benoît par Gilles Mithieux	10
- 40 <sup>ème</sup> colloque à Lille (23-25 septembre 2015)	17
- La SNE impacte 2014	23



40<sup>ème</sup> colloque à Lille

<http://hypothalamus.eu/register>

## Le mot du Président Par Vincent Prévot



Chers amis,

Voici déjà venue la dernière année de mon mandat... j'en profite pour remercier très chaleureusement tous les membres du Conseil Scientifique dont je salue le dynamisme, et plus particulièrement David et Carole qui m'ont épaulé avec beaucoup d'abnégation tout au long de ce mandat. J'associe aussi aux louanges Marie-Pierre qui défend haut les couleurs de la Neuroendocrinologie au sein du conseil d'administration de la Société des Neurosciences. Ces trois dernières années, malgré la période de disette budgétaire, nous avons réussi à préserver la santé financière de la SNE et même à accroître significativement ses opérations au bénéfice des membres grâce à la généreuse participation de la Fondation Obélisque, collaboration qui avait été initiée par mon prédécesseur, Jean-Louis Nahon, et que nous avons eu la chance de pouvoir renouveler jusqu'ici.

L'année 2014 a démontré que la Neuroendocrinologie francophone était bien vivante, pleine de ressources et pleine de talents, comme l'ont démontré les brillants orateurs du congrès de l'ICN à Sydney et les fascicules édités par le Conseil Scientifique en français "La SNE Impacte 2014" et en anglais "SNE Currents 2014" qui compilent les 10 études les plus marquantes de l'année 2014 issues de laboratoires affiliés à la SNE et liste les récompenses majeures reçues par des Chercheurs en Neuroendocrinologie. Ces fascicules constituent une vitrine pour notre société que je vous encourage à diffuser amplement auprès de vos instances locales et nationales, associations et fondations, afin d'accroître l'aura de notre discipline et susciter des vocations. Personnellement je les ai adressés aux présidents des commissions Inserm, CNRS et INRA auxquelles nos laboratoires sont rattachés, ainsi qu'à nos ITMOs. Je vous encourage aussi à réintroduire le mot « neuroendocrinologie » ou « Neuroendocrine » dans l'intitulé de vos laboratoires à l'instar de ce qui a été fait à Lille en 2015 suite à notre évaluation quinquennale : c'est symboliquement et politiquement très important !

Le Conseil Scientifique a aussi édité une affiche promotionnelle pour la SNE qu'il faut diffuser largement dans vos laboratoires et universités.

L'année 2015 sera marquée par la tenue à Lille du 40<sup>ième</sup> Colloque de la Société de Neuroendocrinologie les 23 et 25 septembre prochain. Il s'agira d'un colloque international puisqu'il est organisé conjointement avec la "British Neuroendocrine Society, BSN" et accueillera des orateurs provenant de France, d'Angleterre, mais aussi de Hollande, d'Allemagne, des USA et de Nouvelle Zélande. Lors de ce colloque seront attribués, comme chaque année, 4 prix Scientifiques et décernés jusqu'à 20 bourses de voyage. Ce grand moment d'échange et de retrouvailles sera l'occasion de témoigner de la cohésion de notre communauté de chercheur en neuroendocrinologie et démontrer à nouveau la place unique que la France et la SNE occupent dans notre chère discipline sur le plan international.

En attendant de vous voir nombreux à Lille, au nom du Conseil Scientifique et en mon nom, je vous souhaite une année de recherche fructueuse et bonne chance pour vos demandes de financements !

Vincent Prévot

## Composition du Conseil Scientifique de la SNE (Janvier 2015)

<b>PRESIDENTS d'HONNEUR</b>	
<p>Andrée TIXIER-VIDAL Neurobiologie des Signaux Intercellulaires Université de Paris VI - Bât A 7 Quai Saint Bernard, 75252 Paris 05 Tél : 01.48.87.32.60 <a href="mailto:andree.tixier-vidal@snv.jussieu.fr">andree.tixier-vidal@snv.jussieu.fr</a></p>	<p>Jean-Didier VINCENT Institut Alfred Fessard, CNRS UPR 2212 Bat. 33 - Avenue de la Terrasse 91198 Gif sur Yvette Tél : 01.69.82.34.34 <a href="mailto:vincent@iaf.cnrs">vincent@iaf.cnrs</a></p>
<p><b>PRESIDENT</b> Vincent PREVOT Développement et Plasticité du Cerveau Postnatal, Inserm U837 Place de Verdun, 59045 Lille Cedex Tél : 03.20.62.20.64 <a href="mailto:vincent.prevot@inserm.fr">vincent.prevot@inserm.fr</a></p>	<p><b>VICE-PRESIDENTE</b> Valérie SIMONNEAUX Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, UPR CNRS 312 5 rue Blaise Pascal, 67084 Strasbourg Tél : 03.88.45.66.71 <a href="mailto:simonneaux@inci-cnrs.unistra.fr">simonneaux@inci-cnrs.unistra.fr</a></p>
<p><b>TRESORIERE</b> Sylvie THIRION CRN2M - UMR CNRS 7286 Bd Pierre Dramard-CS 80011 13344 Marseille Cedex 15 Tel : 04.91.69.88.87 <a href="mailto:sylvie.thirion@univmed.fr">sylvie.thirion@univmed.fr</a></p>	<p><b>TRESORIERE-ADJOINTE</b> Carole ROVERE IPMC-CNRS UMR 7275 660 route des Lucioles Sophia Antipolis 06560 Valbonne Tél : 04.93.95.77.41 <a href="mailto:rovere@ipmc.cnrs.fr">rovere@ipmc.cnrs.fr</a></p>
<p><b>SECRETAIRE GENERAL</b> David VAUDRY Equipe Facteurs Neurotrophiques et Différenciation Neuronale, INSERM U982 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex Tél : 02.35.14.67.60 <a href="mailto:david.vaudry@univ-rouen.fr">david.vaudry@univ-rouen.fr</a></p>	<p><b>SECRETAIRE-ADJOINT</b> Marie-Pierre MOISAN lab NutrINeurO INRA UMR 1286 146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux Tél: 05.57.57.92.14 <a href="mailto:mppmoisan@bordeaux.inra.fr">mppmoisan@bordeaux.inra.fr</a></p>

## Membres du Conseil

Youssef Anouar (Rouen), Julie Bakker (Liège), Alexandre Benani (Dijon), Xavier Bonnefont (Montpellier), Nicolas De Roux (Paris), Isabelle Franceschini-Laurent (Nouzilly), Stéphane Gasman (Strasbourg), Serge Luquet (Paris), Sakina Mhaouty-Kodja (Paris), Marie-Pierre Moisan (Bordeaux), Vincent Prévot (Lille), Carole Rovère (Valbonne), Valérie Simonneaux (Strasbourg), Sylvie Thirion (Marseille), Yves Tillet (Tours), Virginie Tolle (Paris), Claire-Marie Vacher (Paris) et David Vaudry (Rouen).

## Renouvellement du Conseil Scientifique 2015

Un appel à candidature est lancé en vue de renouveler les membres sortants du Conseil Scientifique de la SNE. A noter que le CS recherche la candidature d'une personne intéressée par les nouveaux média de communication pour permettre à la SNE d'être présente sur les réseaux sociaux.

La liste des candidats sera soumise à vos suffrages lors de l'Assemblée Générale 2015. Chaque membre de la SNE peut proposer, dès à présent, et jusqu'au 30 juin 2015 au maximum 3 candidats dont lui-même, en utilisant le coupon ci-dessous.

✂-----

### Renouvellement des membres du Conseil Scientifique de la SNE

**Nom** :

**Prénoms** :

Accepteriez-vous d'être candidat lors de l'élection du tiers sortant 2015 des membres de la SNE ?

Oui     

Non     

Nom, prénom des autres candidats proposés	Justification (éventuellement)
1.	
2.	
3.	

Adresser le coupon-réponse au Secrétaire Général ([david.vaudry@univ-rouen.fr](mailto:david.vaudry@univ-rouen.fr))

Société de Neuroendocrinologie Avril 2015  
**Bulletin d'adhésion**

Nom :

Prénoms :

Adresse professionnelle complète :

Situation actuelle :

Master     Doctorant     Post-doctorant     Statutaire     Autre

Téléphone :

Fax :

E-mail :

Souhaiterait adhérer à la Société de Neuroendocrinologie.

Thème de recherche :

Liste des principales publications (ne pas joindre de tirés-à-part)

A..... le..... 2015

Signature de l'adhérent

Nom de 2 parrains, membres de la SNE, qui doivent contresigner la demande

Nom :

Nom :

Prénoms :

Prénoms :

Signature :

Signature :

Le montant de la cotisation annuelle est de 50 euros. Pour rappel, 50 % de cette somme est déductible de vos impôts. Pour les personnes payant par bons de commandes, la cotisation est de 75 €.



*Les nouvelles candidatures sont à envoyer avec le chèque correspondant, au Secrétariat Général : David Vaudry, Inserm U982, Université de Rouen, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France ([david.vaudry@univ-rouen.fr](mailto:david.vaudry@univ-rouen.fr))*

# 5 bonnes raisons d'adhérer à la Société de NeuroEndocrinologie

1

Un réseau interactif d'équipes de recherche

2

Une interface entre recherche fondamentale, clinique et agronomique

3

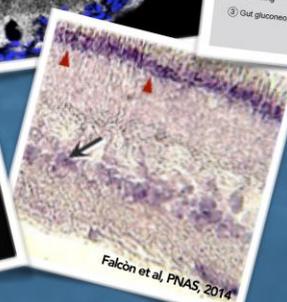
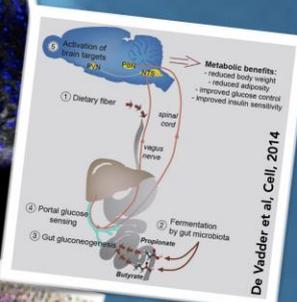
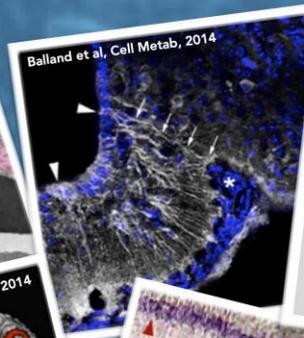
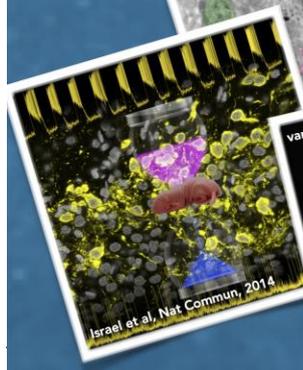
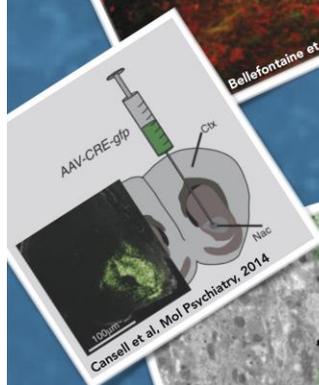
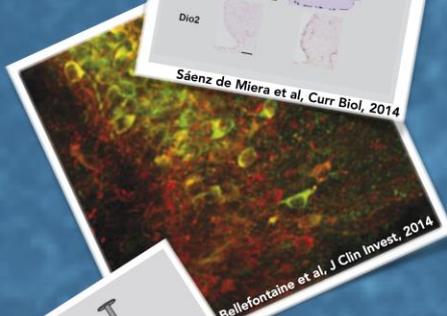
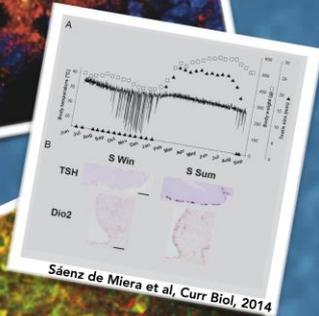
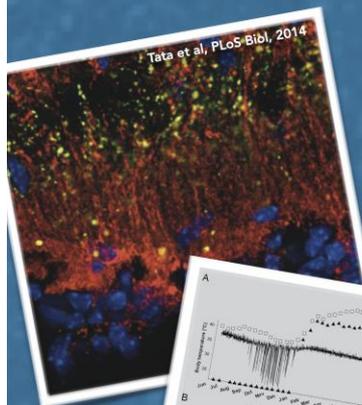
Des bourses d'échanges et de voyages

4

Des prix jeunes chercheurs

5

Un colloque annuel et des journées thématiques



## Prix Scientifiques 2015

Quatre prix scientifiques de **1000 euros** (dont 1 prix de la SNE) seront distribués à de jeunes chercheurs lors du prochain colloque de la SNE qui se déroulera à Lille du 23 au 25 septembre 2015 (<http://hypothalamus.eu/register>). Les dossiers de candidatures sont à adresser avant le 12 mai 2015 au secrétariat de la SNE à [david.vaudry@univ-rouen.fr](mailto:david.vaudry@univ-rouen.fr) sous la forme d'un fichier PDF unique. Les candidatures retenues seront annoncées au plus tard le 31 mai 2015.

Conditions de candidature :

- ◆ Être âgé(e) de moins de 35 ans
- ◆ Être membre de la SNE ou faire acte de candidature avant le 12 mai 2015
- ◆ Préparer un résumé pour le colloque de Lille (<http://hypothalamus.eu/register>) et accepter de présenter une communication orale si votre candidature est retenue
- ◆ Soumettre, pour le lauréat du Prix de la SNE, un article de revue à Journal of Neuroendocrinology sur les travaux présentés. Cette soumission doit avoir lieu dans les 6 mois suivant l'attribution du Prix
- ◆ Envoyer par courrier électronique au Secrétaire Général un document PDF unique contenant :
  - le formulaire de candidature, signé par le candidat et le Directeur de thèse, ou le Directeur du laboratoire de post-doctorat
  - le CV du candidat
  - une lettre de motivation justifiant la candidature (intérêt du sujet, originalité, innovation, etc...)
  - une liste de publications
  - la copie du résumé qui sera soumis au colloque de Lille.

*Informations :*

<https://www6.inra.fr/societeneuroendocrino/Fonctionnement/Les-Prix>

## Bourses de voyage

La SNE proposera jusqu'à 20 bourses de voyage, d'un montant de 500 euros chacune, à des étudiants en thèse ou des chercheurs âgés de moins de 35 ans en formation post-doctorale pour leur permettre de participer au prochain colloque de la SNE qui se déroulera à Lille du 23 au 25 septembre 2015 (<http://hypothalamus.eu/register>). Ces bourses sont possibles grâce au support que la Fondation Obélisque (France apporte) à la SNE. Les bourses seront **accordées après sélection par les membres du Conseil Scientifique de la SNE**. Les candidatures sont à adresser avant le 12 mai 2015 au secrétariat de la SNE ([david.vaudry@univ-rouen.fr](mailto:david.vaudry@univ-rouen.fr)) sous la forme d'un fichier PDF unique de 3 pages maximum. Les candidatures comprendront un curriculum vitae, une attestation du chef de laboratoire certifiant le statut du candidat et son autorisation à participer au 40<sup>ème</sup> colloque de la SNE, un engagement à présenter une communication (orale ou affichée, *donner titre provisoire ou définitif*) et une inscription à la SNE si cela n'est déjà fait. Les candidatures retenues seront annoncées au plus tard le 30 mai 2015.

Informations à inclure dans le CV pour les demandes de Bourses de voyage:

- Formations diplômantes (Diplômes et années d'obtention, établissements)
- Autres formations
- Expériences en laboratoire de recherche
- Expériences d'enseignement
- Liste des articles
- Liste des présentations à des colloques
- Prix et bourses obtenus
- Divers (responsabilités, associations, etc...)

## Lecture Jacques Benoît

### Des circuits nerveux intestin-cerveau régulés par les nutriments contrôlent l'homéostasie énergétique

Gilles Mithieux<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Inserm U855, Faculté de Médecine Lyon -Est « Laennec », 69372 Lyon Cedex 08, France

<sup>2</sup> Université Lyon 1, 69622 Villeurbanne, France

<sup>3</sup> Université de Lyon, 69008 Lyon, France

Auteur correspondant: gilles.mithieux@inserm.fr

Les sensations de faim et de satiété sont des facteurs déterminants du contrôle de la prise alimentaire. Chez les individus normaux, il existe un équilibre entre la faim précédant le repas et la non-faim survenant après l'ingestion des aliments. Cet équilibre est dérégulé dans l'obésité, ce qui fait que la sensation de satiété est retardée ou émoussée. Les mécanismes qui sous-tendent le passage de la sensation de faim à la sensation de plénitude après un repas englobent la modulation de la distension gastrique, des changements dans la motilité intestinale et la sécrétion d'hormones gastro-intestinales comme la ghréline, la cholécystokinine (CCK), peptide YY<sub>3-36</sub> (PYY<sub>3-36</sub>) et le glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Le système nerveux gastro-intestinal joue un rôle clé dans la transmission des signaux de motilité intestinale et de distension stomacale vers le cerveau. Cependant, le système nerveux gastro-intestinal joue également un rôle dans les effets des hormones. En effet, l'augmentation de l'apport alimentaire par la ghréline est inhibée par vagotomie, de même que la diminution de la prise alimentaire initiée par la CCK, le PYY<sub>3-36</sub> ou le GLP-1. En outre, l'action du GLP1 est initiée au moins en partie par l'intermédiaire de récepteurs de GLP1 localisés dans le système neuronal périportal. Enfin, le glucose lui-même est connu depuis longtemps pour son rôle dans la régulation de la faim et de la prise alimentaire *via* sa détection par les nerfs gastro-intestinaux, un phénomène connu sous le nom de « signal glucose portal » (pour revue 1).

#### Détection portale de glucose et contrôle de la sensation de faim

On pense depuis longtemps que le glucose pourrait réguler la faim au cours de la digestion des repas. Il est notable que les perfusions de glucose dans la veine porte à un taux équivalent ou légèrement supérieur à la PEG diminuent les apports alimentaires chez le rat. La perfusion de glucose dans la veine porte à ces taux initie également diverses réponses physiologiques et comportementales, y compris l'acquisition de préférences alimentaires et l'activation des afférences vagues et spinales et des neurones hypothalamiques (1). Cependant, la perfusion intra-portale de glucose à des vitesses bien inférieures (un sixième de la PEG) est suffisante pour initier à la fois l'activation des noyaux hypothalamiques et une limitation de la prise alimentaire chez les rats (2). De plus, il a été montré que l'ingestion de glucose, même en grande quantité, ne conditionne pas la fin d'un repas en cours. Par contre, il diminue la taille du repas suivant. Ceci a suggéré que le signal glucose portal pourrait être lié à un phénomène de satiété, plutôt que de rassasiement.

Récemment, le mécanisme moléculaire impliqué dans la détection du glucose dans la veine porte a été décrypté. Un rôle putatif des récepteurs du goût ou de Glut 2 (le transporteur responsable de la

détection du glucose dans la cellule bêta du pancréas) a pu être écarté. Plusieurs arguments nous ont permis de suggérer que le récepteur de glucose SGLT3 présent dans les parois de la veine porte pourrait être responsable du signal glucose portal (3). Il faut noter que les afférences innervant la veine porte suivent à la fois la branche hépatique commune et la branche coeliaque du nerf vague, mais aussi la colonne vertébrale. Les effets centraux du signal glucose portal ne sont pas annulés par vagotomie chirurgicale de la branche hépatique commune du nerf vague (3), alors qu'ils sont supprimés par l'application de capsaïcine autour de la veine porte, un traitement qui inactive toutes les afférences vagues et spinales au cerveau (2). Ceci suggère que le signal glucose portal peut aussi être transmis par la branche coeliaque vagale et/ou par la colonne vertébrale, tandis qu'une idée généralement admise est qu'elle est transmise par la voie vagale ventrale.

Que les faibles taux de glucose apparaissant dans la veine porte puissent réduire l'apport alimentaire a conduit à l'hypothèse que la néoglucogenèse, une fonction récemment décrite dans l'intestin, pourrait moduler les sensations de faim *via* l'activation d'un signal glucose portal.

### **Une nouvelle fonction du métabolisme intestinal : la néoglucogenèse**

Il a été montré récemment que le gène de la glucose-6-phosphatase (Glc6Pase), c'est à dire l'enzyme conférant la capacité de production de glucose au foie et au rein, est exprimée dans l'intestin chez le rat et l'Homme (4). Il a ensuite été montré que l'intestin grêle est capable de contribuer à la PEG, comme le foie et le rein, par l'intermédiaire de sa fonction néoglucogénique. Celle-ci prend place notamment pendant le jeûne (5). De plus, la glutamine est le principal précurseur du glucose formé dans ce tissu au cours du jeûne, le glycérol étant un substrat supplémentaire possible. Il est intéressant de noter que l'expression des gènes de la Glc6Pase et de la phosphoénolpyruvate carboxykinase-forme cytosolique (PEPCK-C, l'autre enzyme régulatrice majeure de la néoglucogenèse) est régulée par l'insuline dans l'intestin comme elle l'est dans le foie.

### **La néoglucogenèse intestinale est le signal de la satiété induite par les protéines**

On sait depuis longtemps que les protéines alimentaires exercent des effets de satiété et induisent l'augmentation de la dépense énergétique de repos. Les mécanismes sous-jacents restaient mal compris. L'hypothèse que la consommation alimentaire diminuée pouvait être dû à une aversion gustative conditionnée, à une sensation de malaise ou à la faible palatabilité des aliments riches en protéines a pu être exclue (2). En fait, il a été montré que les régimes enrichis en protéines (REP) initient leurs effets de satiété indirectement, en activant la néoglucogenèse intestinale et le signal glucose portal. Les REP induisent l'expression des gènes régulateurs de la néoglucogenèse intestinale: Glc6Pase, PEPCK-C et glutaminase. Il en résulte une libération de glucose dans la veine porte pendant la période post-absorptive. La production intestinale de glucose représente 5-10 % de la PEG après un repas standard enrichi en glucides et environ 20-25 % de la PEG après un REP (2). Cela est suffisant pour compenser l'absorption intestinale du glucose, de sorte que la glycémie portale est égale à la glycémie artérielle à l'état post-absorptif (la glycémie portale est inférieure à la glycémie artérielle à l'état post-absorptif après les régimes à base d'hydrates de carbone), et pour activer le détecteur portal de glucose et réduire la faim. Comme attendu, les nerfs portaux ascendants sont essentiels dans ce phénomène. En effet, un traitement périportal à la capsaïcine abolit l'effet freinateur de la faim induit par les REP (2). De plus, cet effet du REP est perdu chez des souris invalidées pour la Glc6Pase intestinale, ce qui démontre la relation causale entre la néoglucogenèse intestinale et l'effet de satiété résultant des protéines alimentaires.

Le lien manquant dans l'effet de satiété des REP était le mécanisme par lequel ils sont capables d'induire l'expression des gènes de la néoglucogenèse intestinale. Ce lien a été récemment décrypté.

Dans le cerveau, les récepteurs mu-opioïdes (RMO) peuvent interférer avec le contrôle de la prise alimentaire, via leur rôle dans le système de « récompense ». Il est connu depuis longtemps que les fractions peptidiques libérées par protéolyse de protéines alimentaires exercent des activités  $\mu$ -opioïdes *in vitro*. En accord avec cette dernière observation, divers oligopeptides présentent une activité  $\mu$ -opioïde *in vitro*, la structure minimale requise étant celle d'un dipeptide. On savait aussi qu'une fraction des oligopeptides issus de la digestion des protéines alimentaires peut traverser la muqueuse intestinale et être libérée dans le sang portal. Cela a soulevé l'hypothèse que les RMO pouvaient être impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire *via* la néoglucogénèse intestinale (6). En accord avec cette hypothèse, les agonistes RMO inhibent l'expression intestinale des gènes de la néoglucogénèse et augmentent l'apport de nourriture quand ils sont perfusés dans la veine porte de rats conscients. Au contraire, les antagonistes RMO (comme la naloxone), ou divers peptides, induisent la gluconéogénèse intestinale et diminuent la prise alimentaire (6). Les régions du cerveau de connexion des afférences ventrales vagues (c'est à dire le complexe vagal dorsal) et les afférences spinales (c'est à dire le noyau parabrachial) et les noyaux hypothalamiques régulant la prise alimentaire (c'est à dire le noyau arqué et le noyau paraventriculaire) sont impliqués dans le signal de régulation de la néoglucogénèse intestinale. Il est intéressant de noter que, comme pour le signal glucose, tous ces effets dépendent de l'intégrité du système nerveux péri-portal (6). Que l'induction RMO-dépendante de la néoglucogénèse intestinale soit impliquée obligatoirement dans l'effet coupe-faim des REP a été montré par l'observation que : 1) les souris RMO-KO n'induisent pas la néoglucogénèse intestinale en réponse à des perfusions portales d'oligopeptides et sont insensibles aux régimes protéinés; 2) en plus d'être insensibles à des régimes alimentaires enrichis en protéines, les souris porteuses de délétion du gène intestinal de la Glc6Pase ne diminuent pas leur prise alimentaire en réponse à des perfusions portales d'antagonistes RMO ou d'oligopeptides (6).

### **Les fibres alimentaires mobilisent la néoglucogénèse intestinale**

Les fibres alimentaires sont l'élément clé d'une alimentation bénéfique sur le plan métabolique. On les trouve en quantité dans les fruits et légumes essentiellement. Il existe deux principaux types de fibres alimentaires: les fibres insolubles (comme la cellulose) et les fibres solubles (par exemple les glucides complexes tels que les galacto-oligosaccharides ou les fructo-oligosaccharides (FOS)). Les fibres ne peuvent pas être digérées par les enzymes intestinales des mammifères, mais les fibres solubles sont fermentées par la flore microbienne dans l'intestin distal en acides gras à chaîne courte (AGCC): l'acétate, le propionate et le butyrate, qui sont ensuite utilisés par le métabolisme de l'hôte. Les régimes enrichis en fibres sont associés à des effets bénéfiques sur l'obésité et sont connus depuis longtemps pour améliorer la sensibilité à l'insuline et la tolérance au glucose chez les sujets diabétiques minces ou obèses. Cependant, comme pour les REP, les mécanismes associés à la consommation de fibres solubles sont restés longtemps insaisissables. Ces avantages étaient supposés être liés aux AGCC à travers la régulation de l'homéostasie énergétique. Toutefois, le butyrate est un substrat énergétique essentiel pour les colonocytes et les entérocytes, et il semblait donc contre-intuitif que l'augmentation de la récupération d'énergie puisse être associée à un bénéfice sur l'homéostasie énergétique. De même, le propionate est classiquement décrit comme un efficace substrat de la gluconéogénèse hépatique, alors qu'une augmentation de la production hépatique de glucose est reconnue comme un facteur de résistance à l'insuline. Ainsi, on voyait mal comment cela pouvait être concilié avec un avantage métabolique des fibres solubles sur le contrôle glycémique. La néoglucogénèse intestinale opérant en amont du foie et en aval du site de production d'AGCC à partir des fibres, nous avons émis l'hypothèse que le propionate pourrait être converti en glucose dans l'intestin et induire les bénéfices liés aux fibres solubles *via* le signal glucose portal.

En accord avec notre hypothèse, les carbonés du propionate perfusé à des rats s'incorporent

activement dans le glucose libéré au niveau de l'intestin grêle (7). De plus, il existe une forte induction des gènes régulateurs de la néoglucogenèse dans le jéjunum de rats nourris avec des régimes enrichis en FOS, en propionate ou en butyrate. De façon intéressante, l'induction de la méthylmalonyl-CoA mutase, l'enzyme responsable du métabolisme du propionate, se produit dans l'intestin des rats nourris avec le régime propionate. L'induction de l'expression des gènes de la néoglucogenèse a lieu aussi dans le côlon, le site où le microbiote est le plus abondant, alors que cette partie de l'intestin n'exprime pas la Glc6Pase avec un régime hyperglucidique standard. Au niveau mécanistique, le butyrate stimule l'expression des gènes de la gluconéogenèse directement dans la muqueuse de l'entérocyte via une augmentation de l'AMPc intracellulaire, ce dernier étant le facteur clé qui conditionne l'activation de l'expression des gènes de la néoglucogenèse intestinale. C'est le résultat d'un mécanisme surprenant, lié à la grande capacité du butyrate à générer de l'ATP dans la cellule intestinale, ce qui stimule l'adénylate cyclase par un effet substrat. Au contraire, comme les peptides (voir ci-dessus), le propionate agit via un circuit neuronal portal-central-intestinal initié par le biais de sa liaison (en tant qu'agoniste) au récepteur des acides gras libres FFAR3 pour activer l'expression des gènes de la néoglucogenèse intestinale. De même que pour les peptides, les deux voies vagale et spinale sont impliquées dans la transmission du signal vers le cerveau. Quel que soit le mécanisme (expression des gènes et/ou substrat dans le cas du propionate), une libération de glucose se produit dans le sang portal en période post-absorptive pour les trois régimes (7).

Comme attendu, les trois régimes (enrichis en fibres solubles ou en AGCC) induisent plusieurs avantages métaboliques chez les rats, incluant une modération du gain de poids corporel consécutive à une augmentation des dépenses énergétiques, une meilleure tolérance à l'insuline et au glucose, une diminution de 10 % environ de la glycémie à jeun et une diminution de l'activité de Glc6Pase hépatique et de la production hépatique de glucose (7). En accord avec un rôle de la néoglucogenèse intestinale et du signal glucose portal dans ces améliorations métaboliques, les bénéfiques sont strictement dépendants de l'intégrité du système nerveux péri-portal car ils ne prennent pas place chez des rats dénervés par la capsaïcine autour de la veine porte.

Nous avons ensuite transposé ces expériences chez la souris. Cela nous a permis d'évaluer le rôle causal de la néoglucogenèse intestinale dans les effets des fibres, en utilisant le modèle murin de KO de la Glc6Pase intestinale. L'inclusion de FOS dans le régime alimentaire des souris induit les mêmes avantages métaboliques que chez les rats. Cependant, les effets sont amplifiés de façon marquée chez les souris alimentées en régime riche en lipides et en sucre (HF-HS). Ces dernières résistent de façon spectaculaire au développement de l'obésité et conservent une très bonne tolérance à l'insuline et au glucose (7). Une observation étonnante a même été obtenue chez la souris G6Pase-KO dans l'intestin. Chez ces souris dépourvues du signal bénéfique de la néoglucogenèse intestinale, non seulement aucun avantage n'est observé dans le régime enrichi en FOS, mais il y a une aggravation du contrôle glycémique et un accroissement du gain de poids par rapport aux souris sauvages. L'aggravation de l'obésité est probablement due à l'énergie supplémentaire récupérée sous forme de butyrate. Pour l'aggravation du contrôle glycémique, nous pouvons supposer que cela pourrait provenir du fait que le propionate non utilisé par la néoglucogenèse intestinale pourrait atteindre le foie et intégrer la néoglucogenèse hépatique, produisant ainsi un glucose « délétère » à la place d'un glucose « bénéfique ».

On assiste actuellement à un regain d'intérêt pour les fibres solubles et les AGCC en raison des corrélations entre la composition du microbiote intestinal et l'obésité et ses pathologies associées. Comme chez l'Homme, l'abondance des phylums principaux a été considérablement modifiée dans la flore microbienne colique par la supplémentation en FOS, quel que soit le contexte génétique

(sauvage ou KO). L'alimentation enrichie en FOS augmente notamment l'abondance des Bacteroidetes, un phylum généralement associé à la santé métabolique, tout en réduisant l'abondance des Firmicutes, un phylum majeur associé aux maladies métaboliques (7). Malgré des changements similaires du microbiote dans les deux génotypes KO et sauvage, les résultats métaboliques sont radicalement différents (amélioration chez la souris sauvage *versus* aggravation chez la souris KO). La présence sur le plan fonctionnel de la flore microbienne de l'intestin est bien entendu essentielle puisque c'est elle qui convertit les fibres en AGCC. Cependant, nos données suggèrent que la composition du microbiote n'est pas susceptible en soi de jouer un rôle dans les bénéfices métaboliques des fibres. On sait bien par ailleurs que les phylums traditionnellement associés aux maladies métaboliques (par exemple les Firmicutes) comprennent aussi des espèces productrices d'AGCC. Par contre, les bénéfices des fibres dépendent totalement de la fonction néoglucogénique intestinale (7).

### Néoglucogénèse intestinale et effets métaboliques du by-pass gastrique

Contrairement à l'anneau gastrique, qui exerce des effets bénéfiques à long terme, la chirurgie gastrique de l'obésité de type by-pass engendre des bénéfices très rapides sur l'apport alimentaire et l'homéostasie du glucose chez les patients diabétiques obèses morbides (8). Il a été proposé qu'une sécrétion accrue de glucagon-like peptide 1 (GLP-1) en réponse au repas pourrait expliquer à la fois la diminution de la faim et l'amélioration rapide du diabète. Toutefois, une autre explication a été suggérée à partir d'études menées dans un modèle de gastroentéroanastomose (EGA) chez la souris, une chirurgie proche du by-pass. L'EGA promeut des avantages métaboliques très comparables à ceux du by-pass gastrique chez la souris. Une induction marquée de la néoglucogénèse intestinale relayée par signal glucose portal a été associée à ces phénomènes chez les souris diabétiques obèses après un pontage EGA et pas après anneau gastrique (8). L'augmentation a été particulièrement marquée dans l'intestin grêle distal (iléon), une région de l'intestin exprimant de faibles quantités d'enzymes néoglucogéniques dans la situation témoin (Figure 7). De plus, aucun effet de l'EGA ne prend place après l'inactivation des afférences neuronales péri-portales (8). Il est essentiel de mentionner ici que la libération intestinale de glucose en situation post-absorptive pourrait avoir lieu après by-pass gastrique chez l'Homme. Ce point a été discuté dans une revue récente (9). Enfin, il faut souligner que la néoglucogénèse intestinale, qui diminue la sensation de faim et améliore la sensibilité à l'insuline, et la sécrétion de GLP-1, qui améliore la sécrétion d'insuline, pourraient agir en parallèle pour promouvoir l'ensemble des effets bénéfiques du by-pass gastrique sur l'homéostasie glucidique et énergétique (10).

### Conclusions

L'intestin est connu pour être un organe fortement utilisateur de glucose, à travers sa glycolyse très active. Il participe donc activement au renouvellement du glucose et au contrôle de la glycémie. Récemment, une nouvelle fonction lui a été attribuée : la néoglucogénèse intestinale et son rôle dans la régulation de l'homéostasie énergétique à travers une communication avec le cerveau. Le système nerveux gastro-intestinal participe à la régulation des sensations de faim *via* la détection d'au moins deux macronutriments majeurs: le glucose (produit par la néoglucogénèse intestinale) et les peptides (provenant de l'assimilation des protéines alimentaires). Concernant la détection du glucose portal, le rôle du récepteur de glucose SGLT3 a été fortement suggéré. Les protéines alimentaires agissent indirectement pour moduler la sensation de faim et l'apport alimentaire, en mobilisant la néoglucogénèse intestinale comme un lien obligatoire entre leur détection dans la veine porte sous forme de peptides issus de leur protéolyse (par les récepteurs  $\mu$ -opioïdes) et leur effet de satiété. De manière similaire, les fibres alimentaires solubles exercent leurs effets anti-obésité et anti-diabète à travers l'induction de la néoglucogénèse intestinale. FFAR3 est un récepteur neuronal clé impliqué dans la détection spécifique du propionate et l'activation d'un arc réflexe intestin-cerveau induisant

la fonction néoglucogénique intestinale. Il faut noter que les rôles respectifs du nerf vague et de la moelle épinière ont été mis en évidence dans tous les cas, alors que la voie vagale est généralement tenue pour essentielle dans la transmission des signaux gastro-intestinaux au cerveau. Enfin, la néoglucogénèse intestinale pourrait également être impliqué dans les améliorations métaboliques rapides induites par les by-pass gastriques dans l'obésité. Ces nouvelles connaissances relatives au dialogue entre la néoglucogénèse intestinale et l'hypothalamus pourraient ouvrir la voie à de futures approches de prévention et/ou de traitement des maladies métaboliques dans leur ensemble, et de l'obésité et du diabète de type 2 en particulier.

### Remerciements

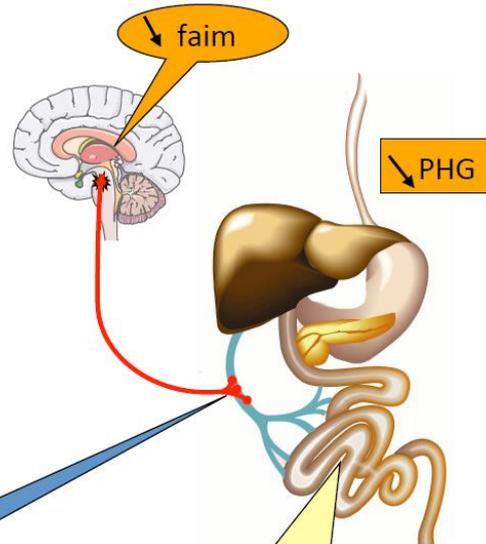
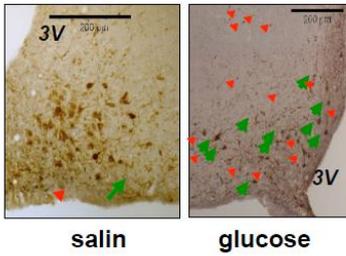
L'auteur tient à remercier tous les membres de son équipe, et particulièrement Fabienne Rajas, Amandine Gautier-Stein, Adeline Duchampt et Carine Zitoun, qui ont participé au cours de plusieurs années aux travaux résumés ici.

### Références

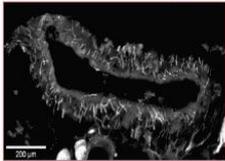
1. Delaere F, Magnan C, Mithieux G. Hypothalamic integration of portal glucose signals and control of food intake and insulin sensitivity. *Diabetes Metab* 2010; **36**: 257-262.
2. Mithieux G, Misery P, Magnan C *et al.* Portal sensing of intestinal gluconeogenesis is a mechanistic link in the diminution of food intake induced by diet protein. *Cell Metab* 2005; **2**: 321-329.
3. Delaere F, Duchampt A, Mounien L *et al.* The role of sodium-coupled glucose co-transporter 3 in the satiety effect of portal glucose sensing. *Mol Metab* 2012; **2**: 47-53.
4. Rajas F, Bruni N, Montano S *et al.* The glucose-6 phosphatase gene is expressed in human and rat small intestine: regulation of expression in fasted and diabetic rats. *Gastroenterology* 1999; **117**:132-139.
5. Croset M, Rajas F, Zitoun C *et al.* Rat small intestine is an insulin-sensitive gluconeogenic organ. *Diabetes* 2001; **50**:740-746.
6. Duraffourd C, De Vadder F, Goncalves D *et al.* Mu-opioid receptors and dietary protein stimulate a gut-brain neural circuitry limiting food intake. *Cell* 2012; **150**: 377-38
7. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D *et al.* Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell* 2014; **156**, 84-96.
8. Troy S, Soty M, Ribeiro L *et al.* Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. *Cell Metab* 2008; **8**: 201-211.
9. Mithieux G. Comment about intestinal gluconeogenesis after gastric bypass in human in relation with the paper by Hayes *et al.*, *Obes Surg*. 2011. *Obes Surg* 2011; **22**: 1920-1922.
10. Mithieux G. A synergy between incretin effect and intestinal gluconeogenesis accounting for the rapid metabolic benefits of gastric bypass surgery. *Curr Diab Rep*, 2012; **12**: 167-171.

Hypothalamus

Neurones activés



Système neural portal



SGLT3

*Delaere et al., Mol Metab 2012*

néoglucogenèse (20% PEG)

Bypass Gastrique  
*Troy et al., Cell Metab 2008*

Protéines alimentaires  
*Mithieux et al, Cell Metab 2005*  
*Duraffourd et al., Cell 2012*

Fibres fermentescibles  
*De Vadder et al., Cell 2014*



**Société de Neuroendocrinologie**  
**SNE**

**BSN**  
British  
Society for  
Neuroendocrinology

**40<sup>ème</sup> Colloque  
de la Société de  
Neuroendocrinologie**

**BSN 2015 Annual Meeting**  
**3<sup>rd</sup> BSN-SNE Joint Meeting**

**Lille, September 23-25, 2015**

Salle des Congrès – Atrium, Faculté de Médecine, Pôle Recherche,  
1 place de Verdun 59000 Lille (Métro : CHR Oscar Lambret)

 **Inserm**  
Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

 **Université  
de Lille**

 **RÉGION  
NORD-  
PAS DE CALAIS**



Société de Neuroendocrinologie Avril 2015



**A joint meeting between the French  
and the British Neuroendocrine  
societies (SNE and BSN)  
will be held in Lille on  
September 23-25 2015**



**REGISTRATION FOR THE 2015 BSN / SNE MEETING IN LILLE OPENS APRIL 6  
EARLY BIRD REGISTRATION APRIL 6 - MAY 11  
REGISTRATION CLOSES JUNE 30**

<http://hypothalamus.eu/register>



**3<sup>rd</sup> Joint Meeting between the French and British Neuroendocrine Societies**  
**40<sup>ième</sup> Colloque de la Société de Neuroendocrinologie**

**BSN2015 Annual Meeting**

**September 23-25, 2015**  
**Lille, France**

*Preliminary scientific program*

*(The official language of the meeting will be English)*

**TUESDAY (September 22<sup>nd</sup> 2015)**

**19:30 General Public Lecture**

**Olivier Kah**, Inserm, University of Rennes, France  
"Quand l'environnement perturbe nos hormones!"

**WEDNESDAY (September 23<sup>rd</sup> 2015)**

**11:00-13:00 Arrival – Registration**

**13:00-13:30 Welcome introduction**

**13:30-14:30 *Mortyn Jones Memorial Lecture (BSN)***

*Chair: \* Kevin O'Byrnen, London, UK*

**Allan Herbison**, University of Otago, New Zealand

"Generating GnRH surges and pulses"

**14:30-17:30 Symposium 1: *Glucocorticoids, stress and memory process***

*Chairs: \* Marie-Pierre Moisan, Bordeaux, France*

*\* Onno C. Meijer, Leiden, the Netherlands*

**14:30 Onno C. Meijer**, Leiden University Medical Centre, the Netherlands

"Selective activation of glucocorticoid receptor pathways: linking gene transcription to cognition"

**15:00 Marie-Pierre Moisan**, INRA, Bordeaux, France

"Corticosteroid binding globulin role in memory processes"

**15:30-16:00 Coffee Break**

**16:00 Joyce Yau**, University of Edinburgh, Scotland, UK

"11 $\beta$ -HSD1 and age-associated memory decline"

16:30 **Laurent Givalois**, Inserm, Montpellier, France  
"Glucocorticoids' role in the hippocampus function impairment associated with Alzheimer's disease"

17:00-18:30 **Oral Presentations**

19:00 **Welcome reception**

**THURSDAY (September 24<sup>th</sup> 2015)**

9:00-11:00 *Symposium 2: **Prolactin neuroendocrinology: new developments in an old system***

*Chairs: \* Dave Grattan, Dunedin, New Zealand  
\* Paul le Tissier, Edinburgh, Scotland*

9:00 **Julian Davis**, University of Manchester, UK  
"Imaging gene transcription dynamics in living cells – from cells to tissue"

9:30 **Nadine Binart**, Inserm, Le Kremlin-Bicêtre, France  
"Mechanisms for prolactin regulation of reproduction"

10:00 **Rosemary Brown**, University of Otago, New Zealand  
"Prolactin actions in the brain"

10:30 **Agnes Martin**, Inserm, Montpellier, France  
"Plasticity in the neuroendocrine regulation of prolactin secretion during lactation"

11:00-13:00 **Poster Session 1**

13:00-13:30 **Lunch**

13:30-15:30 *Symposium 3: **Hypothalamic networks controlling puberty onset***

*Chairs: \* Allan Herbison, Dunedin, New Zealand  
\* Vincent Prevot, Lille, France*

13:30 **Jane Robinsons**, University of Glasgow, Scotland, UK  
"Neural effects of blocking puberty with a long term GnRH agonist"

14:00 **Ariane Sharif**, Inserm, University of Lille, France  
"Astrogenesis in the postnatal hypothalamus: a new mechanism involved in female sexual maturation"

14:30 **Kevin O'Byrne**, King's College London, UK  
"Pubertal timing: is the hypothalamus controlled by the amygdala"

- 15:00 **Valerie Simonneaux**, CNRS, University of Strasbourg,  
France "Seasonal control of pubertal development"
- 15:30-16:00 **Coffee Break –**
- 16:00-18:00 **Early Stage Researchers Symposium**  
Chairs: \* *Matei Bolborea, University of Warwick, UK*  
\* *Cristina Saenz-de-Miera, Strasbourg, France*
- 16:00 **Alison Douglas Lecture**  
**Gareth Leng**, University of Edinburgh, UK
- 16:35 **“Speed Networking” event**  
Short debates chaired by an ESR of the organizing committee at each table.  
Rotation between tables every 10/15 minutes

Table 1- EDITORS:

Dr. Tim Geach, Nature Endocrinology Review  
Pr. Julian Mercer, Journal of Neuroendocrinology

Table 2 – PRIVATE SECTOR:

Dr. Jean A. Boutin, SERVIER  
Dr. Elena Velarde, Universidad Europea de Madrid

Tables 3 and 4 – ESTABLISHED RESEARCHERS:

Dr. Nelly Pitteloud, Lausanne, Switzerland  
Dr. Patrice Mollard, Montpellier, France  
Dr. Paula Brunton, Edinburgh, UK  
Dr. Neil Evans, Glasgow, UK

Tables 5 and 6 – JUNIOR RESEARCHERS:

Dr. Hugues Dardente, Tours, France  
Dr. Karolina Skibicka, Stockholm, Sueden  
Dr. Gabi Wagner, Tromsø, Norway  
Dr Alexander Tups, Otago, New Zealand

- 18:00-19:00 **Jacques Benoit Lecture (SNE)**  
Chair: \* *Vincent Prevot, Lille, France*

**Marian Joels**, UMC Utrecht, The Netherlands  
"Is early life stress always bad news?"

- 19:45 **Gala Diner**

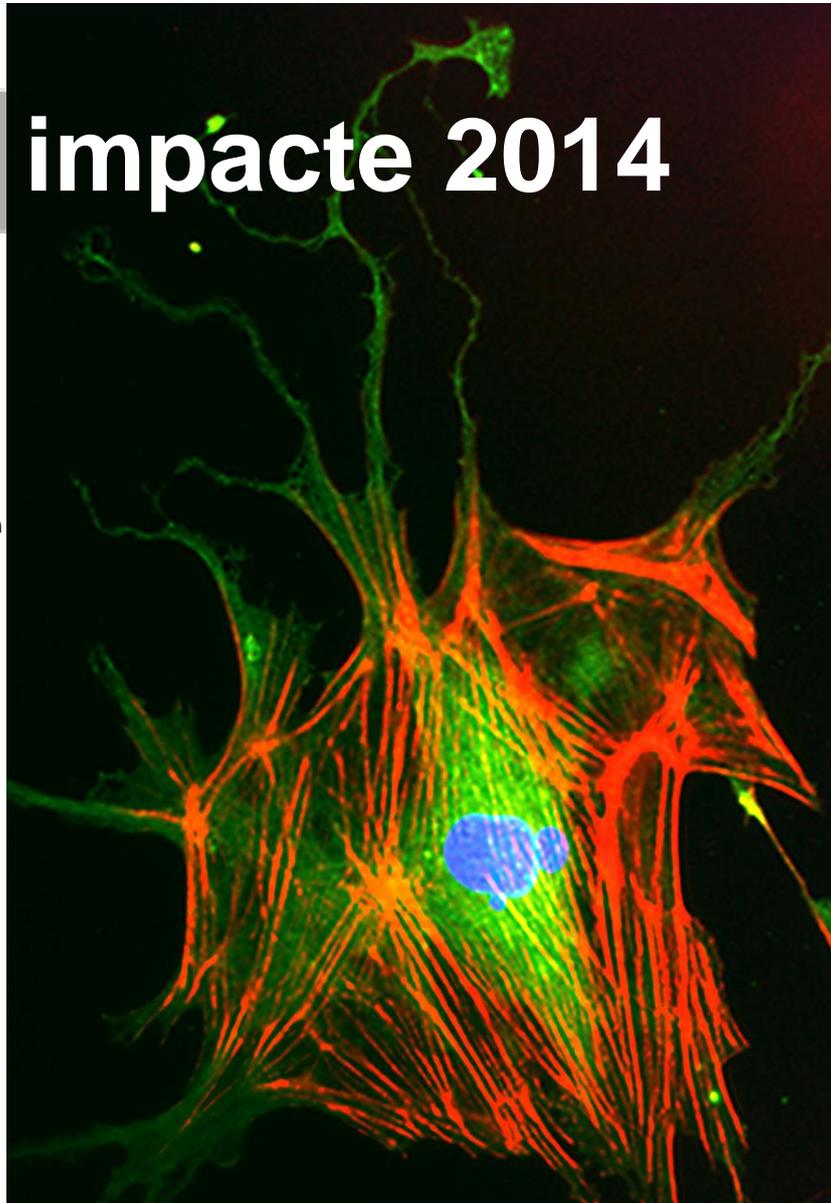
**FRIDAY (September 25<sup>th</sup> 2015)**

- 9:00-11:00 **Symposium 4: Early life origins of obesity: programming of hypothalamic development and function**  
Chairs: \* *Laura Dearden, Cambridge, UK*  
\* *Susan E Ozanne, Cambridge, UK*

- 9:00 **Nina Balthasar**, University of Bristol, UK  
"Maternal over-nutrition programs hypothalamic glucose sensing mechanisms"
- 9:30 **Sophie Steculorum**, Max Planck Institute, Cologne, Germany  
"Insulin signaling in hypothalamic development"
- 10:00 **Patricia Parnet**, INRA, University of Nantes, France  
"Effects of post-natal catch-up growth on feeding pathways"
- 10:30 **Barry Levin**, Rutgers New Jersey Medical School, USA  
"Early life programming of hypothalamic development"
- 11:00-13:00** *Poster Session 2*
- 13:00-13:30** **Lunch**
- 13:30-15:30** **SNE & BSN Young Investigator Award Symposium**  
*Chairs: \* Giles Yeo, Cambridge, UK*  
*\* Valerie Simonneaux, Strasbourg, France*
- 4 to 6 speakers to be nominated*
- 15:30** **Conclusion**

# La SNE impacte 2014

Un résumé des découvertes majeures de la Neuroendocrinologie française en 2014



<https://www.societe-neuroendocrinologie.fr>

**Conseil Scientifique de la Société de Neuroendocrinologie**

*President:* **Vincent Prévot**, Inserm Lille

*President-elect:* **Valérie Simonneaux**, CNRS, Strasbourg

*Secretary:* **David Vaudry**, Inserm, Rouen

*Secretary-elect:* **Marie-Pierre Moisan**, INRA, Bordeaux

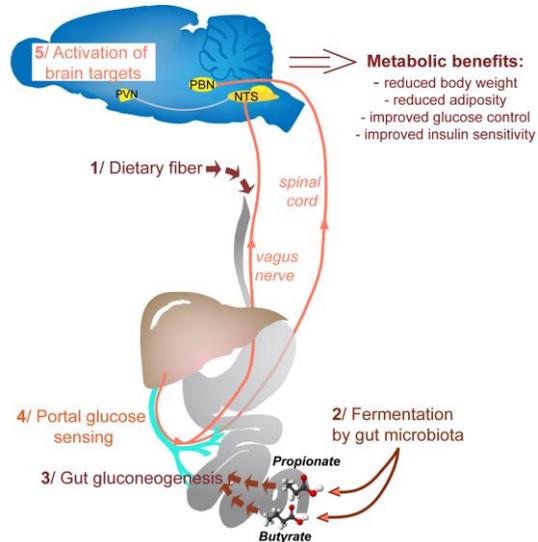
*Treasurer:* **Carole Rovère**, CNRS, Sofia Antipolis

*Members:*

- **Youssef Anouar**, Inserm, Rouen
- **Julie Bakker**, GIGA Neurosciences, Liège
- **Alexandre Benani**, CNRS, Dijon
- **Xavier Bonnefont**, CNRS, Montpellier
- **Nicolas de Roux**, Inserm, Paris
- **Isabelle Franceschini-Laurent**, INRA, Tours
- **Stéphane Gasman**, CNRS, Strasbourg
- **Sakina Mhaouty-Kodja**, Inserm, Paris
- **Serge Luquet**, CNRS, Paris
- **Yves Tillet**, INRA, Nouzilly
- **Virginie Tolle**, Inserm, Paris
- **Claire-Marie Vacher**, Université de Paris Sud, Orsay

## Les fibres alimentaires exercent des effets bénéfiques sur le métabolisme via de multiples mécanismes

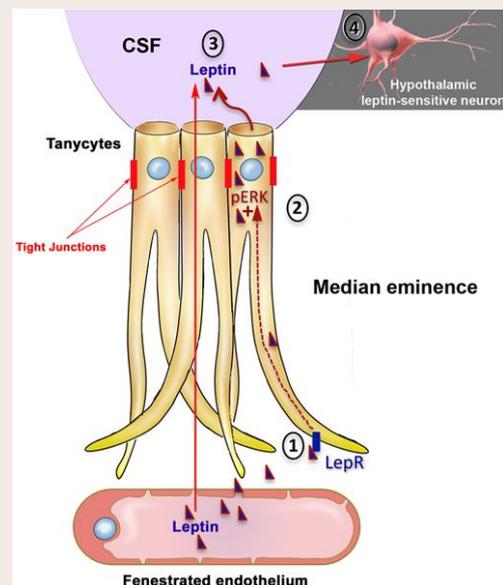
Les fibres alimentaires solubles que l'on trouve dans les fruits et légumes ont des effets anti-obésité et anti-diabète, mais les mécanismes sous-jacents étaient encore mal compris. Les fibres alimentaires solubles ne sont pas utilisables par les enzymes de mammifères et peuvent atteindre l'intestin distal pour être fermentées en acides gras à chaîne courte (AGCC) par le microbiote intestinal. En parallèle, des données récentes indiquent que la néoglucogénèse intestinale (NGI) a des effets bénéfiques sur l'homéostasie énergétique. Nous montrons dans cet article que les AGCC propionate et butyrate, qui sont générés par la fermentation des fibres solubles par le microbiote intestinal, activent la NGI par des mécanismes complémentaires. Le butyrate active l'expression des gènes de la NG par un mécanisme AMPc-dépendant tandis que le propionate, lui-même un substrat de la NGI, active l'expression des gènes de la NGI par l'intermédiaire d'un circuit neuronal intestin-cerveau impliquant le récepteur des acides gras FFAR3. Les avantages métaboliques sur le poids corporel et le contrôle glycémique induits par les AGCC ou les fibres alimentaires chez la souris normale sont absents chez les souris déficientes pour la NGI, en dépit de modifications similaires de la composition du microbiote intestinal. Ainsi, la régulation de la NGI peut expliquer les avantages métaboliques associés aux AGCC et aux fibres solubles.



**Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits.** De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, Bäckhed F, Mithieux G. (2014) *Cell* 156(1-2):84-96.

## Les tanocytes: la voie d'entrée de la leptine dans l'hypothalamus

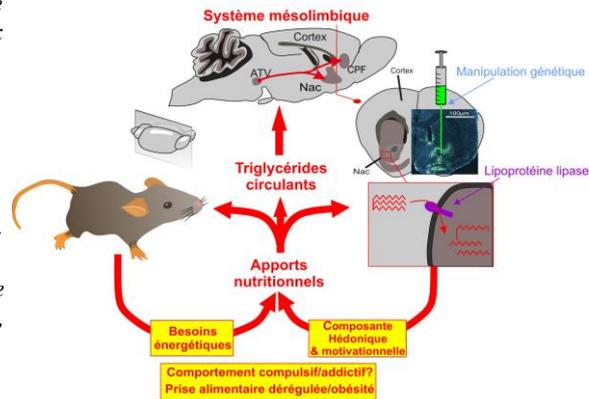
Cet article montre que les tanocytes, un type de cellules gliales spécialisées de l'hypothalamus dont les corps cellulaires bordent le plancher du troisième ventricule, sont impliqués dans le transport d'hormones métaboliques telles que la leptine de la circulation sanguine vers le cerveau et jouent ainsi un rôle clé dans le contrôle central de l'homéostasie énergétique. Ce transport tanocytaire de la leptine qui requiert l'activation de la voie de signalisation ERK par son récepteur pourrait jouer un rôle important dans la physiopathologie de la résistance à la leptine et pourrait constituer une nouvelle cible thérapeutique pour traiter l'obésité.



**Hypothalamic tanocytes are an ERK-gated conduit for leptin into the brain.** Balland E, Dam J, Langlet F, Caron E, Steculorum S, Messina A, Rasika S, Falluel-Morel A, Anouar Y, Dehouck B, Trinquet E, Jockers R, Bouret SG, Prevot V (2014) *Cell Metab* 19:293-301.

## Les triglycérides alimentaires régulent le circuit de la récompense

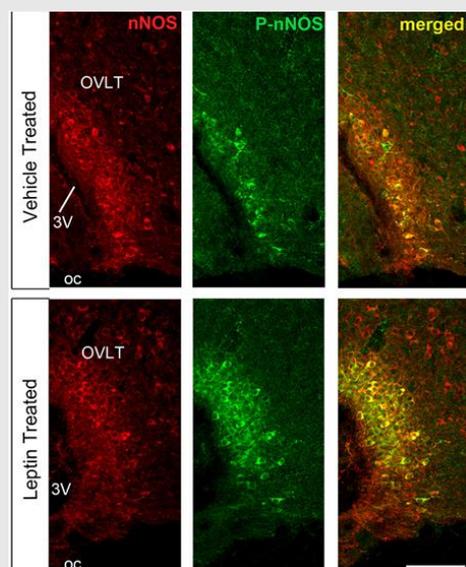
Au-delà d'une régulation homéostatique, le comportement alimentaire est modulé par des facteurs sensoriels comme le goût et l'odeur de la nourriture, ainsi que par des facteurs émotionnels, qui vont réguler l'aspect hédonique et motivationnel de la prise alimentaire. Cet aspect de la prise alimentaire est lié à la libération de dopamine au niveau du système de la récompense, qui est stimulée par les nourritures riches en calories ainsi que par différents objets de désir. De plus l'obésité et l'hypertriglycéridémie sont associées à des défauts dans la voie de signalisation de la dopamine suggérant que les triglycérides (TG) pourraient directement agir sur le système dit «de la récompense». Notre étude montre que la perfusion centrale de TG abolit la préférence pour des nourritures riches, diminue la composante motivationnelle associée à la recherche d'une récompense ainsi que l'activité locomotrice spontanée et en réponse à un psychostimulant. Nous montrons de plus que la détection des TG au niveau du striatum est dépendante du gène codant pour la lipoprotéine lipase (LPL). Enfin lors d'une exposition chronique aux TG, due à une perfusion intra carotidienne de longue durée ou chez l'animal rendu obèse par un régime gras, nous montrons que les TG agissent toujours au niveau central pour diminuer l'activité locomotrice spontanée et en réponse à un psychostimulant, mais n'ont plus d'action sur le tropisme alimentaire suggérant qu'une adaptation centrale similaire à celle observée lors de la consommation de drogue d'abus s'est mise en place. Ces résultats indiquent pour la première fois que les TG d'origine nutritionnelle pourraient agir, comme des drogues dures, sur le système mésocortico- limbique pour contrôler la composante motivationnelle et hédonique de la prise alimentaire.



**Dietary triglycerides act on mesolimbic structures to regulate the rewarding and motivational aspects of feeding.** Cansell C, Castel J, Denis R, Rouch C, Delbes A-C, Martinez, Mestivier D, Finan, Maldonado-Aviles JG, Rijnsburger M, Tschöp MH, DiLeone RJ, Eckel RH, la Fleur S, Magnan C, Hnasko TS, Luquet S (2014) *Mol Psychiatry* 19, 1095-1105.

## La leptine utilise les neurones à NO pour réguler la fonction de reproduction

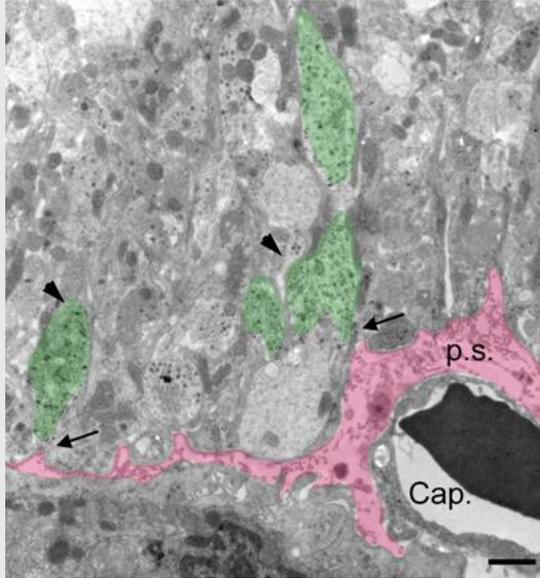
Les individus déficients en leptine, une hormone sécrétée par le tissu adipeux, n'ont pas de puberté et sont infertiles ; cependant, les mécanismes qui sous-tendent les effets de la leptine sur l'axe reproducteur sont inconnus. Cet article montre que la leptine agit sur les neurones synthétisant le monoxyde d'azote (NO) de la région préoptique de l'hypothalamus pour réguler les taux d'hormone lutéinisante (LH) circulants. Un modèle mathématique suggère que l'action de la leptine dans la région préoptique entraîne une sécrétion de NO en concentration suffisante pour induire la libération de gonadolibérine (GnRH), la neurohormone contrôlant la fertilité, puis celle de LH par l'hypophyse. Ces données démontrent que la leptine communique l'état des stocks énergétiques de l'individu aux neurones à GnRH via les neurones NOergiques de la région préoptique hypothalamique pour réguler la fertilité.



**Leptin-dependent neuronal NO signaling in the preoptic hypothalamus facilitates reproduction.**

Bellefontaine N, Chachlaki K, Parkash J, Vanacker C, Colledge W, d'Anglemont de Tassigny X, Garthwaite J, Bouret SG, Prevoit V (2014) *J Clin Invest* 124:2550-2559.

### Les cellules endothéliales cérébrales contrôlent la libération de la GnRH



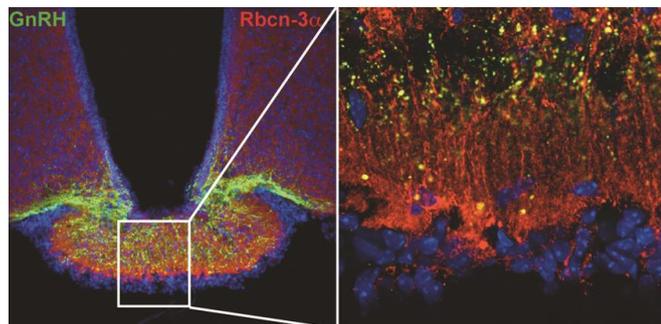
Chez l'embryon, les cellules endothéliales libèrent des facteurs chimiotropes tels que la sémaphorine 3A (*Sema3A*) qui régule la migration neuronale et le guidage axonal ; cependant, la possibilité pour les cellules endothéliales d'influer sur la fonction neuronale dans le cerveau adulte est inconnue. Cet article montre que les cellules endothéliales vasculaires libèrent la *Sema3A* pour promouvoir la croissance axonale de neurones hypothalamiques sécrétant la gonadolibérine (GnRH) vers les vaisseaux du système porte hypophysaire pour réguler la sécrétion du neuropeptide à des stades clés du cycle œstral, et notamment le jour du proestrus quand la GnRH induit l'ovulation. Les cellules endothéliales vasculaires apparaissent donc être des éléments doués de signalisation dynamique capables de transmettre des informations au cerveau pour contrôler des fonctions physiologiques vitales, telles que la survie de l'espèce.

**Brain Endothelial Cells Control Fertility through Ovarian-Steroid-Dependent Release of Semaphorin 3A.** Giacobini P, Parkash J, Campagne C, Messina A, Casoni F, Vanacker C, Langlet F, Hobo B, Cagnoni G, Gallet S, Hanchate NK, Mazur D, Tanaguchi M, Mazzone M, Verhaagen J, Ciofi P, Bouret SG, Tamagnone L, Prevot V (2014) *PLoS Biol* 12:e1001808.

### Dmxl2 code une protéine synaptique nécessaire au développement de l'axe gonadotrope

Cet article montre le lien entre le niveau d'expression de *DMXL2* dans le cerveau et le développement d'un déficit gonadotrope associé à une ataxie proprioceptive, une anomalie de l'homéostasie du glucose et un retard mental chez trois frères nés de parents consanguins. La délétion conditionnelle de *Dmxl2* dans le cerveau de souris *C57BL6* reproduit le déficit gonadotrope. L'analyse détaillée du phénotype montre une diminution des neurones GnRH dans l'OVLTA des souris adultes. La Rabconnectin-3a (*Rbcn-3a*), la protéine codée par *Dmxl2*, est localisée dans les vésicules de sécrétion claires et les vésicules larges à corps denses dans les neurones GnRH ainsi que dans les tanyocytes.

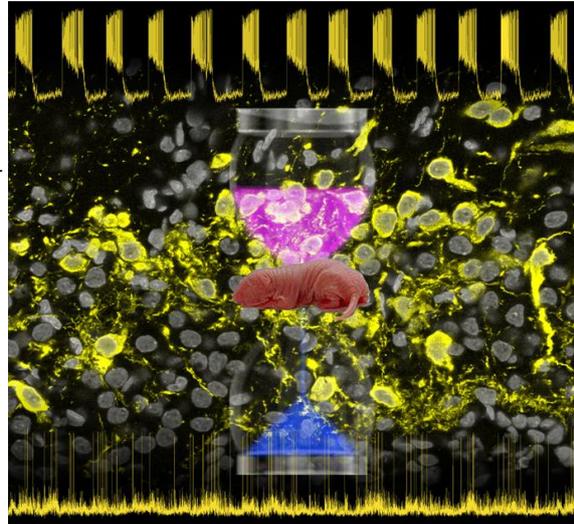
*Rabconnectin-3a* est également impliquée dans la sécrétion de l'insuline. Globalement, ce travail décrit un nouveau mécanisme de déficit gonadotrope dû à une perte de neurones GnRH chez la souris adulte. Il révèle que le niveau de l'expression de *Dmxl2* contrôle le neurodéveloppement de la commande hypothalamo-hypophysaire de l'axe gonadotrope et la survie des neurones GnRH. Ces résultats ouvrent de nouvelles possibilités pour comprendre les maladies de la puberté et la maturation post-natale du réseau GnRH.



**Haploinsufficiency of Dmxl2, encoding a synaptic protein, causes infertility associated with a loss of GnRH neurons in mouse.** Tata B, Huijbregts L, Jacquier S, Csaba Z, Genin E, Meyer V, Leka S, Dupont J, Charles P, Chevenne D, Carel JC, Léger J, de Roux N. (2014) *PLoS Biol*. 12:e1001952.

### La testostérone néonatale inhibe un « pace-maker » hypothalamique

*Le cerveau sécrète ses hormones dans le sang selon un rythme pulsatile dont l'origine est inconnue. Les auteurs montrent, concernant la libération de la neurohormone ocytocine, qui déclenche les contractions utérines et les montées de lait, que le rythme dépend d'un réseau neuronal de type locomoteur. Ainsi, chaque libération d'hormone est comme un nouveau pas que l'on fait, ou comme un nouveau cycle respiratoire d'inspiration-expiration. Le réseau en question est paradoxalement présent dans les deux sexes à la naissance mais il dégénère dès la première semaine de vie chez le mâle, qui n'en aura pas besoin par la suite, lors du processus de différenciation sexuelle du cerveau dont le développement s'accorde à la présence du testicule.*

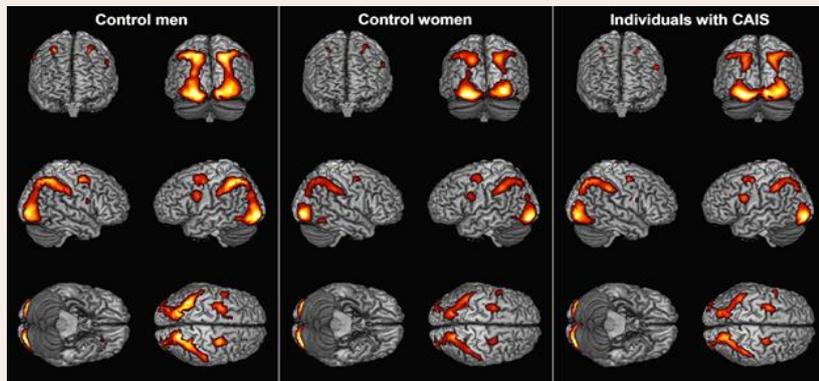


### Neonatal testosterone suppresses a neuroendocrine pulse generator required for reproduction.

Israel JM, Cabelguen JM, Le Masson G, Oliet SH, Ciofi P (2014) *Nat Commun* 5:3285.

### La sensibilité aux androgènes détermine le « genre » de l'activité cérébrale

*Les hormones sexuelles et les androgènes en particulier, ont été suggérés comme modulateurs clé dans la différenciation sexuelle du cerveau humain. Cependant, les effets potentiels des gènes portés par les chromosomes sexuels n'ont pas été bien étudiés chez l'homme. Les personnes présentant le syndrome d'insensibilité aux androgènes (CAIS), qui ont un caryotype 46, XY, mais un phénotype féminin du à une mutation dans le gène encodant le récepteur aux androgènes, nous permettent d'étudier les effets spécifiques des hormones gonadiques par rapport aux chromosomes sexuels sur les différences sexuelles neuronales. Nous avons donc comparé des hommes (46, XY, n = 30) et des femmes (46, XX ; n = 29) contrôles avec les individus CAIS (46,XY ; n = 21) sur une tâche de rotation mentale en utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. Des différences sexuelles signalées précédemment dans l'activation cérébrale lors d'une tâche de la rotation mentale ont été répliquées avec les hommes montrant plus d'activation dans le lobe pariétal inférieur que les femmes. Par contre, les individus CAIS montraient une activation typiquement féminine, suggérant une féminisation du cerveau. En conclusion, cette première étude d'imagerie cérébrale chez les individus CAIS suggère que la différence sexuelle dans l'activité cérébrale lors d'une tâche de rotation mentale reflète plutôt l'exposition aux hormones gonadiques que le sexe génétique.*

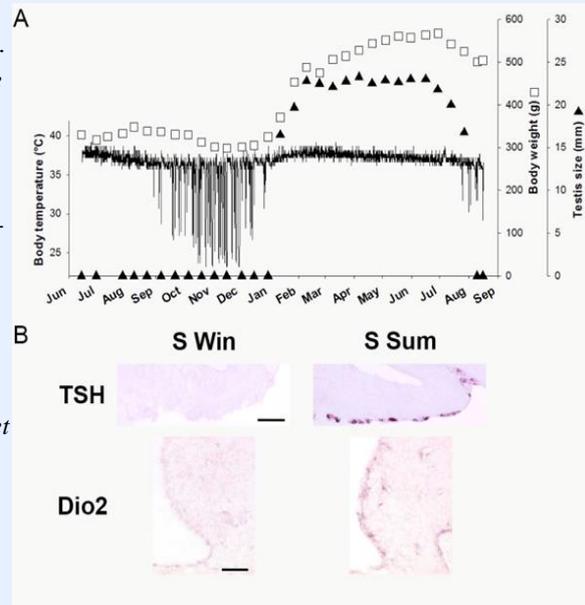


### Neural activation during mental rotation in complete androgen insensitivity syndrome: the influence of sex hormones and sex chromosomes.

Van Hemmen J, Veltman DJ, Hoekzema E, Cohen-Kettenis PT, Dessens AB, Bakker J. (2014) *Cerebral Cortex* Dec 1. pii: bhu280.

### L'horloge circannuelle régule la reproduction saisonnière via la TSH

De nombreuses espèces saisonnières possèdent une horloge endogène circannuelle qui permet d'anticiper les modifications saisonnières de leur physiologie. Ce phénomène adaptatif est particulièrement important chez les animaux qui vivent en terrier ou hibernent pendant de longues périodes. La localisation de cette horloge et les mécanismes impliqués dans son fonctionnement endogène sont actuellement inconnus. Notre étude montre que l'horloge circannuelle agit au niveau de la pars tuberalis de l'hypophyse pour réguler la production de TSH qui, en aval, active les déiodinases des tancytes responsables de la production de T3. Ainsi, l'horloge circannuelle régule la production de T3 hypothalamique qui contrôle l'activité des neurones à RF-amides impliqués de la reproduction et le métabolisme.

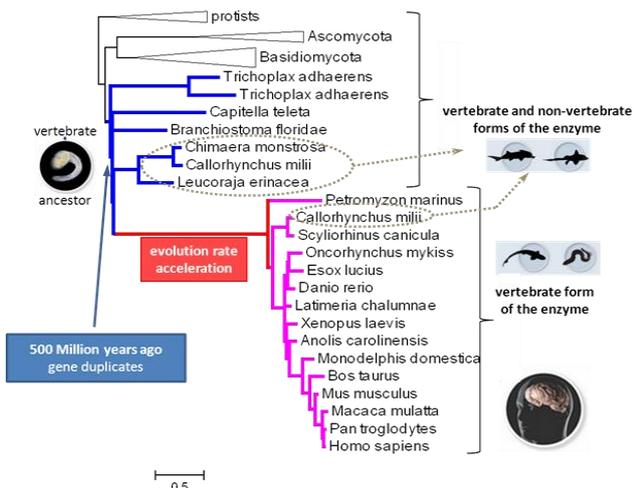


**A circannual clock drives expression of genes central for seasonal reproduction.** Sáenz de Miera C, Monecke S, Bartzen-Sprauer J, Laran-Chich MP, Pévet P, Hazlerigg DG, Simonneaux V (2014) *Curr Biol* 24:1500-1506.

### Apparition du temps dans le cerveau des vertébrés

L'enzyme arylalkylamine N-acétyltransférase (AANAT) catalyse l'acétylation de la sérotonine, avant dernière étape de la voie de synthèse de la mélatonine, l'hormone donneuse de temps. L'AANAT est absente chez les bactéries, les plantes et les invertébrés, où une forme apparentée se charge d'éliminer divers composés aminés.

Mais à quel moment de l'évolution des Vertébrés la synthèse de mélatonine est-elle apparue? Ce travail montre que l'AANAT est une innovation des vertébrés résultant de la duplication du gène identifié chez les prochordés (AANAT type non-vertébré) il y a ~500 millions d'années. Une accélération de l'évolution de l'une des formes (AANAT type vertébré) l'a amené à préférer la sérotonine aux polyamines tout en multipliant par 100 sa puissance catalytique. Cette nouvelle AANAT a pu contribuer à l'évolution des yeux et de la glande pinéale à partir d'un photodétecteur ancestral commun et a permis la mise en place du système donneur de temps des vertébrés.



**Drastic neofunctionalization associated with evolution of the timezyme AANAT 500 Mya.** Falcón J, Coon SL, Besseau L, Cazaméa-Catalan D, Fuentès M, Magnanou E, Paulin CH, Boeuf G, Sauzet S, Jørgensen EH, Mazan S, Wolf YI, Koonin EV, Steinbach PJ, Hyodo S, Klein D (2014) *Proc Natl Acad Sci USA* 111:314-319

## *Des équipes à l'honneur*

En 2014, Catherine LLORENS-CORTES, Directrice du laboratoire "Neuropeptides centraux et régulations hydrique et cardiovasculaire", Inserm U1050, a obtenu le prix Galien France 2014.



En 2014, Sébastien Bouret, Chargé de Recherche au CNRS, membre de l'équipe 'Développement et plasticité du cerveau post-natal' (Inserm U837) a reçu la médaille de bronze du CNRS.

